

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів
(назва кафедри)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Розробка складу гелю для лікування карієсу зубів»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 1
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
(шифр і назва спеціальності)

освітньо-професійної програми
Технології фармацевтичних препаратів
(назва освітньої програми)

Артем КИЧАТИЙ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник доцент ЗВО, к.фарм.н., доцент Олександр
МАНСЬКИЙ

(посада, науковий ступінь, вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Рецензент доцент ЗВО, к.фарм.н., доцент Ольга
КАЛЮЖНА

(посада, науковий ступінь, вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

АНОТАЦІЯ

В роботі розглянуто причини виникнення карієсу зубів та методи лікування; обрано склад та технологію стоматологічного гелю для лікування карієсу зубів на початковій стадії; за ДФУ визначено показники якості гелю.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 42 сторінки, 4 таблиці, 12 рисунків, 34 найменування літератури.

Ключові слова: карієс, ремінералізація, лікування, гель, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The work considers the causes of dental caries and treatment methods; the composition and technology of dental gel for the treatment of dental caries at the initial stage are selected; the quality indicators of the gel are determined by the DFU.

The work consists of a table of contents, introduction, three sections, conclusions. The total volume of the work is 42 pages, 4 tables, 12 figures, 34 references.

Keywords: caries, remineralization, treatment, gel, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1 Етіологія і патогенез карієсу зубів.....	7
1.2 Хімічна природа демінералізації та ремінералізації зубної емалі.....	10
1.3 Стоматологічні гелі як перспективна лікарська форма.....	12
1.4 Маркетингові дослідження.....	13
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	16
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
2.1 Обґрунтування вибору діючих речовин.....	17
2.2 Характеристика основних та допоміжних речовин.....	17
2.2.1 Характеристика основних речовин.....	17
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	20
2.3 Методи дослідження.....	23
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	24
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	26
3.1 Обґрунтування складу гелю.....	25
3.2 Розробка технології гелю.....	34
3.3 Дослідження фізико-хімічних параметрів стоматологічного гелю.....	38
3.3.1 Органолептичні властивості.....	38
3.3.2 Визначення рівня рН.....	38
3.3.3 Визначення динаміки висихання гелю під час зберігання.....	39
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	41
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	43
ДОДАТКИ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

МЛФ – м'яка лікарська форма

МЦ – метилцелюлоза

GMP (англ.) – Належна виробнича практика

ВСТУП

Актуальність роботи. На сьогодні спостерігається значна розповсюдженість карієсу зубів серед усіх вікових груп населення. І, хоча сучасна медицина приділяє значну увагу профілактиці гігієни ротової порожнини, ефективне лікування даного захворювання ускладнюється значною вартістю та наявністю зв'язку між ускладненнями карієсу та коморбідною соматичною патологією [6].

Основними причинами виникнення карієсу є порушення мінерального складу зубів та порушення біоценозу ротової порожнини. Відсутність лікування карієсу призводить до прогресуючого руйнування зуба, що часто супроводжується сильними болями, а лікування та заміна зруйнованих зубів ускладнюється високою вартістю оперативного лікування [4, 5].

Тому, одне з провідних місць у терапевтичній стоматології займає проблема профілактики та лікування початкового карієсу емалі, а ремінералізуючу терапію можна вважати пріоритетною стоматологічною процедурою порівняно з оперативним лікуванням та відновленням.

Таким чином, тема кваліфікаційної роботи, спрямована на розробку стоматологічного гелю для лікування карієсу зубів на початкових стадіях є актуальною.

Метою роботи є розробка складу і технології препарату для лікування карієсу зубів у формі гелю.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити **наступні завдання:**

- опрацювати літературні джерела з метою вивчення сучасних підходів до профілактики та лікування карієсу зубів;
- обрати раціональну лікарську форму;
- обґрунтувати склад та технологію стоматологічного гелю;
- провести контроль якості отриманого гелю.

Об'єкт дослідження: лікування та профілактика карієсу зубів на початкових стадіях.

Предмет дослідження: стоматологічний гель ремінералізуючої дії.

Методи дослідження: при виконанні роботи використовувались фізико-хімічні та технологічні методи, що забезпечують отримання відтворюваних та достовірних даних згідно ДФУ.

Апробація результатів дослідження і публікації: За темою кваліфікаційної роботи опубліковано тези у збірнику наукових матеріалів XXXII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (м. Харків, 15-17 квітня 2026 р.).

ГЛАВА 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіологія і патогенез карієсу зубів

Згідно з сучасною загальноприйнятою теорією етіології, карієс — це багатофакторний процес, який ініціюється специфічною мікрофлорою зубного нальоту, що ферментує протягом достатнього часу харчові вуглеводні компоненти нальоту з утворенням кислот в умовах низької карієсорезистентності людини [4]. Карієс розвивається повільно від початкової демінералізації до повного руйнування зуба [5]. Початковою і єдиною оборотною стадією каріозного процесу є карієс у стадії крейдової плями, що пов'язано із збереженням органічного матриксу на цій стадії, який служить ініціатором мінералізації емалі, впливаючи на величину, зростання та форму кристалів апатиту. При переході карієсу в стадію пігментованої плями білкова матриця змінюється за рахунок зниження рівня нерозчинного білка та каріозний процес стає незворотнім. У зв'язку з цим основним способом запобігання розвитку карієсу є терапія карієсу емалі в стадії білої плями, яка полягає у захисті емалі від прогресуючої демінералізації та відновлення оптимального мінерального складу [7-9].

Запуск механізму демінералізації емалі зубів відбувається під впливом суми карієсогенних факторів, таких як карієсовосприйнятливості поверхні зуба, наявність карієсогенних бактерій, створення ферментованих вуглеводами субстрату та час. Карієсприйнятливості зубної поверхні визначається властивостями анатомічної поверхні зуба, наявність ямок, борозенок, складок, заглиблень та тонка емаль є зонами, сприйнятливими до карієсу, де створюються сприятливі умови для довготривалої фіксації зубного нальоту [4, 5, 11-14].

Значна роль відводиться якості структури емалі, насиченості емалі зуба кальцієм, фосфатами та фторидами. Апатити, що утворилися в результаті впливу даних іонів, більш стійкі до дії кислот, та функціонального стану

пульпи, що контролює рух рідини мікропросторами у емалі живого зуба. Резистентність до карієсу визначається також гігієною порожнини рота, своєчасного видалення зубного нальоту, та раціону харчування [7]. Кількість вітамінів та мікроелементів впливає на загальний стан організму, особливо слини. Важливий вплив на карієсорезистентність емалі мають буферні властивості слини, нейтралізуючі кислоти та кількість імуноглобулінів. Мала кількість в'язкої слини сприяє прикріпленню бактерій на поверхню емалі та утворення зубного нальоту [4, 7].

До карієсогенних бактерій відносяться ацидогенні мікроорганізми, здатні ферментувати вуглеводи до кислот - *Lactobacillus*, *Actinomyces* та маловірулентні стрептококи *Streptococcus*.

Сучасні дослідження показують, що *Candida albicans* також здатна до колонізації та розчинення гідроксіапатиту [5, 4].

Бактерії, ферментуючи вуглеводи, при бродінні утворюють кислоти, які порушують рівень рН у кислому напрямку, що призводить до вимивання мінеральних компонентів з зубної емалі. Найбільш активне бродіння у нальоті викликають солодкі вуглеводні продукти, що містять моно-і дисахариди. Ступінь карієсогенності збільшується при частому їх вживанні протягом дня і тривалому зберіганні підвищеної концентрації цукрів у нальоті, при цьому *Streptococcus mutans* симбіотично взаємодіють із *Lactobacillus*, синтезуючи позаклітинні полісахариди (декстран та фруктан). Декстран сприяє утворенню зубних «бляшок», за допомогою яких відбувається прикріплення мікробних клітин до тканини зуба. Фруктан є субстратом для подальших процесів кислотоутворення навіть за відсутності надходження вуглеводів ззовні [4, 5].

До джерел кислот, які пов'язані з розвитком дефектів емалі, відноситься прийом ЛП, що містять сиропи, анальгетики, вітамін С, безалкогольні напої та фруктові соки, вплив кислот навколишнього середовища у робочих умовах.

Час і частота, з якою зуб піддається карієсогенному впливу кислот, прямо пропорційна частоті виникнення карієсу. Після кожного прийому їжі,

що містить цукор, мікроорганізми продукують кислоти, що руйнують емаль [4, 5, 7].

Отже, хімічна суть початкового карієсу визначається як дисбаланс постійно змінюють один одного процесів розчинення та репреципітації кристалів фосфату кальцію (апатити емалі) на межі середовищ – емалі та слини, визначається ступенем насиченості навколозубного середовища іонами кальцію, фосфатами та воднем (рН), а також хімічним складом апатитів емалі. Бактеріальна маса, осідаючи на поверхні емалі, перетворює вживання в їжу цукру за допомогою гліколізу в слабкі органічні кислоти: молочну, оцтову, пропіонову, мурашину тощо. На обмеженій ділянці поверхні або у складках емалі зуба в зубному нальоті рівень рН знижується до критичного рівня, який підтримується тривалий час або має інтермітуючий характер.

Мікроорганізми зубного нальоту міцно осідають на поверхні зуба та в результаті ферментативних процесів лізують захисну органічну оболонку зуба - пелікулу. Таким чином, кислоти входять у безпосередній контакт із мінеральними речовинами емалі.

Кислоти (іони H^+) по міжкристалічних просторах потрапляють у підповерхневий шар, що стикається з апатитами. Швидкість дифузії кислот із зубного нальоту менше, ніж швидкість їх утворення, тому вони акумулюються, і надмірне накопичення кислот сприяє розчиненню емалі. В результаті під зубною бляшкою утворюється зона розпушування емалі, якої утворюються вузькі лійкоподібні дефекти [60, 90]. Звільнені іони кальцію, фосфору та інших елементів виходять у ротову рідину. Зона демінералізація поширюється паралельно поверхні зуба, так як кисла середовище підтримується за рахунок кислотоутворення на ділянці поверхні емалі покритому зубним нальотом. При подальшому утворенні кислоти кислоти і в процесі демінералізації мікропростори в емалі поступово збільшуються. У них проникають органічні речовини та мікроорганізми, переносячи джерело кислотоутворення всередину емалі, при цьому демінералізація поширюється як паралельно поверхні зуба, так і всередину, утворюючи конусоподібне

вогнище ураження, мікропори в поверхневому шарі розширюються, емаль стоншується і проламується.

Таким чином, сучасна концепція боротьби з карієсом зубів розглядає карієс як інфекційне захворювання, пов'язане з харчуванням та залежить від низки місцевих умов – резистентності. Таке уявлення про природі карієсу дає можливість діагностувати карієс на доклінічних стадіях, розпочинати лікування неінвазивними заходами, а профілактику виводить на ентропійний та патогенетичний рівень [4, 5, 10].

1.2 Хімічна природа демінералізації та ремінералізації зубної емалі

Сучасна профілактика та лікування початкового карієсу емалі спрямовані на:

- контроль колонізації ротової порожнини, попередження або усунення умов для домінування ацидогенної мікрофлори за допомогою раціоналізації живлення та покращення гігієни порожнини рота, ізоляції мікрофлори в недоступних для очищення нішах від джерел живлення;
- хіміотерапевтичний контроль карієсогенної мікрофлори;
- підтримання мінерального балансу в зоні коливань рН для збереження клінічної цілісності твердих тканин зуба: підтримка захисних властивостей ротової рідини, внесення мінералів у навколорубне середовище.

Процес демінералізації є природним та оборотним. Усунути процес демінералізації дозволяє місцеве консервативне лікування, найбільш ефективним та фізіологічним методом лікування початкового карієсу визнано ремінералізуюча терапія, патогенетична дія якої спрямована на відновлення складу та структури мінерального вмісту емалі [15].

Ремінералізація емалі можлива завдяки двом властивостям емалі: проникності та здатності до відновлення або зміни свого складу в напрямі посилення резистентності [11-14, 15].

Слина є комплексною біологічною рідиною та виконує ряд функцій: оберігає слизову оболонку від висихання, утворення тріщин, дії подразників; нейтралізує негативну дію кислот і забезпечує ремінералізацію твердих тканин зуба за рахунок буферних властивостей; бактерицидну, завдяки наявності в слині лізоциму, лактоферину, лактопероксидази, муцину, цистатину. Протикаріозна дія слини обумовлена її ремінералізуючою здатністю. Фізико-хімічна сталість емалі повністю залежить від складу та хімічного стану навколишнього ротової рідини рота [16-18].

Крім якісних характеристик слини велику роль відіграє і кількісний її зміст, із зменшенням виділення слини зменшується кількість мінеральних компонентів і, як наслідок, різко порушується мінеральний баланс зубів у бік демінералізації.

Рівень рН слини людини знаходиться в інтервалі 6,2-7,4. Для процесів природної мінералізації та ремінералізації емалі оптимальними є нейтральні та лужні значення рН, тоді як у кислому середовищі при рівні рН 5,5 переважають процеси демінералізації. Ремінералізуюча терапія дозволяє моделювати буферні властивості, спеціальними препаратами насичуючи зубну емаль мінеральними компонентами.

Однак постійне зволоження ротової порожнини слиною викликає швидке вимивання місцевих ЛП, так препарати для зрошень швидко вимиваються ротовою рідиною, в результаті лікувальна концентрація активної речовини знижується.

Перспективним напрямом у розвитку сучасної терапії лікування початкового карієсу є створення ЛП, що забезпечують локальне та рівномірне вивільнення активних речовин з ЛФ, створюючи його необхідну терапевтичну концентрацію ЛЗ у вогнищі ураження. Наразі, цим вимогам відповідає така ЛФ, як гель [20].

Відповідно до сучасних підходів ремінералізуючої терапії, кальцій, фтор та фосфат є основними мінералізуючими компонентами, збільшуючи буферну ємність слини, проникають углиб кристалів і утворюють Найбільш кислотостійкі форми апатиту, відновлюючи емаль. Тому, як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) для введення в ремінералізуючі препарати підпадають водорозчинні сполуки кальцію, фтору та фосфатів, що є найбільш обґрунтованим з точки зору біологічної сумісності та біологічної доступності [15, 19, 20].

При виборі активних компонентів також враховуються: здатність фарбувати тканини порожнини рота, неприємний смак; кислотне розчинення реставраційних матеріалів; поєднання з іншими компонентами препарату та вартість.

Ефективність практичного застосування також залежить від оптимального співвідношення активних компонентів у мінералізуючих засобах. Сучасним вимогою ремінералізуючої терапії у лікуванні та профілактики карієсу зуба є перенасиченість фосфатів над кальцієм у співвідношенні 4:1 [15-20].

1.3 Стоматологічні гелі як перспективна лікарська форма

Як було вказано вище, сучасними вимогами до ремінералізуючих препаратів є забезпечення довготривалого контакту емалі з адекватною кількістю кальцію, фосфатів та фторидів, превалювання фосфатів над кальцієм у співвідношенні 4:1, зв'язок основної маси іонів кальцію з білками слини, що перешкоджає їх хімічній взаємодії з фосфатами, в умовах нейтральної або слаболужної реакції слини. Основні принципи ремінералізуючої терапії повинні бути узгоджені з такими аспектами соціально-економічного життя, як зручність застосування з мінімальними витратами часу, без використання складних та дорогих приладів та доступна вартість препарату.

Перспективним напрямком є розробка ЛФ у вигляді гелів, що містять у своєму складі основні мінералізуючі компоненти - кальцій, фтор, фосфат та відповідають основним принципам ремінералізуючої терапії.

Гелі являють собою структуровані пружні системи, які здатні зберігати форму без механічного впливу [20]. Їх легко наносити на зубну поверхню, при цьому вони добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт із обробленою поверхнею.

Характерні властивості гелю – одночасно твердого тіла та рідини – роблять його одним із найсучасніших засобів у стоматології. Як тверде тіло гель має здатність затримуватися на зубах, і як рідина гель ефективний при аплікаційному впливі та електрофорезі.

Гелі мають просту технологію та комфортні у застосуванні [20]. Гелеутворювачами є гідрофільні полімери як природного, так і синтетичного походження, які мають властивість утворювати водні внутрішні структури, що дозволяє включати до його складу хімічно несумісні речовини, оскільки водна оболонка перешкоджає хімічній реакції між ними [20, 24].

1.4 Маркетингові дослідження

Сучасний асортимент препаратів для лікування та профілактики розвитку карієсу представлений великою різноманітністю препаратів у різних формах випуску, із вмістом одного або кількох ремінералізуючих компонентів. Механізм дії місцевих рем-засобів полягає в доповненні навколорубного середовища ремінералізуючими іонами.

Ефективність ремінералізуючих засобів оцінюється видом не тільки діючих речовин, але й вибором раціональної ЛФ, яка забезпечує швидкість та повноту наступ фармакологічного ефекту.

В таблиці 1.1 наведено наявність МЛФ місцевої дії для проведення ремінералізуючої терапії [2, 3].

Таблиця 1.1

Асортимент МЛФ для лікування карієсу зубів

Препарат, лікарська форма	Виробник	Ціна, грн.
Крем для зубів GC Tooth Mousse для відновлення емалі Полуниця, 35 мл. ДР: Без фтору, з кальцієм.	GC Corporation, Японія	884,00
Зубна паста Biorepair®, 75 мл. ДР: Без фтору, з гідроксіапатитом. Повний склад: Aqua, Zinc Hydroxyapatite, Hydrated Silica, Sorbitol, Glycerin, Xylitol, Silica, Aroma, Cellulose Gum, Zinc PCA, Lactoferrin, Sodium Myristoyl Sarcosinate, Sodium Methyl Cocoyl Taurate, Tetrapotassium Pyrophosphate, Sodium Sum Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer, Benzyl Alcohol, Phenoxyethanol, Sodium Benzoate, Limonene.	Coswell S.p.A., Італія	279,30
Зубна паста Elmex Sensitive Professional Професійна для чутливих зубів, 75 мл. ДР: З кальцієм, фтором. Повний склад: Calcium Carbonate, Aqua, Sorbitol, Arginine, Sodium Lauryl Sulfate, Aroma, Sodium Monofluorophosphate, Zinc Phosphate, Cocamidopropyl Betaine, Cellulose Gum, Sodium Bicarbonate, Tetrasodium Pyrophosphate, Sodium Saccharin, Benzyl Alcohol, Xanthan Gum, Sucralose, Limonene.	Colgate-Palmolive, США	294,85

Продовження таблиці 1.1

<p>Зубна паста Elmex Caries Protection захист від карієсу, 75 мл. ДР: 3 фтором. Повний склад: Вода, олафлур-фторвмісна речовина, арома олії, сахарин, лімонен, сорбіт.</p>	<p>Colgate-Palmolive, США</p>	<p>216,60</p>
<p>Зубний гель Dr.Wild Emofluor Intensive Care Інтенсивний догляд, 75 мл. ДР: 3 фтором. Повний склад: Aqua, Glycerin, Propylene Glycol, PEG-40-Hydrogenated Castor Oil, Cellulose Gum, PEG 8, Phosphocolamine, Aroma, Stannous Fluoride (1000 ppm) = 0,1% F&oline Sodium Saccharin.</p>	<p>Dr. Wild & Co, Швейцарія</p>	<p>617,70</p>
<p>Гель для ротової порожнини Paro Swiss з амінофторидом для інтенсивної профілактики карієсу, 25 г. ДР: 3 фтором. Повний склад: Olaflurum et dectaflurum 13.31 мг. fluoridum 1mg, Natrii fluoridum 25.43mg corresp. fluoridum 11.5 mg, Saccharinum, Aromatica, Vanillinum, Color. E124, Excipiens ad Gelatum pro 1g. pH: 4.5-5 (трохи кислий)</p>	<p>Paro Swiss, Швейцарія</p>	<p>722,37</p>

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, на сьогодні на фармацевтичному ринку України відсутні універсальні ЛП для лікування і профілактики карієсу зубів з високою ремінералізуючою ефективністю і безпечним вмістом рівня фторид іонів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Розглянуто механізми появи карієсу зубів та сучасні підходи до профілактики і лікування карієсу на початковій стадії.
2. Показано, що перспективною лікарською формою, безпечною і ефективною, зручною у домашньому використанні, є гель.
3. За результатами проведених маркетингових досліджень встановлено, що на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські препарати, що містять у своєму складі основні мінералізуючі компоненти (кальцій, фтор та фосфат) у вільному стані та відповідають основним принципам ремінералізуючої терапії.
4. Впровадження стоматологічних препаратів комплексної ремінералізуючої дії дозволить розширити асортимент вітчизняних виробників.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування вибору діючих речовин

Відповідно до сучасних підходів ремінералізуючої терапії, кальцій, фтор та фосфат є основними мінералізуючими компонентами, що збільшують буферну ємність слини, проникають углиб кристалів і утворюють найбільш кислотостійкі форми апатиту, відновлюючи емаль [15, 19, 20]. Тому, як АФІ для введення в ремінералізуючі препарати підлягають водорозчинні сполуки кальцію, фтору та фосфатів, що є найбільш обґрунтованим з точки зору біологічної сумісності та біологічної доступності.

При виборі активних компонентів також враховуються: здатність фарбувати тканини порожнини рота, неприємний смак; кислотне розчинення реставраційних матеріалів; поєднання з іншими компонентами препарату та вартість.

Кальцій та фосфати розглядаються як «природна» основа для поповнення мінерального резерву емалі, при насиченні слини фосфатом та кальцієм підвищується її буферна ємність. Активність буферних систем залежить від можливості виділення іонізованого кальцію. Нерозчинні сполуки кальцію та фосфатів, такі як крейда, дикальцій-, трикальційфосфат тощо, не здатні виділяти іони у вільний стан тому не впливають на процеси ремінералізації та не підлягають включенню до ремінералізуючих стоматологічних місцевих препаратів.

2.2 Характеристика основних та допоміжних речовин

2.2.1 Характеристика основних речовин

Кальцій

У лікарських засобах місцевої дії найчастіше використовують наступні солі кальцію: кальцію хлорид, кальцію глюконат, кальцію лактат та кальцію гліцерофосфат. Найбільший вміст кальцію мг на 1 кг речовини має кальцію

хлорид (270 мг), кальцію гліцерофосфат (191 мг), кальцію лактат (130 мг) та кальцію глюконат (90 мг) [19, 20]. Використання гліцерофосфату кальцію позбавляє можливості моделювати співвідношення вмісту іонів кальцію та фосфатів для підвищення ремінералізуючого потенціалу ЛФ.

Кальцію хлорид [21-23]. Являє собою безбарвні кристали. Дуже гігроскопічний, на повітрі розпливається. Легко розчинний у воді, викликаючи при цьому сильне охолодження розчину; легко розчинний в 95% етанолі.

На рисунку 2.1 наведено хімічну формулу кальцію хлориду.

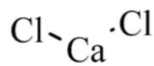


Рисунок 2.1. Хімічна формула кальцію хлориду.

Брутто-формула: CaCl_2

Молярна маса: 110,983 г/моль.

Фосфат

Перенасиченість слини гідроксіапатитом створюється за рахунок високої концентрації неорганічного фосфору, надлишок якого в нейтральному середовищі перешкоджає виходу іонів кальцію та фосфатів емалі, сприяючи збереженню природного складу твердих тканин зуба.

Неорганічний фосфор у вигляді фосфат іонів бере активну участь в обміні слина-емаль, включаючись в апатит.

Найчастіше у стоматологічній практиці застосовують кальцію гліцерофосфат, калію фосфат, калію монофосфат та інші солі фосфорної кислоти (гідро- та дегідрофосфати калію, натрію). Однак, у з'єднаннях, що одночасно містять кальцій і фосфат, відсутня можливість коригування змісту кожного іона окремо, що не дозволяє досягти високого ремінералізуючого ефекту.

Калію фосфат двозаміщений [20, 30, 31]. Являє собою кристалічний порошок або кристали білого кольору; добре розчинний у воді, сильно гігроскопічний.

На рисунку 2.2 наведено хімічну формулу калію фосфату двозаміщеного.

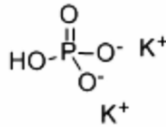


Рисунок 2.2. Хімічна формула калію фосфату двозаміщеного.

Брутто-формула: $C_6H_7KO_2$

Молярна маса: 174,18 г/моль.

Фтор [19]

Фториди найчастіше додають у засоби оральної гігієни, вони виступають у ролі активатора та регулятора проникності емалі зуба, що пов'язано з вираженим карієспрофілактичним ефектом та потенційним впливом фторидів на карієсогенну активність зубного нальоту.

Фториди впливають на біохімічні процеси карієсогенних бактерій. При зниженні рН позаклітинного середовища фторид проникає в мікробну клітину і знижує активність її життєво важливих ферментів, таким чином, протимікробні ефекти фториду нарастають із збільшенням концентрації та зниженням рН навкол зубного середовища. Фторид знижує рівень синтезу клітинної АТФ, що призводить до блокади транспорту цукру в мікробну клітину, викликаючи голодування мікробної клітини. Порушує АТФ-залежний транспорт іонів водню з бактеріальної клітини, знижуючи активність її клітинних ферментів у кислому середовищі, порушує транспорт у клітину амінокислот. Фторид контролює синтез ліптейхоєвої кислоти клітинами *Streptococcus mutans*, знижуючи активність мікробного синтезу

внутрішньоклітинних вуглеводів та позаклітинних полісахаридів глюкану та фруктану, зменшує виживання мікроорганізмів, порушує механізми адгезії та приросту зубної бляшки, знижує синтез пептидогліканів, що призводить до цитолізу мікробної клітини, знижує темпи приросту біомаси нальоту.

Висока вартість профілактичних стоматологічних ЛФ перешкоджає їх широкому використанню, тому важливим критерієм при виборі активних речовин є не тільки висока ефективність, але і їхня доступна вартість.

З метою профілактики карієсу частіше застосовують фторид натрію, натрію монофторфосфат, олова фторид, амінофторид та титану фторид, найбільшою популярністю та ефективністю серед них мають натрію фторид, натрію монофторфосфат та амінофторид.

Натрію фторид. Являє собою безбарвні кристали або білий, або майже білий кристалічний порошок, розчинний або помірно розчинний у воді, практично нерозчинний у спирті 96%.

На рисунку 2.3 наведено хімічну формулу натрію фториду.

F–Na

Рисунок 2.3. Хімічна формула натрію фториду.

Брутто-формула: NaF

Молярна маса: 41,99 г/моль.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Натрій-КМЦ

Білий або злегка жовтуватий порошок або волокнистий продукт, розчиняється з утворенням прозорих високов'язких та клейких розчинів у холодній та гарячій воді при 70°C, за вищої температури розкладається [1].

На рисунку 2.4 наведено хімічну формулу карбоксиметилцелюлози.

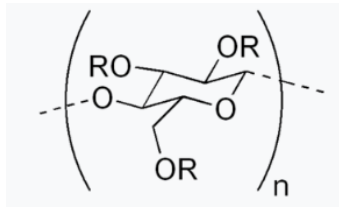


Рисунок 2.4. Хімічна формула карбоксиметилцелюлози.

Молярна маса: 240,208 г/моль

Хімічна сполука Na-КМЦ є похідним карбоксиметилцелюлози.

На рисунку 2.5 наведено хімічну формулу Na-КМЦ:

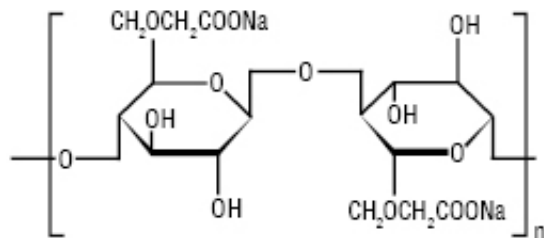


Рисунок 2.5. Хімічна формула Na-КМЦ.

Брутто формула Na-КМЦ: $[C_6H_7O_2(OH)_3-x(OCH_2COONa)_x]_n$

Молярна маса: 90000-700000 г/моль.

Використовується у складі як гелеутворювач.

Гліцерин

Являє собою прозору, безбарвну, сиропо подібну рідину. Гігроскопічний, змішується з водою і 96% спиртом у всіх відношеннях, дуже мало розчинний у ацетоні, практично нерозчинний у жирних оліях, має щільність 1,223-1,233 [29].

На рисунку 2.6 наведено хімічну формулу гліцерину.

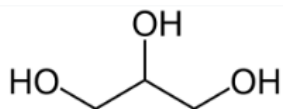


Рисунок 2.6. Хімічна формула гліцерину.

Брутто-формула: $C_3H_8O_3$

Молярна маса: 92,09 г/моль

Використовується у складі як пластифікатор.

Ксиліт

Являє собою білий кристалічний порошок з солодким смаком і відчуттям прохолоди мовою добре розчинний у воді [26].

На рисунку 2.7 наведено хімічну формулу ксиліту.

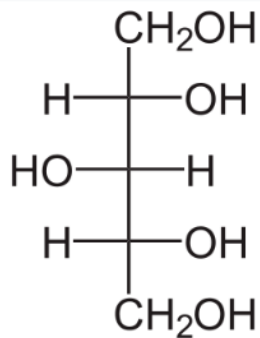


Рисунок 2.7. Хімічна формула ксиліту.

Брутто-формула: $C_5H_{12}O_5$

Молярна маса: 152,15 г/моль

Використовується у складі як коригент смаку [25].

Вода

Являє собою безбарвну прозору рідину [32].

На рисунку 2.8 наведено хімічну формулу води.

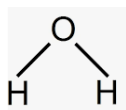


Рисунок 2.8. Хімічна формула води.

Брутто-формула: H_2O

Молярна маса: ≈ 18 г/моль

Вода очищена [21-23] використовується у складі як розчинник.

Олія ефірна м'ятна (ДСТУ 4152-2003. Олія ефірна м'ятна. Технічні умови).

Являє собою маслянисту рідину блідо-жовтого або зеленуватого кольору зі свіжим м'ятним ароматом.

Використовується у складі як віддушка [33].

2.3 Методи дослідження

При виконанні роботи використовували стандартні методи згідно ДФУ [21-23].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Обґрунтовано вибір діючих речовин: до складу стоматологічного гелю доцільним є введення водорозчинних сполук кальцію, фтору та фосфатів.
2. Розглянуто характеристики діючих та допоміжних речовин: фізико-хімічні властивості, наведено хімічну та брутто-формули.
3. При виконанні кваліфікаційної роботи використовували стандартні методи за ДФУ.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ

3.1 Обґрунтування складу гелю

При виборі складу ремінералізуючих ЛФ необхідно знати хімічний склад, фази ремінералізації емалі та основні вимоги до ремінералізуючого засобу, такі як: тривала ретенція на поверхні емалі; вміст іонів, здатних проникати вглиб кристала (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , F^-) і при цьому не утворюють модифікації апатитів, що сприяють розвитку дефектів емалі або порушують перебіг фізико-хімічних та обмінних процесів у тканинах зуба; вміст мінеральних речовин в іонізованому стані в концентраціях, що перевищують їх концентрації у гідратному шарі; співвідношення кальцію та фосфору 4:1, що забезпечує формування апатитоподібних структур; низька концентрація іонів фтору (0,1 мг/л) сприяє преципітації апатитів (висока концентрація визначає утворення нерозчинного фториду кальцію).

Висока концентрація солей кальцію та фосфору, що перевищує концентрацію їх у здоровій слині, дозволяє створити середовище, що має у багато разів більший ремінералізуючий потенціал, ніж нормальна слина людини.

Дотримання режиму лікування, що рекомендується, визначає ефективність терапії. Одним з факторів, що визначають прихильність пацієнтів до лікуванню є органолептичні показники: комбінація смакових відчуттів, запаху та консистенції. Найбільш поширеним методом зміни органолептичних властивостей є введення коригентів смаку та запаху.

Номенклатура коригентів смаку та запаху, дозволених для застосування в фармації, досить широка. Для корекції смаку традиційно використовуються цукру природного та синтетичного походження, за рівнем солодощі, щодо сахарози, інтенсивні підсолоджувачі та цукрозамінники [25].

Однак введення вуглеводів, що легко ферментуються (сахароза, мальтоза та ін.) суперечить основному терапевтичному ефекту ЛФ – лікуванню та профілактики карієсу емалі зуба.

Тому вибору до включення до ЛФ підлягали некарієсогенні підсолоджувачі, такі як маніт, сорбіт та ксиліт [25].

Застосування сорбіту у складі жувальних гумок та засобів гігієни порожнини рота профілактично менш ефективно, що пов'язано зі зниженням рН у нальоті рівня рН 5-5,7, що створює умови у розвиток карієсу. Маніт ферментується мікрофлорою порожнини рота в дуже невеликій кількості, тому використовується як підсолоджувач при виробництві зубних паст і обполіскувачів.

Найбільш дослідженим некарієсагенним підсолоджувачем є ксиліт - цукрозамінник природного походження [26]. Солодкість ксиліту в 2 рази перевищує насолоду цукру, він має приємний смак і створює «холодне» відчуття у роті. Протикаріозні властивості ксиліту визначені в експерименті на щурах, що знаходяться на крохмалній дієті, додаванні ксиліту спостерігалася ремінералізація емалі в зонах фісурного карієсу. Ксиліт не асимілюється більшістю видів мікроорганізмів і на відміну від цукрів, не включається до процесів гліколізу, не приймає участі у виробництві кислот, у зв'язку з цим не може бути поживним субстратом для бактерій зубного нальоту, порушуючи енергетичний обмін основного карієсогенного виду бактерій *Streptococcus mutans*.

У клінічних умов полоскання з 10% розчином ксиліту не викликає змін рН нальоту і стимулює його приріст. Застосування жувальної гумки з ксилітом протягом вагітності знижує ризик ранньої колонізації зубів дитини *Streptococcus mutans*.

Введення ксиліту в склад жувальних гумок, що призводить до селекції штамів стрептококів, не здатних до синтезу глюкану та фруктану, тобто. з обмеженим потенціалом для колонізації. Тому як коригент смаку в гелі використовували ксиліт.

До застосування у фармації дозволені синтетичні (етилванілін, анетол, бензальдегід, тимол та ін.) та натуральні ароматизатори у формі порошків, олій або настоек (апельсинове, анісове, рожеве масло, настойка шкірки апельсина червоного тощо) [25]. Натуральні ароматичні добавки більше безпечні та виявляють додаткову терапевтичну дію, тому вибір здійснювався серед натуральних ефірних олій. Традиційно місцеві стоматологічні ЛФ (пасти, гелі, ополіскувачі, краплі та ін.) мають м'ятний аромат, що досягається використанням ефірної олії м'яти перцевої. Ефірне масло м'яти перцевої надає легку місцевоанестезуючу та освіжаючу дію з допомогою високого змісту ментолу [33]. Олія м'яти має протизапальну, антибактеріальну та фунгіцидну дію, завдяки якому забезпечує сприятливий вплив на тканини пародонту та слизову оболонку порожнини рота при їх запаленні, а також знижує утворення зубних відкладень. Рожева ефірна олія, олія чайного дерева, ефірна олія шавлії здавна застосовуються в стоматологічній практиці для лікування пародонтозу, стоматитів та гінгівітів за рахунок протизапального та бактерицидної дії, що також сприяє звільненню зубів від бактеріальних інфекцій [4, 5]. Однак, відмінною особливістю ефірної олії м'яти є його освіжаючий післясмак. Комбінація терапевтичних ефектів та органолептичних показників (яскраво виражений освіжаючий смак і запах) робить ефірну олію м'яти гарною доповненням до складу ремінералізуючих препаратів, тому як віддушки в гелі для лікування карієсу вибрано ефірну олію м'яти перцевої.

Наступним кроком був вибір гелевої основи. Вона є активним носієм ДР [1, 20] і має відповідати загальним вимогам, що пред'являються до зовнішніх стоматологічних ЛФ: хімічна сумісність з ДР, швидке та повне вивільнення ЛЗ, низька токсичність на організм, збереження ДР та основних показників якості протягом усього терміну зберігання, вона не повинна змиватися слинною рідиною, повинна рівномірно розподілятися по слизовій, сприяти повному вивільненню ЛЗ і не викликати місцевоподразнюючої та алергійної дії.

Найбільш підходящими для виготовлення стоматологічних ЛФ є гідрофільні гелеутворювачі. Вони характеризуються високою мукоадгезивністю – здатністю утримуватися на слизовій оболонці та сприяють локалізації фармакологічного ефекту. Гідрофільні гелеутворювачі легко інкорпоруують у себе велику кількість ДР та сприяють їх повному та рівномірному вивільненню, дають можливість у необхідному діапазоні регулювати біофармацевтичні та структурномеханічні властивості стоматологічних гелів. До гідрофільних гелеутворювачів відносяться водні розчини таких полімерів як натрій - КМЦ, МЦ, гідроксиетилцелюлоза, карбопол, альгінат натрію. рН гелеутворення вищезазначених основ лежить у нейтральній ділянці, що комфортно для використання у ротовій порожнині. Оптимальну концентрацію цих розчинів визначають шляхом дослідження реологічних властивостей гелю [1, 20].

Важливою властивістю основ є здатність утворювати секрети слизових гомогенні суміші, що сприяє кращому контакту ЛЗ з ураженою ділянкою [20].

За аналізом літературних даних, найбільш часто у складі стоматологічних гелів використовуються водорозчинні похідні целюлози: МЦ, натрій - КМЦ та природний полісахарид - натрій альгінат, характеризуються біоінертністю, високою чистотою та доступністю, концентрації від 3 до 6% пластифіковані гліцерином у концентрації від 10 до 20%, що утворюють прозорі стійкі в широкому діапазоні рН гелі без смаку та запаху [28].

Водні розчини МЦ, натрій - КМЦ та альгінату натрію мають псевдопластичні властивості та виявляють низьку поверхневу активність та адгезійну здатність; їхня стабілізуюча дія обумовлена механічною міцністю. Висока здатність зв'язувати воду забезпечує структурований простір їх водних розчинів, що дозволяє включати в її речовини, нестійкі чи несумісні у водних розчинах. Також вони швидко розчиняються у воді, володіють гарними осмотичними властивостями, сприяють повноті вивільнення, швидко розріджуються, розчиняються, змішуються зі слиною та зумовлюють повну

віддачу ЛЗ, тобто забезпечують необхідний комплекс вимог, що висуваються до даної ЛФ. Не мають токсично – дратівливої дії та кумулятивного ефекту, відсутній канцерогенний вплив та фізіологічно інертні.

Введення пластифікатора забезпечує створення оптимальної пластичності та адгезивності, які необхідні при застосуванні гелю. Виходячи з аналізу літературних даних, оптимальною комбінацією є використання водних розчинів МЦ та натрій – КМЦ в комбінації з гліцерином. Гліцерин збільшує пластичність і плинність полімеру за рахунок дифузії в полімер, розсовуючи його макромолекули, оточує їх мономолекулярним шаром і екранує полімерні групи. Взаємодія між ланками різних макромолекул замінюється взаємодією їх з молекулами пластифікатора, внаслідок виникнення такого проміжного шару припиняється зіткнення між молекулами полімеру, і вони легше пересуваються щодо один одного. Введення гліцерину збільшує здатність основ поглинати рідину, що збільшує їх активність та тривалість осмотичної дії [27, 28].

В таблиці 3.1 наведено склади модельних складів.

Таблиця 3.1

Склади гідрофільних основ гелю

№ основи	Натрій КМЦ	МЦ	Натрію альгінат	Гліцерин	Вода очищена
1	3,0	-	-	10,0	до 100 мл
2	3,5	-	-	10,0	до 100 мл
3	4,0	-	-	10,0	до 100 мл
4	4,5	-	-	10,0	до 100 мл
5	5,0	-	-	10,0	до 100 мл
6	3,0	-	-	15,0	до 100 мл
7	3,5	-	-	15,0	до 100 мл
8	4,0	-	-	15,0	до 100 мл

Продовження таблиці 3.1

9	4,5	-	-	15,0	до 100 мл
10	5,0	-	-	15,0	до 100 мл
11	3,0	-	-	20,0	до 100 мл
12	3,5	-	-	20,0	до 100 мл
13	4,0	-	-	20,0	до 100 мл
14	4,5	-	-	20,0	до 100 мл
15	5,0	-	-	20,0	до 100 мл
16	-	3,0	-	10,0	до 100 мл
17	-	3,5	-	10,0	до 100 мл
18	-	4,0	-	10,0	до 100 мл
19	-	4,5	-	10,0	до 100 мл
20	-	5,0	-	10,0	до 100 мл
21	-	6,0	-	15,0	до 100 мл
22	-	3,0	-	15,0	до 100 мл
23	-	3,5	-	15,0	до 100 мл
24	-	4,0	-	15,0	до 100 мл
25	-	4,5	-	15,0	до 100 мл
26	-	5,0	-	20,0	до 100 мл
27	-	6,0	-	20,0	до 100 мл
28	-	3,0	-	20,0	до 100 мл
29	-	3,5	-	20,0	до 100 мл
30	-	4,0	-	20,0	до 100 мл
31	-	4,5	-	10,0	до 100 мл
32	-	5,0	-	10,0	до 100 мл
33	-	6,0	-	10,0	до 100 мл
34	-	-	3,0	10,0	до 100 мл
35	-	-	3,5	10,0	до 100 мл
36	-	-	4,0	15,0	до 100 мл

Продовження таблиці 3.1

37	-	-	4,5	15,0	до 100 мл
38	-	-	5,0	15,0	до 100 мл
39	-	-	6,0	15,0	до 100 мл
40	-	-	3,0	15,0	до 100 мл
41	-	-	3,5	20,0	до 100 мл
42	-	-	4,0	20,0	до 100 мл
43	-	-	4,5	20,0	до 100 мл
44	-	-	5,0	20,0	до 100 мл
45	-	-	6,0	20,0	до 100 мл

Склади, наведені в таблиці 3.1, аналізували за органо-лептичними показниками: однорідність, відсутність розшарування та комкування.

У ході експерименту виявлено, що при отриманні гелю на основі натрію-альгінату спостерігалось розшарування, комкування та кристалізація ЛЗ. Гелі на основі МЦ та натрій - КМЦ залишалися однорідними, мали хорошу консистенцію та зовнішній вигляд. Гелі з концентрацією гліцерину 20%, гелі на основі МЦ з концентрацією гліцерину 15%, гелі з концентрацією 3% МЦ та 3% натрій-КМЦ також мали рідку консистенцію та надмірну плинність.

Гелі на МЦ і натрій-КМЦ з концентрацією від 5 до 6% мали щільну структуру, що ускладнювало гомогенізацію гелю та сприяло комкуванню, оскільки внаслідок збільшення концентрації гелеутворювача підвищується міцність структури та збільшується в'язкість.

За попередніми органолептичними показниками відібрано 11 композицій гідрофільного характеру, поданих у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Склади відібраних гідрофільних основ гелю

№ основи	Натрій КМЦ	МЦ	Натрію альгінат	Гліцерин	Вода очищена
----------	------------	----	-----------------	----------	--------------

Продовження таблиці 3.2

1	3,0	-	-	10,0	до 100 мл
2	3,5	-	-	10,0	до 100 мл
3	4,0	-	-	10,0	до 100 мл
4	4,5	-	-	15,0	до 100 мл
5	5,0	-	-	15,0	до 100 мл
6	3,0	-	-	15,0	до 100 мл
7	3,5	-	-	20,0	до 100 мл
8	-	3,5	-	10,0	до 100 мл
9	-	4,0	-	10,0	до 100 мл
10	-	4,5	-	10,0	до 100 мл
11	-	4,5	-	15,0	до 100 мл

Склади, наведені в таблиці 3.2, перевіряли за такими параметрами: реологічні показники.

Вивчення реологічних властивостей проводили на ротаційному віскозіметрі «Rheotest 2.1» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами при температурі $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$, при якій моделюється здатність гелів до намазування.

Реограми плинності наведено на рисунку 3.1.

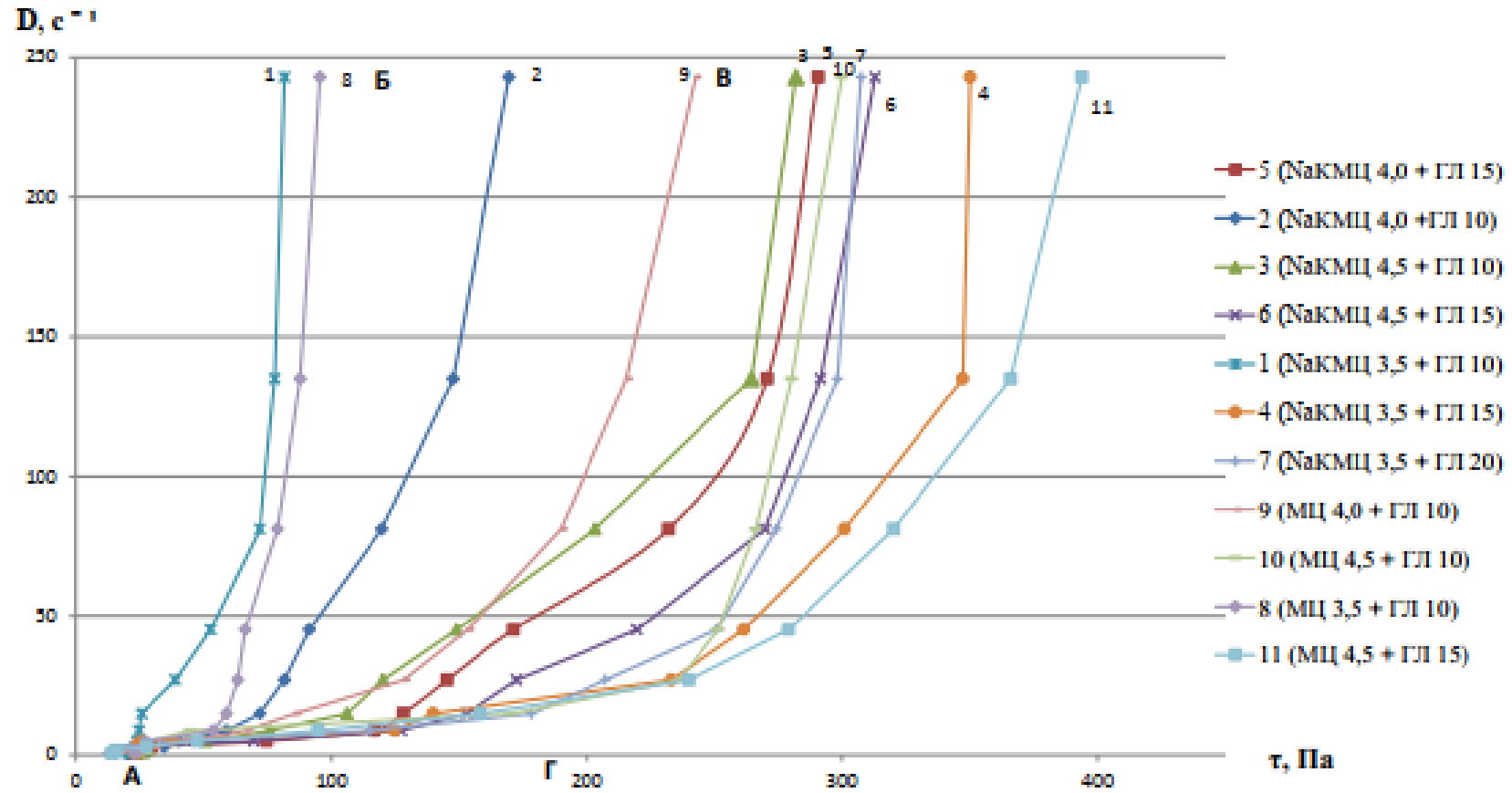


Рисунок 3.1. Реограми плинності гелей на гідрофільних основах.

Аналізуючи реограми, наведені на рисунку 3.1, було встановлено, що в реологічні оптимуми потрапляють склади основ №№ 2, 9.

Для вивчення тиксотропних властивостей будували криві кінетики деформації гелю в координатах швидкість зсуву від напруги зсуву в області зміни від малих до великих та від великих до малих, представлених на рисунку 3.2.

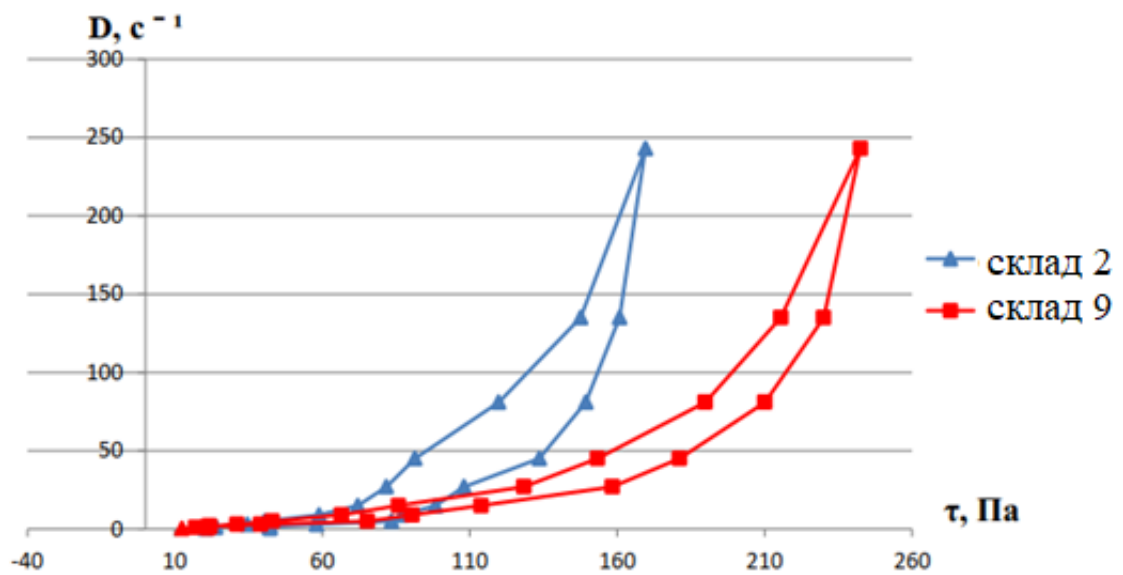


Рисунок 3.2. Реограми плинності отриманих гелів.

Результати проведених досліджень реологічних властивостей гелів для лікування карієсу емалі на композиційних складах № 2 та № 9, наведених на рисунку 3.2, свідчать про їх добру здатність до витиснення з туб та рівномірний розподіл при нанесенні на шкіру. Подальшу роботу проводили зі складом №2, що пов'язане з його кращими реологічними властивостями, що свідчить про більшу швидкість вивільнення ДР порівняно зі складом №9.

3.2 Розробка технології гелю

Технологічна схема виготовлення гелю відповідає традиційним підходам, але має особливості на технологічній операції «Виготовлення гелю». На цій стадії необхідно дотримуватися послідовності та швидкості

введення компонентів та контролювати швидкість перемішування, якість гомогенізації.

Технологічна схема отримання стоматологічного гелю наведена на рисунку 3.3.

Виробництво гелю на фармацевтичному підприємстві здійснюється відповідно до правил GMP.

Вода очищена подається з ділянки водопідготовки.

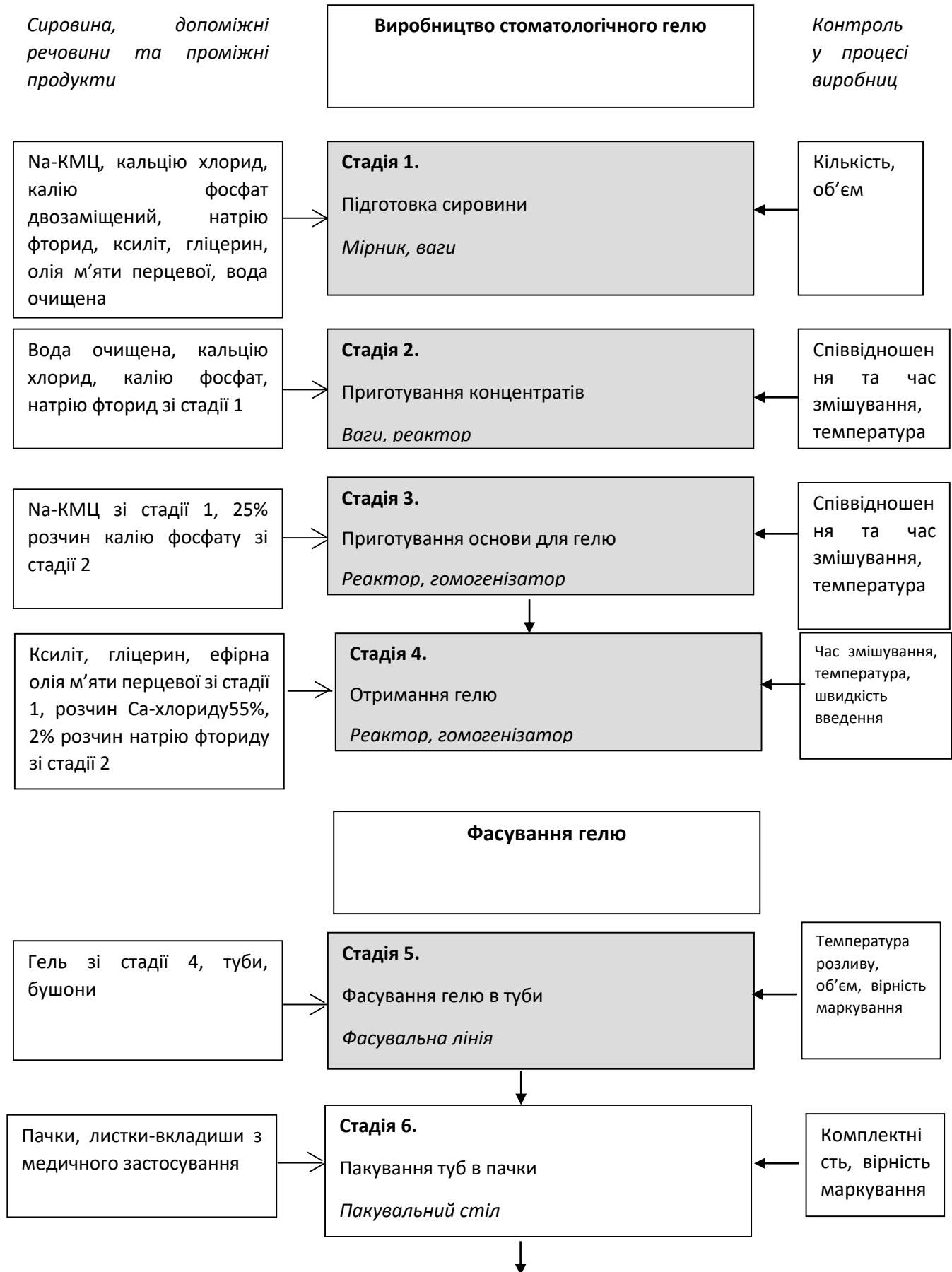
Підготовка сировини включають відважування активних фармацевтичних компонентів, коригентів смаку, гелеутворювача та пластифікатора. На товарні ваги ставлять таровану ємність, в яку з тари постачальника завантажують необхідну кількість гелеутворювача натрій-КМЦ. Відважені кількості концентрованих розчинів ЛЗ та коригенту за допомогою мірної тари дозують у проміжні ємності.

Відміряні кількості пластифікатора (гліцерину) також дозують у проміжні ємності з урахуванням густини.

Відміряні та відважені порції сировини перевозять візком або переносять вручну для завантаження у реактор – змішувач.

Одержання гелю. Розчинення гелеутворювача (натрій-КМЦ) у 25% розчині калію фосфату двозаміщеного проводять у реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі), з якорною мішалкою (частота обертів мішалки до 100 хв^{-1}) та обігрівом. У реактор-змішувач із проміжної ємності вносять відміряну кількість калію фосфату двозаміщеного розчину 25%.

Вміст реактора нагрівають до температури $50-60^\circ\text{C}$ та включають мішалку. Далі в реактор-змішувач частинами вносять з проміжної ємності відважену кількість натрій-КМЦ, перемішують вміст до утворення системи з однорідною гелеподібною консистенцією. Потім у реактор-змішувач з проміжних ємностей повільно зі швидкістю 2-3 мл/хв, при постійному перемішуванні з інтервалом 20 хвилин послідовно вносять відмірені кількості розчину кальцію хлориду 55%, ксиліту та натрію фториду розчину 2%. Перемішують до однорідності.



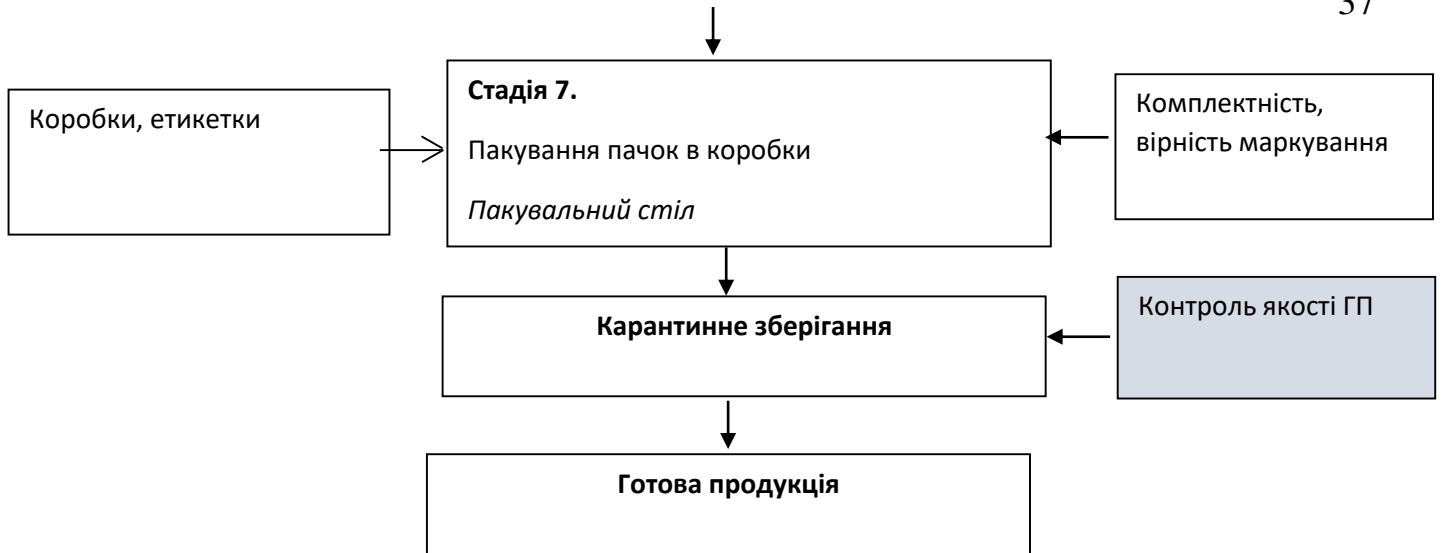


Рисунок.3.3. Технологічна схема отримання стоматологічного гелю.

До отриманого гелю додають з проміжної ємності при перемішуванні відмірену кількість гліцерину та ефірної олії м'яти перцевої. Вміст реактора-змішувача ретельно гомогенізують за допомогою якірної мішалки до утворення однорідної системи. Деаерацію отриманого гелю проводили шляхом відстоювання протягом 2 годин з періодичним перемішуванням.

Фасування гелю. Фасування гелю в алюмінієві туби проводять з використанням дозатору. Після заповнення туб гелем проводять завальцовку (розплющування та загин) кінця туби протилежного шийці подвійним загином. Під час фасування періодично контроль об'єму наповнених туб. Під час проведення операції проводиться візуальний контроль чистоти, якості та герметичності упаковки. Відбраковані туби та кришки утилізують. Наступним кроком проводять маркування – нанесення номеру партії та датою виробництва, термін придатності.

3.3 Дослідження фізико-хімічних параметрів стоматологічного гелю

3.3.1 Органолептичні властивості

За зовнішнім виглядом гель являє собою білу, з опалесценцією, однорідну в'язко-пластично-пружну масу, із запахом м'яти перцевої.

Однорідність визначалася візуально та свідчить про відсутність розшарування.

3.3.2 Визначення рівня рН

Визначення рівня рН проводили за стандартною методикою, наведеної в розділі 2.

Рівень рН стоматологічного гелю повинен бути в межах 6,8-8,5.

Результати визначення рівню рН гелю наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати визначення рівню рН стоматологічного гелю

№ випробування	Рівень рН
1	7,12
2	7,09
3	7, 10
4	7,13
5	7,15
6	7,11
7	7,10
8	7,12
9	7,09
10	7,11
Середнє значення	7,11

Як видно з даних, наведених в таблиці 3.3, середній рівень рН, на підставі 10 випробувань, склав 7,11 , що підпадає в допустимі межі.

3.3.3 Визначення динаміки висихання гелю під час зберігання

Одним із показників, що визначає стабільність гелів під час зберігання, є швидкість випаровування їх рідкої фази. Гідрофільні основи містять значну кількість води, залишаючись на повітрі або в нещільно закупореній тарі протягом декількох годин можуть втрачати пластичність і, як наслідок, підвищення показників їхньої в'язкості, граничної напруги зсуву. З метою визначення стійкості гелю до втрати вологи при зберіганні, а також з метою вибору оптимального первинного пакування проведено дослідження динаміки висихання гелю за стандартною методикою [21-23].

Результати випробувань наведено на рисунку 3.4.

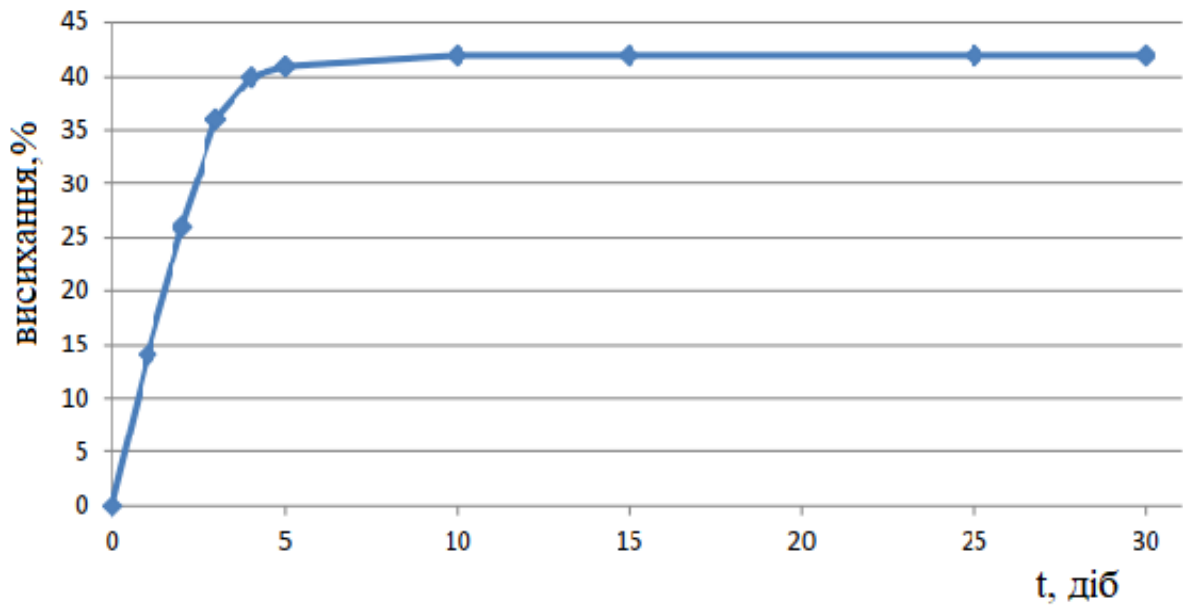


Рисунок 3.4. Динаміка висихання гелю стоматологічного.

Як видно з даних, наведених на рисунку 3.4, найбільша втрата вологи відбувається у перші п'ять днів – до 40%, що пов'язано зі зменшенням водної фази, що дозволяє виключити з можливого первинного пакування широкогорлі банки з кришкою, що нагвинчується. Як первинне пакування можна рекомендувати туби пластикові або алюмінієві з лаковим покриттям та пластмасовими бушонами, так як дане пакування мінімізує контакт з повітрям та як наслідок знижує втрату водної фази. Для експериментального дослідження стабільності в процесі зберігання обрані туби алюмінієві лаковим покриттям та з пластмасовими бушонами, як найбільш зручний варіант, який дозволяє завальцьовувати краї туби ручним способом, без використання додаткового устаткування.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Обґрунтовано склад стоматологічного гелю для лікування карієсу зубів на початковій стадії.
2. На підставі проведених реологічних досліджень встановлено, що гель для лікування карієсу емалі є структурованою пружно-в'язкопластичною системою і має тиксотропні властивості, що забезпечує хорошу змащування гелю і здатність видавлюватися з туб.
3. Обґрунтовано технологію виготовлення гелю для лікування карієсу зубів з урахуванням властивостей діючих та допоміжних речовин, що входять до складу гелю.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано вибір діючих та допоміжних речовин у гелі. Як активні компоненти було обрано кальцію хлорид, калію фосфат двозаміщений та натрію фторид.
2. Обрано основу для гелю, яка забезпечує високий рівень вивільнення активних компонентів.
3. Обґрунтовано технологію гелю.
4. Вивчено структурно-механічні властивості гелю для лікування карієсу зубів. Встановлено що гель є пружно-в'язко-пластичною системою і володіє тиксотропністю.
5. Встановлено, що оптимальним первинним пакуванням для стоматологічного гелю є металеві туби з лаковим покриттям та пластмасовими бушонами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
2. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 25.03.2026).
3. Зубна паста від карієсу. *Tabletki.ua*. URL: <https://tabletki.ua/uk/category/3509/kharkiv/filter/98=144;page=4/> (дата звернення: 10.04.2026).
4. Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія : підручник (ВНЗ I–III р. а.) / А. В. Борисенко та ін. Київ : Медицина, 2017. 664 с.
5. Терапевтична стоматологія : підруч. для стоматолог. ф-тів ВМНЗ IV р. а. / за ред. А. К. Ніколішина. Вінниця : Нова книга, 2012. 680 с.
6. Oral Health. *World Health Organization*. 2020. URL: https://www.who.int/health-topics/oral-health#tab=tab_1 (Date of access: 13.02.2026).
7. Профілактика стоматологічних захворювань : метод. рек. / за ред. Р. В. Казакової. Ужгород : Вид-во УжНУ «Говерла», 2014. 112 с.
8. Amaechi B. T. Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions. *Curr. Oral Health Rep.* 2015. Vol. 2. P. 95–101. DOI: 10.1007/s40496-015-0048-9.
9. Han S., Fan Y., Zhou Z. Promotion of enamel caries remineralization by an amelogenin-derived peptide in a rat model. *Arch. Oral Biol.* 2017. Vol. 73. P. 66–71. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.09.009.
10. Zamuraeva A. U., Ajtuov B. A., Aubakirova D. G. Innovative method of treatment of primary caries in children with InnoDent. *Preventive and Pediatric Dentistry.* 2016. Vol. 1. P. 47–51.
11. Factors perceived by health professionals to be barriers or facilitators to caries prevention in children: a systematic review / G. Lienhart et al. *BMC Oral Health.* 2023. Vol. 23, № 1. P. 767. DOI: 10.1186/s12903-023-03458-1.

12. Orthodontic treatment in adults: Challenges, outcomes, and factors affecting compliance and satisfaction / S. Pattanaik et al. *J. Orthod. Sci.* 2024. Vol. 13, № 14. DOI: 10.4103/jos.jos_186_23.
13. Evaluation of the Prevalence of White Spot Lesions During Fixed Orthodontic Treatment Among Patients Reporting for Correction of Malocclusion: A Prevalence Study / A. K. Jha et al. *Cureus.* 2023. Vol. 15, № 7. P. e42134. DOI: 10.7759/cureus.42134.
14. The effect of combined use of resin infiltration with different bioactive calcium phosphate-based approaches on enamel white spot lesions: An in vitro study / Q. Meng et al. *J. Dent.* 2024. Vol. 143. P. 104909. DOI: 10.1016/j.jdent.2024.104909.
15. Featherstone J. D. B. Remineralization of Caries Lesions: Theoretical Background and Practical Applications. *Caries Research.* 2008. Vol. 42, № 2. P. 91–97. DOI: 10.1159/000118632.
16. Особливості мінералізувальної функції ротової рідини у дітей із різним рівнем резистентності емалі / Н. Чухрай та ін. *Вісник стоматології.* 2023. № 121(4). С. 92–98. DOI: 10.35220/2078-8916-2022-46-4.16.
17. Dodds M. W. J., Hsieh S. C., Johnson D. A. The Role of Saliva in Maintaining Oral Health and as an Aid to Diagnosis. *Journal of Nature and Science of Dentistry.* 2014. Vol. 4, № 2. P. 4–12. DOI: 10.4103/0976-9668.136290.
18. Vashisht R., Singh S. Changes in salivary composition in children with dental caries. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* 2020. Vol. 13, № 6. P. 610–616. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1811.
19. Vikram K., Gurunathan D. Role of salivary minerals in remineralization of enamel: A pediatric perspective. *Journal of Pediatric Dentistry.* 2019. Vol. 7, № 1. P. 45–50. DOI: 10.4103/jpd.jpd_14_19.
20. Martínez-Mier E. A., Zandona A. F. The impact of salivary calcium and phosphate concentrations on dental health. *Community Dentistry and Oral Epidemiology.* 2013. Vol. 41, № 1. P. e1–e9. DOI: 10.1111/cdoe.12002.

21. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 631 с.
22. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
23. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
24. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
25. Aspinall S., Parker J., Khutoryanskiy V. Role of mucoadhesive polymers in retention of toothpaste in the oral cavity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021. Vol. 208. P. 112104. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112104.
26. Перцев І. М. Коригенти. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3688/korigenti> (дата звернення: 04.04.2026).
27. Рибачук В. Д. Ксиліт. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3750/ksilit> (дата звернення: 04.04.2026).
28. Rheological study of sodium carboxymethylcellulose: Effect of concentration and molecular weight / K. Chalah et al. *Materials Today: Proceedings*. 2022. Vol. 53, Pt. 1. P. 185–190.
29. Recent developments of carboxymethyl cellulose / M. S. Rahman et al. *Polymers*. 2021. Vol. 13, № 8. P. 1345. DOI: 10.3390/polym13081345.

30. Дмитрієвський Д. І., Ситник К. М. Гліцерин. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2997/glycerin> (дата звернення: 15.01.2026).
31. E340 – Фосфати калію. *proE.info: Професійно про E-добавки та продукти харчування*. URL: <https://proe.info/uk/additives/e340> (дата звернення: 12.04.2026).
32. E340(ii) – Орто-фосфат калію 2-заміщений. *proE.info: Професійно про E-добавки та продукти харчування*. URL: <https://proe.info/uk/additives/e340ii> (дата звернення: 12.04.2026).
33. Рибачук В. Д. Вода очищена. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1785/voda-ochishhena> (дата звернення: 12.04.2026).
34. М'яти перцевої олія. *Нормативно-директивні документи МОЗ України*. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1947> (дата звернення: 01.04.2026).

ДОДАТКИ