

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КУЧЕРЕНКО ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 615.454.1:615.014.2:616.311.2-002

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТІВ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, доцент
КОВАЛЕНКО СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри товарознавства.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
Державне підприємство «Державний науковий
центр лікарських засобів і медичної продукції»,
в. о. завідувача лабораторії технології готових
лікарських засобів;

доктор фармацевтичних наук, професор
МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної
хімії та технології ліків факультету післядипломної
освіти.

Захист дисертації відбудеться 10 грудня 2015 р. о 10⁰⁰ 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 _____ листопада 2015 р.

Т.в.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема ефективного лікування запальних захворювань ясен, насамперед таких, як гінгівіти, є актуальною у багатьох країнах світу, враховуючи високу розповсюдженість цього захворювання серед населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), гінгівіт є найбільш поширеним захворюванням ротової порожнини. Найбільш високий показник захворюваності на гінгівіт виявляється у віці від 30 до 45 років, він складає 64–98 % від загальної кількості захворювань пародонта.

Причиною зростання захворюваності на різні види гінгівітів є запізнена діагностика, рефрактерний перебіг процесів, значні труднощі для стійкої ремісії через наявність тісного зв'язку запальних захворювань пародонта. Запальні процеси в яснах і тканинах пародонта призводять до втрати зубів і появи в порожнині рота осередків хронічної інфекції, зниження реактивності організму, мікробної сенсibiliзації і розвитку алергічних розладів.

Слід зазначити, що ці хронічні запальні процеси не лише є причиною локальних запалень, а й впливають на загальний стан організму. Профілактика та лікування захворювань ясен і зараз залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини.

Тому актуальність проблеми виявлення, діагностики і терапії гінгівітів є першочерговою й потребує уважного вивчення разом з пошуком ефективних методів і стоматологічних лікарських препаратів, необхідних для надання якісної медичної допомоги.

Оскільки при гінгівіті запалені тільки поверхневі, добре доступні для лікувальних втручань тканини, терапія цього захворювання лікарськими засобами місцевої дії є дуже ефективною.

Створення засобів місцевої дії для лікування запальних захворювань ясен є перспективним напрямком сучасної фармації. Місцева терапія різних видів гінгівітів полягає в зменшенні набряку, знеболюванні слизової оболонки ясен та запобіганні вторинної інфекції.

Номенклатура існуючих лікарських засобів (ЛЗ) для профілактики і лікування різних видів гінгівітів досить обмежена та представлена здебільшого препаратами закордонного виробництва.

Отже, враховуючи розповсюдженість і частоту захворюваності на гінгівіти, тяжкість перебігу та необхідність комплексного підходу до фармакотерапії, сутність якої полягає в зменшенні набряку, знеболюванні слизової оболонки ясен, запобіганні вторинній інфекції, зміцненні судин ясен та припиненні їх кровотечі, актуальним і своєчасним є створення комбінованих лікарських препаратів (ЛП) місцевої дії з антимікробною, протизапальною, судинозміцнювальною та гемостатичною активністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт

Національного фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», номер державної реєстрації 0114U000945, термін дії 2014–2019; робота була запланована згідно з НДР «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», номер державної реєстрації 0108U009174; термін дії 2008–2013) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розробка науково обґрунтованого складу, технології та методів контролю якості (МКЯ) комбінованого стоматологічного гелю «Дентатригін» для лікування гінгівітів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз та узагальнення джерел літератури щодо класифікації, етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів лікування й профілактики гінгівітів;
- провести аналіз асортименту та цін на стоматологічні препарати, які представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку й застосовуються для місцевого лікування гінгівітів;
- на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень розробити склад комбінованого стоматологічного гелю;
- опрацювати технологію запропонованого гелю (послідовність введення діючих речовин, температурний режим, час та швидкість перемішування) та методики кількісного визначення діючих і допоміжних речовин у запропонованому лікарському препараті;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розробленого лікарського засобу;
- вивчити стабільність розробленого лікарського препарату, обґрунтувати термін придатності та умови зберігання розробленого гелю в обраному типі пакування;
- розробити та опрацювати у промислових умовах нормативно-технічну документацію на запропонований гель (проект МКЯ та технологічний регламент).

Об'єкти дослідження. Аналіз літературних джерел з питань загальної характеристики гінгівітів, їх класифікації та сучасних методів лікування; вітчизняна нормативно-правова база, що регулює організацію фармацевтичного забезпечення вищезазначеним групам хворих в Україні; дані Державної реєстрації лікарських препаратів і вітчизняного ринку препаратів, що використовуються у терапевтичній стоматології; триклозан, амінокапронова кислота і лавандова олія та допоміжні речовини (гелеутворювачі, консерванти та ін.), гелеві основи та дослідні зразки розробленого стоматологічного гелю «Дентатригін».

Предметом дослідження стала розробка складу і технології комбінованого лікарського засобу у вигляді гелю «Дентатригін» з триклозаном, амінокапроною кислотою і лавандовою олією для лікування гінгівітів та його комплексне дослідження.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані такі методи:

- аналітичний, ретроспективний, логічний – для проведення аналізу даних спеціальної літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування соціально-медичної доцільності і економічної ефективності розробки та упровадження нового стоматологічного препарату «Дентатригін»;
- маркетинговий аналіз для дослідження сегменту вітчизняного ринку лікарських засобів, які використовуються для лікування гінгівітів;
- органолептичний метод (колір, запах, однорідність);
- структурно-механічні методи дослідження гелю (структурна в'язкість, напруга зсуву при різних обертах, наявність тиксотропії тощо) при дослідженні гелевих основ та гелів з триклозаном, амінокапроною кислотою і лавандовою олією;
- фізичні та фізико-хімічні методи (потенціометричний метод визначення показника рН гелевих основ та зразків гелю, ідентифікація та визначення кількісного вмісту діючих речовин (триклозану, амінокапроною кислоти, лавандової олії), термогравіметричні дослідження);
- мікробіологічні методи (дослідження антимікробної активності, вивчення мікробної чистоти).

Дослідження специфічної активності та біологічної нешкідливості розроблених засобів проводили за методиками, рекомендованими Державним експертним центром МОЗ України.

Опрацювання експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXCEL 7.0.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і раціональну технологію нового комбінованого лікарського засобу «Дентатригін» з триклозаном, амінокапроною кислотою та лавандовою олією місцевої дії у формі гелю для лікування гінгівітів.

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

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих і допоміжних речовин гелю (триклозану, амінокапроною кислоти і лавандової олії, розчинника – етанолу та консерванта – ніпагіну).

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують стабільність розробленого

лікарського засобу. Експериментально обґрунтовано термін і умови зберігання гелю «Дентатригін» та встановлено, що він мав стабільні показники якості при зберіганні у алюмінієвих тубах при температурі не вище 25 ° С протягом двох років.

Доведено біологічну активність та безпеку розробленого комбінованого стоматологічного гелю «Дентатригін».

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Гель для лікування та профілактики гінгівітів» № 88587 від 25.03.2014 р., бюл. № 6.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для практичної стоматології і фармації новий оригінальний вітчизняний лікарський препарат у формі гелю для лікування гінгівітів.

Розроблено проект МКЯ та технологічний регламент на виробництво комбінованого стоматологічного гелю «Дентатригін», які були апробовані в умовах виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 16.12.2014 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 05.03.2013 р.), кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.05.2013 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 17.03.2014 р.), кафедри фармації Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгіївського (акт впровадження від 15.06.2014 р.), кафедри фармації Таджицького національного університету (акт впровадження від 14.10.2014 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 12.01.2015 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 24.03.2015 р.), кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 27.03.2015 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.04.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто дисертантом:

- здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури за визначеним напрямком;
- проведено експериментальну частину роботи, викладену в дисертації;
- теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію гелю під умовною назвою «Дентатригін»;
- проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, структурно-механічних, технологічних, мікробіологічних та

фармакологічних властивостей модельних зразків гелю з триклозаном, амінокапроною кислотою і лавандовою олією;

- узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості розробленого гелю;
- розроблено проект МКЯ на лікарський засіб «Дентатригін» на основі відпрацьованих методик якісного та кількісного аналізу діючих та допоміжних (розчинника та консерванта) речовин;
- розроблено проект технологічного регламенту на виробництво гелю;
- оброблено, систематизовано та проаналізовано результати структурно-механічних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень.

Наукові праці опубліковано у співавторстві з Св. М. Коваленко, Л. М. Малоштан, І. І. Барановою, О. П. Стрілець, А. Ю. Куліковим, Ю. О. Беспалою. 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: VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2011); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012 р.); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 2013 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання науки, освіти і виробництва в фармацевтиці» (м. Ташкент, 2013 р.), науково-практичній конференції «Косметологія: сьогодні та майбутнє», (Харків, 2013 р.); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 6 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті у наукових виданнях інших держав: 1 – Республіка Казахстан; 1 – Республіка Таджикистан), 1 патент України на корисну модель, 9 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація виконана на 176 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, 15 додатків, списку використаних джерел, що містить 226 найменування, з яких 77 іноземні. Робота ілюстрована 41 таблицями і 34 рисунками. Обсяг основного тексту – 145 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, визначено об'єкти, предмети та методи досліджень, сформульовано мету та основні завдання досліджень, наведено опис основних наукових результатів, їх новизни, практичної цінності, відомості про впровадження, апробацію результатів роботи, а також її структуру.

У **першому розділі «Перспективи створення лікарських засобів місцевої дії для лікування гінгівітів»** проаналізовано дані літератури, що стосуються класифікації, етіології та сучасних методів лікування гінгівітів. Описані загальні принципи та особливості лікування різних видів гінгівітів.

Встановлено, що домінуючі позиції в асортименті стоматологічних гелів, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, займають імпорتنі препарати (80,0 % від всього асортименту, що досліджується), переважно індійського (50,0 %) виробництва. Через нестабільну ситуацію на фінансовому ринку країни й суттєве послаблення механізмів державного регулювання в системі фармацевтичного забезпечення населення ситуація у сегменті ринку, який досліджувався, складна, що має вкрай негативні соціально-економічні наслідки.

Окрім імпортозалежності, до основних характеристик асортименту гелів, що використовуються у місцевому лікуванні гінгівітів, слід віднести: відсутність монокомпонентних препаратів та найменувань, що містять ЛЗ з групи антикоагулянтів, наприклад, кислоти амінокапронової; наявність статусу «безрецептурний препарат» за всіма торговими найменуваннями ліків; превалювання з 2-х (9 торгових найменувань ЛП) компонентних гелів тих найменувань, що містять комбінацію метронідазол + хлоргексидину біглюконат (6 препаратів).

Доведено, що доцільною є розробка місцевого стоматологічного засобу у формі гелю з комплексною дією для лікування гінгівітів. На підставі аналізу літературних даних для подальшого вивчення нами обрано як активні речовини: триклозан, амінокапронову кислоту та лавандову олію, що виявляють виражену антибактеріальну, протизапальну, судинозміцнювальну та гемостатичну дію.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження»** було сформульовано методичний підхід до розробки комбінованих ЛЗ у формі гелю для лікування гінгівітів.

У розділі надано характеристику діючих речовин (триклозану, амінокапронової кислоти та лавандової олії) і допоміжних речовин (гелеутворювачів, розчинників та консервантів), необхідних для створення сучасного лікарського препарату для профілактики і лікування гінгівітів. Наведено та описано методи фізико-хімічних, хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних, біологічних та інших досліджень.

У ході дослідження використано фізико-хімічні, фармакотехнологічні, структурно-механічні, мікробіологічні, біологічні та інші методи, які дозволяють

розробити оптимальний склад, раціональну технологію та провести стандартизацію дослідних зразків і готового лікарського засобу у формі гелю.

У третьому розділі «Розробка складу і технології стоматологічного гелю для лікування гінгівітів» наведено комплексні дослідження (мікробіологічні, біологічні, фізико-хімічні та структурно-механічні) із розробки оптимальної та раціональної технології комбінованого стоматологічного гелю з триклозаном, амінокапроною кислотою та лавандовою олією.

Першим етапом дослідження був вибір основного допоміжного компонента – гелеутворювача. Основа стоматологічного гелю повина забезпечувати надійну аплікацію препарату на яснах і підвищувати проникну здатність активних речовин.

З метою вибору гелеутворювача нами була проведена низка структурно-механічних досліджень експериментальних зразків на основі гелеутворювачів, які часто застосовуються при розробці стоматологічних засобів місцевої дії, а саме: карбомеру марки 934 P, натрію альгінату та гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ).

Ці гелеутворювачі відповідають вимогам до лікарських препаратів місцевої дії, вони мають помірну осмотичну активність, добрі адгезивні властивості та ін. Гелеві основи готували за загальноприйнятими технологіями. Дані досліджень наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика фізико-хімічних показників зразків з різними гелеутворювачами

Зразок №	Гелеутворювач та його концентрація	Структурна в'язкість, η , мПа·с при 20 об/хв	МС	pH
1	Гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) – 2,0 %	13000	1,94	7,60 ± 0,11
2	Карбомер марки 934 P – 0,5 %	4600	1,00	6,55 ± 0,10
3	Натрію альгінат – 2,0 %	600	1,15	8,10 ± 0,08

За отриманими експериментальними даними з подальших досліджень були вилучені зразки № 1 і 3. Зразок № 1 (на основі ГЕЦ), незважаючи на високі значення структурної в'язкості, у подальшому, може розшаруватися, тому що розраховане значення МС практично вдвічі вище за норму (1,0). Зразок № 3 (на основі натрію альгінату) мав надто рідку консистенцію й, відповідно, незадовільні споживчі властивості (підвищення концентрації гелеутворювача не раціонально).

Відмічено, що зразки на основі карбомеру мали задовільні споживчі, фізико-хімічні, структурно-механічні властивості. Також з літературних джерел відомо, що карбомер марки 934 P відрізняється стабільністю властивостей, високою

чистотою, здатністю утворювати прозорі гелі, що робить його перспективною речовиною в складі стоматологічних гелів для місцевого застосування.

На наступному етапі нами було виготовлено зразки з різною концентрацією обраного гелеутворювача – карбомеру марки 934 Р, дані наведені у табл. 2. Для нейтралізації гідрогелів на основі карбомерів найчастіше використовують розчини гідроксидів натрію або калію і триетаноламін. Встановлено, що введення розчину гідроксиду призводить до зниження структурної в'язкості, а триетаноламін досить токсичний, тому як нейтралізатор карбомеру марки 934 Р нами обрано 10 % розчин натрію гідроксиду. З літературних даних відомо, що для нейтралізації карбомерів натрію гідроксид використовується у співвідношенні 1 : 1,2.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика фізико-хімічних показників зразків на основі карбомеру марки 934 Р

Зразок №	Концентрація карбомеру марки 934 Р, %	Структурна в'язкість, η , мПа·с при 20 об/хв	МС	pH
1	0,4	700	1,06	6,75 ± 0,06
2	0,5	4600	1,00	6,55 ± 0,10
3	0,6	5500	1,01	6,75 ± 0,12
4	0,7	6400	1,02	6,70 ± 0,09
5	0,8	7600	1,05	6,75 ± 0,11
6	0,9	8300	1,18	6,80 ± 0,10

Для подальших досліджень (опрацювання технології, вивчення стабільності) було обрано зразок з концентрацією карбомеру марки 934 Р 0,8 %. Саме цей зразок мав задовільні структуро-механічні, фізико-хімічні та споживчі властивості (напівпрозора, однорідна гелеподібна маса без домішок зі специфічним запахом).

Наступним етапом нашого дослідження був вибір концентрації діючих компонентів (триклозану та лавандової олії) у складі гелю для профілактики й лікування гінгівітів. Дослідження проводилися на базі кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом докт. фарм. наук, доц. О. П. Стрілець. У табл. 3 наведено результати вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків гелів (основа + триклозан) із різним вмістом триклозану. Отримані результати дослідів показали, що усі зразки гелів володіють антимікробною активністю по відношенню до грампозитивних (*S. aureus*, *Str. pyogenes*, *B. subtilis*), грамнегативних (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*) бактеріальних культур мікроорганізмів і фунгіцидною активністю по відношенню до дріжджоподібного гриба *C. albicans*. На підставі проведених досліджень встановлено, що перспективними для подальших досліджень зі створення нової лікарської форми є зразки № 2 і 3.

Таблиця 3

Результати антимікробної активності зразків гелів з триклозаном

Зразок №	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>C. albicans</i>
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
№ 1 (триклозан 0,3 %)	63,4±0,5	24,2±0,4	18,4±0,5	39,4±0,5	30,4±0,5	18,0±0,7
№ 2 (триклозан 0,5 %)	68,8±0,8	25,8±0,4	22,4±0,8	42,4±0,8	32,6±0,8	19,6±0,5
№ 3 (триклозан 0,7 %)	69,6±1,1	26,2±0,8	22,6±0,5	42,8±0,4	32,2±0,5	20,2±0,8

Примітка. n + 5, p ≤ 0,05.

Подальшим етапом наших досліджень було вивчення антимікробної активності гелів з лавандовою олією і зразків гелів, які містять обрані дози триклозану і лавандової олії (табл. 4).

Таблиця 4

Антимікробна дія експериментальних зразків гелів з лавандовою олією і триклозаном

Зразок 3	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
Гель з лавандовою олією				
№ 1 (лавандова олія 0,3 %)	20,6±0,8	11,6±0,5	11,4±0,5	17,4±0,5
№ 2 (лавандова олія 0,5 %)	25,4±0,5	12,8±0,8	13,6±0,5	21,6±0,5
№ 3 (лавандова олія 0,7 %)	25,6±0,5	12,2±0,8	12,8±0,4	21,2±0,8
Гель з триклозаном і лавандовою олією				
№ 1 (триклозан 0,5 % + лавандова олія 0,5 %)	77,4±0,5	31,2±0,8	48,6±0,5	27,8±0,8
№ 2 (триклозан 0,7 % + лавандова олія 0,5 %)	76,8±0,8	31,8±0,4	47,8±0,4	26,4±0,5

Примітка. n + 5, p ≤ 0,05.

На підставі досліджень встановлено, що зразок гелю № 2 з концентрацією лавандової олії 0,5 % є найбільш активним і перспективним для подальшої

роботи зі створення м'якої лікарської форми – гелю для лікування та профілактики гінгівітів. У табл. 4 також наведено дані, які містять обрані дози триклозану (0,5 та 0,7 %) й лавандової олії (0,5 %). Отримані експериментальні дані (табл. 4) свідчать про те, що усі зразки гелів з триклозаном і лавандовою олією володіють протимікробною дією різного ступеня по відношенню до бактеріальних культур і дріжджоподібного гриба роду *Candida*, що вказує на широкий спектр антимікробної активності.

Отже, для подальших досліджень з розробки складу гелю для лікування та профілактики гінгівітів нами на підставі мікробіологічних досліджень обрано концентрацію триклозану – 0,5 % та лавандової олії – 0,5 %. Фармакологічними дослідженнями обґрунтовано концентрацію амінокапронової кислоти – 5,0 %. Експериментально обрано розчинник для введення у гелеву основу триклозану та лавандової олії – етанол (1: 10).

Нами було проведено вивчення впливу обраних діючих речовин у певних концентраціях на структурно-механічні властивості експериментальних зразків гелів, що є важливим з погляду споживчих і технологічних характеристик (рис. 1). Як видно з рис. 1, усі зразки гелів мали пластичний тип течії, тобто введення активних і допоміжних речовин не впливало на зміну типу течії. Зразки №№ 1–3 мали найменші значення реопараметрів. Відомо, що гелеві основи на базі співполімерів акрилової кислоти мають найкращі структурно-механічні властивості при нейтральному та слабколужному значенні рН. Оскільки ефірні олії мають кисле значення рН, відповідно зразки №№ 1 та 3 виявляють низькі значення реопараметрів.

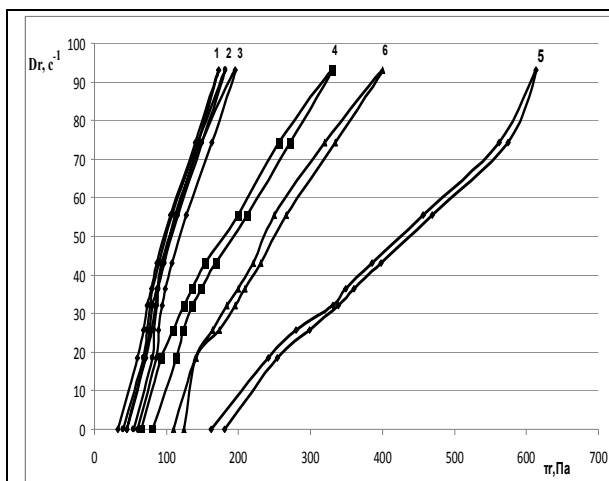


Рис. 1. Реограми зразків гелів:
1 – основа + лавандова олія;
2 – основа + амінокапронова кислота; 3 – основа + триклозан + лавандова олія; 4 – гель для лікування гінгівітів; 5 – основа + триклозан; 6 – основа

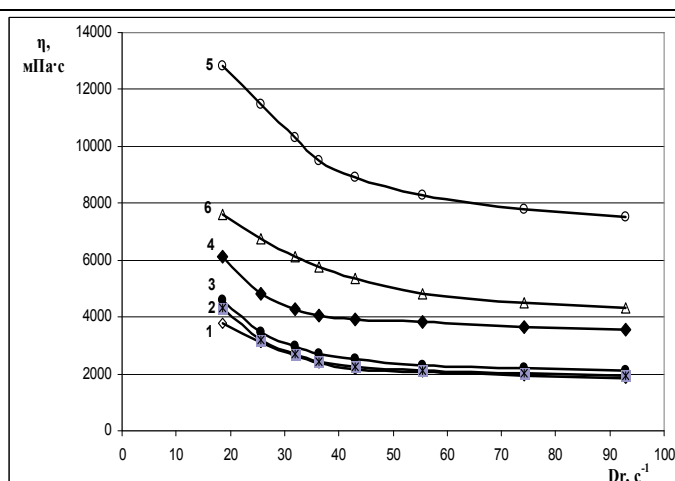


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву:
1 – основа + лавандова олія; 2 – основа + амінокапронова кислота; 3 – основа + триклозан + лавандова олія; 4 – гель для лікування гінгівітів; 5 – основа + триклозан; 6 – основа

Також на зниження реопараметрів впливав розчинник лавандової олії і триклозану – етанол (завдяки його діелектричній проникності). Що стосується зразка № 2, відомо, що хімічна будова амінокапронової кислоти дозволяє їй виступати в ролі додаткового нейтралізувального агента (наявність аміногрупи). Однак у цьому випадку спостерігалася перенейтралізація, що призвело до розгортання ланцюгів макромолекул полімера та зниження реопараметрів. Реограма розробленого гелю займає проміжне положення між реограмами інших досліджуваних зразків гелю, що припускає стабільність зразка гелю при зберіганні. Нами вивчено залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву й доведено, що структурна в'язкість розробленого гелю з триклозаном, амінокапроною кислотою і лавандовою олією (зразок № 4) поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 2). Отримані значення припускають більш якісне нанесення готового лікарського засобу на шкіру при розтиранні, а також забезпечують краще розрідження під час гомогенізації в реакторі.

Отже, проведені експерименти свідчать про наявність позитивних екструзійних і консистентних властивостей розробленого лікарського засобу з триклозаном, амінокапроною кислотою і лавандовою олією.

Встановлена залежність спостерігається у систем із пластичним типом течії і доводить, що обрана гелева основа є структурованою дисперсною системою

Нами були виготовлені зразки гелю «Дентатригін» за двома технологіями (табл. 5), тобто з різними способами введення діючих речовин до гелевої основи. Зразки гелів готували при кімнатній температурі.

Таблиця 5

Дослідження фізико-хімічних властивостей зразків гелю «Дентатригін», які були виготовлені за різними технологіями

Назва	Технологія № 1	Технологія № 2
Зовнішній вигляд	Однорідна напівпрозора гелеподібна маса без сторонніх домішок	Однорідна напівпрозора гелеподібна маса без сторонніх домішок
pH (10 % р-ну)	6,75 ± 0,01	6,55 ± 0,01
Структурна в'язкість, мПа·с при 20 об/хв	6100	5600
МС	1,05	1,12
Кількісний вміст триклозану (0,475–0,525), г	0,482 ± 0,002	0,478 ± 0,002
Кількісний вміст амінокапронової кислоти (4,750–5,250), г	4,905 ± 0,003	4,752 ± 0,001

Примітка. n = 5.

Технологія № 1. За класичною схемою готували гелеву основу з карбомером марки 934 Р. У розрахованій кількості очищеної води розчиняли необхідну кількість амінокапронової кислоти та вводили до гелевої основи. Потім розчиняли в етанолі триклозан і лавандову олію, отриманий прозорий спиртовий розчин додавали до гелевої основи з амінокапроновою кислотою.

Технологія № 2. Відрізняється тим, що до отриманої гелевої основи з карбомером марки 934 Р спочатку додавали спиртовий розчин триклозану та лавандової олії, а потім вводили водний розчин амінокапронової кислоти.

Як видно з даних табл. 5, зразок, виготовлений за технологією № 1, має більш лужне значення рН, що забезпечує створення більш стабільної гелевої системи, це пояснюється утворенням міжмолекулярних зв'язків, унаслідок чого формується тимчасова сітчаста структура, яка запобігає деструкції зразку.

Механічна міцність зразка, виготовленого за технологією № 2, більша, ніж у зразка, виготовленого за технологією № 1, що може створювати труднощі при введенні технологічного процесу виробництва та незадовільні споживчі властивості. За визначенням кількісного вмісту діючих речовин (триклозану та амінокапронової кислоти): у зразку, виготовленому за технологією № 1, кількісний вміст триклозану та амінокапронової кислоти відповідає вимогам проекту МКЯ, а в зразку, виготовленому за технологією № 2, показники кількісного вмісту триклозану та амінокапронової кислоти знаходяться на критичній межі.

Отже, на основі проведених дослідів та вивчених структурно-механічних властивостей була обрана технологія № 1, тому що зразок, виготовлений за нею, мав кращі структурно-механічні (МС близько до ідеального – 1,0, кращі екструзійні властивості) і технологічні властивості (здатність краще намазуватися і зручність у застосуванні).

До складу розроблюваного гелю для лікування гінгівітів як коригент смаку нами був обраний сорбітол. Він має приємний солодкий присмак у порівнянні пропіленгліколем та гліцерином, більшу спорідненість до слизової оболонки рота, не викликає її зневоднення. Для обґрунтування концентрації сорбітолу нами застосовувався метод органолептичної оцінки коригентів за А. І. Тенцовою.

На підставі проведеного експерименту встановлено, що гель з концентрацією сорбітолу 1 % мав кислий смак, маскувальна здатність сорбітолу підвищувалася при концентрації 5 %, але не мала достатнього коригувального ефекту. Встановлено, що досліджуваний зразок гелю з концентрацією сорбітолу 10 % мав найбільш високу характеристику коригувальної дії, тому що мав однакові значення числових індексів смаку й основного смаку, тобто гель в обраній концентрації мав найбільш приємний смак. Гель з концентрацією сорбітолу 15 % був дуже солодким і мав незадовільні споживчі властивості.

Експериментально доведено, що розроблений гель місцевої дії з триклозаном, амінокапроновою кислотою та лавандовою олією потребує

додаткового введення до його складу консерванта. На підставі проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано введення як консерванта ніпагіну в концентрації 0,1 % (табл. 6)

Таблиця 6

Дослідження антимікробної ефективності консерванта ніпагін 0,1 %
у дослідних зразках гелю

Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
		2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	5,7	2,0/2,98	3,0/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	5,8	2,0/3,0	3,0/3,92	НВ	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	5,7	3,50	4,09	2,0/НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	5,9	3,1	4,0	2,0/НВ	НЗ/НВ

Примітка. НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

За результатами проведених комплексних фармакотехнологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних досліджень, теоретично й експериментально обґрунтовано склад гелю, %: триклозану – 0,5; амінокапронової кислоти – 5,0; лавандової олії – 0,5; карбомеру марки 934 Р – 0,8; натрію гідроксиду (10 % розчин) – 0,9; ніпагіну – 0,1; етанолу – 5,0; сорбітолу (70 % розчин) – 10,0; води очищеної – до 100,00.

Розроблений гель був названий нами «Дентатригін». На рис. 3 наведена блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Дентатригін».

Новизна гелю з трикозаном, амінокапроновою кислотою та лавандовою олією для профілактики і лікування гінгівітів захищена патентом України на корисну модель № 88587 від 25.03.2014 р.

З метою розробки технологічної схеми гелю для профілактики та лікування гінгівітів застосовані результати експериментальних досліджень. До основних етапів отримання гелю «Дентатригін» відповідно до вимог GMP належать: отримання гелевої основи, приготування розчинів діючих компонентів та уведення їх до основи, гомогенізація, фасування одержаного гелю у туби, пакування, маркування і транспортування.

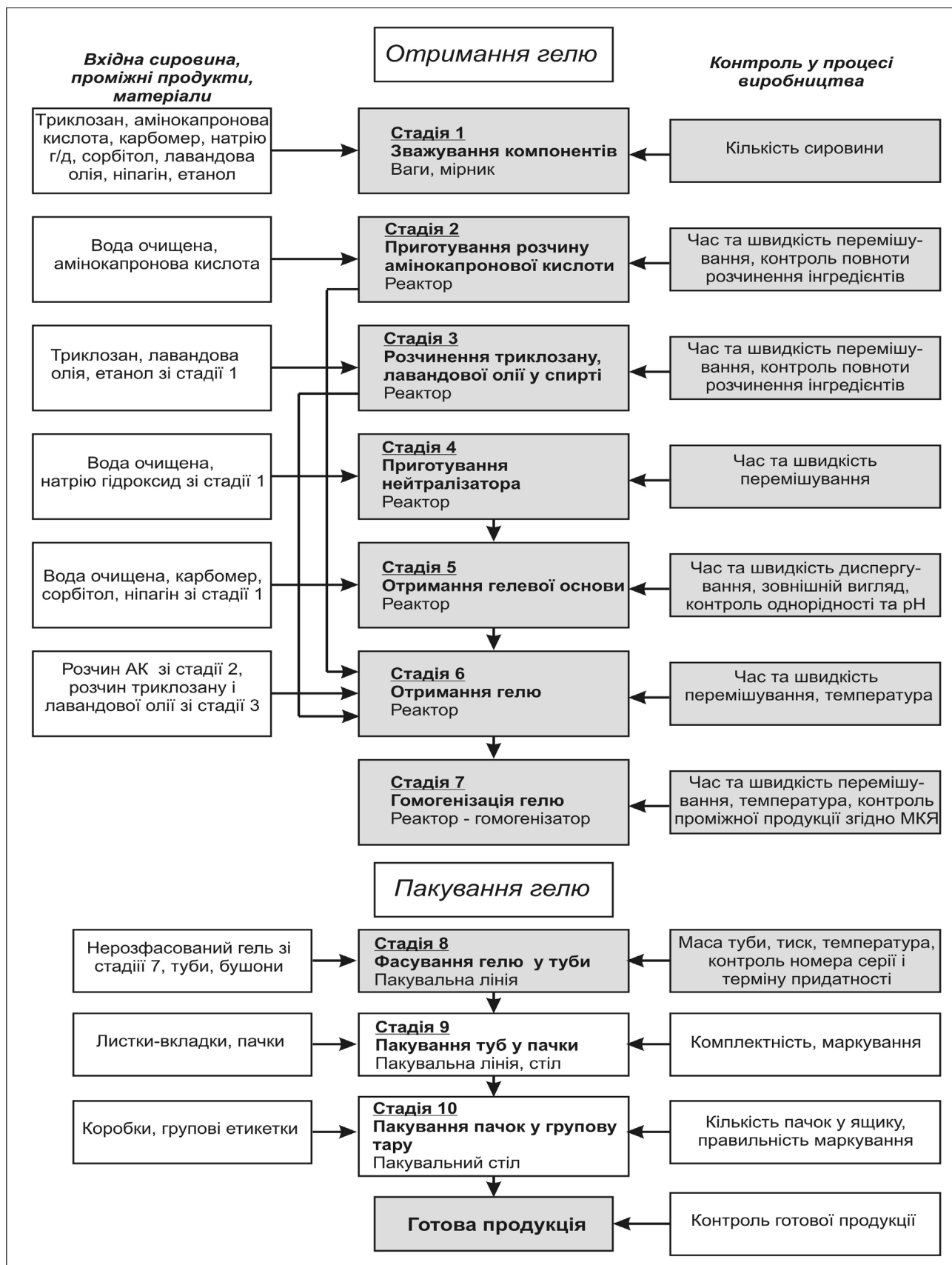


Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Дентатригін»

Промислова технологія гелю «Дентатригін» була апробована і повністю відтворювалася в умовах мазевого цеху ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 16.12.2014 р.).

У четвертому розділі «Розробка методик стандартизації, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень гелю «Дентатригін» наведено результати розробки методів стандартизації гелю «Дентатригін», а також узагальнені результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості запропонованого лікарського засобу.

Розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих та допоміжних речовин (консерванта і розчинника) гелю «Дентатригін»: триклозану, амінокапронової кислоти та ніпагіну (консерванта) – методом вискоефективної рідинної хроматограми (ВЕРХ) і лавандової олії та розчинника етанолу – методом газової хроматографії (ГХ). Доведено відсутність впливу інших компонентів лікарської форми на валідаційні критерії методик.

Дослідження проводилися на базі ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» м. Харкова під керівництвом ст.наук.співробітника, докт. хім. наук Кулікова А.Ю.

Розроблено проект МКЯ на гель «Дентатригін», до якого увійшли такі показники: опис, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, ідентифікація та кількісний вміст фармацевтичних активних і допоміжних інгредієнтів, маса, вмісту туби. Апробацію проекту МКЯ гелю «Дентатригін» проведено в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 16.12.2014 р.).

Також у процесі зберігання зразків стоматологічного гелю нами вивчалися структурно-механічні властивості як основна характеристика м'яких лікарських засобів. На підставі експериментальних даних були побудовані повні реограми течії зразків гелю «Дентатригін» через 6, 12, 18, 24, 27 місяців (рис.4).

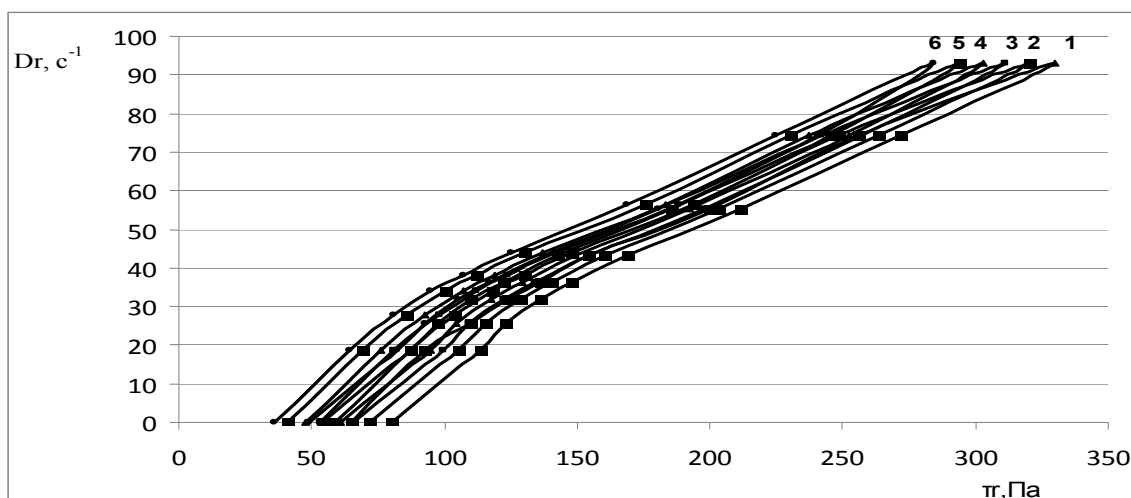


Рис. 4. Реограми зразків гелю: 1 – після приготування; 2 – через 6 місяців; 3 – через 12 місяців; 4 – через 18 місяців; 5 – через 24 місяці; 6 – через 27 місяців

За даними рис. 4, видно, що реологічні властивості зразків гелю у досліджуваному діапазоні мали стабільні значення, тип течії залишався пластичним, площа петлі гістерезису практично не змінювалась.

Вивчення стабільності гелю «Дентатригін» проводили протягом 30 місяців на трьох серіях гелю, розфасованого у туби алюмінієві по 30 г. Показники якості у процесі зберігання вивчали при кімнатній температурі відразу після приготування і кожні півроку зберігання. Встановлено, що термін зберігання гелю «Дентатригін» в алюмінієвих тубах при температурі не вище 25 °С становить 2 роки.

На підставі мікробіологічних досліджень підтверджено антибактеріальну активність гелю «Дентатригін» при лікуванні та профілактики гінгівітів.

Фармакологічні дослідження розробленого гелю «Дентатригін» для лікування гінгівітів проводили на базі Проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ під керівництвом докт. біол. наук, проф. Л. М. Малоштан.

За допомогою фармакологічних досліджень на моделі карагенінового набряку доведено протизапальну дію стоматологічного гелю «Дентатригін». Експериментально доведено, що гель «Дентатригін» виявляє судинозміцнювальну активність. Проведено експериментальне вивчення впливу гелю «Дентатригін» на систему крові в досліді *in vitro* за методом Альтгаузена, встановлено його вплив на зсідання крові. Досліджуваний лікарський засіб достовірно виявляв гемостатичну активність.

Визначені показники гострої токсичності гелю «Дентатригін» дозволяють віднести його за класифікацією К. К. Сидорова до IV класу токсичності – практично нетоксичні речовини ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено склад, розроблено технологію та методи стандартизації комбінованого лікарського засобу – гелю для лікування гінгівітів, який одночасно містить в одній лікарській формі діючі речовини синтетичного походження (триклозан, амінокапронова кислота) та природного походження (лавандова олія), що дає змогу виявити багатоплановий спектр дії цих речовин і впливати на перебіг різноманітних видів гінгівітів.

1. Проаналізовано дані наукової літератури щодо етіопатогенезу та сучасних методів фармакотерапії гінгівітів. Вивчено асортимент лікарських засобів у формі гелів, які представлені на ринку України для терапії гінгівітів та встановлено, що домінуючі позиції, в асортименті стоматологічних гелів, займають імпорتنі препарати (80,0 % від усього асортименту, що досліджувався). Доведено, що в структурі асортименту лікарських препаратів, які зареєстровані в Україні та рекомендовані для фармакотерапії гінгівітів, відсутні комбіновані препарати, до

складу яких входять судинозміцнювальні та гемостатичні речовини, насамперед, амінокапронова кислота. Обґрунтовано доцільність створення нового комбінованого гелю для лікування гінгівітів.

2. За допомогою структурно-механічних досліджень вивчено властивості гелевих основ з різними гелеутворювачами (ГЕЦ, натрію альгінат, карбомер марки 934 Р). Встановлено, що тільки гель на основі карбомеру марки 934 Р (як нейтралізатор обрано 10 % розчин натрію гідроксиду) являє собою стабільну систему із задовільними реологічними та споживчими характеристиками.

3. Уперше на підставі технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень обґрунтовано тип основи-носія та її склад: карбомеру марки 934 Р – 0,8 %, натрію гідроксиду (10 % розчин) – 0,9 %, сорбітолу (70 % розчин) – 10,0 %, ніпагіну – 0,1 %, води очищеної – до 100,0 %.

4. За допомогою біологічних та мікробіологічних досліджень обрано концентрації діючих речовин гелю: триклозану – 0,5 % (антимікробна дія), амінокапронової кислоти – 5,0 % (судинозміцнювальна та кровоспинна дія) та лавандової олії – 0,5 % (протизапальна дія).

5. У результаті досліджень коригувальної дії сорбітолу встановлено, основну формулу смаку комбінованого гелю для лікування гінгівітів. Доведено, що гель з концентрацією сорбітолу 10 % мав порівнянні значення числових індексів смаку й основного смаку і надавав лікарському засобу приємний смак. Також сорбітол в обраній концентрації забезпечує помірну осмотичну активність у гелі.

6. Досліджено способи отримання стоматологічного гелю для лікування гінгівітів на основі різних варіантів уведення діючих речовин до гелевої основи та опрацьовано раціональну технологію лікарського засобу «Дентатригін». Технологію стоматологічного гелю апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

7. Із використанням сучасних методів дослідження (ВЕРХ та ГХ) розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих і допоміжних речовин у складі гелю «Дентатригін». Розроблено проект методів контролю якості на гель «Дентатригін». Експериментально доведено стабільність розробленого препарату при зберіганні у тубах алюмінієвих протягом двох років при температурі не вище 25 °С.

8. Мікробіологічними та фармакологічними дослідженнями встановлено, що гель «Дентатригін» виявляє антимікробну, протизапальну, судинозміцнювальну і гемостатичну дію та є біологічно нешкідливим.

9. Наукова новизна одержаних результатів захищена деклараційним патентом України на корисну модель «Гель для лікування та профілактики гінгівітів» № 88587 від 25.03.2014 р., бюл. № 6. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес низки вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Портянко В. С. Вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю з триклозаном / В. С. Портянко, О. П. Стрілець, Св. М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 5 (113). – С. 480–484 (*Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті*).

2. Кучеренко В. С. Розробка складу комбінованого гелю «Дентатригін» / В. С. Кучеренко, І. І. Баранова, Св. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2014. – № 6 (38). – С. 36–41. (*Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка результатів досліджень, написання статті*).

3. Портянко В. С. Доклінічне вивчення специфічної активності гелю для лікування гінгівітів / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко, Л. М. Малоштан // Фармацевтичний журн. – 2014. – № 3. – С. 83–86. (*Особистий внесок: підготовка зразків, планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку*).

4. Кучеренко В. С. Вибір раціональної технології гелю «Дентатригін» / В. С. Кучеренко, Св. М. Коваленко // Вісник фармацевції. – 2015. – № 2. – С. 21–24. (*Особистий внесок: підготовка зразків, планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку*).

Статті в іноземних журналах

5. Портянко В. С. Разработка методики и валидация количественного определения триклозана в составе геля для лечения гингивитов / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко, А. Ю. Куликов // Фармація Казахстану. – 2014. – № 1. – С. 26 – 29. (*Особистий внесок: підготовка зразків, аналіз та узагальнення експериментальних даних і підготовка статті*).

6. Кучеренко В. С. Разработка количественного определения аминокaproновой кислоты в стоматологическом геле «Дентатригин» / В. С. Кучеренко, Св. Н. Коваленко, Ю. А. Безпалая // Вестник Таджикского национального университета. – 2015. – № 1/1(156). – С. 244–249. (*Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті*).

Патенти

7. Пат. на корисну модель № 88587 (Україна). МПК 2013 А 61 К 6/00. Гель для лікування та профілактики гінгівітів / Портянко В. С., Коваленко С. М., Баранова І. І.; заявл. 19.02.2013; опубл. 25.03.2014 р., Бюл. № 6. – 4 с. (*Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого засобу, підготовка формули винаходу та опису патенту, оформлення патенту*).

Тези доповідей

8. Портянко В. С. Перспективи розробки стоматологічного гелю антимікробної дії для лікування захворювань гінгівіту / В. С. Портянко // Матер. VII національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє», м. Харків, 15–17 верес. 2010 р. – Х., 2010 – Т. 1 . – С. 394.

9. Портянко В. С. Розробка складу гелю комплексної дії для лікування гінгівіту / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко // Актуальні питання створення лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 20–21 квіт. 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – С. 221–222.

10. Портянко В. С. Вивчення структурно-механічних властивостей гелю з амінокапроною кислотою та триклозаном / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III наук.-практ. конф., м. Харків, 20–23 листоп. 2012 р. – Х., 2012. – С. 134.

11. Портянко В. С. Вибір консерванту та його концентрації у складі гелю для лікування гінгівітів / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко // Актуальні питання безпечного застосування ліків : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 17–18 жовт. 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 58.

12. Портянко В. С. Визначення термінів придатності та умов зберігання гелю для лікування гінгівітів / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко // Товарознавчі аспекти споживчих товарів : матеріали наук.-практ. конф., м. Харків, 19 берез. 2013 р. – Х., 2013. – С. 93.

13. Портянко В. С. Кількісне визначення активних речовин в складі стоматологічного гелю «Дентатригін» / В.С. Портянко, А.Ю. Куліков, Св. М. Коваленко // Косметологія: сьогодення та майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. – Х., 2013. – С. 85-86.

14. Портянко В. С. Изучение структурно-механических свойств геля для лечения гингивита в процессе хранения / В.С. Портянко, Св. Н. Коваленко // Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации : материалы науч.-практ. конф., г. Ташкент, 5–6 нояб. 2013 р. – Ташкент, 2013. – С. 393–395.

15. Портянко В. С. Розробка методики кількісного визначення олії лаванди в складі гелю для лікування гінгівітів / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко, А. Ю. Куліков // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 20–21 берез. 2014 р. – Х., 2014. – С. 252–253.

16. Портянко В. С. Реологічне вивчення стоматологічного гелю для лікування гінгівітів / В. С. Портянко, Св. М. Коваленко // Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі : матеріали IV всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 27–28 берез. 2014 р. – Луганськ, 2014 . – С.100–101.

АНОТАЦІЯ

Кучеренко В. С. Розробка складу та технології комбінованого гелю для лікування гінгівітів. – 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, 2015.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу, технології та методів стандартизації комбінованого стоматологічного гелю «Дентатригін» для лікування гінгівітів. Проведені комплексні дослідження зі створення стоматологічного гелю на основі триклозану, амінокапронової кислоти і лавандової олії.

Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і раціональна технологія оригінального стоматологічного лікарського засобу «Дентатригін» з триклозаном, амінокапроновою кислотою і лавандовою олією.

Обґрунтовано та експериментально підтверджено показники якості гелю «Дентатригін», валідовано методики кількісного визначення активних та допоміжних інгредієнтів гелю (триклозану, амінокапронової кислоти, лавандової олії, консерванта – ніпагіну та розчинника – етанолу). Розроблено проект методів контролю якості нагель «Дентатригін».

Доведено стабільність розробленого лікарського засобу протягом двох років зберігання в тубах алюмінієвих при температурі не вище 25 °С.

Технологію гелю «Дентатригін» апробовано в промислових умовах.

Ключові слова: стоматологія, гель, гінгівіт, карбомер, амінокапронова кислота, лавандова олія, триклозан, склад, технологія.

АННОТАЦИЯ

Кучеренко В. С. Разработка состава и технологии комбинированного геля для лечения гингивитов. – 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, 2015.

Диссертационная работа посвящена разработке состава, технологии и методов стандартизации комбинированного стоматологического геля «Дентатригин» для лечения гингивитов.

Проведен анализ ассортимента лекарственных средств в форме гелей, которые представлены на рынке Украины для терапии гингивита. Доказано, что в структуре ассортимента лекарственных препаратов, которые зарегистрированы в Украине и рекомендованы для фармакотерапии гингивитов, отсутствуют

комбинированные препараты, в состав которых входят сосудоукрепляющие и гемостатические вещества, в первую очередь кислота аминакапроновая. Обоснована целесообразность создания нового комбинированного геля для лечения гингивитов.

Впервые проведен комплекс исследований по созданию комбинированного стоматологического геля, в состав которого входят активные фармацевтические ингредиенты синтетического и природного происхождения: антибактериальный компонент широкого спектра действия – триклозан, сосудоукрепляющее и кровоостанавливающее вещество – аминакапроновая кислота и биологически активные вещества масла лаванды с антибактериальной и противовоспалительной активностью.

С помощью микробиологических и биологических исследований обоснованы концентрации действующих веществ: триклозана – 0,5 %, аминакапроновой кислоты – 5,0 % и лавандового масла – 0,5 % .

С помощью структурно-механических и физико-химических исследований изучены свойства гелевых основ с рядом гелеобразователей (гидроксиэтилцеллюлозой, натрия альгинатом, карбомером марки 934 Р), которые чаще всего используются при разработке стоматологических гелей. Установлено, что рациональным является использование карбомера марки 934 Р в концентрации 0,8 %, как нейтрализатор использовали 10 % раствор натрия гидроксида в соотношении (1:1,2). Экспериментально выбран растворитель для введения в гелевую основу триклозана та лавандового масла – этанол (1: 10).

Выбран и обоснован состав оптимальной основы геля «Дентатригин»: карбомер марки 934 Р – 0,8 %, натрия гидроксид (10 % раствор) – 0,9 %, сорбитол (70 % раствор) – 10,0 %, нипагин – 0,1 %, вода очищенная – до 100,0 %.

Введение 70 % раствора сорбитола необходимо для улучшения вкусовых качеств и обеспечения умеренной осмотической активности разрабатываемого геля с триклозаном, аминакапроновой кислотой и лавандовым маслом. Доказано, что гель на основе карбомера марки 934 Р представляет собой стабильную пластичную систему с умеренными тиксотропными свойствами и удовлетворительными потребительскими характеристиками.

Впервые на основании комплексных исследований научно и теоретически обоснован состав, исследованы различные способы введения активных ингредиентов в основу геля и разработана рациональная технология оригинального стоматологического лекарственного средства «Дентатригин». Разработана блок-схема производства нового стоматологического геля «Дентатригин» для лечения гингивитов.

С использованием современных методов анализа (высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хроматографии) разработаны методики идентификации и количественного определения действующих ингредиентов и вспомогательных веществ в новом стоматологическом средстве, которые включены в проект «Методів контролю якості» (МКЯ) на гель «Дентатригин». Проведена валидация разработанных методик количественного определения компонентов геля «Дентатригин».

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены критические технологические параметры, которые обеспечивают физико-химическую стабильность лекарственного средства, а также экспериментально обоснованы условия хранения и срок годности. Технология разработанного препарата «Дентатригин» апробирована в условиях ПАО «ХФЗ Червона зірка», г. Харьков (акт апробации от 16.12.2014 г.).

Доказана стабильность разработанного лекарственного средства «Дентатригин» при хранении в тубах алюминиевых при температуре не выше 25° С в течение двух лет.

Микробиологическими и фармакологическими исследованиями установлено, что гель «Дентатригин» обладает антимикробной, противовоспалительной, сосудоукрепляющей и гемостатической активностью и согласно классификации К. К. Сидорова относится к IV классу токсичности – практически нетоксичные вещества ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Новизна исследований защищена патентом Украины на полезную модель.

Ключевые слова: стоматология, гель, гингивит, карбомер, аминокaproновая кислота, лавандовое масло, триклозан, состав, технология.

SUMMARY

Kucherenko V.S. Development of composition and technology of the combined gel for treatment of gingivitis. Manuscript.

Dissertation for candidate in pharmaceutical sciences degree, speciality 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmacy and judicial of pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2015.

The thesis is devoted to the development composition, technology and methods of standardization of the combined stomatology gel of «Dentatrigin» are resulted for treatment of gingivitis. The complex research on creating a dental gel based on triclosan, aminocaproic acid and lavender oil.

Theoretically grounded and experimentally developed composition and technology of original stomatology medication of «Dentatrigin» with triclosan, aminocaproic acid and lavender oil.

Grounded and experimentally confirmed quality indicators for gel "Dentatrigin" validated methods of quantitative determination of active ingredients and excipients gel (triclosan, aminocaproic acid, lavender oil, preservative - nipahinu and solvent - ethanol). Proposed project quality control methods gel of «Dentatrigin».

Stability of the developed medication is proved during two years at a temperature not higher 25 ° C at storage in tubas aluminium.

Technology of gel of «Dentatrigin» approved in industrial terms.

Keywords: stomatology, gel, gingivitis, carbomer, aminocaproic acid, lavender oil, triclosan, composition, technology.

Підписано до друку 05.11.2015. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Тел. 057 7517925

