

АНОТАЦІЯ

Орленко Д. С. Розробка складу та технології комбінованого стоматологічного гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація» – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, технології та методів контролю якості комбінованого лікарського препарату у формі гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань ясен та слизової оболонки порожнини рота.

У першому розділі дисертаційної роботи наведено узагальнені дані літератури про етіологію та патогенез інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. Визначено, що сучасна терапія запальних захворювань пародонту має бути спрямована на усунення патологічних процесів у зубодесневих кишнях та регенерацію ушкоджених тканин пародонту з відновленням їх функцій. Нормалізація мікрофлори порожнини рота є неодмінною умовою раціональної терапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки. Встановлено перспективність створення нових стоматологічних м'яких лікарських засобів комбінованого складу, які містять протимікробні діючі речовини та інші природні і синтетичні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) з протизапальною та репаративною дією.

У другому розділі визначено основні етапи проведення фармацевтичної розробки оромукозних м'яких лікарських засобів. Наведено характеристику АФІ і допоміжних речовин. Представлено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних,

мікробіологічних досліджень, що дозволили обрати оптимальний склад та раціональну технологію комбінованого стоматологічного гелю.

У третьому розділі наведено теоретичне обґрунтування щодо вибору комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів. Враховуючи, що при хронічному гінгівіті і пародонтиті відбувається виразне зрушення в бік переважання анаеробної флори, доцільним є місцеве застосування анаеробцидних засобів. Метронідазолу бензоат активний відносно анаеробних найпростіших та анаеробних бактерій, виявляє високу ефективність при запальних захворюваннях пародонту, особливо в поєднанні з іншими антисептиками. Серед додаткових антисептичних інгредієнтів у складі стоматологічних гелів сучасною альтернативою класичному хлоргексидину є мірамістин, який має більш сприятливий профіль безпеки. При запальних захворюваннях пародонту під агресивним впливом гіалуронідаз ендогенного і бактеріального походження відбувається порушення обміну гіалуронової кислоти, що призводить до сповільнення швидкості проліферації і регенерації тканин ротової порожнини. Застосування препаратів гіалуронової кислоти дозволяє скоротити термін лікування запального процесу пародонту й усунути фактори, що сприяють його розвитку. Отже, для забезпечення комплексної дії стоматологічного гелю нами обрано, як діючі речовини, метронідазолу бензоат, натрію гіалуронат та мірамістин.

За результатами мікробіологічних досліджень визначено оптимальну концентрацію метронідазолу бензоату (16 мг / г), мірамістину (5 мг / г) та натрію гіалуронату (2 мг / г) у складі комбінованого стоматологічного гелю.

За результатами вивчення розчинності АФІ у гідрофільних розчинниках (воді очищеній, пропіленгліколі, поліетиленгліколі-400) визначено їх мінімальну кількість та температурні умови, які

забезпечують повне розчинення терапевтичних концентрацій діючих речовин.

При розробці складу стоматологічного гелю обрано декілька гідрофільних гелеутворювачів природного, напівсинтетичного та синтетичного походження: натрію кармелоза, альгінат натрію, ксантанова камедь, Carbopol® 974P, Carbopol® 934P, Carbopol® Ultrez 10. Результати дослідження гелів на основі натрію альгінату та натрію кармелози показали, що вони не відповідали вимогам за показником колоїдної стабільності, а структурна в'язкість гелю натрію альгінату була надто низька. За результатами дослідження структурно-механічних показників, гелеутворювачем для комбінованого стоматологічного гелю обрано Carbopol® Ultrez 10, який має найкращі реологічні показники та найбільшу швидкість досягнення граничного ступеня набухання.

Визначення оптимальної концентрації Carbopol® Ultrez 10 проводили в межах від 0,7 до 1,5 %. За фізико-хімічними та реологічними характеристиками встановлено, що раціональна концентрація гелеутворювача Carbopol® Ultrez 10 становить 1,1 %. Уведення в якості нейтралізувального агента розчину натрію гідроксиду в концентрації 0,32 % забезпечує оптимальну в'язкість та стабільне значення рН розробленого стоматологічного гелю.

Для хімічної стабілізації метронідазолу бензоату до складу гелю вводили динатрію едетат в концентрації 0,5 мг / г. В якості коригента смаку використовували сахарин натрію, який в концентрації 1 мг / г забезпечує найбільш приємні смакові характеристики.

Таким чином, за результатами проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних досліджень розроблено наступний склад комбінованого стоматологічного гелю під умовною назвою «Гіальдент»: метронідазолу бензоату 16 мг / г, мірамістину 5 мг / г, натрію гіалуронату 2 мг / г, пропіленгліколю 50 мг / г, Carbopol® Ultrez

10 11 мг / г, натрію гідроксиду 3,2 мг / г, динатрію едетату 0,5 мг / г, сахарин натрію 1мг / г, води очищеної до 1,0.

Проведені технологічні дослідження довели раціональність уведення метронідазолу бензоату в гелеву основу у вигляді суспензії в пропіленгліколі. Попередня гомогенізація метронідазолу бензоату з пропіленгліколем зі швидкістю 3000-4000 об / хв протягом 10 хв забезпечує отримання мікронізованої дисперсної фази та однорідність гелю.

Розроблено раціональну технологію виготовлення комбінованого стоматологічного гелю, згідно з якою складено технологічну схему промислового виробництва. Визначені критичні стадії та параметри технологічного процесу, встановлені критерії їх прийнятності. Для встановлення критичних контрольних точок використовували інструмент НАССР – «Дерево прийняття рішень». Проведено масштабування технології виробництва стоматологічного гелю «Гіальдент» та валідацію технологічного процесу в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», проведено аналіз та оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

У четвертому розділі при проведенні стандартизації розробленого гелю керувалися вимогами ДФУ, які викладені в загальних монографіях «Оромукозні лікарські засоби» та «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування». До специфікації гелю «Гіальдент» були введені такі показники якості: опис, ідентифікація, значення рН, структурна в'язкість, маса вмісту одиниці пакування, герметичність пакування, супутні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Ідентифікацію та кількісне визначення метронідазолу бензоату, мірамістину та натрію гіалуронату проводили методом вискоефективної рідинної хроматографії. Проведено валідацію розроблених аналітичних

методик та визначено їх основні валідаційні характеристики: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність.

Дослідження стабільності комбінованого гелю «Гіальдент» проводили за показниками проєкту МКЯ при зберіганні за температури 25 ± 2 °C в упаковці по 15,0 г у ламінатній тубі з нагвинчуваним бушоном за ТУ У 28.7-25463020-002-2003. Протягом усього терміну спостережень, що становив 27 місяців, дослідні зразки гелю мали незначні відхилення від початкових показників і відповідають вимогам проєкту МКЯ.

У п'ятому розділі наведено результати вивчення специфічної активності гелю «Гіальдент» на моделі експериментального гінгівіту у щурів. Після нанесення гелю «Гіальдент» виразність запального процесу у порожнині рота щурів суттєво знижувалася, про що свідчило зменшення клінічних ознак запалення, у деяких тварин зберігалася легка гіперемія слизової оболонки, кількість лейкоцитів зменшувалася до рівня інтактних тварин.

За результатами вивчення протизапальної дії на моделі карагенінового набряку і термічного запалення встановлено, що розроблений гель «Гіальдент» має виражену антиексудативну дію, зменшує виразність гострого запального набряку, а за рівнем протизапальної дії дещо перевищує препарат порівняння гель «Метрогіл дента».

Проведено дослідження ранозагоювальної дії гелю «Гіальдент» та визначення впливу гіалуронової кислоти на інтенсивність репаративного процесу. Отримані дані позитивної динаміки планіметричних показників на моделі трафаретних ран у щурів показали виражену протизапальну і ранозагоювальну дію гелю. Присутність у складі стоматологічного гелю натрію гіалуронату при лікуванні трафаретної рани сприяє більш швидкій ліквідації процесів запалення, зменшенню ризику інфікування, розповсюдженню інфекції та скороченню площі ранового дефекту. За

лікувальною дією гелю «Гіальдент» не поступається препарату порівняння - мазі метилурацилу з мірамістином (ФФ «Дарниця») та перевищує ефективність експериментального зразку гелю, який містив тільки антибактеріальні АФІ.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель «Склад для лікування гінгівіту та пародонтиту» №139452 від 10.01.2020 р., видано інформаційні листи № 78-2020 «Комбінований стоматологічний гель для лікування гінгівіту і пародонтиту» і № 79-2020 «Кількісне визначення гіалуронової кислоти в складі комбінованого стоматологічного гелю».

Результати дисертаційних досліджень упроваджено в освітньо-науковий процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

Ключові слова: комбінований гель, фармацевтична розробка, склад, технологія, стандартизація, стоматологія, пародонтит, гінгівіт, натрію гіалуронат, метронідазолу бензоат, мірамістин.

Список публікацій здобувача

1. Orlenko D., Yakovenko V., Vyshnevskaya L. Study of structural and mechanical properties of bases in the development of dental gel with combined composition. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. №5 (21) P. 35–41. (*Особистий внесок: планування і проведення дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

2. Орленко Д. С., Яковенко В. К., Гранкіна О. Ю. Дослідження антимікробної активності комбінованого гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4 (61). С. 76–80. (*Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, обробка одержаних даних, підготовка статті*).

3. Orlenko D., Yakovenko V., Vyshnevskaya L. Research on the development of dental gel technology with metronidazole benzoate and hyaluronic acid. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 6 (22). P. 24–29. (Особистий внесок: планування і проведення дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

4. Orlenko D. S., Yakovenko V. K. Using the HACCP method in quality risk management in the production of oromucosal gel. *Аннали Мечніковського інституту*. 2020. № 2. С. 24–29 (Особистий внесок: планування і проведення дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

5. Орленко Д. С., Литкін Д. В., Загайко А. Л., Яковенко В. К. Фармакологічне обґрунтування використання гіалуронової кислоти у складі комбінованих м'яких лікарських засобів у стоматології. *Клінічна фармація*. 2020. Том 24, № 2. С. 56–61. (Особистий внесок: планування експерименту, виготовлення експериментальних зразків, обробка одержаних даних, підготовка статті).

6. Орленко Д. С., Стрельников Л. С., Малоштан Л. Н., Яковенко В. К. Изучение антимикробной и противовоспалительной активности оромукозного геля комбинированного состава. *Вестник фармации*. 2020. № 3 (89). С. 70–76. (Особистий внесок: планування експерименту, виготовлення експериментальних зразків, обробка одержаних даних, підготовка статті).

7. Orlenko D., Yakovenko V., Plastun V., Vyshnevskaya L. Development and validation of methods for quantitative determination of sodium hyaluronate in the composition of combined dental gel. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol 5(29). P. 72–81. (Особистий внесок: планування і проведення дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

8. Склад для лікування гінгівіту та пародонтиту : патент на корисну модель 139452 України / Доровський О. В., Хорунжий Г.Г., Когута О.М., Орленко Д.С. № у 2019 05619 ; заявл. 23.05.2019; опубл. 10.01.2020, Бюл. № 1. (*Особистий внесок: участь у патентному пошуку, планування та виконання експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, участь у підготовці опису до патенту*).

9. Орленко Д. С., Яковенко В. К. Комбінований стоматологічний гель для лікування гінгівіту і парадонтиту : інформ лист. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. № 78-2020. 4 с.

10. Орленко Д.С., Яковенко В.К. Кількісне визначення гіалуронової кислоти в складі комбінованого стоматологічного гелю : інформ лист Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. № 79-2020. 4 с.

11. Орленко Д. С., Яковенко В. К., Андрюкова Л. М., Доровський О. В. Дослідження з вибору допоміжних речовин у складі комбінованого стоматологічного гелю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Вип. 5. Х.: Вид-во НФаУ. 2018. С. 272–275. (*Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті*).

12. Orlenko D., Iakovenko V., Dorovsky O. Substantiation of the composition of combined gel for therapy of inflammatory processes of gums and mucous membrane of the oral cavity. *Science and practice 2017*. Book of abstracts: The 8th International conference on pharmaceutical sciences and pharmacy practice. December 15, 2017, Kaunas, Lithuania. P. 98.

13. Orlenko D., Dorovskoy O., Yakovenko V. Design of dental composition with hyaluronic acid. *Science and practice 2018*. Book of abstracts: The 9th International pharmaceutical conference November 9, 2018, Kaunas, Lithuania. P. 71.

14. Orlenko D., Yakovenko V. Technological studies in the design a combined stomatological gel. *Приоритеты фармации и стоматологии: от*

теорії к практике: сб. мат. VII науч.-практ. конф. с междунар. участием. Алматы. 2018. С. 119.

15. Орленко Д. С., Яковенко В. К. Валідація технологічного процесу виробництва комбінованого стоматологічного гелю. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів*: матеріали науково-практичної інтернет-конференції, Харків 01 березня 2019р., Харків : НФаУ. С. 160.

16. Орленко Д. С., Яковенко В. К. Определение способа введения в основу активных фармацевтических ингредиентов стоматологического геля. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации*: Сборник тезисов докладов LXXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ. 2019. С. 1545.

17. Орленко Д. С., Яковенко В. К. Встановлення критичних показників якості при фармацевтичній розробці стоматологічного гелю *Управління якістю в фармації* : матеріали XIII наук.-практ. конф., Харків, 17 трав. 2019 р. X. : НФаУ. 2019. С. 114.

18. Орленко Д. С., Яковенко В. К., Андрюкова Л. М. Стандартизація стоматологічного гелю з метронідазолом бензоатом та гіалуроновою кислотою. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : збірник наукових праць. Випуск 6. X. : Вид-во НФаУ. 2019. С. 373.

19. Орленко Д.С., Яковенко В.К. Обґрунтування показників специфікації комбінованого стоматологічного гелю. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів*: матеріали IV Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, Харків, 20 березня 2020 р., Харків : НФаУ. С. 101.

20. Орленко Д.С., Яковенко В.К. Обґрунтування методу кількісного визначення метронідазолу бензоату у складі оромукозного гелю. *Управління*

якістю в фармації: матеріали XIV науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 22 травня 2020 р., Харків : НФаУ. С. 110.

21. Орленко Д.С., Яковенко В.К., Пластун В.Ю. Кількісне визначення гіалуронової кислоти в складі комбінованого стоматологічного гелю. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матеріали науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю, 19-20 травня 2020 року, ІФНМУ, м. Івано-Франківськ. С. 136–137.

22. Орленко Д.С., Литкін Д.В., Юдкевич Т.К., Яковенко В.К. Вивчення ранозагоювальної дії стоматологічних гелів комбінованого складу з гіалуроновою кислотою *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м.Харків, 22 травня 2020. С. 248.