

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

БЕЗПАЛА ЮЛІА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 615.242:615.454.1:615.28:615.262

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО
ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЇ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі товарознавства Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
БАРАНОВА ІННА ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри товарознавства.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ,
Українська військово-медична академія,
начальник кафедри військової фармації;

доктор фармацевтичних наук, доцент
НЕМЯТИХ ОКСАНА ДМИТРІВНА,
ДЗ «Луганський державний медичний
університет»,
доцент кафедри технології ліків,
організації та економіки фармації

Захист дисертації відбудеться "___" _____ 2014 р. о ___⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий "___" _____ 2014 р

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор

О. І. Зайцев

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У сучасній стоматології запальні захворювання пародонта є складною й важливою проблемою, що має значну медико-соціальну значимість. Це обумовлено широким спектром їх розповсюдженості практично у всіх вікових групах населення, інтенсивністю ураження та суттєвим впливом на показник «якості життя» хворих. Питання ефективного лікування і профілактики запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота (СОПР) зберігає свою актуальність, незважаючи на сучасні досягнення терапевтичної стоматології, насамперед розробку та впровадження інноваційних методик лікування. Як свідчать дані аналітичних оглядів вітчизняного фармацевтичного ринку (ФР), більшість препаратів, які рекомендовані для терапевтичної стоматології, спрямовані на місцеве, короткочасне використання при закритій порожнині зуба, що не забезпечує тривалого терапевтичного ефекту. Враховуючи особливості етіопатогенезу запальних захворювань пародонта та СОПР, що описані в спеціальній літературі, можна говорити про перспективність застосування в організації лікувально-профілактичного процесу лікарських препаратів (ЛП) з комплексною та пролонгованою дією. Зазначені препарати забезпечують локальне і рівномірне вивільнення активних речовини з лікарської форми, створюючи їх високу терапевтичну концентрацію в місцях використання без значного підвищення рівня активної речовини в системній циркуляції. Саме тому розробка складу та технології нового комбінованого ЛП у вигляді гелю для місцевої терапії запальних захворювань пародонта з антимікробною, протизапальною, репаративною та ранозагоювальною дією є своєчасною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», номер державної реєстрації 0108U009174) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

Мета і задачі дослідження. Мета роботи – розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» для лікування запальних захворювань пародонта та СОПР.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані з питань класифікації, етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів лікування й профілактики запальних захворювань пародонта та СОПР;
- здійснити аналіз вітчизняної нормативно-правової бази, що регулює питання організації фармацевтичного забезпечення хворих на запальні захворювання пародонта та СОПР;

- провести аналіз асортименту та цін на стоматологічні препарати, які рекомендовані для місцевого застосування при лікуванні запальних захворювань пародонта та СОПР, що представлені на вітчизняному ФР;
- провести комплексні фармакотехнологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні, мікробіологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування раціонального складу гелю;
- розробити технологію запропонованого гелю та провести дослідження зі встановлення основних показників якості розробленого препарату, а також методів їх контролю;
- визначити термін та умови зберігання стоматологічного засобу в обраній тарі (в тубах алюмінієвих з внутрішнім лаковим покриттям);
- встановити специфічну фармакологічну активність та біологічну нешкідливість розробленого гелю;
- розробити та опрацювати у промислових умовах нормативно-технічну документацію на запропонований гель (проект методик контролю якості та технологічного промислового регламенту).

Об'єкти дослідження. Дані літературних джерел з питань етіопатогенезу, симптоматики, сучасних методів лікування й профілактики запальних захворювань пародонта та СОПР; вітчизняна нормативно-правова база, що регулює організацію фармацевтичного забезпечення вищезазначеним групам хворих в Україні; дані Державної реєстрації ЛП і вітчизняного ринку препаратів, що використовуються у терапевтичній стоматології; фіторозчин «Ротокан», триклозан та допоміжні речовини (гелеутворювачі, консерванти та ін.), гелеві основи та дослідні зразки розробленого стоматологічного гелю під умовною назвою «Ротрин-Дента».

Предметом дослідження стала розробка складу і технології лікарського засобу у вигляді гелю з фіторозчином «Ротокан» і триклозаном для лікування запальних захворювань пародонта та СОПР і його всебічне дослідження.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі задач були використані ретроспективний, логічний, аналітичний – для аналізу даних спеціальної літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування організаційно-економічної й маркетингової доцільності розробки та впровадження препарату «Ротрин-Дента» на вітчизняний ФР; маркетингового аналізу для дослідження сегмента вітчизняного ринку ЛП, що застосовуються місцево у терапевтичній стоматології; загальноприйняті органолептичні (колір, запах, смак), фізико-хімічні та фізичні (потенціометричне визначення рН, ідентифікація та кількісний вміст активних (основних компонентів фіторозчину «Ротокан» і триклозану) та допоміжних (консерванта натрію бензоату) речовин методом ВЕРХ, визначення осмотичної активності, термогравіметричні дослідження), структурно-механічні (дослідження низки реологічних параметрів), мікробіологічні (дослідження антимікробної активності, вивчення мікробіологічної чистоти), біологічні (визначення оптимальної концентрації

діючих речовин, специфічної активності та безпечності розроблених експериментальних зразків) та статистичні (обробка отриманих експериментальних даних за допомогою прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXCEL 7.0) методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і раціональну технологію стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» із вмістом активних речовин рослинного та синтетичного походження (фіторозчином «Ротокан» і триклозаном) для лікування запальних захворювань пародонта і СОПР.

Уперше вивчено фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні властивості розробленого гелю. Досліджено вплив низки обраних допоміжних речовин на органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні, біологічні властивості розробленого засобу.

Запропоновано та опрацьовано методики якісного і кількісного визначення основних компонентів фіторозчину «Ротокан» (лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду, рутину, ізорамнетину, лютеоліну і апігеніну), триклозану та обраного консерванта натрію бензоату в стоматологічному гелі.

Вивчено термін та умови зберігання розробленого гелю та доведено, що він мав стабільні показники при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих протягом двох років.

Біологічним дослідженням доведено специфічну активність розробленого препарату та його біологічну нешкідливість.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Комбінований препарат «Ротрин-Дента» у вигляді гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота» № 81932 від 10.07.2013 р., бюл. № 13.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для практичної стоматології та фармації новий оригінальний вітчизняний стоматологічний лікарський засіб (ЛЗ) у вигляді гелю.

Розроблено проекти методів контролю якості та технологічного промислового регламенту на виробництво стоматологічного гелю «Ротрин-Дента», які апробовано в умовах виробництва ВАТ «Лубнифарм», м. Полтава (акт апробації від 20.11.2013 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 14.03.2013 р.), кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного університету (акт впровадження від 16. 04. 2013 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 30.05.2013 р.), кафедри фармації Таджицького національного університету (акт впровадження від 18.09.2013 р.),

кафедри фармації Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгіївського (акт впровадження від 21.11.2013 р.).

Особистий внесок здобувача. Особисто здобувачем здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з досліджуваної проблеми. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію гелю під умовною назвою «Ротрин-Дента». Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, структурно-механічних, технологічних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей модельних зразків гелю з фіторозчином «Ротокан» і триклозаном. Відпрацьовані методики якісного та кількісного аналізу активних речовин, які були взяті за основу при розробці проекту методів контролю якості (МКЯ). Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво гелю. Результати проведених досліджень статистично оброблені, систематизовані та опрацьовані.

Наукові праці опубліковано у співавторстві з Барановою І. І., Мартинюк Т. В., Куликовим А. Ю., Бобирьовим В. М., Дев'яткіною Н. М., Стрілець О. П. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення, практичні результати за темою дисертаційної роботи викладені та обговорені на: III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012 р.); The 3rd international symposium on medicinal plants, their cultivation and aspects of uses (Jordan, 2012 y.); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013 р.); I Международной научно-практической конференции «Химия, Био-и Нанотехнологии, Экология и Экономика в Пищевой и Косметической Промышленности» (г. Щелкино, Крым, 2013 р.); науково-практичній конференції «Косметологія: сьогодення та майбутнє» (Харків, 2013 р.); научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации» (г. Ташкент, 2013), науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 2013 р.), I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретические и практические аспекты исследования лекарственных растений», (Харків, 2014 р.), Actual questions of development of new drugs: Abstracts of XX International Scientific and Practical conference of Young Scientists And Student (Харьків, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 7 статей (5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому фаховому виданні Республіки Казахстан), 1 патент України на корисну модель, 9 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація виконана на 168 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, 10 додатків, списку використаних джерел, що містить 238 найменування, з яких 76 іноземні. Робота ілюстрована 40 таблицями і 40 рисунками. Обсяг основного тексту – 120 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, визначено об'єкт, предмет та методи досліджень, сформульовано мету та основні завдання досліджень, описано наукові результати, їх практична цінність та новизна.

У першому розділі «Сучасні аспекти створення лікарських препаратів для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР)» проаналізовано дані літератури, які стосуються як вітчизняної, так і закордонної класифікації, етіопатогенезу та клінічних проявів запальних захворювань пародонта та СОПР. Описані загальноприйняті принципи та особливості лікування. Встановлено, що перспективним є застосування ЛП пролонгованої дії, які забезпечують поступове вивільнення активних речовин у місці їх нанесення. Цим характеристикам відповідають гелі, які рівномірно розподіляються і всмоктуються на слизовій, забезпечуючи високу біодоступність активних речовин і пролонгацію їх дії. Проведено аналіз лікарських стоматологічних препаратів, які застосовуються для лікування запальних захворювань пародонта та СОПР, до складу яких входять активні речовини синтетичного та природного походження. В якості основних діючих компонентів обрано фіторозчин «Ротокан» (природного походження) та триклозан (синтетичного походження).

Враховуючи низьку платоспроможність більшості населення України, значну імпортозалежність вітчизняного ФР, а також нестабільну соціально-економічну ситуацію в країні в цілому, важливим напрямком підвищення доступності фармацевтичної допомоги, що надається хворим на запальні захворювання пародонта та СОПР, є розробка та впровадження ЛП вітчизняного виробництва.

За результатами аналізу сучасного асортименту ЛП, що рекомендовані для лікування запальних захворювань пародонта та СОПР, доведена організаційно-економічна та маркетингова доцільність розробки й впровадження на вітчизняний ФР нового стоматологічного засобу комплексної дії у формі гелю. Так, за даними ДП «Державний експертний центр», станом 01.05.2014 р. із 11 (100 %) торгових найменувань ЛЗ з урахуванням усіх форм випуску лише 3 (27,3 %) найменування містять у своєму складі біологічно-активні комплекси природного походження з антисептичною та протизапальною активністю. Встановлено, що сегмент вітчизняного ФР, який досліджувався, є імпортозалежним. Співвідношення між препаратами імпортного та вітчизняного виробництва становить 72,7:27,3 %. У структурі асортименту ЛП (54,5 %) домінують комбіновані препарати, що містять компоненти синтетичного походження (метронідазол + хлоргексидин). Враховуючи дані аналізу середніх роздрібних цін на ЛП, що застосовуються у терапевтичній стоматології, обґрунтована економічна

доцільність позиціонування на ринку розробленого препарату в другій (середній) цінній групі (від 10 до 20 грн) за 10 г гелю у тубі.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження» було сформульовано та обґрунтовано вибір загальної методології досліджень.

Наведено коротку характеристику активних (фіторозчин «Ротокан» і триклозан) та допоміжних (гелеутворювач, розчинник, консервант) речовин, необхідних для створення сучасного лікарського препарату для лікування і профілактики запальних захворювань пародонта та СОПР.

У ході дослідження використано фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні, біологічні та інші методи, за допомогою яких можна об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового лікарського препарату.

Третій розділ присвячений «Розробці складу та технології стоматологічного гелю з триклозаном та фіторозчином «Ротокан»», де представлені результати експериментальних (органолептичних, фізико-хімічних, фізичних, біологічних і технологічних) досліджень із розробки оптимального складу та раціональної технології комбінованого стоматологічного гелю.

Вибір лікарської форми та шлях введення препарату в організм відіграє важливу роль при лікуванні запальних захворювань пародонта та СОПР. Огляд літератури показав, що гель є перспективною лікарською формою, яка застосовується в стоматології та забезпечує тривалий контакт діючої речовини зі слизовою оболонкою ясен, добре зв'язує залишки вологи та сприяє найбільш повному наповненню рани.

При розробці сучасних стоматологічних препаратів місцевої дії широко використовують синтетичний згущувач-співполімер кислоти акрилової, отриманий полімеризацією в органічних розчинниках, «Карбомер». Гелеві основи з цим гелеутворювачем відповідають вимогам, які характерні для стоматологічних препаратів, а саме: вони мають помірну осмотичну активність, добру адгезійну здатність, змішуваність з ексудатом та ін. Тому для подальшого експерименту нами була обрана саме марка карбомеру 934 Р, яка добре себе зарекомендувала при створенні водних і водно-спиртових гелів. Ця марка призначена для орального застосування і аплікацій на СОПР, містить мінімальні кількості залишкових розчинників. Як нейтралізатор нами був обраний трометамол.

Для дослідження фізико-хімічних і структурно-механічних властивостей були розроблені гелеві основи з різною концентрацією гелеутворювача карбомеру (0,5; 1,0; 1,5; 2,0 %). Були отримані безбарвні, прозорі, не липкі гелі без запаху. Досліджувані зразки, наведені у табл. 1, були однорідними, прозорими гелевими основами із задовільними споживчими характеристиками.

Отримані дані свідчать про те, що структурна в'язкість досліджуваних зразків суттєво зростала зі збільшенням концентрації карбомеру в інтервалі

досліджуваних концентрацій, а саме: зразки з концентрацією 0,5 % мали в'язкість 4500 мПа·с і були рідкими.

Таблиця 1

Досліджувані зразки гелевих основ

Склад зразка	Кількісний вміст компонентів у зразках, г			
	зразок 1	зразок 2	зразок 3	зразок 4
Карбомер 934 Р	0,5	1,0	1,5	2,0
Трометамол	0,5	1,0	1,5	2,0
Вода очищена	99,0	98,0	97,0	96,0

Зразки з концентрацією 1,0 % мали в'язкість 8800 мПа·с, і задовільні споживчі характеристики. Необхідно зазначити, що зразки з концентрацією карбомеру 1,5 %, в'язкість якого дорівнювала 12500 мПа·с, і зразки з концентрацією 2,0 %, структурна в'язкість якого дорівнювала 17200 мПа·с, були дуже густими, з грудочками, що в подальшому створювало б труднощі при розробці препарату (додаванні активних речовин, фасування) та його застосуванні (екструзії із туб, нанесенні на ясна). Тому ці зразки відразу були виключені з дослідження. За даними експерименту для подальших досліджень нами було обрано гель із концентрацією карбомеру 1,0 %.

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву було визначено, що структурна в'язкість досліджуваної гелевої основи поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву, що характерно для структурованих дисперсних систем, які мають аномальну в'язкість (рис. 1).

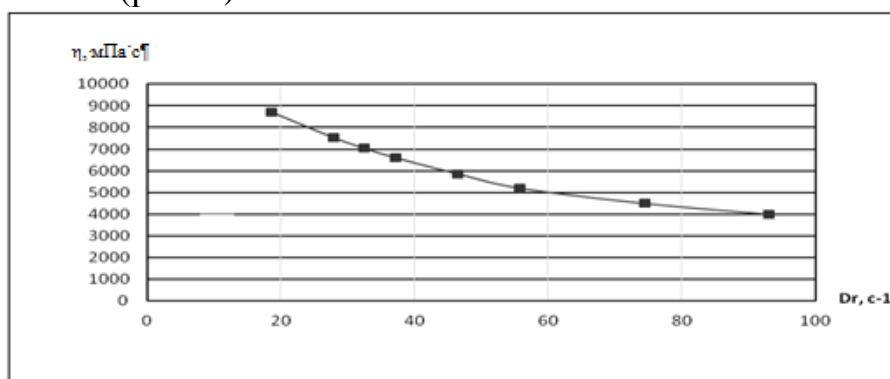


Рис. 1. Залежність структурної в'язкості (η) гелю з 1,0 % карбомеру від швидкості зсуву ($D\gamma$, с^{-1}) (при 20 °С, шпindelь SC 4-21)

Отже, можна зробити висновок, що використання при розробці нового стоматологічного препарату карбомеру марки 934 Р як гелеутворювача забезпечить наявність екструзійних властивостей, легке рівномірне нанесення гелю на апроксимальні зони, зручність у застосуванні.

На підставі проведених біологічних досліджень на моделі гострої механічної травми слизової оболонки щоки щурів було обґрунтовано

концентрацію фіторозчину «Ротокан». Дослідження проводились у ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» на кафедрі експериментальної та клінічної фармакології і імунології та алергології (м. Полтава) під керівництвом проф. Дев'яткіної Т. О. Для проведення досліджень були приготовлені наступні зразки гелів: зразок № 1 (основа), зразок № 2 (фіторозчину «Ротокан» 5 % та триклозану 0,3 %), зразок № 3 (фіторозчину «Ротокан» 5 % і триклозану 0,5 %), зразок № 4 (фіторозчину «Ротокан» 10 % і триклозану 0,4 %), зразок № 5 (фіторозчину «Ротокан» 15 % і триклозану 0,4 %).

У ході досліджень стало відомо, що гелі № 4 і № 5 виявили оптимальну дію на процеси регенерації травмованої слизової болонки порожнини рота на першому етапі лікування. Це зумовлено зниженням проникності судинної стінки, зменшенням виходу серотоніну, гістаміну. Через сім днів лікування спостерігалася проліферація епітелію з вегетацією і проліферація фібробластів з утворенням фіброзної сполучної тканини.

Враховуючи, що зразки гелю № 4 і № 5 виявляють однаковий ефект на процеси регенерації травмованої слизової оболонки щоки щурів і містять однакову кількість триклозану в своєму складі, оптимальним для подальшого фармакологічного дослідження є вибір гелю № 4 з меншим вмістом фіторозчину «Ротокан», а саме 10,0 %.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення антимікробної активності фіторозчину «Ротокан». Дослідження проводились на базі лабораторії кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом д.фарм.н., доц. Стрілець О. П. У результаті проведених досліджень з вивчення антимікробної активності зразків фіторозчину «Ротокан» і спирту етилового 35 % щодо різних культур мікроорганізмів були отримані результати, що наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Антимікробна активність досліджуваних зразків (n=5)

	Культури мікроорганізмів			
	<i>S.aureus</i> ,	<i>Bacillus. spp.</i> ,	<i>E. Coli</i>	<i>C. albicans</i>
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
Фіторозчин «Ротокан»	–	16,4 ± 0,9	–	–
Спирт етиловий 35 %	–	–	–	–

Примітка. “ – “ – немає зони затримки росту мікроорганізмів.

Отримані дані показують, що всі досліджувані зразки спирту етилового 35 % не володіють антимікробною активністю стосовно всіх використовуваних мікроорганізмів – зон затримки росту культур не спостерігали. Зразки фіторозчину «Ротокан» мають протимікробну

активність тільки відносно грампозитивної бактеріальної культури *Bacillus. spp.* ($16,4 \pm 0,9$ мм). Відносно всіх інших бактеріальних культур мікроорганізмів дія препарату не виявлена. Антифунгальна активність фіторозчину «Ротокан» не виявляється.

Наступним етапом було вивчення антимікробної активності зразків стоматологічного гелю з активними речовинами окремо та у комбінації (наявність синергізму). Для проведення цього аналізу були приготовлені такі зразки гелів: зразок № 1 – основа гелю; зразок № 2 – основа + 0,4 % триклозану; зразок № 3 – основа + 10,0 % фіторозчину «Ротокан»; зразок № 4 – основа + 10,0 % фіторозчину «Ротокан» + 0,4 % триклозану.

Експериментальні дані, наведені в таблиці 3, свідчать, що досліджувані зразки гелів № 1 (основа) не володіє антимікробною активністю стосовно всіх використовуваних мікроорганізмів – зон затримки росту культур не спостерігали.

Таблиця 3

Антимікробна активність досліджуваних зразків (n=5)

Зразок №	Культури мікроорганізмів			
	<i>S.aureus</i> ,	<i>Bacillus. spp.</i> ,	<i>E. Coli</i>	<i>C. albicans</i>
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм			
1 (основа)	–	–	–	–
2 (основа + 0,4 % триклозану)	$43,2 \pm 0,7$	$20,8 \pm 0,7$	$41,2 \pm 0,7$	$16,2 \pm 1,1$
3 (основа + 10,0 % фіторозчину «Ротокан»)	–	$16,6 \pm 1,2$	–	–
4 (основа + 0,4 % триклозану + 10,0 % фіторозчину «Ротокан»)	$44,6 \pm 0,5$	$39,0 \pm 0,9$	$43,2 \pm 0,7$	$25,6 \pm 0,5$

Примітка. «–» – немає зони затримки росту мікроорганізмів.

Зразки гелю № 2 (основа + 0,4 % триклозану) мають різну протимікробну активність щодо різних культур: бактеріальних грамнегативних (*E. coli*) і грам позитивних (*S. aureus*, *Bacillus. spp.*) культур, а також дріжджоподібних культур гриба роду *Candida*. Зразки гелю № 3 (основа + 10,0 % фіторозчину «Ротокан») виявляє активність тільки по відношенню до *Bacillus. spp.*, що є цілком логічним, оскільки досліджуваний зразки фіторозчину «Ротокан» проявляє активність тільки відносно цієї культури. Зразки гелю № 4 (основа + 10,0 % фіторозчину «Ротокан» + 0,4 % триклозану) виявляє високу (діаметр зони затримки росту понад 25 мм) антибактеріальну і антифунгальну активність щодо всіх культур мікроорганізмів. Слід зазначити, що зразок № 4 володіє широким спектром дії і виявляє активність по відношенню до грампозитивних (*S. aureus*, *Bacillus. spp.*) і

грамнегативних бактерій (*E. coli*), а також по відношенню до дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*). Експериментально встановлено, що стосовно бактеріальної культури *Bacillus. spp.* (зразок № 4) і дріжджоподібного гриба *C. albicans* спостерігається прояв синергізму (збільшення активності порівняно з активністю зразків № 2 і № 3). Механізм даного процесу пов'язаний з посиленням активності триклозану, за рахунок синергідного впливу фіторозчину «Ротокан», а саме впливу на фермент еноіл-АСР-редуктазу, який бере участь в синтезі ліпідів клітинної мембрани бактерій і грибів.

Отже, проведеними мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну активність розробленого стоматологічного гелю (спостерігається синергізм). Експериментально доведено, що обрані концентрації активних речовин (зразок № 4) забезпечують необхідну антимікробну активність відносно різних груп мікроорганізмів і дріжджоподібного гриба *C. albicans*.

До складу стоматологічного гелю для забезпечення вологоутримувальної дії був уведений 70 % розчин сорбітолу. У порівнянні з гліцерином та пропіленгліколем, що звичайно застосовуються для цього, він має більшу спорідненість до СОПР, не засвоюється, не викликає її зневоднення і є не-токсичним. Крім того, він забезпечує повільне вивільнення активних речовин і надає солодкого смаку препарату. За літературними даними, рекомендована концентрація сорбітолу – 10,0 %. Нами були приготовані зразки гелів з більшою концентрацією (12 %, 14 %), але вони створювали неприємне відчуття при нанесенні та були липкі, а зразки з меншою концентрацією сорбітолу не володіли необхідною зволожувальною властивістю. Осмотичну активність модельних зразків вивчали за результатами дослідження кінетики адсорбції води крізь напівпроникну мембрану (целофан) при $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Результати дослідження свідчать про наявність вологоутримувальної дії в усіх досліджуваних гелях (рис. 2).

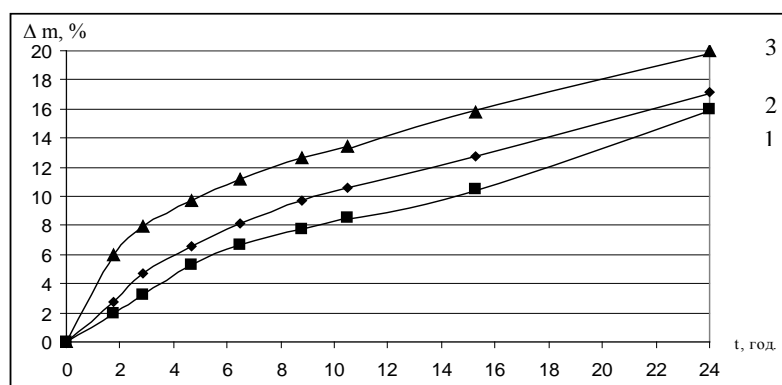


Рис. 2. Вивчення осмотичної активності гелів: 1 – гелева основа; 2 – розроблений гель; 3 – гель «Метрогіл Дента»

Як видно з рис. 2, осмотична активність розробленого гелю та препарату порівняння була помірною. Зразок гелю «Ротрин-Дента» виявляв

більшу дегідратаційну здатність у порівнянні з основою, що пов'язано з додаванням 10 % розчину сорбітолу. Відмічено, що осмотична активність препарату порівняння вища, ніж розробленого гелю. Це пояснюється тим, що до складу гелю «Метрогіл Дента» як вологоутримувальний компонент входить пропіленгліколь, який має більш високі осмотичні властивості.

Отже, розробленийгель з концентрацією сорбітолу 10 % має помірну осмотичну активність, забезпечує м'який дегідратаційний ефект, який буде обумовлювати зменшення набряку та прискорення обмінних процесів у тканинах.

З метою забезпечення мікробіологічної чистоти на підставі проведених мікробіологічних досліджень доведено необхідність додавання консерванта до складу розробленого гелю. Мікробіологічними дослідженнями доведено, що ефективною концентрацією натрію бензоату є 0,8 %, антимікробна дія якого відповідає критерію «А» відповідно до вимог ДФУ. Результати дослідження (табл. 4) свідчать про те, що в розробленому стоматологічному гелі не спостерігалось збільшення КУО усіх використаних тест-мікроорганізмів через 28 діб після культивування.

Таблиця 4

Антимікробна активність натрію бензоату в дослідних зразках гелю

Експозиція	Вимоги ДФУ		Число мікроорганізмів		
	число бактерій КУО/мл Lg зменшення	число грибів КУО/мл Lg зменшення	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Мікробне навантаження	10 ⁶	10 ⁶	3,5x10 ⁵ (5,54)	4,5x10 ⁵ (5,66)	2,2x10 ⁵ (5,34)
Первинний посів Lg	–	–	3,5x10 ⁴ (1,00)	4,7x10 ⁴ (0,99)	5,1x10 ⁴ (0,64)
2 діб	2	–	2,2x10 ³ (2,2)	2,5x10 ³ (2,27)	2,3x10 ⁴ (0,98)
7 діб	3	–	0,3x10 ² (4,07)	0,9x10 ² (3,71)	1,7x10 ³ (2,11)
14 діб	–	2	НВ	НВ	0,9x10 ² (3,39)
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ

Примітка. НЗ – кількість мікроорганізмів не збільшується; НВ – мікроорганізми або гриби не виділяються.

На наступному етапі було вивчено вплив активних та допоміжних речовин на реологічні показники гелю. Для цього були приготовані зразки:

основа; основа + 10,0 % фіторозчину «Ротокан»; основа + 0,4 % триклозану та основа + 10,0 % сорбітолу. Концентрація цих речовин обґрунтована за допомогою мікробіологічних, фармакотехнологічними та фізико-хімічних досліджень. Отримані реограми зразків гелів (рис. 3) показують, що з уведенням активних (фіторозчину «Ротокан», триклозану) та допоміжних речовин (сорбітолу) тип течії не змінювався на відміну від основи і характеризувався як пластичний.

Необхідно відзначити, що введення вище наведених речовин до гелевої основи впливало на структурно-механічні властивості по-різному. Відмічено, що додавання фіторозчину «Ротокан» більше впливало на зміну реопараметрів препарату, ніж уведення триклозану, на нашу думку це пов'язано насамперед з наявністю спирту. Сорбітол незначно збільшував структурну в'язкість гелю.

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву відмічено, що структурна в'язкість досліджуваних гелів поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 4). Така залежність притаманна системам із пластичним типом течії та характеризує досліджувані гелі як структуровані дисперсні системи, в яких при додаванні активних речовин не відбувається взаємодії з розробленою основою, і передбачає рівномірне та поступове їх нанесення.

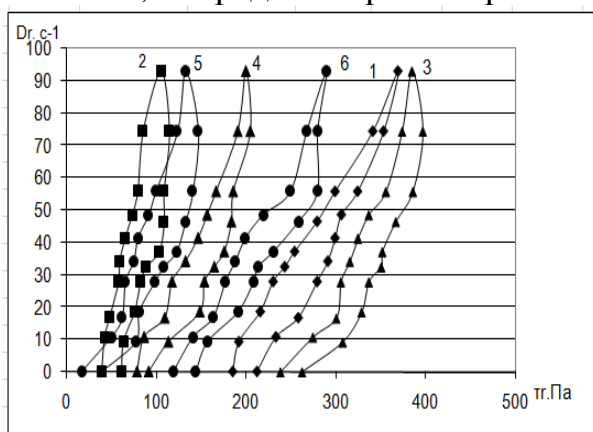


Рис. 3. Реограми гелів: 1 – гелева основа; 2 – основа з 10,0 % фіторозчином «Ротокан»; 3 – основа з 0,4 % триклозаном; 4 – основа з 10,0 % сорбітолом; 5 – розроблений гель; 6 – гель «Метрогіл Дента»

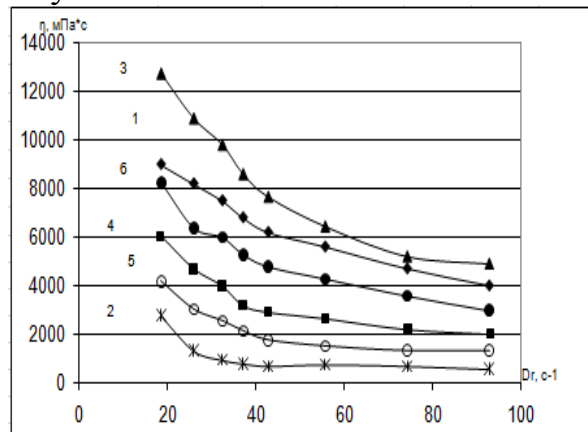


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву: 1 – гелева основа; 2 – основа з 10,0 % фіторозчином «Ротокан»; 3 – основа з 0,4 % триклозаном; 4 – основа з 10,0 % сорбітолом; 5 – розроблений гель; 6 – «Метрогіл Дента»

Отже, розроблений нами стоматологічний препарат володіє задовільними структурно-механічними, технологічними та споживчими показниками (стабільність в технологічному процесі, екструзійна здатність, зручність в застосуванні, легке безболісне рівномірне нанесення гелю на апроксимальні зони).

Також нами були розраховані значення механічної стабільності (МС) та коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) для розробленого гелю і препарату порівняння. Значення МС розробленого гелю – 1,04; гелю «Метрогіл Дента» – 1,05. Як видно, МС розробленого гелю близькі до ідеального значення одиниці, що свідчить про незначний ступінь руйнування структури гелю у процесі його перемішування. У зв'язку з цим можна передбачити, що під час виробництва препарату в промислових умовах не слід уникати механічної обробки в межах досліджуваних швидкостей перемішування. Близькість значень МС для комбінованого препарату та основи свідчить про відсутність взаємодії між діючими речовинами та основою. Проте важливим буде вивчення зміни цього показника протягом передбаченого терміну зберігання. Тобто, якщо значення цього показника буде дуже варіювати, то можна зробити висновок, що препарат не буде стабільним; в іншому разі, якщо значення МС не буде коливатися більше ніж на 0,05, то це свідчить про стабільну структуровану систему розробленого стоматологічного гелю. З розрахованих даних коефіцієнта динамічного розрідження (K_d) гелів видно, що значення K_d для розробленого гелю дорівнює 56,92, а для гелю порівняння – 65,91. Наведені показники K_d для обох засобів свідчили про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу та підтверджували наявність позитивних екструзійних і консистентних властивостей гелів.

На наступному етапі дослідження нами була вивчена поведінка стоматологічного гелю при різних температурних режимах, близьких до температури ротової порожнини людини (36,8 – 37,3) °С, оскільки зміна температури може впливати на фізико-хімічні та структурно-механічні показники основи і препарату (рис. 5).

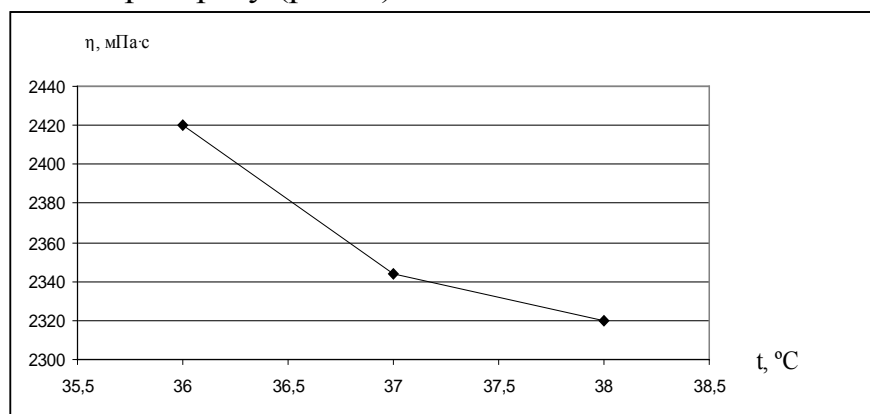


Рис. 5. Залежність показників структурної в'язкості стоматологічного гелю від температури 36 °С, 37 °С, 38 °С (при 20 об/хв, шпindelь SC4-21)

Як свідчать дані рис. 5, при збільшенні температури в досліджуваному інтервалі структурна в'язкість поступово зменшувалася. Відмічено, що структурна в'язкість в інтервалі досліджуваних температур (36,8–37,3) °С, при

якій буде здійснена аплікація гелю, протягом 2-5 хв (рекомендований час лікарями-стоматологами) зменшилась тільки на 4 %.

Тобто цим експериментом ми довели, що нанесення гелю на ясна буде зручним, так як протягом вказаного часу він не розтікатиметься, поступово знижуватиметься в'язкість, що сприятиме гарному вивільненню активних речовин.

З метою більш детального вивчення гелю нами було проведено додаткове дослідження реопараметрів за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» із коаксіальними циліндрами C-CC27/SS фірми «Anton Paar» (Німеччина). За допомогою комп'ютерної програми автоматично були побудовані графіки досліджуваного гелю, які підтвердили пластичний тип течії та наявність певних тиксотропних властивостей. За площею петлі гістерезису можна судити про механічну стійкість структурованих систем: чим вона менша, тим більша механічна стійкість системи. Встановлено, що площа петлі гістерезису для гелю «Ротрин-Дента» становить 32,65 Па·с. Отримані значення характерні для гелів, зокрема, на основі карбомеру.

Також ми визначили ступінь тиксотропії розробленого гелю. Маючи початкову в'язкість 34,6 Па·с, руйнується до значення в'язкості 1,07 Па·с (100 с експерименту) і до кінця експерименту відновлює її до 35,3 Па·с. (150 с експерименту). Ці дані підтверджують розраховані раніше значення МС. Подальше визначення в'язкості (після 150 с) є недоцільними, так як значення в'язкості залишається незмінним. Це свідчить про те, що гель відновлює свої структурно-механічні властивості, тобто гель під час процесу гомогенізації і транспортування зберігає свою структурну систему.

Отже, на підставі результатів фармако-технологічних, фізичних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад м'якої лікарської форми у вигляді стоматологічного гелю з фіторозчином «Ротокан» і триклозаном для лікування запальних захворювань пародонта та СОРП під назвою «Ротрин-Дента» (%): «Ротокан» – 10,0, триклозан – 0,4, сорбітол (70% розчин) – 10,0, карбомер марки 934 Р – 1,0, трометамол – 1,0, натрію бензоат – 0,8, вода очищена до 100,0

Новизна розробленого стоматологічного гелю захищена патентом України на корисну модель № 81932.

Виробництво гелю «Ротрин-Дента» складається з таких стадій: 1 – зважування компонентів; 2 – приготування розчину триклозану; 3 – приготування розчину трометамолу; 4 – приготування розчину консерванта; 5 – отримання основи гелю; 6 – отримання гелю; 7 – гомогенізація гелю; 8 – фасування гелю в туби; 9 – пакування туб у пачки; 10 – пакування пачок у групову тару. Схема технологічного процесу наведена на рис. 6.

У четвертому розділі «Розробка методик аналізу, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень гелю «Ротрин-Дента» представлені методи стандартизації стоматологічного гелю та обговорення його фармакологічних властивостей.

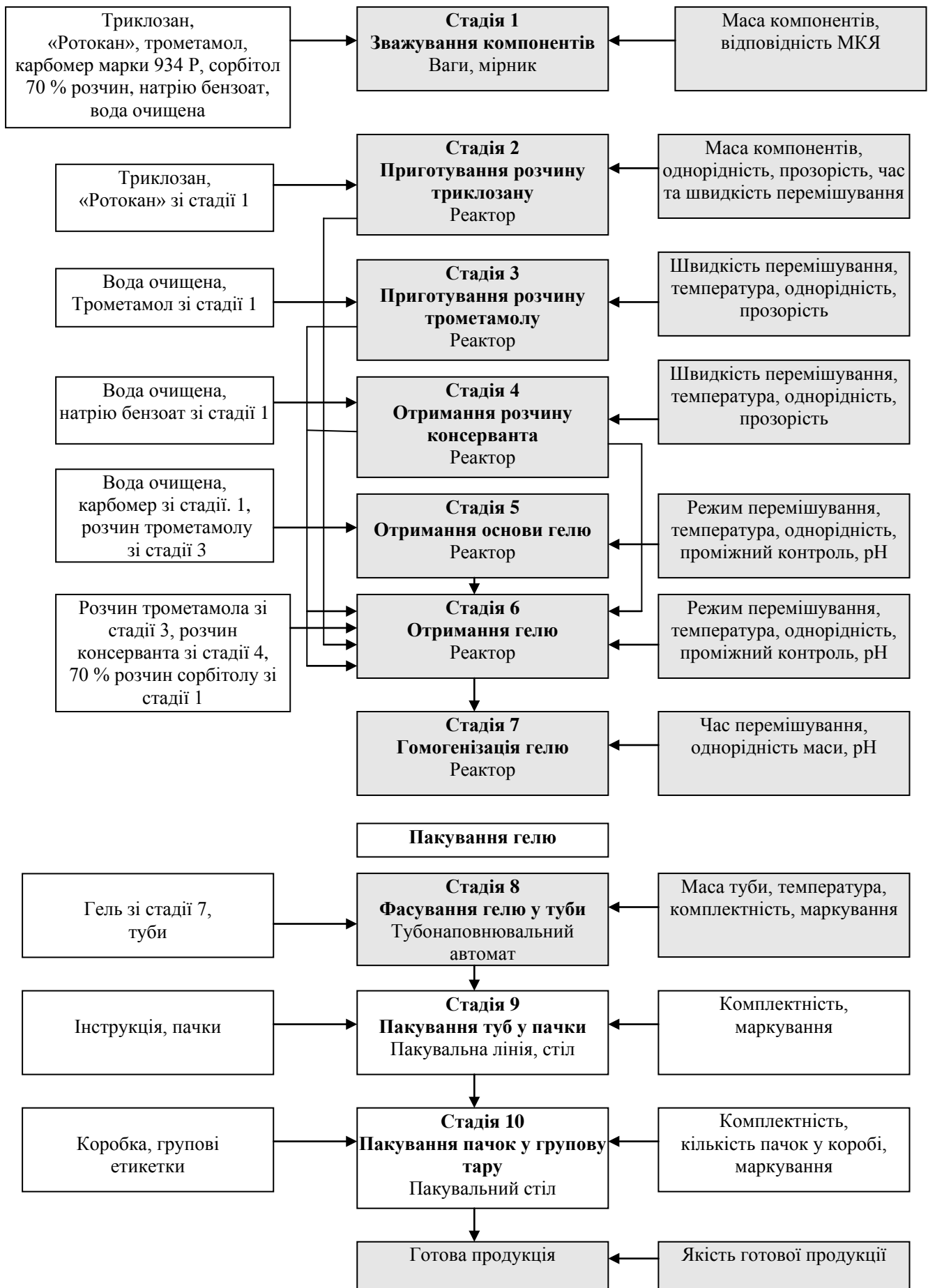


Рис. 6. Блок-схема виготовлення препарату «Ротрин-Дента» в умовах промислового виробництва

Ідентифікацію та кількісне визначення основних компонентів (лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду, рутину, ізорамнетину, лютеоліну та апігеніну) лікарських рослин які входять до складу фіторозчину «Ротокан» проводили методом ВЕРХ, що відповідає вимогам ДФУ. Дослідження проводилися на базі лабораторії науково-експертного фармакопейного центру якості лікарських засобів під керівництвом с. н. с. Кулікова А. Ю.

Фіторозчин «Ротокан» визначали за основними піками лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду, рутину, ізорамнетину, лютеоліну та апігеніну, які відповідали часу утримання піків лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду, рутину, ізорамнетину, лютеоліну та апігеніну на хроматограмі розчину порівняння піками. Вміст основних компонентів лікарських рослин в 1 г препарату має бути: лютеолін-7-глюкозиду – не менше 0,03 мг, апігенін-7-глюкозиду – не менше 0,06 мг, рутину – не менше 0,08 мг, ізорамнетину – не менше 0,03 мг, лютеоліну – не менше 0,015 мг, апігеніну – не менше 0,015 мг. Оскільки запропонована методика не описана в жодній із зарубіжних фармакопей, нами була проведена валідація методики кількісного визначення згідно з вимогами ДФУ за основними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, прецизійність і правильність. За результатами, що отримані при вивченні лінійності методики, для модельних розчинів було проведено оцінювання метрологічних характеристик методики. Ідентифікацію та кількісне визначення триклозану проводилось методом ВЕРХ. Вміст триклозана в 1 г препарату має бути 3,8 до 4,2 мг. Валідація методики кількісного визначення триклозану проводилась згідно з вимогами ДФУ.

Для ідентифікації та кількісного визначення консерванта (натрію бензоату) також використано метод ВЕРХ і проведена валідації кількісного визначення. Кількісний вміст натрію бензоату в 1 г розробленого препарату має бути від 0,95 до 1,05 мг. Важливим показником якості лікарських засобів є стабільність протягом терміну зберігання. Вивчення стабільності гелю проводили на п'яти серіях протягом 30 місяців на серіях препарату, розфасованого у туби алюмінієві по 30 г. Умови зберігання гелю вивчали за двома температурними режимами: при кімнатній температурі (15 – 25) °С та у прохолодному місці (8 – 15) °С, відразу після приготування і через кожні 6 місяців зберігання. Стабільність гелю оцінювали за такими показниками: зовнішній вигляд; органолептичні показники (запах, колір, смак); показник рН; мікробіологічна чистота; колоїдна стабільність; термостабільність; ідентифікація та кількісний вміст активних і допоміжних речовин; середня маса вмісту упаковки та її герметичність. За отриманими даними, зразки стоматологічного гелю відповідали вимогам проекту методів контролю якості (МКЯ). Отримані показники суттєво не змінювалися, що підтверджує стабільність розробленого стоматологічного гелю при зберіганні у тубах алюмінієвих протягом двох років в обраних температурних режимах. Додатково вивчалися реологічні показники зразків гелю під час зберігання. Було встановлено, що впродовж двох років зберігання зразки гелів практично не змінювали свої реологічні показники і тип течії, що свідчить про

правильний вибір активних і допоміжних речовин та їх концентрацій, а також обґрунтовану технологію. Значення МС протягом всього терміну зберігання змінювалось у межах від 1,01 до 1,04, що свідчить про задовільні показники структурно-механічних властивостей, а саме стабільність препарату в процесі зберігання.

Фармакологічними дослідженнями на моделі гострої механічної травми слизової оболонки щоби у щурів було підтверджено ранозагоювальну дію стоматологічного гелю. За отриманими результатами виявили оптимальну дію на процеси регенерації травмованої слизової оболонки порожнини рота на першому етапі лікування. Це зумовлено зниженням проникності судинної стінки, зменшенням виходу серотоніну, гістаміну. Через сім днів лікування спостерігалася проліферація епітелію з вегетацією і проліферація фібробластів з утворенням фіброзної сполучної тканини. За допомогою скринінгового дослідження зразків гелю «Ротрин-Дента» на моделі лінійної різаної рани шкіри щурів було підтверджено його репаративну активність. Також за допомогою фармакологічних досліджень на моделі карагенінового набряку доведено виражену протизапальну дію стоматологічного гелю «Ротрин-Дента». На підставі проведеного дослідження гострої токсичності гелю «Ротрин-Дента» доведено, що він не призводить до загибелі тварин при внутрішньошлунковому шляху уведення в дозі 5000 мг/кг і при нашкірному нанесенні в дозі 2810 мг/кг, що дозволяє класифікувати його відповідно до класифікації К. К. Сидорова як «малотоксичний засіб» ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

ВИСНОВКИ

Науково обґрунтовано склад, розроблено технологію та методи контролю якості комбінованого препарату гелевої форми випуску для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта і слизової оболонки порожнини рота, в якому поєднані активні речовини природного (фіторозчин «Ротокан») та синтетичного (триклозан) походження, що дозволяє розширити спектр фармакологічної дії лікарського засобу.

1. На підставі даних спеціальної літератури систематизовані дані з етіопатогенезу, клінічних проявів і методів лікування запальних захворювань пародонта та СОПР. Проаналізовано асортимент ЛП, що рекомендовані для місцевого застосування при лікуванні запальних захворювань пародонта та СОПР. Визначені основні характеристики сегмента вітчизняного ФР, що досліджувався (імпортозалежність, відсутність монокомбінованих препаратів, домінування комбінованих ЛП, що містять у складі синтетичні речовини (меторонідазол + хлоргексидин). Позитивною, із соціально-економічного погляду характеристикою зазначеного асортименту ЛП є наявність препаратів (8 ЛЗ – 72,8%) у першій (нижній – до 10 грн. за 10 г гелю у тубі) та другій (середній – від 10 до 20 грн) цінових групах.

2. За результатами досліджень обґрунтована організаційно-економічна та маркетингова доцільність розробки й упровадження на ФР сучасного вітчизняного комбінованого стоматологічного гелю. На підставі вивчених літературних джерел як активні речовини обрано фіторозчин «Ротокан», до складу якого входить комплекс лікарських рослин, а саме – екстракти квітів ромашки лікарської, квітів календули лікарської і трави деревію звичайного; і речовину синтетичного походження – триклозан.
3. За допомогою технологічних, фізико-хімічних, фізичних, структурно-механічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано тип основи-носія та її оптимальний склад, %: карбомеру марки 934 Р – 1,0; триметамолу – 1,0; 70 % розчину сорбітолу – 10,0; натрію бензоату – 0,8; води очищеної – до 100,0.
4. На підставі біологічних та мікробіологічних досліджень обрано активні речовини та їх концентрації: фіторозчин «Ротокан» (протизапальна дія, посилює та прискорює процеси репарації слизових оболонок) – 10,0 %, триклозан (антимікробна) – 0,4 %.
5. Опрацьовано раціональну технологію розробленого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента», на підставі цього складено проект технологічного регламенту на виробництво лікарського засобу. Технологію гелю «Ротрин-Дента» апробовано в умовах промислового виробництва ВАТ «Лубнифарм», м. Полтава.
6. Проведено оцінку якості запропонованого препарату згідно з вимогам ДФУ. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів фіторозчину «Ротокан» (лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду, рутину, ізорамнетину, лютеоліну та апігеніну), триклозану і натрію бензоату методом ВЕРХ. Розроблено методики валідації кількісного визначення для наведених речовин. Запропоновані методики відрізняються високою чутливістю та відтворюваністю результатів.
7. Експериментально доведено стабільність гелю протягом двох років при зберіганні у тубах алюмінієвих при кімнатній температурі (15-25) °С. На підставі проведених досліджень розроблено проект методів контролю якості.
8. За допомогою біологічних досліджень встановлено, що стоматологічний гель «Ротрин-Дента» має виражену антимікробну, протизапальну, репаративну та ранозагоювальну дію і є біологічно нешкідливим (IV клас безпечності).
9. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес низки вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації. Наукова новизна одержаних результатів захищена деклараційним патентом України на корисну модель «Комбінований препарат «Ротрин-Дента» у вигляді гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота» № 81932 від 10.07.2013 р., бюл. № 13.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

статті у наукових фахових виданнях

1. Безпала Ю. О. Розробка технології гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова, Т. В. Мартинюк // Вісник фармації. – 2013. – № 3 (75). – С. 12–14. (*Особистий внесок*: проведення технологічних досліджень зразків гелів, обробка одержаних даних, оформлення статті.)
2. Безпала Ю. О. Термогравіметричний аналіз гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Фармац. журн. – 2013. – № 2. – С. 52–56. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків гелів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті.)
3. Безпала Ю. О. Структурно-механічні дослідження стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова, Т. В. Мартинюк // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – № 6 (120). – С. 168-173. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків гелів, дослідження реологічних властивостей гелів, аналіз та узагальнення результатів досліджень, оформлення статті.)
4. Безпала Ю. О. Розробка складу стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – № 3. – С. 115-124. (*Особистий внесок*: проведення технологічних досліджень зразків гелів, обробка одержаних даних, оформлення статті.)

статті в іноземних журналах

5. Беспалая Ю. А. Определение срока годности и условия хранения геля «Ротрин-Дента» / Ю. А. Беспалая, И. И. Баранова, Т. В. Мартинюк // Фармация Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 50–52. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків гелів, дослідження реологічних та фізико-хімічних властивостей гелів, опрацювання одержаних даних, написання статті.)

патенти

6. Патент на корисну модель № 81932 (Україна). МПК 2013 А 61 К 6/00. Комбінований препарат «Ротрин-Дента» у вигляді гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота / Безпала Ю. О., Баранова І. І., Дев'яткіна Т. О., Дев'яткіна Н. М., Дев'яткін О. Є., Бобирьов В. М. – № 81932; заявл. 19.02.2013; опубл. 10.07.2013, Бюл. № 13. (*Особистий внесок*: здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого препарату, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патенту.)

статті в інших виданнях

7. Бобирьов, В. М. Скринінг ранозагоювальної дії нового стоматологічного гелю на основі рослинного препарату та синтетичного антисептика / В. М. Бобирьов, Н. М. Дев'яткіна, Ю. О. Безпала, Д. Є. Ніколенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 2 (100). – С. 240–244. (*Особистий*

внесок: виготовлення зразків гелів, участь у проведенні експериментальних досліджень, опрацювання одержаних даних, участь у написанні статті.)

8. Bezpala Y. O. Identification and quantification determination of the main components of medicinal plants in the dental gels «Rotrin-Dent» / Y. O. Bezpala, I. I. Baranova, T. V. Martynuk // European Applied Sciences. – 2013. – Vol. 10. № 10. – P. 61–64. (*Особистий внесок: виготовлення зразків гелів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті.)*)

тези доповідей

9. Безпала Ю. О. Актуальність розробки складу комбінованого стоматологічного гелю / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 лист. 2012 р. – X., 2012. – С. 15–16.

10. Baranova I. I. Development of dental gel of complex action «Aromadent plus» composition and technology / I. I. Baranova, O. V. Lebedynets, Y. A. Bespalaya // The 3rd international symposium on medicinal plants, their cultivation and aspects of use, November 21-23, 2012. Jordan. – P 128.

11. Безпала Ю. О. Визначення стабільності та терміну придатності гелю «Ротрин-Дента» / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Химия, Био- и Нанотехнологии, Экология и Экономика в Пищевой и Косметической промышленности: материалы I междунар. науч.-практ. конф., г. Щелкино, 10-13 июня 2013 г. – Щелкино, 2013. – С. 127–128.

12. Беспалая Ю. А. Определение сроков годности и условий хранения стоматологического геля «Ротрин-Дента» / Ю.А. Беспалая, И.И. Баранова // Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации: материалы науч.-практ. конф, г. Ташкент, 7-8 нояб. 2013 г. Ташкент, С. 6–7.

13. Безпала Ю. О. Перспективи використання карбомерів у технології гелів для лікування запальних захворювань слизової оболонки рота / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Товарознавчі аспекти споживчих товарів: матеріали II наук.-практ. конф. з між нар. участю, м. Харків, 19 берез. 2013 р. – X., 2013. – С. 71.

14. Куліков А. Ю. Ідентифікація та кількісне визначення триклозану у складі стоматологічного гелю / А. Ю. Куліков, Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Актуальні питання безпечного застосування ліків: матеріали наук.-практ. конф, м. Харків, 17–18 жовт. 2013 р. – Тернополь, 2013. – С. 41–42.

15. Куліков А. Ю. Розробка методики та валідації кількісного аналізу натрія бензоату у складі стоматологічного гелю / А. Ю. Куліков, Ю. О. Безпала, І. І. Баранова // Косметологія: сьогодні та майбутнє: матеріали наук.-практ. конф, м. Харків, 15 лист. 2013 р. – X., – 2013, – С. 45.

16. Безпала Ю. О. Вивчення низки реопараметрів гелю «Ротрин-Дента» / Ю. О. Безпала, І. І. Баранова, Т. В. Мартинюк // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали. I міжн. наук.-практ. inter. конф., м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. – X., 2014. – С. 221–222.

17. Bezpala Y. O. Stability studies of dental gel «Rotryn – Dent» in aluminium tubes / Y. O. Bezpala, I. I. Baranova, Procenko V. P. // Actual questions of development of new drugs: Abstracts of XX International Scientific and Practical

conference of Young Scientists And Student: Kharkiv, 22-23 april 2014. – Kh.: Publishing Office, 2014. – P. 310–311.

АНОТАЦІЯ

Безпала Ю. О. Розробка складу та технології комбінованого препарату для застосування у стоматології. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2014.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу, технології та дослідженню комбінованого стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонта та СОПР. Проведені дослідження зі створення комбінованого гелю, до складу якого входять речовини рослинного походження – фіторозчин «Ротокан» і синтетичного походження – триклозан.

Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та раціональну технологію стоматологічного гелю з фіторозчином «Ротокан» та триклозаном. Виробництво гелю «Ротрин-Дента» складається з таких стадій: 1 – зважування компонентів; 2 – приготування розчину триклозану; 3 – приготування розчину трометамолу; 4 – приготування розчину консерванта; 5 – отримання основи гелю; 6 – отримання гелю; 7 – гомогенізація гелю; 8 – фасування гелю в тубі; 9 – пакування туб у пачки; 10 – пакування пачок у групову тару.

Уперше розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення активних речовин та натрію бензоату, які проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що відповідає вимогам ДФУ. Також розроблені методики валідації кількісного визначення.

Біологічними дослідженнями встановлено ранозагоювальну, протизапальну та репаративну дію розробленого стоматологічного гелю. На підставі проведеного дослідження гострої токсичності гелю «Ротрин-Дента» доведено, що він не призводить до загибелі тварин при внутрішньошлунковому та нашкірному нанесенні, що дозволяє класифікувати його відповідно до класифікації К. К. Сидорова як «малотоксичний засіб» ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Досліджені фізико-хімічні, фізичні, реологічні та технологічні властивості розробленого гелю, доведена його стабільність у процесі зберігання протягом двох років при кімнатній температурі (15-25) °С у тубах алюмінієвих. Запропоновано проект методів контролю якості. Технологію гелю «Ротрин-Дента» апробовано в промислових умовах.

Ключові слова: стоматологія, запальні захворювання пародонта, слизова оболонка порожнини рота, гель, карбомер, фіторозчин «Ротокан», триклозан, склад, технологія.

АННОТАЦИЯ

Беспалая Ю. А. Разработка состава и технологии комбинированного препарата для применения в стоматологии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2014.

Диссертационная работа посвящена разработке состава и технологии и исследованию комбинированного стоматологического геля для лечения воспалительных заболеваний пародонта и СОПР. Впервые проведены исследования по созданию комбинированного геля, в состав которого входят активные вещества как растительного происхождения – фитораствор «Ротокан», так и синтетического происхождения – триклозан. Биологически активные вещества растений (лютеолин-7-глюкозид, апигенин-7-глюкозид, рутин, изорамнетин, лютеолин и апигенин), которые входят в состав фитораствора «Ротокан», оказывают местное противовоспалительное действие, усиливают и ускоряют процессы репарации слизистых оболочек. Триклозан является антибактериальным компонентом широкого спектра действия, также может способствовать снижению воспаления, которое вызывается рядом микроорганизмов за счет блокирования некоторых ферментов, принимающих участие в метаболизме арахидоновой кислоты, которая является предшественником медиаторов воспаления.

Выбор основы был произведен на основании патентного поиска, а также комплекса исследований, учитывая область применения предложенной лекарственной формы. Нами была выбрана основа с карбомером марки 934 Р, которая отвечает ряду требований, которые предъявляются к стоматологическим препаратам (имеет умеренную осмотическую активность, хорошую адгезивную способность, смешиваемость с экссудатом, хорошо контактирует с тканями пародонта, легко адсорбирует серозные выделения, не нарушает рост грануляции и эпителизации, не пересушивает здоровую ткань).

Был проведен комплекс исследований гелевой основы с карбомером марки 934 Р (структурная вязкость, степень тиксотропности, механическая стабильность, значение показателя рН, влияние температуры на структурную вязкость). Подтверждено, что использование выбранного гелеобразователя обеспечивает удовлетворительные потребительские и технологические характеристики.

В состав геля был введен 70 % раствор сорбитола (10,0 %) для обеспечения влагоудерживающей способности. Он придает приятный сладковатый вкус гелю, не вызывает обезвоживание слизистой оболочки полости рта.

С целью обеспечения микробиологической чистоты на основании проведенных микробиологических исследований доказана необходимость

добавления консерванта в состав разработанного геля. Микробиологическими исследованиями доказано, что эффективной концентрацией натрия бензоата является 0,8 %, антимикробное действие которого соответствует критерию «А» в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Украины.

Проведенные физические, физико-химические, фармако-технологические, структурно-механические исследования позволили обосновать состав гелевой основы: 1,0 % карбомер марки 934Р, 1,0 % трометамол, 10,0 % сорбитол (70 % раствор) и вода очищенная.

На основании биологических и микробиологических исследований экспериментальным путем обоснованы концентрации фитораствора «Ротокан» (10,0 %) и триклозана (0,4 %).

Обоснованы технологические параметры приготовления стоматологического геля. С помощью структурно-механических исследований установлено, что гель имеет удовлетворительные потребительские и технологические свойства (способность к намазыванию, экструзию из туб и др.). Изучены осмотические свойства данного средства и препарата сравнения – геля для десен «Метрогил Дента», отмечено, что осмотическая активность препарата сравнения выше, чем разработанного геля. Это объясняется тем, что в состав геля «Метрогил Дента» в качестве влагоудерживающего компонента входит пропиленгликоль, который имеет более высокие осмотические свойства. Разработанный гель с концентрацией сорбитола 10 % владеет умеренной осмотической активностью, проявляя мягкий дегидратационный эффект, который будет обеспечивать уменьшение отека и ускорения обменных процессов в тканях.

Предложены методики качественного и количественного анализа активных веществ геля, которые вошли в проект «Методы контроля качества» (МКК). Идентификацию и количественное определение основных компонентов лекарственных растений (лютеолин-7-глюкозида, апигенин-7-глюкозида, рутина, изорамнетина, лютеолина и апигенина), которые входят в состав фитораствора «Ротокан», проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Поскольку предложенная методика не описана ни в одной из зарубежных фармакопей, нами была проведена валидация методики количественного определения согласно требованиям ДФУ по основным валидационным характеристиками: специфичность, линейность, прецизионность и правильность. Качественное и количественное определение триклозана и натрия бензоата проводили так же с помощью ВЭЖХ с последующей валидацией. Данные методики отличаются высокой чувствительностью и воспроизводимостью результатов.

Доказано, что по органолептическим, физико-химическим, физическим и микробиологическим показателям разработанный стоматологический гель соответствует требованиям разработанному проекту методов контроля качества для стоматологического геля «Ротрин-Дента».

Доказана стабильность изученных показателей качества геля в процессе хранения – 2 года в тубах алюминиевых с внутренним лаковым покрытием при комнатной температуре (15 – 25) °С. Технология разработанного препарата «Ротрин-Дента» апробирована в промышленных условиях ОАО «Лубныфарм», г. Полтава.

С помощью биологических исследований доказано выраженное ранозаживляющее действие разработанного препарата на модели острой механической травмы слизистой оболочки щеки у крыс. С помощью скринингового исследования образцов геля «Ротрин-Дента» на модели линейной резаной раны кожи крыс доказана его репаративная активность. Также с помощью фармакологических исследований на модели карагенинового отека доказано противовоспалительное действие стоматологического геля «Ротрин-Дента».

Установлено, что ЛД₅₀ для стоматологического геля «Ротрин-Дента» превышает 5000 мг/кг при внутрижелудочном введении крысам, что позволяет отнести его к IV классу токсичности – «малотоксичное средство».

Ключевые слова: стоматология, воспалительные заболевания пародонта, слизистая оболочка полости рта, гель, карбомер, фитораствор «Ротокан», триклозан, состав, технология.

SUMMARY

Bezpalaya Y. A. Development of composition and technology of combined medicine for use in dentistry. - Manuscript.

Phd thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences, specialty 15.00.01 – technology of drugs, pharmacy organization and judicial pharmacy – National University of Pharmacy, Kharkov, 2014.

Phd thesis is devoted to the development of composition, technology and research of combined dental gel for the treatment of inflammatory periodontal diseases and oral mucosa. First studies on the creation of combined gel comprising biologically active substances from plants – phytosolution «Rotokan» and synthetic – triclosan have been carried out.

Composition and rational technology of dental gel phytosolution «Rotokan» and triclosan have been theoretically substantiated and experimentally developed. Production of the gel «Rotryn-Denta» consists of the following stages: 1 – weighing components; 2 – preparation of triclosan solution; 3 – preparation of trometamol solution; 4 – preparation of preservative solution; 5 – getting the base of gel; 6 – getting a gel; 7 – homogenization of the gel; 8 – packaging of the gel in tubes; 9 – packaging the tubes in packs; 10 – packaging the packs in group package.

First methods for identification and quantification of active substances and sodium benzoate have been developed and performed by high performance liquid chromatography (HPLC), which meets the requirements of HFCs. Also methods of their validation of quantitative determination have been developed.

Using biological studies wound-healing, anti-inflammatory and reparative action of the developed dental gel has been established. Based on the study of acute toxicity gel «Rotryn-Denta» it has been proved that it does not lead to the death of animals at intragastrically and in cutaneous application that allows to classify it according to the classification K.K. Sidorova as «low toxicity» means (LD50> 5000 mg /kg).

Physical, physical-chemical, rheological and technological properties of the developed gel have been studied and its stability during storage for two years at room temperature (15-25) °C in aluminum tubes has been proved. Project of quality control methods was proposed. Gel technology «Rotryn-Denta» was tested in an industrial environment.

Keywords: dentistry: parodontium inflammatory diseases, oral mucosa, gel, carbomer, phytosolution «Rotokan», triclosan, composition, technology.

Підписано до друку 12.09.2014. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. 1309

Надруковано з оригінал-макета в друкарні ФОП Петров В.В.

Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.

61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34

e-mail: bookfabrik@rambler.ru