

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МАСЛІЙ ЮЛІЯ СЕРГІЇВНА



УДК 615.242:615.451.3.014:616.31

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ У ФОРМІ ГЕЛЮ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ЖУВАЛЬНОЇ ГУМКИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова
фармація

Реферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України самостійно.

**Офіційні
опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор

ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА

*Національний університет охорони здоров'я України імені
П. Л. Шупика, професор кафедри фармацевтичної технології
і біофармації*

доктор фармацевтичних наук, професор

БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА

*Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького, завідувач кафедри технології ліків і біофармації*

доктор фармацевтичних наук, доцент

ХРОМИЛЬОВА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
професор кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної
хімії*

Захист відбудеться «08» травня 2025 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 у Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.

З дисертацією можна ознайомитись на офіційному сайті <https://nuph.edu.ua/specializovani-vcheni-radi-nfau/> та в науковій бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Реферат розіслано «07» квітня 2025 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор



Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворювання ротової порожнини, якою б причиною вони не були викликані (травма, інфекція, алерген, спадковість тощо), призводять до різних ускладнень не лише місцевого, а й загального характеру. Ці патології дуже ускладнюють повсякденне життя пацієнтів і для більшості є стресогенним фактором, що потребують обов'язкового та своєчасного ефективного лікування.

В останні десятиліття у всьому світі провідне місце з-поміж стоматологічних патологій посідають захворювання пародонта та слизової оболонки ротової порожнини, а також схожі за етіологією ураження, що виникають під час користування протезами різних конструкцій. Так, згідно з даними медичної статистики, тільки у 12 % населення пародонт здоровий, у 53 % відзначаються початкові запальні явища, у 23 % – початкові деструктивні зміни, а у 12 % виявляються ураження середнього і тяжкого ступеня. У осіб старше 35 років частка початкових змін пародонта прогресивно зменшується на 26-15 % за одночасного посилення змін середнього і тяжкого ступеня до 75 %, за яких переважають запально-деструктивні патології пародонтального комплексу з кровотечею ясен, гноєм, утворенням пародонтальних кишень, розхитуванням зубів та їх подальшим випаданням. Одним з найпоширеніших захворювань твердих тканин зубів, що також є частою причиною втрати зубів, залишається карієс та його ускладнення, які трапляються у близько 80 % підлітків і у понад 90 % дорослого населення.

Усе це, зі свого боку, вимагає відповідного лікування, яке здебільшого полягає у використанні препаратів місцевої дії. ЛЗ, що застосовуються для профілактики та лікування захворювань твердих тканин зубів, ясен або слизової оболонки, насамперед відрізняються видом ЛФ. Однак до основних недоліків низки стоматологічних ЛФ – розчинів, бальзамів-ополіскувачів, паст, аерозолів, мазей тощо – належать: нерівномірність контакту діючих компонентів та короткочасність їх взаємодії з тканинами, швидке зниження концентрації через розбавлення і вимивання лікарських речовин слиною, їх низька біодоступність, необхідність частого використання, незручність застосування тощо.

З-поміж перспективних стоматологічних ЛФ для орального застосування, які дозволяють виключити низку недоліків і реалізувати мультифакторну і пролонговану дію на тканини ротової порожнини, є гелі та гумки жувальні лікувальні (ГЖЛ). Враховуючи це, актуальним питанням є розроблення вітчизняних дентальних ЛЗ із мультимодальною дією у цих ЛФ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи розглянута на засіданні ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та затверджена на засіданні Вченої Ради НФаУ (протокол № 4 від 26.04.2024 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження є теоретичне обґрунтування та практична реалізація науково-методологічного підходу до фармацевтичної розробки стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у формі гелю та гумок жувальних лікувальних.

Поставлена мета реалізується вирішенням таких завдань:

- проаналізувати і узагальнити дані літератури щодо сучасних методів лікування і профілактики захворювань зубів, пародонту, слизової оболонки ротової порожнини та симптомів ксеростомії;
- охарактеризувати причини і патології, що виникають під час використання протезів різної конструкції і матеріалів, та розглянути ЛЗ для їх попередження та усунення;
- провести маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку стоматологічних ЛЗ для профілактики та лікування вищезазначених патологій;
- теоретично обґрунтувати методологічний підхід до розроблення стоматологічних ЛЗ у вигляді гелю і ГЖЛ;
- провести комплексні фізико-хімічні, технологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу ЛЗ;
- експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ;
- обґрунтувати методики визначення основних показників якості ЛЗ, розробити проєкт МКЯ;
- дослідити стабільність ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ, визначити умови і термін їх зберігання;
- вивчити специфічну активність та довести нешкідливість розроблених ЛЗ;
- розробити проєкт технологічної документації на виробництво ЛЗ та провести їх апробацію в умовах промислового виробництва.

Об'єкт дослідження: створення стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у вигляді гелю та гумок жувальних лікувальних.

Предмет дослідження: фармацевтична розробка стоматологічних препаратів у формі дентального гелю на основі настойки «Фітодент», холіну саліцилату й лідокаїну гідрохлориду та гумок жувальних лікувальних на основі лізоциму гідрохлориду й аскорбінової кислоти шляхом дослідження їх фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних властивостей та стабільності; розроблення методик контролю якості; вивчення фармакологічної активності та нешкідливості розроблених лікарських засобів.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті методи, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розроблених ЛЗ на підставі експериментально одержаних результатів: *органолептичні* (опис, однорідність, колір, оцінка смаку за методиками А. І. Тенцової та І. А. Єгорова, оцінка сенсорних відчуттів під час жування); *маркетингові* (системний аналіз, моніторинг, логічне узагальнення, угруповання, порівняльний аналіз, методи статистичного аналізу); *фізико-хімічні* (геометричні параметри гумки (діаметр, товщина), вологопоглинання,

вологосорбційна здатність, потенціометричне визначення рН, ВЕРХ, ТШХ, метод прямої йодатометрії, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях, метод ротаційної віскозиметрії, здатність до намазуваності, текстурний аналіз, адгезійна здатність, осмотична активність, якісний склад та кількісний вміст макро- і мікроелементів); *фармакотехнологічні* (ситовий аналіз, насипна густина та густина після усадки, текучість, кут природного укусу, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, гранулометричний склад аналітичним просіюванням, оптична мікроскопія, однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ, однорідність дозованих одиниць, стираність, стійкість до роздавлювання, розчинення, маса вмісту пакування); *біофармацевтичні* (діаліз крізь напівпроникну мембрану, метод прямої дифузії в агар, розчинення ГЖЛ); *мікробіологічні* (антимікробна активність, мікробіологічна чистота нестерильних ЛЗ, ефективність антимікробних консервантів, оцінка біоплівкоутворення); *фармакологічні* (вивчення антиексудативної, анальгетичної та репаративної активності, визначення токсичності, доклінічне дослідження анти/проліферативних ефектів на культивованих клітинах, вивчення впливу ГЖЛ на параметри саливації і функціональний стан слинних залоз щурів з експериментальною атропін-індукованою ксеростомією); *математичні* (статистичний аналіз результатів біологічних, мікробіологічних, доклінічних випробувань та кількісних визначень).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вирішено наукову проблему створення стоматологічних ЛФ – запропоновано оригінальний науково-методологічний підхід до фармацевтичної розробки ЛЗ у формі ГЖЛ та гелю дентального. На основі проведених досліджень уперше теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад та запропоновано оригінальну технологію пресованих ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С», що містить як АФІ аскорбінову кислоту та лізоциму гідрохлорид, та дентального гелю під умовною назвою «Холідент», що містить як АФІ настойку «Фітодент», холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид.

Уперше експериментально доведено можливість одержання пресованих ГЖЛ на таблеткових машинах при використанні жувальної основи для прямого пресування Health in gum® PWD-01 (Cafosa, Іспанія).

Уперше запропоновано оригінальний спосіб введення АФІ до складу пресованих ГЖЛ: лізоциму гідрохлориду – із використанням технології попередньої вологої грануляції, аскорбінової кислоти – шляхом преміксингу до суміші грануляту лізоциму гідрохлориду з гумовою основою. Це дозволило покращити фізико-хімічні та технологічні властивості маси для пресування і забезпечити стабільність діючих компонентів.

Уперше визначено раціональне зусилля пресування розроблених ГЖЛ і встановлено його вплив на органолептичні, механічні, текстурні, біофармацевтичні та споживацькі характеристики дентального ЛЗ. Уперше встановлено раціональну відносну вологість навколишнього середовища у виробничих приміщеннях для виготовлення гумок, що забезпечить одержання якісного продукту. Біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* встановлено високу біодоступність ГЖЛ.

Уперше доведено раціональність введення настойки «Фітодент» до складу дентального гелю, що дозволило нівелювати негативні наслідки впливу етанолу на слизову оболонку ротової порожнини і тканини пародонту.

Уперше застосовано комбінацію дозволеного для орального застосування гелеутворювача Polacril® 40P з мукозальним адгезивом OraRez® W-100L16 у складі дентального гелю, що дозволило вирішити проблему пролонгованого знаходження м'якого ЛЗ на слизовій оболонці ротової порожнини і покращити його структурно-механічні, адгезійні та біофармацевтичні властивості.

Уперше запропоновано підхід до вибору раціонального рН з урахуванням впливу цього показника на реологічні, текстурні та біофармацевтичні властивості дентального гелю. Визначено, що діапазон рН 5,5-6,5 є оптимальним для розробленого стоматологічного ЛЗ. Розроблено оригінальну методику одночасного визначення АФІ (холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду) та консервантів (ніпагіну та ніпазолу) в дентальному гелі «Холідент» із використанням ВЕРХ.

Мікробіологічними та фармакологічними дослідженнями, проведеними з використанням різних клітинних ліній, уперше встановлено потенціювання та підсумовування дії активних компонентів ГЖЛ. Установлено специфічну активність стоматологічних ЛЗ та їх нешкідливість.

Новизна дисертаційних досліджень захищена двома патентами України на винахід: № 122021 від 25.08.2020 р. «Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю», № 122936 від 20.01.2021 р. «Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології».

Наукова новизна результатів досліджень підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 90350 від 01.07.2019 р.) на методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків».

Як нововведення зареєстровано «Гель стоматологічний» (Реєстр галузевих нововведень № 289/6/19) і «Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології» (Реєстр галузевих нововведень № 291/6/19).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Розроблений автором науково-методологічний підхід є підґрунтям для створення нових вітчизняних стоматологічних ЛЗ та впровадження їх у промислове виробництво із використанням запропонованої оригінальної технології.

На підставі комплексних фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад, технологію і методики стандартизації інноваційних стоматологічних ЛЗ у формі гелю під умовною назвою «Холідент» та ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С». Установлено стабільність розроблених препаратів, визначено умови їх зберігання і термін придатності. Розроблено проекти МКЯ на дентальний гель «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С».

Розроблено інформаційний лист № 131-2019 «Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу», який ухвалено ЕПК «Фармація»

МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та видано МОЗ України.

Технологію виготовлення дентального гелю «Холідент» апробовано в умовах екстемпорального відділу ТОВ «Леда», м. Харків (акт апробації від 05.01.2022 р.) та в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків (акт апробації від 17.05.2023 р.). Технологію виробництва і МКЯ ГЖЛ «Лізодент С» опрацьовано та перевірено на відтворюваність в умовах дослідно-промислової дільниці АТ «Фармак», м. Київ (акт апробації від 14.12.2021 р.). Методику кількісного визначення АФІ в ГЖЛ опрацьовано та апробовано в умовах аналітичної лабораторії Департаменту досліджень та розробки АТ «Фармак», м. Київ (акт апробації від 14.12.2021 р.).

Результати дисертаційної роботи запроваджені в науково-дослідну роботу та освітній процес низки українських і зарубіжних ЗВО фармацевтичного та медичного профілю, а саме: кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 10.04.2019 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 21.10.2019 р.); Ташкентського науково-дослідного інституту вакцин і сироваток при Агентстві розвитку фармацевтичної промисловості при МОЗ Республіки Узбекистан (акт впровадження від 25.11.2021 р.); кафедри фармацевтичної технології Школи фармації НАТ «Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова» (акт впровадження від 14.05.2021 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 16.02.2024 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 01.04.2024 р.); кафедри технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я (акт впровадження від 04.04.2024 р.); кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету (акт впровадження від 08.04.2024 р.).

За результатами проведених досліджень розроблено та затверджено методичні рекомендації «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 107 від 29.10.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Безпосередньо автором:

- визначено загальну мету і завдання досліджень;
- здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел з досліджуваної проблеми;
- розроблено методологію досліджень нових ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ;
- проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних властивостей модельних зразків;
- відпрацьовано методику контролю якості дентального гелю та ГЖЛ;
- теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено склад і технологію стоматологічних ЛЗ під умовною назвою «Холідент» та

«Лізодент С». Результати випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано;

— доведено стабільність ЛЗ під час зберігання, встановлено умови і термін їх придатності.

Технологічні дослідження з фармацевтичної розробки дентального гелю та ГЖЛ проводили на кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О. А. Рубан; розроблення та відпрацювання методик якісного та кількісного аналізу ГЖЛ здійснювали на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом канд. фарм. наук, доц. В. О. Грудька і д-ра фарм. наук, проф. О. А. Євтіфєєвої, в умовах аналітичної лабораторії департаменту досліджень та розроблення АТ «Фармак» під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. С. М. Гурєєвої; розроблення та відпрацювання методик якісного та кількісного аналізу дентального гелю – на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом зав. лабораторії С. М. Губарь і на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом д-ра біомед. наук, проф. Л. Іванаускаса; мікробіологічні дослідження ГЖЛ – на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом д-ра мед. наук, проф. Н. І. Філімонової, мікробіологічні дослідження дентального гелю – на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О. П. Стрілець та канд. фарм. наук, доц. О. С. Калюжної; фармакологічні дослідження ГЖЛ – на кафедрі біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка під керівництвом д-ра біол. наук, проф. Л. В. Гарманчук та у Центральній науково-дослідній лабораторії НФаУ під керівництвом завідувача Д. В. Литкіна; фармакологічні дослідження дентального гелю – на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця під керівництвом д-ра мед. наук, проф. Г. В. Зайченко; текстурний аналіз – на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом д-ра біомед. наук, проф. Ю. Бернатонієне; адгезійні властивості гелю досліджували у НТК «Інститут монокристалів» під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. М. О. Ляпунова; визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили у відділі аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Співавторами наукових праць здобувача є: О. А. Рубан, І. В. Ковалевська, С. А. Куценко, О. А. Євтіфєєва, В. О. Грудько, С. М. Гурєєва, А. М. Гой, А. Б. Ольховська, Т. Є. Колісник, О. О. Ляпунова, G. Kasparaviciene, Z. Kalveniene, J. Bernatoniene, L. Ivanauskas, О. П. Стрілець, О. О. Грудницька, Г. В. Зайченко, О. М. Євтушенко, О. С. Калюжна, Н. В. Хохленкова, А. С. Матерієнко, A. Mazurkeviciute, M. D. Kopustinskiene, І. В. Безрук, М. І. Веля, Ю. В. Левачкова, Л. В. Гарманчук, Н. А. Гербіна, А. В. Беляєва, Т. В. Довбинчук, О. В. Павлюк, Д. В. Литкін, Н. І. Філімонова, І. Ю. Тіщенко, Г. В. Островська.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Особистий внесок дисертанта зазначено у списку публікацій за темою дисертаційної роботи.

Усі наукові результати та висновки, наведені у дисертації, виконано та опрацьовано автором особисто.

Апробація матеріалів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався та обговорювався на таких науково-практичних конференціях різного рівня, як: Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р., 2015 р., 2017 р., 2019 р., 2021 р.); Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2015 р., 2016 р., 2017 р., 2018 р.); Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин (Харків, 2016 р.); International conference of pharmacy students «Be in progress 2» (Львів, 2016 р.); V науково-практична конференція з міжнародною участю «Професійний менеджмент в сучасних умовах розвитку ринку» (Харків, 2016 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016 р., 2018 р., 2020 р.); I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2017 р.); V науково-практична конференція Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 2018 р.); 47th Conference «Synthesis and analysis of drugs» (Брно, 2018 р.); I науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2018 р., 2019 р.); XI науково-практична Internet-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); XIII науково-практична конференція «Управління якістю в фармацевтиці» (Харків, 2019 р.); Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 40-річчю від дня заснування Південно-Казахстанської медичної академії «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика» (Шимкент, 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-річчю заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармацевтика: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019 р.); 34th Congress and International Scientific-Practical conference of Lithuanian Pharmaceutical Association «The role of the pharmaceutical society in the health system: the past, current, future» (Вільнюс, 2019 р.); науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармацевтики» (Харків, 2019 р.); VIII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019 р.); 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice» (Каунас, 2019 р.); VIII Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора

К. А. Абдулліна «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2019 р.); Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) «PLANTA+. Досягнення та перспективи» (Київ, 2020 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 2020 р.); дистанційна науково-практична конференція «Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині» (Харків, 2020 р.); International distance conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation» (Каунас, 2020 р.); науково-практична дистанційна міжнародна конференція «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020 р.); I Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 2020 р.); International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn» (Каунас, 2020 р.); IX Міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора, д-ра фарм. наук, академіка Казахстанської Національної академії природничих наук Даулеткельді Карімовича Кіяшева, у межах 90-річчя Казахського Національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2020 р.); VII Міжнародна наукова конференція молодих вчених і студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, 2020 р.); II International scientific-practical Internet-conference «Modern Pharmacy – Science and Practice» (Кутаїсі, 2020 р., 2023 р.); Міжнародна дистанційна науково-практична конференція «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology» (Харків, 2021 р.); XXVII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів, присвячена 150-річчю від дня народження М. О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2021 р.); I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2021 р.); III науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2021 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021 р.); I Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2021 р.); Міжнародний науково-практичний симпозіум, присвячений 100-річчю кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету «100 років успіху та якості» (Харків, 2021 р.); науково-практична конференція «Інноваційна стоматологічна наука. Аспекти і тенденції розвитку теорії та практики» (Харків, 2021 р.); II Міжнародна науково-практична інтернет конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2022 р.); Міжнародна конференція «Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022» (Каунас, 2022 р.); I Міжнародна

науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 2024 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 467 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту складає 325 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Робота ілюстрована 67 таблицями та 77 рисунками. Список використаних джерел інформації налічує 537 найменувань, з них 154 кирилицею та 383 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасні методи і засоби профілактики та лікування стоматологічних захворювань (Огляд літератури). Розглянуто класифікацію, етіологію, патогенез, причини та наслідки найпоширеніших захворювань м'яких і твердих тканин ротової порожнини, а також висвітлено основні засоби і способи їх профілактики та лікування. Охарактеризовано дентальний гель та ГЖЛ як раціональні ЛФ для лікування та профілактики стоматологічних захворювань.

Розділ 2. Обґрунтування загальної концепції, об'єктів та методів дослідження. Виходячи з фізико-хімічних, технологічних характеристик і біологічної активності діючих та допоміжних речовин, теоретично обґрунтовано склад дентального гелю та ГЖЛ для застосування у стоматології. Враховуючи природу і властивості обраних АФІ, для утворення стабільної гелевої водно-спиртової системи з відповідним рН, обґрунтовано вибір основи – карбомер марки Polacril® 40P, дозволений для орального застосування. Представлено основні вимоги, що висуваються до препаратів для використання у стоматологічній практиці. Визначено стратегію та обґрунтовано науково-методологічний підхід до розроблення стоматологічних ЛЗ у формі дентального гелю та ГЖЛ, що складається з 3-х блоків: інформаційно-пошукового, фармакотехнологічного та стандартизаційно-фармакологічного (рис. 1). Обрано об'єкти досліджень – АФІ та допоміжні речовини, які у своїй сукупності найповніше відображають суть і характер створення стоматологічних ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ. Визначено коло методів органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень, необхідних для розроблення оптимального складу, створення раціональної технології комбінованих стоматологічних препаратів і перевірки їх якості.

Розділ 3. Експериментальне обґрунтування складу та технології дентального гелю під умовною назвою «Холідент». З використанням бази даних Компендіум та Державного реєстру ЛЗ України проаналізовано асортимент стоматологічних препаратів для місцевого застосування на вітчизняному фармацевтичному ринку. Установлено, що лідерські позиції займають дентальні гелі (22,7%), розчини та спреї (по 19,7%), які переважно містять у своєму складі АФІ синтетичного походження. Проаналізовано склад фірм-виробників, узагальнено структуру АФІ та показання до застосування для стоматологічних ЛЗ у формі гелю. Відзначено високу ступінь імпортозалежності ринку (73,3 %).

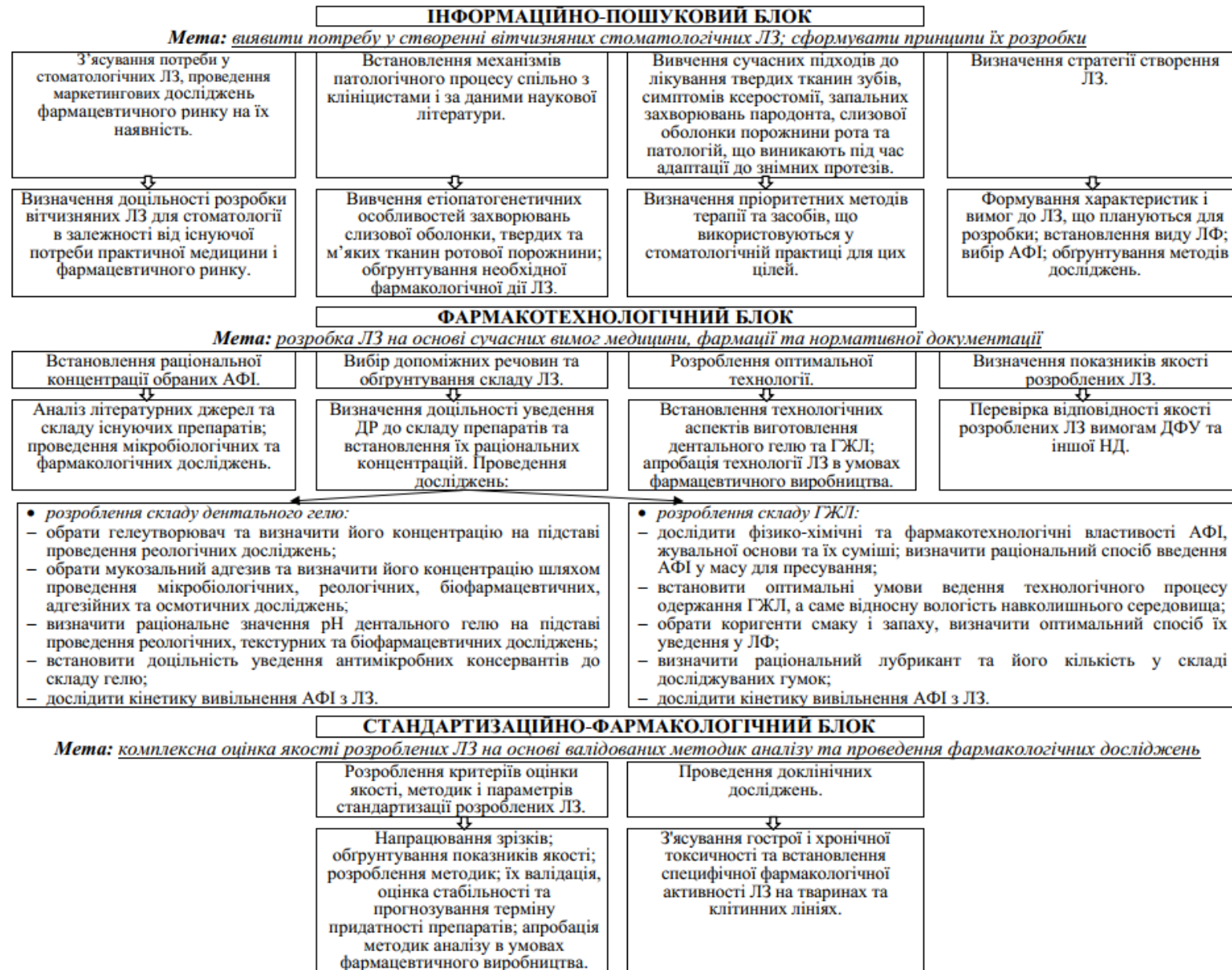


Рис. 1 Алгоритм-схема розроблення стоматологічних ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ

Дентальні гелі вітчизняного виробництва нараховують лише 4 препарати, що мають ідентичний склад до гелів іноземного виробництва. Крім того, лише один гель українського виробництва рекомендований для лікування патологій або травм слизової оболонки, спричинених користуванням зубного протезу. На підставі вищевикладеного встановлено, що актуальним напрямом фармацевтичної технології на сьогодні є розроблення нових якісних, конкурентоспроможних і доступних вітчизняних ЛЗ у формі дентальних гелів.

Виявлена доречність включення до складу дентального гелю комбінації АФІ природного та синтетичного походження, а саме: настойки «Фітодент», холіну саліцилату і лідокаїну гідрохлориду, що забезпечить необхідну комплексну дію. Зразки гелю готували на основі карбомеру Polacril® 40P, дозволеного для орального застосування. Як нейтралізуючий агент був обраний 10% розчин NaOH, який відрізняється від інших допоміжних речовин даної групи меншою токсичністю. Вибір концентрації холіну саліцилату та настойки «Фітодент» у складі гелю проводився шляхом вивчення їх протимікробної активності на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О.П. Стрілець. Модельні зразки дентального гелю представлені у табл. 1.

Таблиця 1. Модельні зразки дентального гелю

Компоненти	№ зразка гелю										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Настойка «Фітодент», %	-	15,0	30,0	-	-	-	-	15,0	15,0	15,0	15,0
Холіну саліцилат, %	-	-	-	4,0	6,0	8,0	10,0	4,0	6,0	8,0	10,0
Лідокаїну гідрохлорид, %	-	-	-	-	-	-	-	2,0	2,0	2,0	2,0
Карбомер Polacril® 40P, %	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Розчин NaOH 10%	до pH 5,5-7,5										
Вода очищена, %	решта										

Результати антимікробної активності зразків гелю представлені у табл. 2. Згідно з результатами, зразки, що мали у своєму складі одну настойку «Фітодент», проявляли лише антифунгальну активність, і збільшення її кількості від 15 до 30% не призвело до зросту антимікробного ефекту. Зразки, які містили лише холіну саліцилат, характеризувались широким спектром протимікробної дії, при цьому збільшення його концентрації від 8 до 10% істотно не впливало на підвищення антимікробного ефекту. Слід зазначити, що комбіновані зразки були більш активними за протимікробною дією. Отже, поєднання настойки «Фітодент» та холіну саліцилату, у концентрації 15,0 % і 8,0 % відповідно, призвело до потенціювання антимікробної дії дентального гелю.

Раціональну концентрацію лідокаїну гідрохлориду визначали шляхом скринінгового вивчення анальгетичної активності зразків гелю на моделі каолінового набряку на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця під кер. проф. Г.В. Зайченко. Для цього тварини були розділені на три групи, яким наносився гель з 2,0 % (зразок №1),

1,5 % (зразок №2) та 1,0 % (зразок №3) концентрацією лідокаїну гідрохлориду, відповідно. Результати дослідження наведені у табл. 3.

Таблиця 2. Результати антимікробної активності зразків гелю (n=5)

№ зразка	Культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25293	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Kl. pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	27,4 ± 0,5
3	-	-	-	-	-	27,6 ± 0,5
4	18,2 ± 0,4	18,6 ± 0,5	21,8 ± 0,4	18,0 ± 0,7	16,2 ± 0,4	30,2 ± 0,4
5	22,0 ± 0,7	21,2 ± 0,4	25,4 ± 0,5	20,4 ± 0,5	18,4 ± 0,5	30,4 ± 0,5
6	24,2 ± 0,8	22,0 ± 0,7	26,8 ± 0,4	26,4 ± 0,5	20,2 ± 0,4	30,8 ± 0,8
7	26,4 ± 0,5	25,6 ± 0,5	26,6 ± 0,5	26,2 ± 0,4	22,2 ± 0,4	30,6 ± 0,5
8	18,4 ± 0,5	21,8 ± 0,4	22,2 ± 0,4	19,6 ± 0,5	20,2 ± 0,4	18,2 ± 0,4
9	22,8 ± 0,4	21,6 ± 0,5	24,4 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,4 ± 0,5	18,4 ± 0,5
10	28,4 ± 0,5	26,2 ± 0,8	30,4 ± 0,5	29,6 ± 0,5	23,6 ± 0,9	33,0 ± 0,7
11	28,8 ± 0,4	26,4 ± 0,5	30,6 ± 0,5	30,2 ± 0,4	24,4 ± 0,5	32,8 ± 0,4

Примітка: « - » - зона затримки росту мікроорганізму відсутня.

Таблиця 3. Динаміка анальгетичної активності тест-зразків гелю (n = 5)

Зразок	Стат. показник	Вихідний рівень	1 год	1 год 15 хв	1 год 30 хв	2 год
№ 1	М	271,5	187,0	292,6	300,8	225,8
	±m	67,9	25,0	46,5	33,5	32,4
	% ¹	-	-	+56,5%*	+60,8%*	+20,7%
	% ²	-	-30,9%*	+7,1%	+10,7%	-16,9%
№ 2	М	235,4	209,6	294,6	273,8	234,2
	±m	42,8	21,2	57,4	17,9	35,5
	% ¹	-	-	+40,5%*	+30,6%*	+11,7%
	% ²	-	-11,1%	+25,1%	+16,2%	-0,4%
№ 3	М	309,7	245,7	287,0	313,0	269,5
	±m	30,3	27,0	37,2	53,3	41,8
	% ¹	-	-	+16,8%	+27,4%	+9,7%
	% ²	-	-20,7%	-7,1%	+1,0%	-12,9%

Примітка: ¹ – відсоток зміни до максимуму больової реакції; ² – відсоток зміни до вихідного рівня відчуття дотику; * – $p \leq 0,05$.

Згідно з одержаними результатами (табл. 3), застосування зразка №3 не виявило достовірного анальгетичного ефекту. Виражений місцевоанестезуючий ефект відзначався при застосуванні зразків №1 та №2 через 15 і 30 хв. і за тривалістю був не менше 2-х год. На підставі результатів дослідження анальгетичної активності гелю обрана раціональна концентрація лідокаїну гідрохлориду – 1,5 %.

Для визначення концентрації карбомеру Polacrif[®] 40P нами було приготовано 5 зразків гелю з різною кількістю гелеутворювача та вивчено їх реологічні властивості. Як стандарти для порівняння були обрані гелі «Дентінокс-гель Н» (Німеччина) та «Метрогіл Дента[®]» (Індія). Отримані реограми (рис. 2) свідчать, що усі зразки мають неньютонівський тип течії, є псевдопластичними

системами з вираженими межами плинності. Із ростом концентрації карбомеру реопараметри зразків збільшуються, що підтверджується збільшенням площі петлі гістерезису. Гель із вмістом карбомеру 1,0% мав більш рідку консистенцію, що може призвести до поганої фіксації ЛЗ на поверхні слизової та швидкого розмивання слиною, тому даний зразок був виключений нами з подальших досліджень.

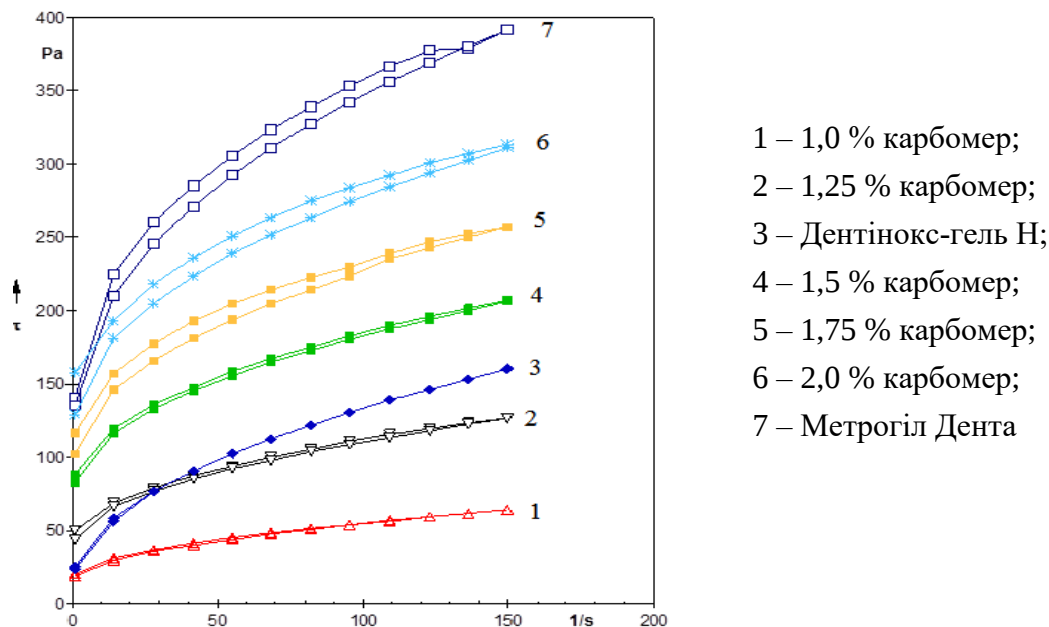


Рис. 2 Реограми дентального гелю в залежності від концентрації карбомеру у порівнянні з іншими препаратами

На рис. 3 представлено графіки залежності структурної в'язкості дентального гелю від концентрації карбомеру при 25 °С та швидкості зсуву $41,6 \text{ c}^{-1}$, яка імітує швидкість перемішування при отриманні гелю у промислових умовах.

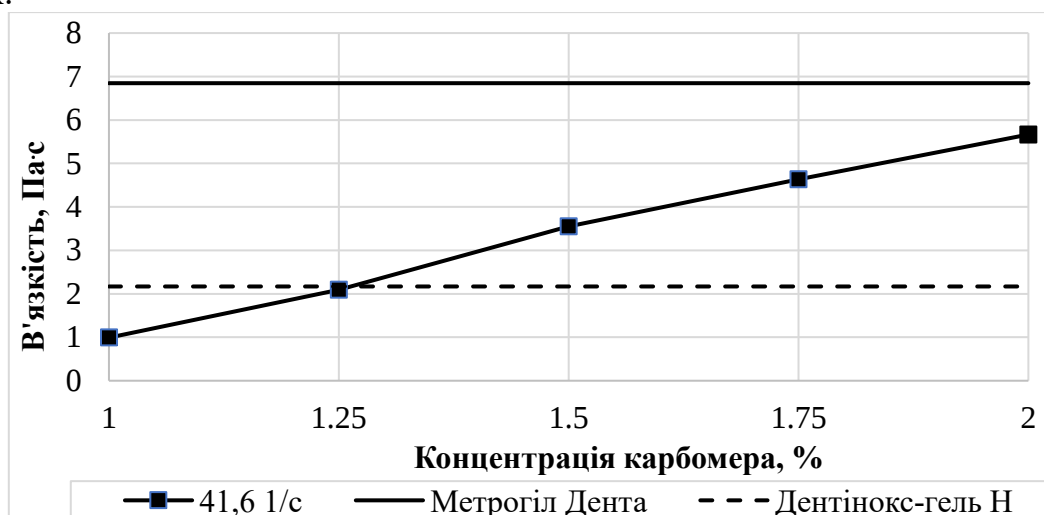


Рис. 3 Залежність структурної в'язкості дентального гелю при швидкості зсуву $41,6 \text{ c}^{-1}$ від концентрації карбомеру у порівнянні з іншими препаратами

Як видно з рис. 3, підвищення концентрації карбомеру веде до збільшення значень структурної в'язкості. Найближчі показники до препарату «Дентінокс-гель Н» мають гелі з концентрацією карбомеру 1,25 та 1,5 %, а до препарату «Метрогіл Дента®» – 1,75 та 2,0 %. Але зразок з концентрацією карбомеру 2,0 %

характеризувався важкістю досягнення необхідного рН та незадовільним зовнішнім виглядом, тому він також був виключений з експерименту.

Для остаточного вибору концентрації гелеутворювача були проведені реологічні дослідження до і після контакту гелю з розчином штучної слини (табл. 4).

Таблиця 4. Залежність динамічної в'язкості дентального гелю з різними концентраціями карбомеру до та після розведення (1:1) слиною

D_r , c^{-1}	Структурна в'язкість, Па·с					
	1,25 % карбомер		1,5 % карбомер		1,75 % карбомер	
	до розведення	1 год після розведення	до розведення	1 год після розведення	до розведення	1 год після розведення
1,00	50,11	0,3852	88,24	4,432	116,3	9,885
14,55	4,722	0,1598	8,226	0,6454	10,78	1,31
28,09	2,811	0,1283	4,831	0,4876	6,316	0,9106
41,64	2,093	0,1091	3,553	0,4162	4,634	0,7047
55,18	1,702	0,0983	2,872	0,3527	3,71	0,59
68,73	1,457	0,0902	2,437	0,3124	3,115	0,5124
82,27	1,285	0,0848	2,131	0,2828	2,707	0,4577
95,82	1,155	0,0798	1,908	0,2591	2,395	0,4178
109,4	1,054	0,0759	1,735	0,2407	2,186	0,3836
122,9	0,972	0,0724	1,595	0,2254	2,007	0,3556
136,5	0,9035	0,0690	1,477	0,2129	1,85	0,3327
150,0	0,8461	0,0662	1,378	0,2017	1,715	0,3132

Згідно з результатами (табл. 4), реопараметри гелю після контакту зі слиною знижувались. При цьому найбільше розріджувався гель з концентрацією карбомеру 1,25%. Отже, враховуючи результати, раціональною концентрацією карбомеру Polacril® 40P обрана 1,5%. У разі використання саме цієї кількості карбомеру спостерігається стабільна реологічна поведінка та швидке повне відновлення об'ємної коагуляційної структури дентального гелю.

З метою подовження часу утримування дентального гелю на слизових оболонках ротової порожнини та підвищення його адгезивних властивостей до складу розробленого ЛЗ було введено мукоадгезивні полімери (табл. 5).

Таблиця 5. Мукозальні адгезиви у складі зразків гелю

№ зразка	Мукозальні адгезиви
1	карбомер Polacril 40P® 1,5 %
2	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + ПВП 1,0 %
3	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + ГПМЦ 1,0 %
4	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + OraRez® W-100L16 1,0 %
5	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + OraRez® W-100P 1,0 %
6	карбомер Polacril 40P® 1,5 % + ГЕЦ 1,0 %

Вибір мукоадгезивного агенту ґрунтувався на дослідженні розчинності гелів, ступеню вивільнення АФІ, адгезійних характеристик та протимікробної активності.

Розчинність гелів досліджували у розчині штучної слини при температурі 37 °С в статичних та динамічних умовах. Спостерігали вимивання гелю з підложки шляхом зміни діаметра наважки гелю від початкового. За першу годину спостережень лише у зразка №6 діаметр зменшився від початкового на 50%, інші зразки гелю навпаки збільшились у діаметрі на 12,5%, що можна пояснити кращою здатністю до набухання використовуваних полімерів.

Оцінку ступеню вивільнення АФІ визначали методом прямої дифузії у агаровий гель за діаметром забарвленої зони. Як індикатор використовували 3,0% розчин хлориду заліза. Результати не показали чіткої залежності ступеню вивільнення АФІ від виду мукоадгезиву – діаметр забарвлених зон усіх зразків за 3 год експерименту знаходився у межах $27,5 \pm 0,5$ мм.

Адгезійні характеристики зразків порівнювали з гелем «Метрогіл Дента®» (табл. 6). Згідно з результатами, найкращою адгезією володіють зразки №1–№4. Крім того, гелі №1, №3 та №4 перевищують препарат-порівняння. Зразки гелю №5 і №6, що мали найгірші адгезійні характеристики, були виключені з подальших досліджень.

Таблиця 6. Адгезія зразків дентального гелю

№ зразка	Показання динамометра,			Адгезія,	
	г	кг	Н	кгс/см ²	Н/м ² (Па)
1	673,3	0,6733	6,605	0,08374	8215,17
2	416,7	0,4167	4,088	0,05183	5084,58
3	1136,7	1,1367	11,151	0,14138	13869,40
4	663,3	0,6633	6,507	0,08250	8093,28
5	311,7	0,3117	3,058	0,03877	3803,48
6	235,0	0,2350	2,305	0,02923	2866,92
Метрогіл Дента®	638,3	0,6383	6,262	0,07939	7788,56

Примітка: площа пластини, що використовується, – 8,04 см² або 0,000804 м²; n = 3

Протимікробну активність 4-х обраних гелів вивчали *in vitro* методом «колодязів». Результати свідчать, що за антимікробною та антифунгальною активністю усі зразки перевищують препарат-порівняння, але не дозволяють говорити про статистично достовірну перевагу одного з гелів.

Тому також були досліджені структурно-механічні властивості зразків. Здатність до намазуваності визначали шляхом зміни діаметра плями зразка до і після впливу вантажу (табл. 7).

Таблиця 7. Здатність зразків гелю до намазуваності

Показники дослідження	Зразки				
	№1	№2	№3	№4	Дентінокс-гель Н
Діаметр плями початковий (d ₁), мм	46,5 ± 1,0	41,3 ± 1,2	38,8 ± 0,9	45,2 ± 1,3	41,2 ± 0,3
Діаметр плями після впливу вантажу (d ₂), мм	51,0 ± 1,1	50,2 ± 1,2	49,8 ± 0,9	50,0 ± 1,0	46,0 ± 1,0
Коефіцієнт (K = d ₂ /d ₁)	1,10	1,22	1,28	1,11	1,12

Примітка. n = 3; середні значення ± СІ при p < 0,05

За результатами визначення (табл. 7), усі досліджені зразки мали діаметр плями ≈ 50 мм. Але зразки № 1 (на основі карбомера Polacril® 40P) та № 4 (на основі карбомера Polacril® 40P з додаванням 1,0 % OraRez® W-100L16) за значенням коефіцієнту розподілу наближувались до гелю «Дентінокс-гель Н», що свідчить про однакову силу зчеплення з поверхнею, на яку наносився препарат. Зразки № 2 та № 3 мали більш високий коефіцієнт розподілу за рахунок різниці між початковим діаметром плями та діаметром після вантажу, що може негативно позначитись на їх адгезійних властивостях.

Крім того, нами були побудовані реограми гелю (при 25 °C) на основі карбомера Polacril® 40P з різними адгезивними полімерами. Результати наведені на рис. 4.

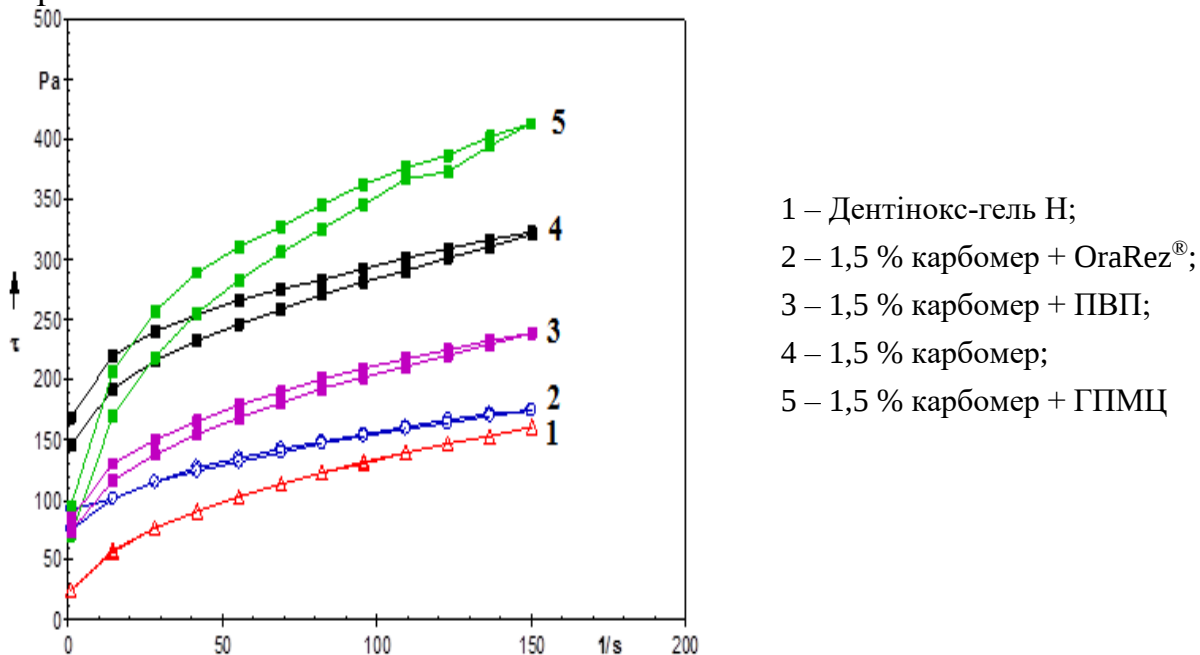


Рис. 4 Реограми дентального гелю різного складу у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н»

Згідно з даними (рис. 4), усі досліджувані зразки є неньютонівськими тиксотропними системами з різною площею гістерезису і за в'язкісними характеристиками перевищують препарат-порівняння. Подібну реологічну поведінку відносно препарату «Дентінокс-гель Н» має зразок № 2, що містить як адгезивні полімери комбінацію карбомеру з OraRez® W-100L16.

Отже, враховуючи усі вищенаведені результати з вибору оптимального мукозального адгезиву, свій остаточний вибір ми зупинили на комбінації карбомеру марки Polacril® 40P з додаванням OraRez® W-100L16.

Наступним етапом нашої роботи стало обґрунтування раціональної концентрації обраного адгезиву у складі дентального гелю за допомогою дослідження структурно-механічних та адгезійних характеристик. OraRez® W-100L16 вводили до складу гелю у кількостях 1,0, 1,5 та 2,0 %. На рис. 5 наведені реограми гелю (при 25 °C) з різною концентрацією OraRez® W-100L16 у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н». Одержані результати свідчать, що додавання до складу гелю різних концентрацій адгезиву OraRez® W-100L16 підвищує його в'язкість та покращує структурно-механічні властивості м'якої ЛФ на відміну від препарату-порівняння, що має невелику площу петлі гістерезису.

На рис. 6 наведені результати адгезійної здатності гелю з різними концентраціями OraRez® W-100L16. Проведений аналіз довів, що збільшення концентрації OraRez® W-100L16 до 1,5 % підвищує адгезійну здатність гелю приблизно у 1,2 рази. При збільшенні концентрації полімеру до 2,0 % не спостерігається покращення адгезійних властивостей.

З метою остаточного встановлення раціональної концентрації адгезиву у складі гелю, що розробляється, нами була досліджена осмотична активність

зразків м'якого ЛЗ з різною кількістю OraRez® W-100L16. За результатами проведеного аналізу встановлено помірну осмотичну активність дентального гелю, що розробляється. При цьому збільшення концентрації OraRez® W-100L16 до 2,0 % практично не впливало на даний показник.

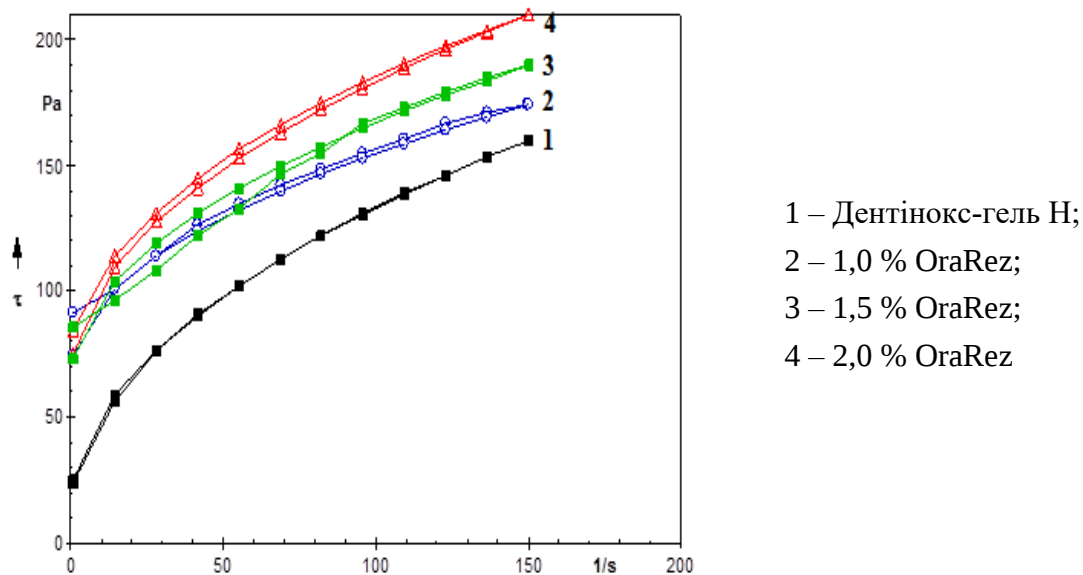


Рис. 5 Реограми гелю з різною концентрацією OraRez® W-100L16 у порівнянні з препаратом «Дентінокс-гель Н»

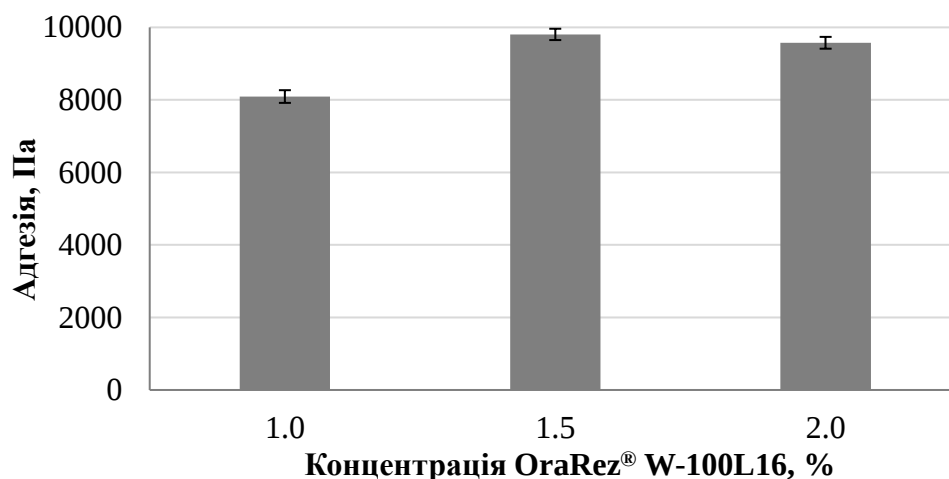


Рис. 6 Адгезія зразків гелю з різними концентраціями OraRez® W-100L16 (середні значення $\pm$ CI при $p < 0,05$)

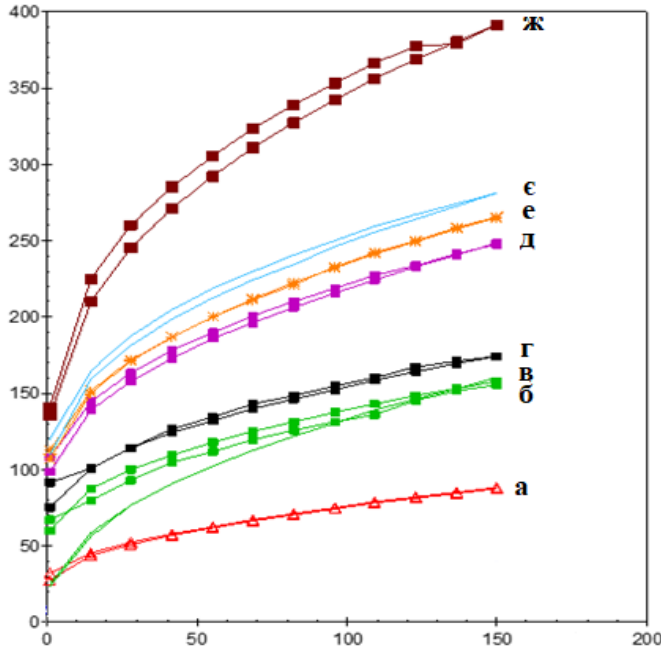
Враховуючи результати вищенаведеного комплексу досліджень, раціональною концентрацією досліджуваного мукозального адгезиву OraRez® W-100L16 у складі дентального гелю «Холідент» є 1,5 %.

Рівень pH стоматологічних препаратів має вирішальне значення для уникнення порушення кислотно-лужної рівноваги в ротовій порожнині, що може негативно впливати на її тканини та стан організму в цілому. З метою встановлення раціонального pH було вирішено вивчити реологічні, текстурні властивості та здібності до вивільнення АФІ із дентального гелю на основі карбомеру Polacrif® 40P. Для цього нами були приготовані модельні зразки, нейтралізовані до різних значень pH у межах від 5,0 до 7,5.

При оцінюванні реопараметрів зразків гелю (при температурі 25 °C) у порівнянні з препаратами-аналогами «Метрогіл Дента» і «Дентінокс-гель Н»

будували реограми, представлені на рис. 7. Згідно з результатами, отримані зразки гелів з різною рН мають пластичний тип течії, вони характеризуються незначною петлею гістерезису, тобто мінімальною тиксотропією, що є особливістю гелів на основі карбомерів та невеликим вмістом гідрофільних неводних розчинників.

τ_r , Па



- а – рН = 5,0;
- б – рН = 5,5;
- в – Дентінокс-гель Н;
- г – рН = 6,0;
- д – рН = 6,6;
- е – рН = 7,1;
- є – рН = 7,6;
- ж – Метрогіл-Дента

Рис. 7 Порівняльні реограми дентальних гелів з різним значенням рН

Оскільки при різному ступені нейтралізації карбомерів змінюється в'язкість гелів, наступним етапом наших досліджень стало вивчення залежності структурної в'язкості гелю від значення рН (рис. 8). Реологічний аналіз проводили згідно з вимогами ДФУ методом ротаційної віскозиметрії із використанням коаксіальних циліндрів при температурі 25 °С та швидкості зсуву $D_r = 41,6 \text{ c}^{-1}$, наближеної до швидкості у промислових умовах.

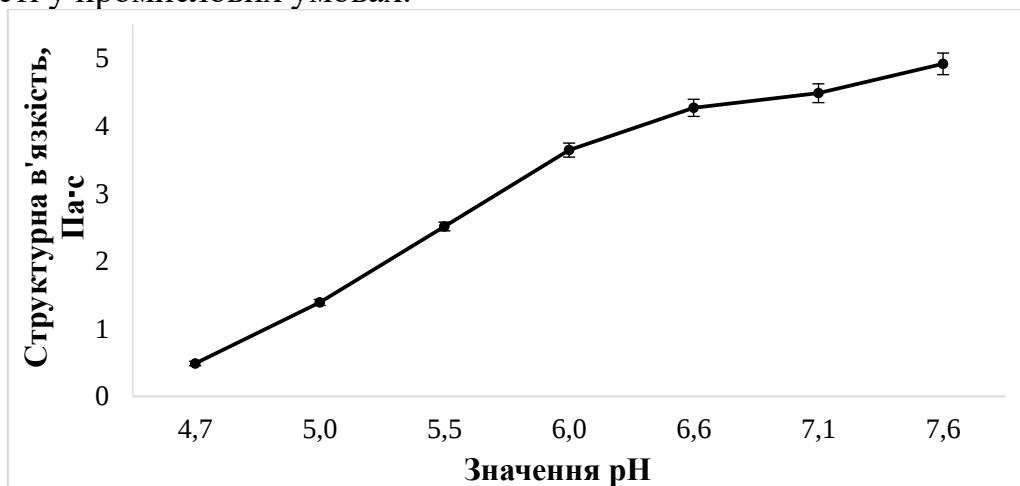


Рис. 8 Залежність структурної в'язкості від рН гелю при швидкості зсуву $41,6 \text{ c}^{-1}$ ($n = 3$)

Як видно на рис. 8, із збільшенням рН, зростає структурна в'язкість гелю. При зміні рН від 4,7 до 6,0 значення цього показника помітно зростає, подальше збільшення рН не призводить до значного підвищення в'язкості. Однак, враховуючи наявність у складі препарату настойки «Фітодент», що містить

флавоноїди, досить чутливі до високого рівню рН, з точки зору забезпечення стабільності АФІ важливо створити таку рН, яка, з одного боку, не буде руйнівною для АФІ, а, з іншого боку, буде достатньо високою для пролонгованого утримання гелю на поверхні місця аплікації. З урахуванням цього, в подальших дослідженнях були використані зразки із рН від 5,5 до 6,6.

Характеристики течії для різних температур – 25 °С (температура зберігання) та 37 °С (температура застосування) – були встановлені з урахуванням реологічної моделі Оствальда–Вейля. Результати наведені у табл. 8.

Таблиця 8. Термореологічні характеристики зразків гелю (n = 3)

Зразок гелю	Коефіцієнт консистенції (K)		Індекс поведінки течії (n)	
	25 °С	37 °С	25 °С	37 °С
рН 5,5	65,31 ± 2,36	58,26 ± 2,01	0,134 ± 0,005	0,132 ± 0,005
рН 6,0	80,83 ± 1,58	78,83 ± 1,05	0,127 ± 0,002	0,124 ± 0,002
рН 6,6	97,57 ± 2,04	95,27 ± 1,74	0,126 ± 0,004	0,123 ± 0,002
Дентінокс-гель Н	74,04 ± 1,75	70,04 ± 1,75	0,129 ± 0,004	0,125 ± 0,003

Згідно з даними табл. 8, значення індексу поведінки течії *n* в усіх зразках були у межах від 0,12 до 0,14, що говорить про пластичний характер їх течії. Індекс поведінки течії із ростом рН гелю зменшується, а коефіцієнт консистенції – збільшується, що пов'язано із змінами у в'язкості системи. Крім того, не спостерігалось статистично значущих відмінностей між реопараметрами і при збільшенні температури, що свідчить про термостабільність гелевих систем на основі карбомеру.

Оскільки текстурні властивості складу також впливають на споживчі характеристики гелю та, у підсумку, на ефективність терапії, нашою метою стало дослідження текстурних властивостей досліджуваних зразків гелю, а саме когезії, адгезії та міцності.

Результати вимірювання сили зворотної екструзії при дослідженні гелів з різними значеннями рН представлені на рис. 9. Згідно з даними, кращі результати за когезійною здатністю мали зразки гелю з рН 6 і 6,6, а за адгезійною – гель з рН 6. Усі зразки гелю характеризувались подібністю до препарату-порівняння «Дентінокс-гель Н», при чому найближчі значення мав зразок з рН 6.

Результати тесту на намазуваність із врахуванням залежності цих параметрів від рН гелю, наведені на рис. 10. Як показали результати, із ростом рН значення сили адгезії зменшується. Найнижчу силу адгезії вимірювали для зразка з рН 6,6. За показниками «намазуваність» та «адгезійна здатність», зразок гелю з рН 6 характеризувався найбільшою подібністю до препарату «Дентінокс-гель Н».

Крім того, нами було проведено дослідження впливу рН на вивільнення АФІ з гелю. Біодоступність розробленого м'якого ЛЗ встановлено *in vitro* за результатами динаміки вивільнення холіну саліцилату та лідокаїну гідрохлориду із зразків гелю з різним рН методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Для кількісного визначення АФІ була використана методика ВЕРХ. Згідно з результатами, представленими на рис. 11, зміна рН у цьому діапазоні практично не впливає на вивільнення АФІ з гелю – впродовж 6-годинного дослідження спостерігалось рівне збільшення їх кількості у діалізаті.

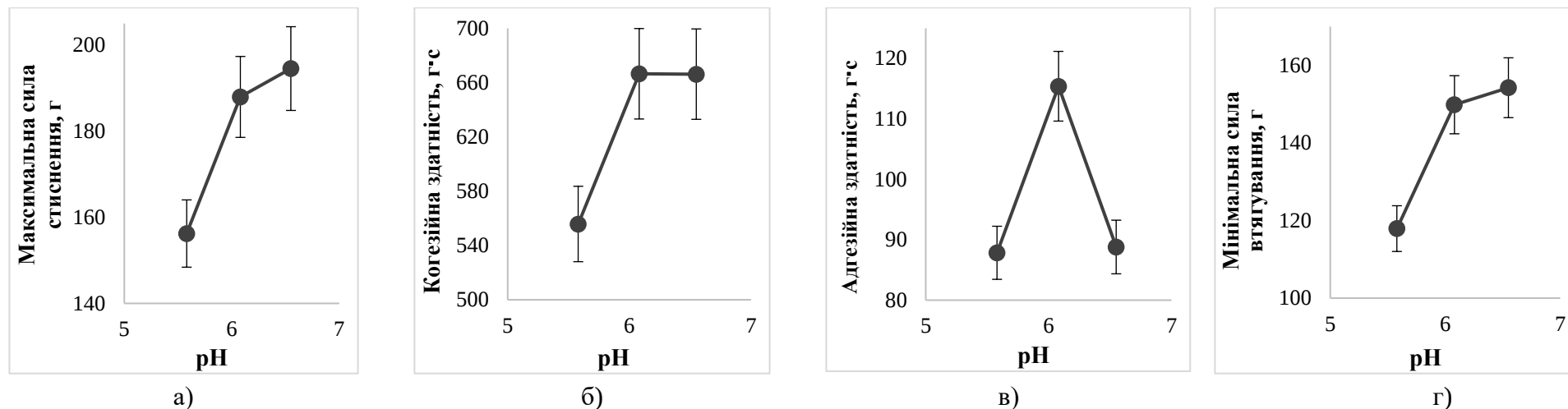


Рис. 9 Вплив pH на характеристики гелю при визначенні зворотної екструзії: а) на максимальну силу стиснення; б) на когезійну здатність; в) на адгезійну здатність; г) на мінімальну силу втягування

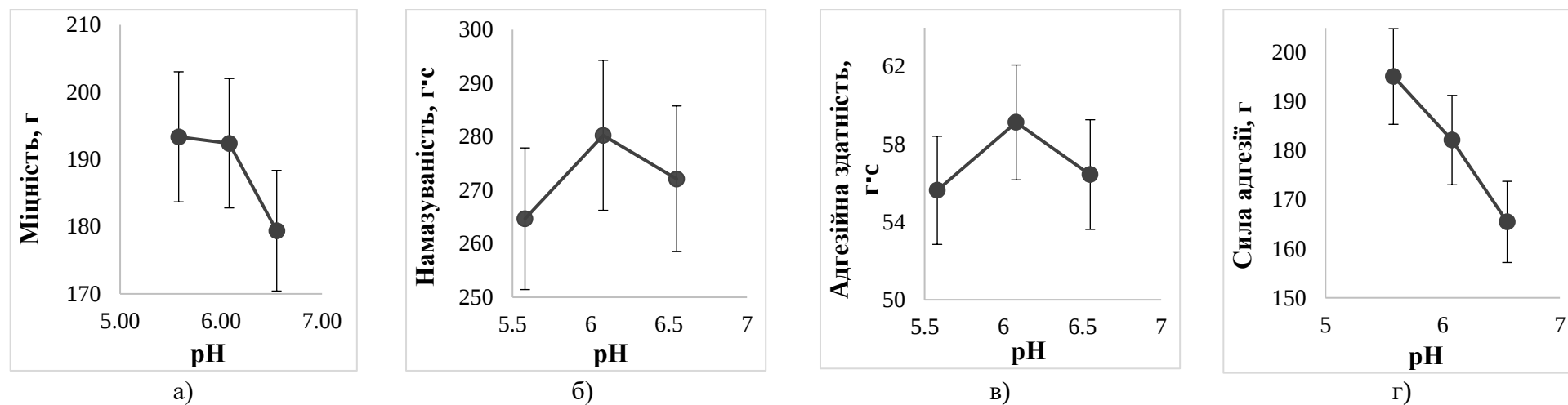


Рис. 10 Вплив pH на характеристики гелю при визначенні намазуваності: а) на міцність; б) на намазуваність; в) на адгезійну здатність; г) на силу адгезії

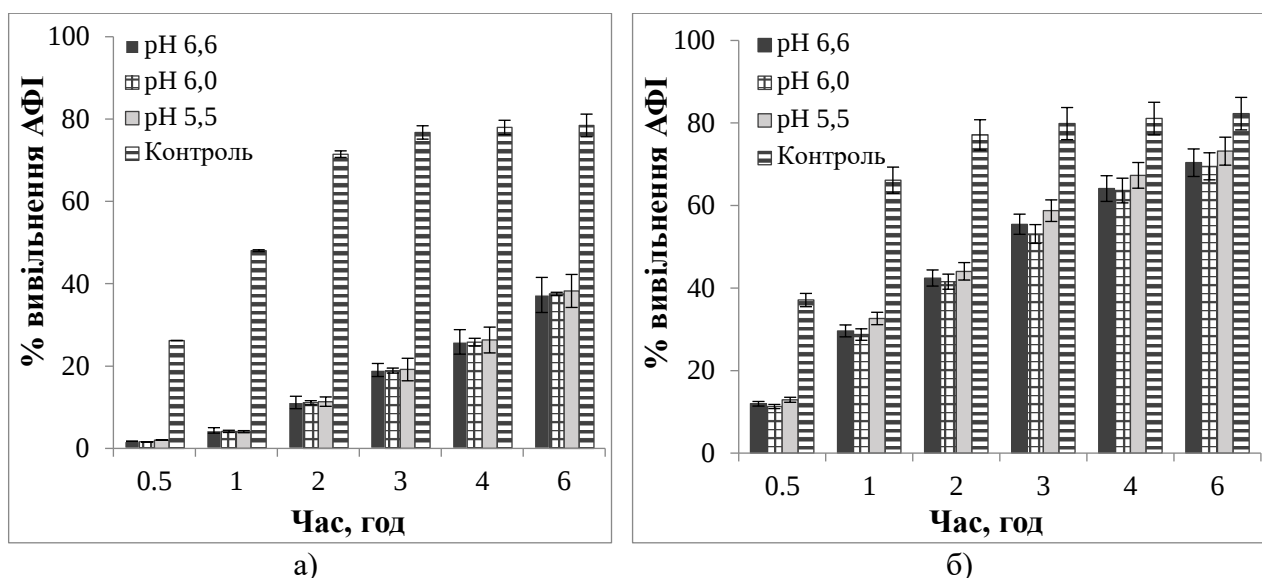


Рис. 11 Кінетика вивільнення АФІ зі зразків гелю у порівнянні з контрольним розчином: а) холіну саліцилату; б) лідокаїну гідрохлориду (n = 3)

Установлено, що свіжоприготовлений дентальний гель задовольняє вимогам ДФУ за мікробіологічною чистотою. Але при контамінації зразка мікроорганізмами спостерігався їх інтенсивний ріст, що потребує введення антимікробних консервантів, в якості яких були обрані: кислота бензойна, натрію бензоат, кислота сорбінова, калію сорбат, ніпагін і ніпазол (у співвідношенні 3:1). Їх вводили до складу гелю у концентрації 0,1 % та 0,2 %. Антимікробну активність консервантів вивчали на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. Калюжної О. С. Результати показали відповідність усіх зразків критеріям ДФУ; найвищою антимікробною активністю володіла комбінація ніпагін : ніпазол у концентрації 0,2 %.

На підставі комплексу проведених досліджень був обґрунтований склад дентального гелю під умовною назвою «Холідент» (мас. %):

Настойка «Фітодент»	– 15,00
Холіну саліцилат 80 %	– 8,00
Лідокаїну гідрохлорид	– 1,50
Карбомер гомополімер (Polacril® 40P)	– 1,50
Натрію гідроксид (розчин 10 %)	– до pH 5,5-6,5
Співполімер метилвінілового ефіру / малеїнової кислоти (OraRez® W-100L16)	– 1,50
Ніпагін	– 0,15
Ніпазол	– 0,05
Вода очищена	– решта

Обґрунтовано технологічні параметри виготовлення дентального гелю, на підставі яких розроблено технологію отримання і складено технологічну схему виробництва стоматологічного ЛЗ (рис. 12).

Розділ 4. Експериментальне обґрунтування складу та технології пресованих гумок жувальних лікувальних під умовною назвою «Лізодент С» для застосування у стоматології. На сьогодні ГЖЛ не виробляються фармацевтичною промисловістю України. Для проведення маркетингового

аналізу використовували джерела наукової літератури про дану ЛФ, звітні матеріали фармацевтичного підприємства “Cafosa” (Іспанія) та результати соціологічного опитування споживачів, згідно з яким були визначені основні пріоритетні напрямки терапії гумками. Серед них терапія стоматологічних захворювань посідає 1 місце.

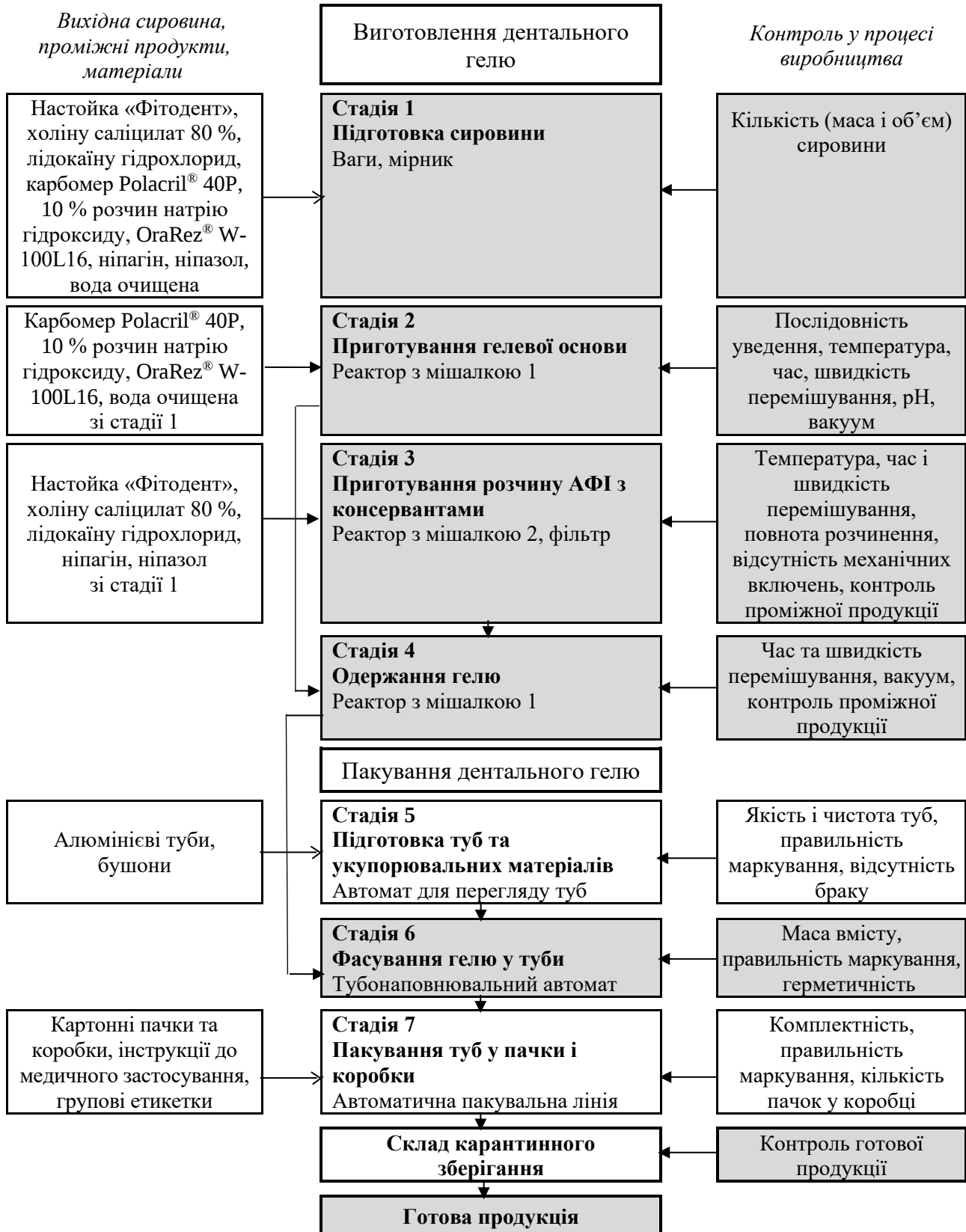


Рис. 12 Технологічна схема виробництва дентального гелю «Холідент»

Аналіз показав, що загальний асортимент ГЖЛ, що виробляються з використанням продуктів «Саfоса», складає біля 40 найменувань, серед яких гумки по догляду за ротовою порожниною займають 15%. За кількістю пропозицій в рейтингу лідирують США, Іспанія та Естонія. На теперішній час в аптеках України наявні лише нікотинові гумки «Nicorette» та дитячі гумки з вітамінами і мінералами «Solaray». За допомогою Інтернет-ресурсів medpoisk, tabletki.ua та MedBrowse.com.ua нами була проаналізована їх цінова кон'юнктура та встановлено, що вони характеризуються значною варіабельністю ціни, а високі значення коефіцієнта ліквідності свідчать про їх обмежену доступність для широких верств населення України. Отримані результати свідчать про доцільність розробки та впровадження цієї ЛФ на фармацевтичні підприємства України.

Як АФІ у складі ГЖЛ, що розробляються, нами обрано лізоциму гідрохлорид (10 мг), який є спорідненим з біологічними об'єктами та має антимікробну, протизапальну, репаративну, протикарієсну, протівірусну активність, підсилює локальні клітинні та гуморальні механізми місцевого імунного захисту. Крім того, лізоцим застосовують як засіб зволоження слизової оболонки ротової порожнини у комплексному лікуванні ксеростомії. Враховуючи важливу роль вітамінних препаратів у комплексній терапії стоматологічних захворювань, до складу гумок було введено аскорбінову кислоту (20 мг), яка, крім того, активує слиновиділення, що є профілактикою гіпосалівації та ксеростомії. Як жувальна основа була обрана композиція Health in Gum® (HiG®) марки PWD-01 (Саfоса, Іспанія), яка дозволяє легко та швидко отримати ГЖЛ шляхом пресування на звичайних таблеткових машинах.

При розробці препаратів для орального застосування велика увага приділяється саме їх смаковим характеристикам. Як коригенти смаку у стоматологічній ГЖЛ нами були досліджені природні й синтетичні інтенсивні підсолоджувачі. Смак зразків оцінювали за методикою «смакової панелі» О. І. Тенцової і «смакової карти» І. А. Єгорова. Дослідження проводилося при співвідношенні інтенсивного підсолоджувача до АФІ – 1:15. Як показали результати, зразок із сукралозою мав найкращі коригуючі характеристики та забезпечив найбільш тривалий час приємного солодкого післясмаку.

Для покращення смакових характеристик, окрім інтенсивного підсолоджувача, ГЖЛ повинні додатково містити смакові добавки – як порошкову, так і рідку. Кількості смакових добавок обирались згідно з рекомендаціями фірми Саfоса: порошкові – 0,6 %, рідкі – 2,0 %. Порівняльним аналізом композицій встановлено, що найвищу оцінку отримав зразок із комбінацією порошкової добавки і рідкого ароматизатора смаку «Яблуко», які були обрані нами як остаточні у складі ГЖЛ, що розробляються.

Як відомо, форма та розмір частинок порошку впливає на його текучість і, відповідно, на однорідність дозування та розподіл у масі для пресування. З цього приводу нами було проведено кристалографічний аналіз АФІ, основи HiG® марки PWD-01 та їх суміші. Результати представлено на рис. 13.

Встановлено, що суміш являє собою полідисперсну систему з різними за формою частинками, що не дозволить отримати однорідну масу для пресування та призведе до її розшарування у процесі виробництва гумок. Полідисперсність системи також підтверджена ситовим аналізом.

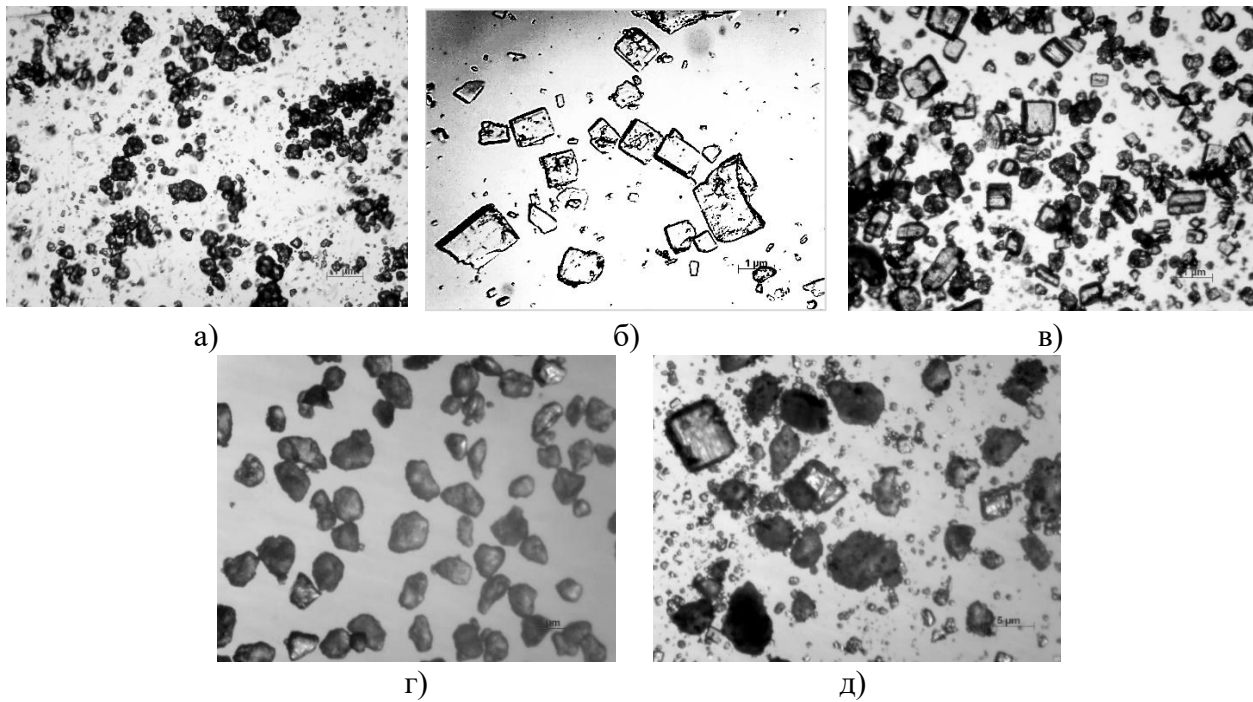


Рис. 13 Кристалографічний аналіз: а) лізоциму гідрохлориду; б) кислоти аскорбінової; в) суміші АФІ; г) HiG[®] PWD-01; д) суміш АФІ з HiG[®] PWD-01

Крім того, було досліджено вологосорбційну здатність АФІ та жувальної основи. Згідно з результатами, маса зразків аскорбінової кислоти залишалася незмінною за всіх значень відносної вологості, що свідчить про негігроскопічність даного АФІ. Водночас, маса зразків лізоциму гідрохлориду та композиції HiG[®] PWD-01, навпаки, збільшувалась при значеннях відносної вологості 60 і 75 %, що вимагає або включення до маси вологопоглинаючих агентів, або дотримання 40 % відносної вологості навколишнього середовища у виробничих приміщеннях.

Проведені фармакотехнологічні дослідження (табл. 9) встановили хорошу текучість жувальної основи, задовільну текучість аскорбінової кислоти та допустиму текучість лізоциму гідрохлориду.

Таблиця 9. Фармакотехнологічні властивості АФІ та композиції HiG[®] PWD-01

Фармакотехнологічні показники	Результати		
	Аскорбінова кислота	Лізоциму гідрохлорид	HiG [®] PWD-01
Текучість, с/100 г зразка: нерухома лійка з вібролійкою	7,90 ± 1,09	∞ 22,46 ± 5,22	7,45 ± 0,38
Кут природного укусу tan(α), град.	35,75 ± 0,74	–	29,26 ± 1,61
транспортир, град.	37,60 ± 0,68	42,80 ± 1,62	30,00 ± 2,91
Насипний об'єм, V ₀ , мл	167,1 ± 0,9	170,6 ± 0,5	155,9 ± 0,3
Об'єм після усадки, V ₁₂₅₀ , мл	134,5 ± 1,4	129,4 ± 0,5	135,8 ± 0,3
Насипна густина, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	0,902 ± 0,013	0,586 ± 0,002	0,642 ± 0,001
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	1,120 ± 0,013	0,773 ± 0,003	0,737 ± 0,002
Показник стисливості, %	19	24	13
Коефіцієнт Гауснера	1,24	1,32	1,15

Примітка. n = 3, p < 0.05, значення виражені у вигляді середнього ± довірчого інтервалу

Отже, враховуючи одержані результати, лізоциму гідрохлорид раціонально вводити до складу пресованих гумок з використанням технології попередньої грануляції, а аскорбінову кислоту – шляхом преміксінгу з гранулятом лізоциму гідрохлориду і гумовою основою для уникнення окиснення субстанції при контакті із зволожувачем.

З метою виключення негативного впливу допоміжних речовин на тканини ротової порожнини, грануляцію лізоциму гідрохлориду було вирішено проводити з використанням етанолу 96 %, який дозволяє швидко отримувати якісні гранули. Кристалографічний аналіз встановив, що отримані гранули лізоциму гідрохлориду за своїм розміром та формою подібні до гранул композиції HiG[®] марки PWD-01. Фактор форми обох зразків наближається до 1, що свідчить про ізодіаметричність частинок досліджуваних зразків. Однорідність одержаної суміші також підтверджено дослідженням фракційного складу – основну фракцію HiG[®] марки PWD-01 та одержаного грануляту складають частинки з розміром $1,0 > n \geq 0,7$.

Перетворення порошку лізоциму у гранулят покращило його технологічні характеристики. Це, насамперед, дало змогу виключити використання вібропристрію під час вивчення текучості грануляту та пришвидшити час його витікання до 8 сек/100 г. За кутом природного укусу ($34,47 \pm 1,48$ град.), а також значеннями показника стисливості (15 %) та коефіцієнта Гауснера (1,18) текучість грануляту також характеризується як хороша. Однак його здатність до вологопоглинання залишилася на тому ж самому рівні.

Отже, на рис. 14 наведено порівняльний кристалографічний аналіз двох сумішей ГЖЛ, отриманих різними способами: а) простим сухим змішуванням субстанцій АФІ з композицією HiG[®] марки PWD-01 (маса для пресування I); б) змішуванням грануляту лізоциму гідрохлориду та композиції HiG[®] марки PWD-01 з преміксингом аскорбінової кислоти (маса для пресування II).

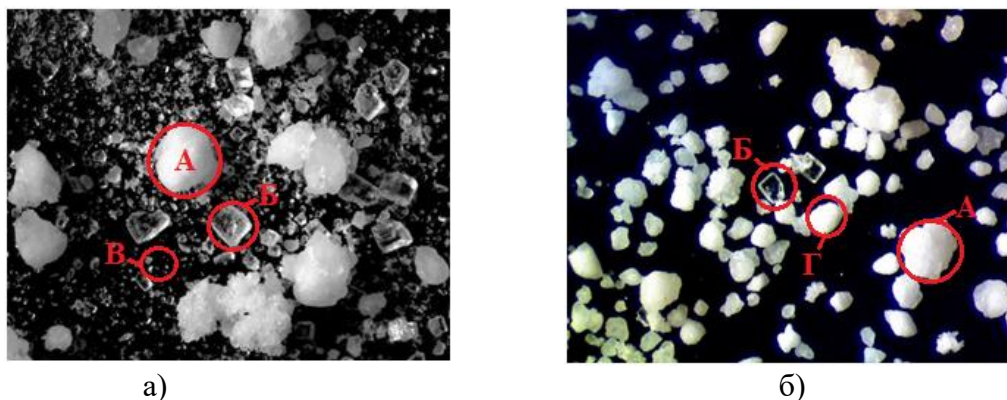


Рис. 14 Порівняльний кристалографічний аналіз сумішей ГЖЛ (збільш. у 3,3 рази): а) маса для пресування I; б) маса для пресування II; А – частинки HiG[®], Б – частинки аскорбінової кислоти, В – частинки лізоциму гідрохлориду та інших допоміжних речовин, Г – гранули, отримані з лізоциму гідрохлориду, сукралози та смакової добавки

Як свідчать результати (рис. 14), порівняно з простим змішуванням речовин, використання попередньої грануляції лізоциму гідрохлориду сприяє більш однорідному розподілу АФІ у масі, що, відповідно, не призведе до її розшарування у процесі пресування і, своєю чергою, сприятиме отриманню якісного ЛЗ. Це

також підтверджено дослідженням фракційного складу – основну фракцію маси для пресування II складають частинки з розміром $1,0 > n \geq 0,5$.

Проведені фармакотехнологічні дослідження одержаної маси для пресування II також показали кращі результати у порівнянні з масою для пресування I, а саме хорошу текучість на відміну від задовільної (табл. 10). Результати випробування на «Однорідність дозованих одиниць» також свідчать, що лише маса для пресування II, одержана за допомогою попередньої грануляції лізоциму, відповідає вимогам ДФУ.

Таблиця 10. Фармакотехнологічні властивості мас для пресування I та II

Фармакотехнологічні показники	Результати	
	маса для пресування I	маса для пресування II
Текучість, с/100 г зразка	$8,95 \pm 0,58$	$7,43 \pm 0,65$
Кут природного укосу $\tan(\alpha)$, град	$37,83 \pm 1,02$	$30,65 \pm 1,70$
	транспорт, град.	$31,25 \pm 2,72$
Насипний об'єм, V_0 , мл	$146,1 \pm 0,5$	$154,3 \pm 0,6$
Об'єм після усадки, V_{1250} , мл	$121,6 \pm 0,3$	$135,0 \pm 0,4$
Насипна густина, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	$0,705 \pm 0,007$	$0,648 \pm 0,003$
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	$0,847 \pm 0,009$	$0,740 \pm 0,002$
Показник стисливості, %	17	13
Коефіцієнт Гауснера	1,20	1,14

Примітка. $n = 3$, $p < 0,05$, значення виражені у вигляді середнього $\pm$ довірчого інтервалу

Однак, вологопоглинаюча здатність утвореної маси для пресування II не знизилась, а навпаки збільшилась при відносній вологості 60 та 75 %, що пов'язано з наявністю у суміші таких гігроскопічних компонентів, як лізоциму гідрохлорид та жувальна основа. При цьому вологопоглинання суміші при 40 % відносної вологості знаходилось приблизно на одному рівні – 0,30 % впродовж 24 год спостереження. Це підтверджує попередні висновки щодо необхідності введення вологоадсорбуючого агенту у склад ЛЗ та створення відповідних умов при отриманні ГЖЛ, а саме 40 % відносної вологості навколишнього середовища. Крім того, наявність у складі ГЖЛ олійного ароматизатора також вимагає вибору носія, здатного перетворити рідкий компонент у порошкову форму та однорідно розподілити його у масі для пресування.

З цією метою нами були використані адсорбенти, які дозволяють легко перетворити рідкі АФІ у порошки з гарною текучістю: аеросил марки 380, Syloid® 244FP та Neusilin® ULP 2. Розчин ароматизатора розпилювали на досліджувані адсорбенти та перемішували до утворення однорідної сухої суміші. При цьому їх вибір ґрунтувався на ступені адсорбції, кількісному вмісті у 1 гумці (співвідношення ароматизатор : адсорбент – 1:2) та здатності до однорідного розподілу ароматизатора у суміші, що, відповідно, матиме значний вплив на технологічні властивості маси для пресування. Мікроскопічний аналіз сумішей наведено на рис. 15.

Отримані результати (рис. 15) показали, що кожний ексципієнт дуже швидко адсорбував розчин ароматизатора, утворюючи суху порошкоподібну суміш. Але у разі використання аеросилу 380 спостерігалась нерівномірна зміна

кольору маси з утворенням агломератів розміром від 0,5 до 2,5 мкм, що, відповідно, може призвести до неоднорідного розподілу коригенту у масі для пресування. Мікроскопічним аналізом встановлено, що частинки суміші ароматизатора з Syloid® однорідно розподілялись у полі зору, мали однаковий колір та розмір (1,5-2,5 мкм) на відміну від суміші з Neusilin®, де спостерігалися частинки, різні за лінійним розміром (від 1,0 до 4,0 мкм). Тому, базуючись на отриманих даних, аеросил був виключений нами з подальших досліджень.

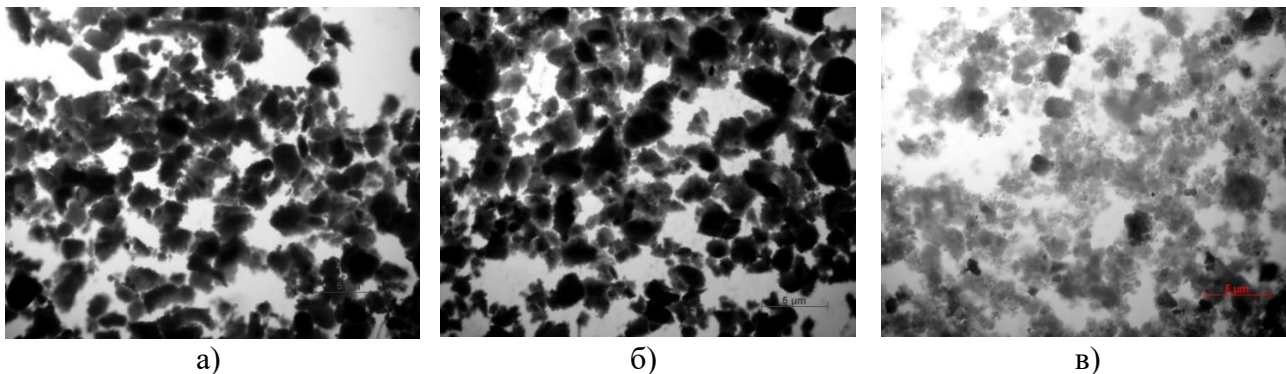


Рис. 15 Мікроскопічний аналіз сумішей адсорбентів з ароматизатором: а) Syloid® 244FP; б) Neusilin® ULP 2; в) аеросил 380

Враховуючи той факт, що Neusilin® ULP 2 та Syloid® 244FP також грають роль вологорегуляторів, нами було досліджено їх вологосорбційну здатність при введенні у масу для пресування у концентрації 1,0 %. Дослідження проводили впродовж 24 год спостереження при відносній вологості 40, 60 та 75 %. Згідно з результатами, 40 % відносна вологість практично не впливала на властивості маси для пресування – статистично значущих змін у прирості маси впродовж дослідження як при використанні адсорбентів, так і без них не спостерігалось. При цьому, найкращою вологосорбційною здатністю характеризувався зразок із Syloid® 244FP.

За літературними даними, досліджувані адсорбенти також здатні впливати на текучість порошків, виконуючи роль глідантів у виробництві твердих ЛФ. Отже, для остаточного вибору раціонального вологопоглинаючого агента та носія олійного ароматизатора у складі ГЖЛ «Лізодент С» нами були вивчені основні технологічні властивості маси з включенням цих речовин у концентрації 1,0 %. Результати наведено у табл. 11. Як показали результати, суміші з Syloid® 244FP та Neusilin® ULP 2 мають хорошу текучість. Однак, враховуючи усі результати проведених досліджень, як раціональний носій був обраний Syloid® 244FP, який відрізнявся кращими адсорбуючими і вологорегулюючими властивостями.

Наступним етапом наших досліджень став вибір раціональної концентрації обраного адсорбенту. З цією метою у масу для пресування ексціпієнт вводився у різних концентраціях – 0,5, 1,0 та 1,5 %. Досліджувався вплив кількості Syloid® 244FP на вологопоглинаючу здатність цього адсорбенту та текучість маси. Оцінку вологосорбційної здатності здійснювали через 24 год спостереження при 60 % відносній вологості. Результати наведено на рис. 16. Отримані результати свідчать, що збільшення концентрації Syloid® 244FP у масі для пресування приводить до покращення досліджуваних показників, але у разі використання адсорбенту у 1,0 та 1,5 % кількостях не спостерігається статистично значущої різниці у значеннях

вологосорбційної здатності та текучості. Це, своєю чергою, дозволяє встановити раціональну концентрацію Syloid® 244FP у складі ГЖЛ – 1,0 %.

Таблиця 11. Фармакотехнологічні властивості маси для пресування з досліджуваними адсорбентами

Фармакотехнологічні показники	Результати	
	з Syloid® 244FP	з Neusilin® ULP 2
Текучість, с/100 г зразка	6,13 ± 0,21	6,59 ± 0,09
Кут природного укосу $\tan(\alpha)$, град. транспортир, град.	29,76 ± 1,01	30,25 ± 0,54
	31,00 ± 2,91	32,40 ± 0,48
Насипний об'єм, V_0 , мл	147,9 ± 0,5	147,7 ± 0,9
Об'єм після усадки, V_{2500} , мл	126,3 ± 0,7	128,5 ± 0,4
Насипна густина, $\frac{m}{V_0}$, г/мл	0,682 ± 0,002	0,677 ± 0,003
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ або $\frac{m}{V_{2500}}$, г/мл	0,790 ± 0,004	0,798 ± 0,003
Показник стисливості, %	14	15
Коефіцієнт Гауснера	1,16	1,18

Примітка. n = 3, p < 0,05, значення виражені у вигляді середнього ± довірчого інтервалу

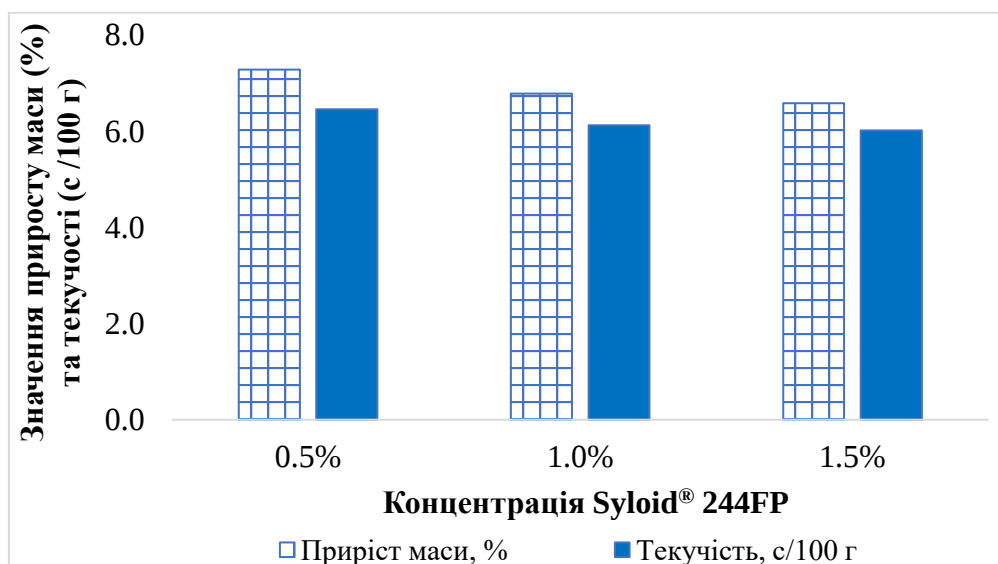


Рис. 16 Вплив концентрації Syloid® 244FP на вологосорбційну здатність і текучість маси для пресування

Основним недоліком при одержанні даної ЛФ методом пресування є ефект прилипання ГЖЛ до пуансонів таблеткової машини, що пов'язано з адгезійною природою основи жувальної гумки, як основного домінуючого компонента препарату. При пресуванні ГЖЛ «Лізодент С» лише при додаванні магнію стеарату у кількості 1,5 % можливим стало одержання якісного продукту, який не прилипав до пуансона. Аналіз фармакотехнологічних властивостей одержаної кінцевої маси для пресування встановив дуже хорошу (відмінну) текучість суміші, що забезпечить однорідність її дозування та отримання якісних пресованих ГЖЛ.

Отже, на підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено склад ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» масою 1,0 г для лікування та профілактики стоматологічних захворювань, зокрема запальних захворювань пародонта (гінгівіт, пародонтит), слизової оболонки (стоматит), карієсу та симптомів ксеростомії (мас. %):

Лізоциму гідрохлорид	– 1,00
Аскорбінова кислота	– 2,00
Сукралоза	– 0,15
Смакова добавка «Зелене яблуко»	– 2,00
Ароматизатор «Зелене яблуко»	– 0,60
Syloid® FP244	– 1,00
Магнію стеарат	– 1,50
Health in Gum® PWD-01	– до 100,0

Враховуючи спосіб одержання ГЖЛ «Лізодент С», одним з важливих параметрів, що впливають на якість ЛЗ, є раціональне зусилля їх пресування. Зразки жувальних гумок масою 1,0 г та діаметром 13 мм отримували на однопуансонном таблетковому пресі із зусиллям пресування 5, 7, 10 і 15 кН. Геометричні параметри та характеристики міцності ГЖЛ представлені у табл. 12.

Таблиця 12. Геометричні параметри та характеристики міцності ГЖЛ

Зусилля пресування, кН	Геометричні параметри, мм		Стійкість до роздавлювання, Н	Стираність, %
	діаметр	товщина		
5	13,02 ± 0,01	5,62 ± 0,03	71 ± 2	0,121 ± 0,001
7	13,01 ± 0,01	5,50 ± 0,02	78 ± 2	0,102 ± 0,001
10	13,01 ± 0,01	5,44 ± 0,05	80 ± 1	0,090 ± 0,001
15	13,00 ± 0,01	5,21 ± 0,03	92 ± 2	0,054 ± 0,001

Примітка. n = 3, p < 0,05, значення виражені у вигляді середнього ± довірчого інтервалу

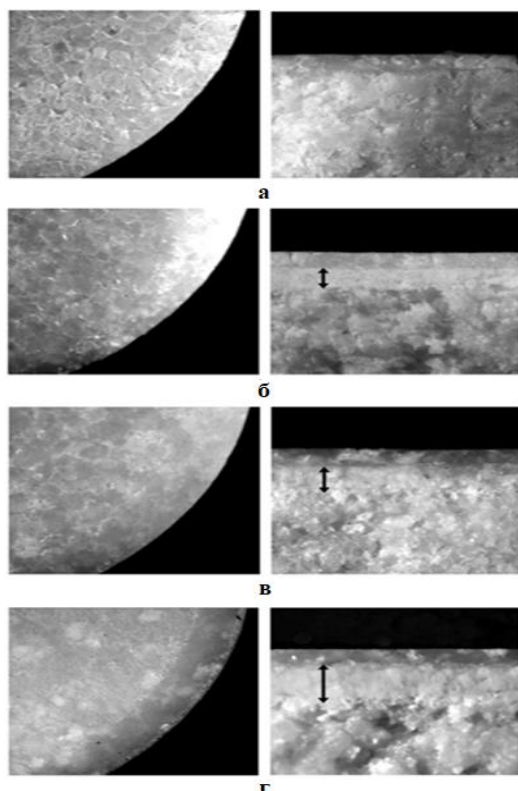


Рис. 17 Цифрові мікроскопічні зображення (20-кратне збільшення) поверхні та поперечного розрізу ГЖЛ, одержаних при різних значеннях зусилля пресування: а – 5 кН; б – 7 кН; в – 10 кН; г – 15 кН

Як показали результати (табл. 12), збільшення тиску у процесі виробництва призвело до зменшення товщини та підвищення механічної стійкості гумок. Усі зразки ГЖЛ за стираністю відповідають вимогам ДФУ.

Однак, застосування різних зусиль пресування призвело до явних відмінностей в характері поверхні зразків (рис. 17). Тиск у 5 кН не дозволяє отримати однорідну поверхню ГЖЛ, спостерігається рельєфність, утворена неповною деформацією частинок. Збільшення сили пресування до 7 кН і 10 кН призводить до згладжування поверхні ГЖЛ і зменшення її рельєфності. Найбільш гладка поверхня і відсутність рельєфу характерні для зразків, спресованих при 15 кН. Також є відмінності у мікроструктурі ГЖЛ. На відміну від інших зразків, у жувальних гумок, отриманих при 5 кН, практично відсутній другий шар, що свідчить про недостатній тиск при їх пресуванні.

Особливістю використання пресованої ГЖЛ, що відрізняє її від звичайної таблетки, є жування. Відповідно, важливо оцінити вплив

твердості ГЖЛ не з позиції їх механічної стійкості, а з позиції жування. Для об'єктивної оцінки цієї характеристики додатково був проведений тест на пенетрацію за допомогою аналізатора текстури TA.XT.plus у порівнянні з комерційною спресованою жувальною гумкою «XD Extra Drive AntiStress Relax» (Естонія) (рис. 18). Згідно з результатами, за твердістю та величиною адгезії ГЖЛ можна розташувати у наступному порядку: 15 кН > 10 кН > 7 кН > препарат порівняння > 5 кН. Тобто, зі збільшенням зусилля пресування підвищується твердість гумки та її здатність до адгезії, що може призвести до труднощів при жуванні та прилипання до зубів. У той же час до препарату-порівняння найбільш схожу текстуру мають ГЖЛ, отримані при зусиллі пресування 5 і 7 кН.

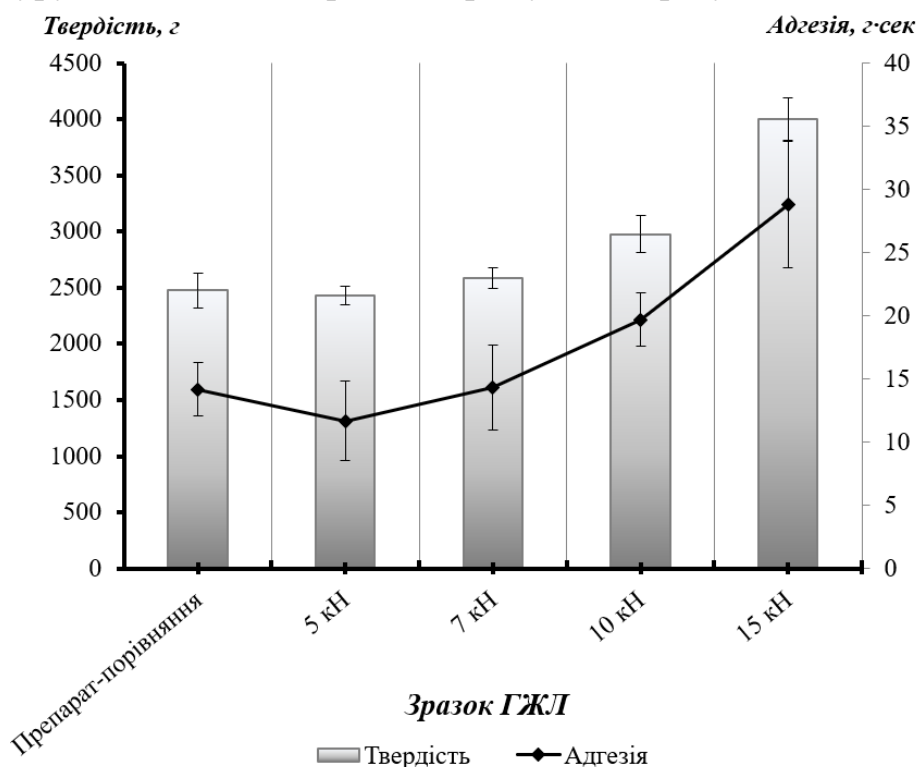


Рис. 18 Порівняльна характеристика текстурних властивостей ГЖЛ, одержаних при різному зусиллі пресування, з референтним препаратом

Оскільки ГЖЛ мають перевагу жування як покращуючого фактору для вивільнення АФІ, було вивчено вплив зусилля пресування на цей показник (рис. 19). Вплив сили пресування на кінетику вивільнення АФІ вивчали *in vitro* за допомогою спеціального апарату, що імітує процес жування. Як середовище використовували фосфатний буферний розчин із рН 6.

З графіків кінетики вивільнення, наведених на рис. 19, видно, що майже 80 % обох АФІ було виявлено у середовищі розчинення вже через 5 хв тесту для усіх досліджуваних зразків ГЖЛ. Однак, величина зусилля пресування певною мірою впливала на профіль розчинення. Загалом, ГЖЛ, спресовані при більшому зусиллі, демонстрували повільніше вивільнення, хоча найбільша різниця спостерігалася в перших двох точках відбору проб і була менш вираженою у кінці тесту на розчинення. Це може свідчити про те, що початкове вивільнення лікарського засобу значною мірою зумовлене механічною обробкою і, відповідно, залежить від твердості ГЖЛ. Очевидно, подальше вивільнення АФІ з матриці гумки пов'язано з явищем дифузії. Ефект зусилля пресування особливо очевидний

при порівнянні кривих кінетики вивільнення зразків, отриманих при найменшому та найвищому тиску стиснення, тоді як гумки з 5 та 7 кН демонструють практично однакову поведінку вивільнення. Отже, ГЖЛ, одержані при менших значеннях зусилля пресування, забезпечать більш повне вивільнення АФІ.

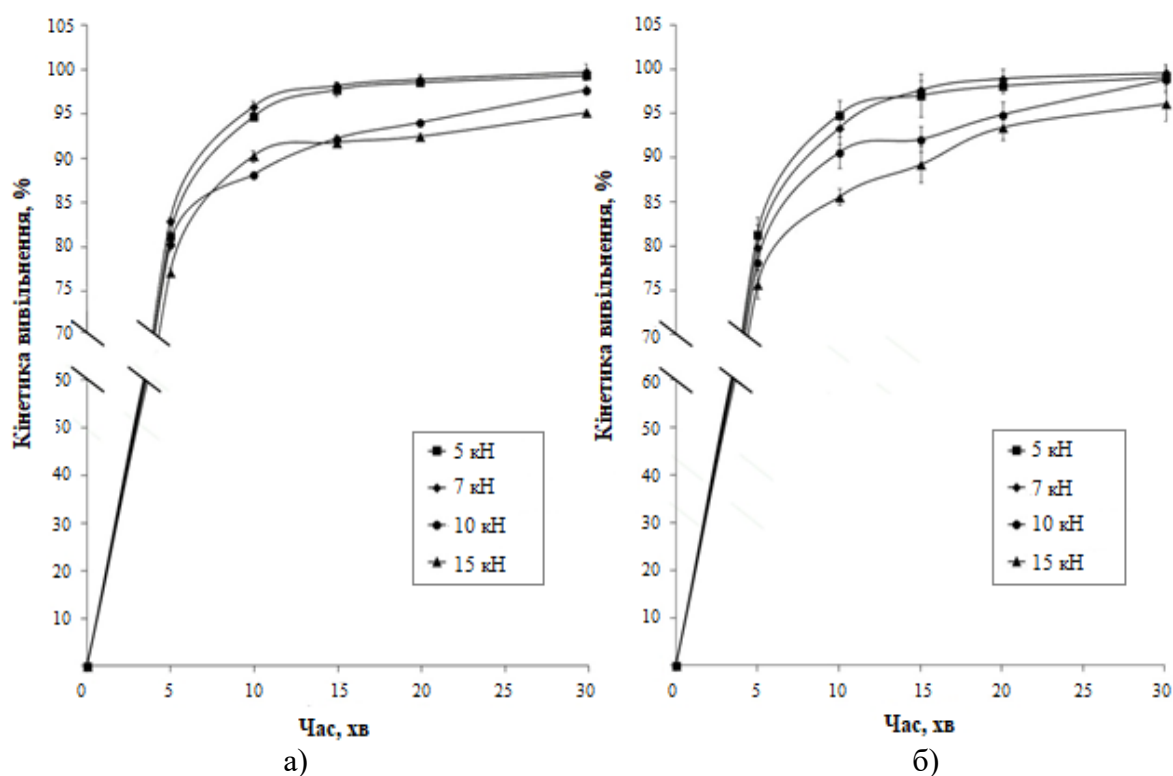


Рис. 19 Кінетика вивільнення лізоциму гідрохлориду (а) і аскорбінової кислоти (б) із зразків ГЖЛ, одержаних при різних зусиллях пресування (величини виражені як середнє $\pm$ стандартного відхилення, $n = 6$)

Однак, деякі недоліки поверхневого та внутрішнього розташування частинок, виявлені для ГЖЛ, отриманих при менших силах пресування, можуть впливати на сенсорні відчуття під час жування і погіршувати прийнятність ЛЗ пацієнтом. Тому, за участю 6 добровольців, було проведено оцінку сенсорних характеристик ГЖЛ за наступними критеріями: “тактильна гладкість”, “початкова твердість”, “розсипчастість”, “швидкість утворення цілісної гумової маси” та “прилипання до зубів”. Оцінювання за всіма критеріями проводили від 1 до 5 балів, де 1 відповідає найнижчому, а 5 – найвищому рівню інтенсивності. Результати середніх балів за кожним із згаданих критеріїв для усіх експериментальних зразків ГЖЛ зображені у вигляді схеми, поданої на рис. 20.

Відповідно до середніх балів (рис. 20), зміна зусилля пресування не призводить до значних відмінностей у таких критеріях, як „тактильна гладкість” та „прилипання до зубів”. Усі зразки ГЖЛ не прилипали до зубів (середні показники коливались від 1,00 до 1,17) та сприймалися як гладкі (від 4,83 до 5,00). З іншого боку, чим нижче зусилля пресування, тим менша твердість гумки при початковому жуванні (середні показники склали 1,17, 1,33, 2,33 та 3,17 для 5, 7, 10 і 15 кН, відповідно), більша її розсипчастість (4,83, 4,17, 4,17 і 3,67 для 5, 7, 10 і 15 кН, відповідно) та повільніше (принаймні, суб'єктивно) відбувається утворення цілісної маси ГЖЛ з окремих частинок під час жування (3,67, 4,50,

4,67 і 4,83 для 5, 7, 10 і 15 кН, відповідно). Звісно, кращим показником для ГЖЛ є менша розсипчастість, але поряд з цим підвищується і її твердість, що може мати більш негативний вплив на прийнятність ЛЗ, враховуючи можливість болісного жування у пацієнтів, які страждають на захворювання пародонта. Отже, застосування тиску у 7 кН було обрано як остаточне, оскільки дозволяє досягти меншої розсипчастості порівняно з 5 кН та практично не впливає на початкову твердість і поведінку вивільнення АФІ з ГЖЛ.

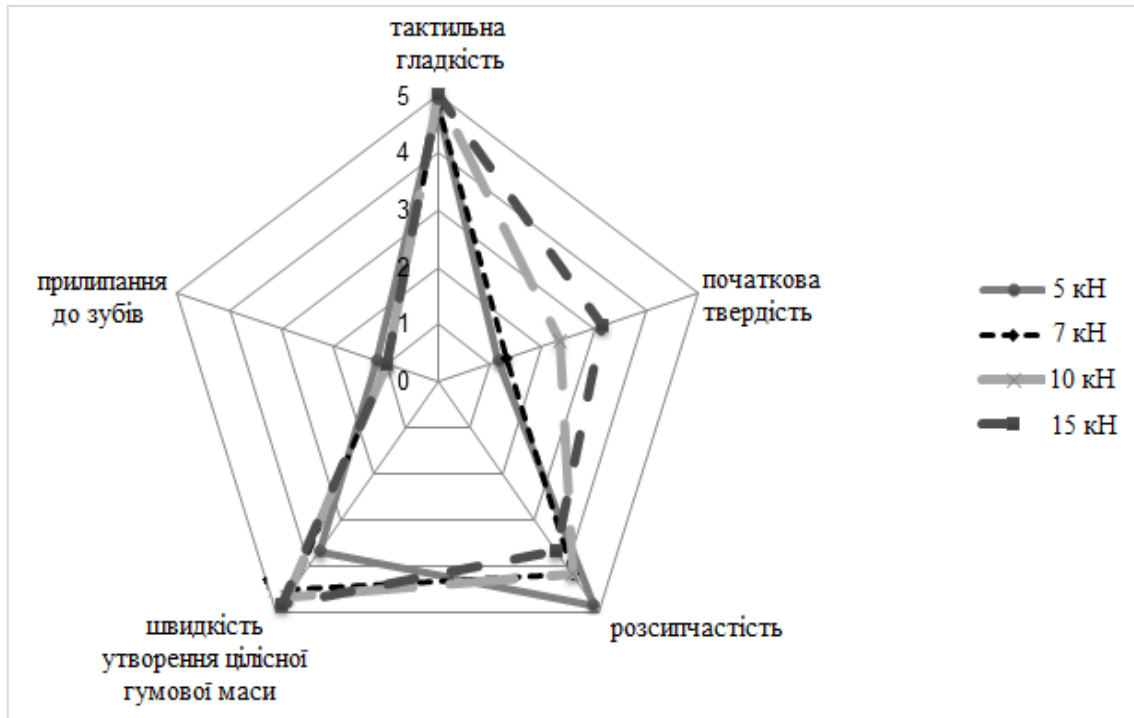


Рис. 20 Діаграма середніх балів сенсорних відчуттів під час жування зразків ГЖЛ, одержаних при різних зусиллях пресування

На підставі комплексу проведених досліджень була розроблена технологія виробництва пресованих ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» та складена їх технологічна схема (рис. 21). Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу виробництва гумок.

Розділ 5. Розроблення методик контролю якості та вивчення стабільності дентального гелю «Холідент» і гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». Оскільки ЛЗ є продукцією, від якої безпосередньо залежить здоров'я, а часто і життя людини, невід'ємною складовою фармацевтичної розробки будь-якого препарату є його стандартизація.

Розробку методик для якісного і кількісного аналізу АФІ у дентальному гелі «Холідент» проводили на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості ЛЗ НФаУ під кер. Губарь С.М. Випробування методами ТШХ та ВЕРХ були проведені на базі кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Л. Іванаускаса.

Ідентифікація флавоноїдів настойки «Фітодент» у гелі була проведена ТШХ методом з використанням таких стандартів як: рутин, кверцетин, ізокверцетин, гіперозид і лютеолін. Виходячи з одержаної хроматограми, стандартизацію настойки пропонується проводити методом оцінки флавоноїдів з використанням рутину в якості активного маркера.

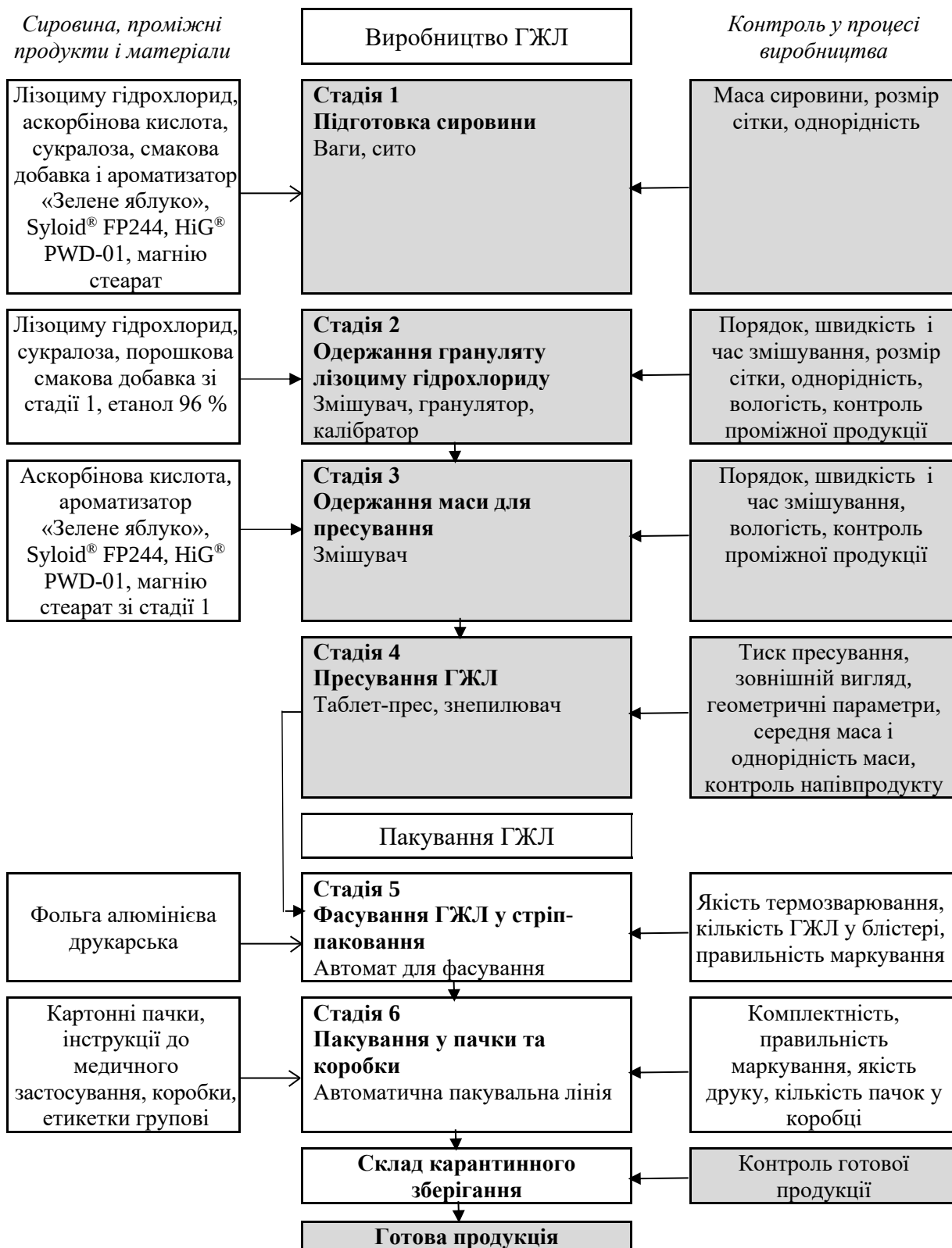


Рис. 21 Технологічна схема виробництва ГЖЛ «Лізодент С»

Кількісне визначення вмісту флавоноїдів в перерахунку на рутин було вирішено проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ та видимій ділянках спектру згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.2.25. За основу була узята реакція комплексоутворення флавоноїдів з з алюмінію хлоридом. Проведений аналіз показав, що вміст суми флавоноїдів у зразках гелю відповідає їх вмісту в настойці «Фітодент» згідно специфікації (не менше 0,01%). Вивчені валідаційні

характеристики (специфічність, лінійність, правильність та прецизійність) відповідали встановленим критеріям.

Холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид, а також консерванти – ніпагін та ніпазол у складі гелю «Холідент» ідентифікували методом ВЕРХ згідно з ДФУ, доп. 1, 2.2.29, N. На хроматограмі випробовуваного розчину, часи утримання піків АФІ та консервантів співпадають з часами утримання піків речовин на хроматограмі розчину порівняння (рис. 22). Усі валідаційні характеристики встановили відтворюваність, точність, селективність та швидкість розробленого методу.

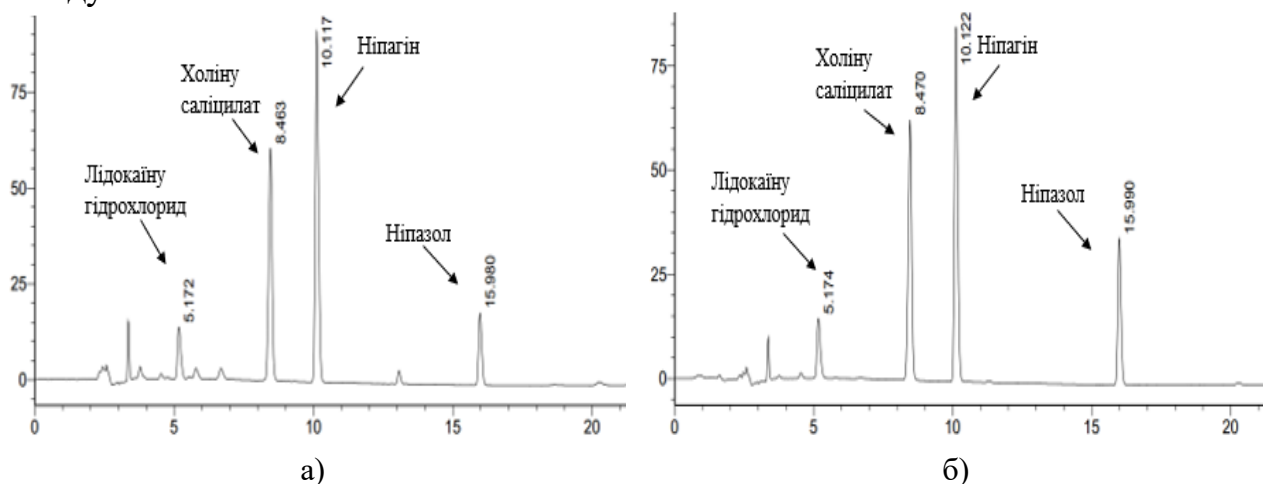


Рис. 22 Хроматограма: а) випробовуваного розчину; б) розчину порівняння

За результатами проведених органолептичних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень дентального гелю «Холідент» було розроблено проєкт МКЯ. До його складу внесено показники, які дозволяють оцінити якість та критерії стабільності розробленого ЛЗ упродовж усього періоду придатності, а саме: опис, ідентифікація та кількісне визначення активних і допоміжних речовин, однорідність, рН, мікробіологічна чистота, маса вмісту одиниці пакування.

За встановленими показниками оцінювали стабільність препарату. Вивчення проводили на п'яти серіях дентального гелю, розфасованого по 20,0 г у туби алюмінієві впродовж 27 місяців зберігання при двох температурних режимах: кімнатній температурі – $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ та у прохолодному місці – $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$, відразу після приготування і через кожні 6 місяців. Результати проведених досліджень з визначення стабільності дентального гелю у процесі зберігання наведені у табл. 13. Встановлено, що впродовж усього терміну зберігання при двох температурних режимах усі показники якості дентального гелю залишалися у допустимих, закладених у проєкт межах, що дозволяє рекомендувати термін придатності – 2 роки у тубах алюмінієвих за температури не вище 25°C .

Розроблення та відпрацювання методик якісного та кількісного аналізу ГЖЛ «Лізодент С» здійснювали на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом канд. фарм. наук, доц. В. О. Грудька і д-ра фарм. наук, проф. О. А. Свтіфєєвої. Методики кількісного визначення лізоциму гідрохлориду та кислоти аскорбінової в готовому ЛЗ опрацьовано та апробовано в умовах лабораторії розробки АТ «Фармак» під кер. начальника відділу технологічної розробки д-ра фарм. наук, проф. С. М. Гурєєвої.

Таблиця 13 Результати вивчення стабільності дентального гелю «Холідент» у процесі зберігання

Показник якості	Термін зберігання, міс.												
	Температура зберігання 25±2 °С							Температура зберігання 5±3 °С					
	Норми МКЯ	Поч.	6	12	18	24	27	Поч.	6	12	18	24	27
Опис	Гель світло-бурого кольору м'якої консистенції зі слабким специфічним трав'яним запахом.												
Ідентифікація холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну, ніпазолу	Відповідність Rf значенням на хроматограмі	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація рутину	ТШХ	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний	Однорідний
pH	5,5-6,5	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,1	6,2 ± 0,2	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,2	6,4 ± 0,2	6,0 ± 0,1	5,9 ± 0,4	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,3	6,1 ± 0,2
Маса вмісту одиниці пакування, г	Від 19 до 21 г	20,3 ± 0,3	20,2 ± 0,3	20,3 ± 0,5	20,2 ± 0,4	20,2 ± 0,5	20,1 ± 0,4	19,8 ± 0,2	19,8 ± 0,4	19,8 ± 0,3	19,9 ± 0,5	19,8 ± 0,4	19,8 ± 0,03
Кількісний вміст Холіну саліцилат, г	Від 0,076 до 0,084 г в 1 г	0,0811 ± 0,0004	0,0823 ± 0,0006	0,0818 ± 0,0004	0,0821 ± 0,0006	0,0809 ± 0,0003	0,0815 ± 0,0002	0,0782 ± 0,0004	0,0778 ± 0,0005	0,0776 ± 0,0006	0,0781 ± 0,0003	0,0780 ± 0,0004	0,0783 ± 0,0003
Лідокаїну гідрохлорид, г	Від 0,01425 до 0,01575 г в 1 г	0,0152 ± 0,0002	0,0154 ± 0,0002	0,0151 ± 0,0003	0,0153 ± 0,0002	0,0151 ± 0,0003	0,0150 ± 0,0004	0,0148 ± 0,0003	0,0147 ± 0,0002	0,0146 ± 0,0002	0,0148 ± 0,0003	0,0149 ± 0,0002	0,0147 ± 0,0006
Рутин, г	Не менше 0,01 г в 1 г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ніпагін, г	Від 0,001425 до 0,001575 г в 1 г	0,00149 ± 0,00005	0,00152 ± 0,00003	0,00152 ± 0,00002	0,00151 ± 0,00004	0,00152 ± 0,00003	0,00150 ± 0,00006	0,00152 ± 0,00004	0,00151 ± 0,00004	0,00149 ± 0,00004	0,00148 ± 0,00006	0,00151 ± 0,00003	0,00152 ± 0,00003
Ніпазол, г	Від 0,000475 до 0,000525 г в 1 г	0,00049 ± 0,00001	0,00048 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00002	0,00050 ± 0,00001	0,00049 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00002	0,00051 ± 0,00002	0,00050 ± 0,00002	0,00048 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00001	0,00049 ± 0,00001	0,00050 ± 0,00003
Мікробіологічна чистота	Аеробні м/о не > 100, гриби не > 10 в 1 г, <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i> не допускаються	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірювань n = 5, P = 95%.

Ідентифікацію аскорбінової кислоти у складі ГЖЛ проводили за кольоровими реакціями, які дозволяють надійно ідентифікувати наявність даного АФІ у складі розробленого препарату: 1) До 2 мл *розчину S* додають 0,2 мл *азотної кислоти розведеної Р* і 0,2 мл *срібла нітрату розчину Р2* – утворюється сірий осад металевого срібла; 2) До 2 мл *розчину S* додають по краплям розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу – спостерігається зникнення синього забарвлення реагенту; 3) До 2 мл *розчину S* додають декілька кристалів натрію гідрокарбонату – спостерігається виділення бульбашок газу. До отриманого розчину додають декілька крапель розчину заліза (II) сульфату – утворюється брудно-фіолетове забарвлення. Кількісний аналіз аскорбінової кислоти проводили методом редокс-йодатометричного титрування з використанням крохмалю як індикатору, який є специфічним для вітаміну С. Валідаційні параметри встановили точність, селективність, швидкість та економічність розробленого методу.

Ідентифікацію лізоциму гідрохлориду у складі гумок проводили за реакцією з нінгідрином (під час реакції утворилось синьо-фіолетове забарвлення розчину) та спектрофотометричним методом (обидва спектри – *розчину S* та стандарту лізоциму гідрохлориду – демонструють однакову інтенсивність поглинання на однакових довжинах хвиль).

Для визначення кількісного вмісту лізоциму гідрохлориду у складі препарату «Лізодент С» використовували метод спектрофотометрії в УФ області при довжині хвилі 640 нм (JP XVII, С. 1181 – монографія на лізоциму гідрохлорид). Ця методика була адаптована для випробування ГЖЛ. Валідаційні параметри лінійності не перевищують критерії прийнятності. Результати оцінки збіжності показали, що вміст АФІ задовольняє вимогам. Результати відтворюваності доводять, що методика характеризується коректними результатами та не обтяжена систематичною погрешністю.

За результатами проведених досліджень гумок «Лізодент С» було розроблено проєкт МКЯ, до складу якого внесено наступні показники: опис, ідентифікація та кількісне визначення АФІ, однорідність маси, однорідність вмісту, однорідність дозованих одиниць, стираність, мікробіологічна чистота. За встановленими параметрами оцінювали стабільність препарату. Враховуючи чутливість компонентів гумок жувальних до вологи, а також здатність аскорбінової кислоти змінювати колір під дією світла з метою запобігання зниження якості ЛЗ при зберіганні як первинне пакування було обране контурне безкоміркове – стріп-пакування з фольги алюмінієвої, яка забезпечує високу герметичність за рахунок термозварювання. Дослідження стабільності ГЖЛ «Лізодент С» проводили шляхом довгострокового зберігання, впродовж 27 місяців, при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносній вологості повітря $(60 \pm 5) \%$ за параметрами, наведеними у розробленій специфікації. При випробуванні контролювали показники якості ГЖЛ кожні 3 місяці упродовж першого року зберігання та кожні 6 місяців упродовж другого року. Результати вивчення стабільності ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» наведені у табл. 14. Згідно із дослідженнями, препарат відповідає вимогам ДФУ та специфікації розробленого проєкту МКЯ, що дозволяє встановити термін їх придатності – 2 роки у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої при температурі не вище 25°C .

Таблиця 14 Результати вивчення стабільності ГЖЛ «Лізодент С» у процесі зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносній вологості повітря $(60 \pm 5) \%$

Показник якості	Термін зберігання, міс.						
	Норми МКЯ	3	6	12	18	24	27
Опис	ГЖЛ білого кольору плоскоциліндричної форми, на поверхні допускається наявність риси та мармуровості. Діаметр гумки $(13,01 \pm 0,01)$ мм, товщина $(5,50 \pm 0,02)$ мм.						
Ідентифікація аскорбінової кислоти	1) з розчином срібла нітрату – утворюється сірий осад металевого срібла; 2) з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу – зникає синє забарвлення реагенту; 3) з натрій гідрокарбонатом та заліза (II) сульфатом – спостерігається виділення бульбашок газу і поява брудно-фіолетового забарвлення аскорбіналу заліза (II).	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація лізоциму гідрохлориду	1) Спектр поглинання приготованого у ацетатному буфері (рН 5,4) розчину S (1 на 10000) повинен демонструвати однакову інтенсивність поглинання на однакових довжинах хвиль з еталонним спектром лізоциму гідрохлориду. 2) При додаванні до 5 мл приготованого у ацетатному буфері (рН 5,4) розчину S (1 на 500) 1 мл нінгідрину TS та нагріванні протягом 10 хв утворюється синьо-фіолетовий колір.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність маси	$1,0000 \text{ г} \pm 5 \%$	$1,0004 \pm 0,0002$	$0,9995 \pm 0,0007$	$1,0001 \pm 0,0001$	$0,9998 \pm 0,0003$	$1,0000 \pm 0,0001$	$0,9997 \pm 0,0002$
Однорідність вмісту	85%-115%	$101,56 \pm 0,61$	$100,87 \pm 0,06$	$102,11 \pm 1,16$	$101,41 \pm 0,47$	$103,16 \pm 2,20$	$99,43 \pm 1,50$
Однорідність дозованих одиниць	$L1 = 15,0 \% > AV$	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стираність	Не більше 1%	$0,102 \pm 0,001$	$0,105 \pm 0,002$	$0,102 \pm 0,001$	$0,100 \pm 0,001$	$0,110 \pm 0,003$	$0,121 \pm 0,001$
Кількісний вміст аскорбінової кислоти	$20,0 \text{ мг} \pm 10 \% \text{ в } 1 \text{ ГЖЛ}$	$0,0203 \pm 0,002$	$0,0205 \pm 0,002$	$0,0202 \pm 0,001$	$0,0199 \pm 0,001$	$0,0201 \pm 0,001$	$0,0197 \pm 0,002$
Кількісний вміст лізоциму гідрохлориду	$10,0 \text{ мг} \pm 10 \% \text{ в } 1 \text{ ГЖЛ}$	$0,0101 \pm 0,001$	$0,0102 \pm 0,001$	$0,0099 \pm 0,001$	$0,0103 \pm 0,001$	$0,0100 \pm 0,001$	$0,0097 \pm 0,001$
Мікробіологічна чистота	Аеробні м/о не > 100 , гриби не > 10 в 1 гумці, <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i> не допускаються	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірювань $n = 5$, $P = 95\%$.

Розділ 6. Обговорення результатів мікробіологічних і фармакологічних досліджень стоматологічних препаратів у формі гелю та гумок жувальних лікувальних. Експерименти виконано з урахуванням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. №3447-IV та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 18 березня 1986 р. (витяг з протоколу № 13 засідання Комісії з питань біоетики НФаУ від 13 березня 2024 р.).

Дослідження фармакологічної активності дентального гелю «Холідент» проводили на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця під кер. д-ра мед. наук, проф. Г. В. Зайченко.

Аналгетичну активність дентального гелю «Холідент», що містить 1,5% концентрацію лідокаїну гідрохлориду, вивчали у порівнянні з препаратом іноземного виробництва у формі гелю «Камістад®» (Stada Arzneimittel AG, Німеччина), що містить у своєму складі 2,0 % кількість даного анестетика. За результатами дослідження встановлено, що заявлений дентальний гель на моделі каолінового набряку виявив виражений місцевоанестезуючий ефект – через 15 хв після його нанесення больові відчуття зменшились на 40,5 %, в той час як при застосуванні референтного препарату «Камістад®», що містив у своєму складі більшу кількість лідокаїну гідрохлориду, – на 37 %. Крім того, на відміну від препарату-порівняння, через 1 год після нанесення досліджуваного гелю повністю відновив початковий больовий поріг, тобто зчинив повне знеболення.

Вивчення антиексудативної дії дентального гелю «Холідент» проводили у порівнянні з гелем «Камістад®». Препарати наносилися через 1 год після введення флогогенного агенту, в період запальної реакції, що характеризується домінуванням гістамінового і серотонінового компонента запальної реакції. Отримані результати свідчать, що за виразністю протизапальної активності досліджувані тест-зразки виявили співставну дію, але гель «Холідент» перевершував препарат-порівняння за тривалістю антиексудативного ефекту.

Здатність препарату впливати на процеси регенерації перевірялась на моделі опікової рани. Аналіз результатів гістологічного дослідження засвідчив, що після нанесення гелю виявлено тенденцію зменшення інфільтрації макрофагів, що є морфологічним проявом зменшення місцевої запальної реакції. Реєстрували збільшення мітозів у волосяних фолікулах на 7 і 14 добу, що є проявом репаративної реакції у гострій фазі опіку, відмічено ознаки ангіогенезу.

Отже, одержані результати свідчать, що досліджуваний дентальний гель «Холідент» зменшує місцеву запальну реакцію, виявляє достовірний знеболювальний ефект та має тенденцію сприяти регенерації клітин і тканин.

Протимікробну активність дентального гелю «Холідент» вивчали на кафедрі біотехнології НФаУ під кер. проф. О. П. Стрілець *in vitro* методом «колодязів», використовуючи як препарат-порівняння гель «Метрогіл Дента®». Експериментальні результати свідчать про те, що досліджувані препарати володіють широким спектром протимікробної дії по відношенню до усіх використаних культур бактерій (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *Kl. pneumoniae*) і культури грибу роду *Candida*. За антимікробною та антифунгальною активністю гель «Холідент» перевищує препарат «Метрогіл Дента®».

Дослідження впливу ГЖЛ «Лізодент С» на біоплівкоутворення проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під кер. проф. Н. І. Філімонової. Як показали результати, на відміну від індивідуального використання АФІ, комбінація аскорбінової кислоти та лізоциму виявляла здатність до попередження біоплівкоутворення усіх мікроорганізмів (*L. plantaris*, *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermididis*, *C. albicans*) та до руйнування добових біоплівок мікроорганізмів *L. plantaris* та *C. albicans*. Враховуючи це, можна вважати перспективним застосування комбінації аскорбінової кислоти та лізоциму гідрохлориду у складі ГЖЛ для попередження локалізованих інфекційно-запальних процесів ротової порожнини та профілактики карієсу.

Жувальна гумка як ЛФ має певні обмеження для фармакологічного дослідження, що пов'язано з особливостями поведінки лабораторних тварин, тому об'єктом експериментального вивчення стали аліквоти зразків, отримані після тесту на розчинення з відповідними концентраціями АФІ, що відповідають їх кількості у складі ГЖЛ «Лізодент С».

Доклінічне дослідження ГЖЛ методом *in vitro* на культивованих клітинах різного генезу проводили на кафедрі біомедицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка під керівництвом д-ра біол. наук, проф. Л. В. Гарманчук. Індивідуальний та комбінований вплив АФІ жувальних гумок на ембріональні клітини нирки людини Нек293 встановив відсутність токсичних антипроліферативних ефектів і незначну стимуляцію проліферації клітин, що позитивно впливатиме на клітини ротової порожнини при деструктивно-запальних захворюваннях пародонту та слизової оболонки. Для визначення можливих ризиків впливу жувальних гумок на SH-групи, рівень ТБК-активних компонентів та активність каталази як важливих показників антиоксидантного захисту, була використана клітинна лінія гепатоцитарного походження НерG2. Для індукції оксидативного стресу в клітинах використовували розчин пероксиду водню. Отримані дані свідчать, що аскорбінова кислота та лізоциму гідрохлорид у встановлених концентраціях сприяють підвищенню антиоксидантного захисту та перешкоджають розвитку оксидативного стресу – однієї із провідних ланок розвитку запальних захворювань тканин пародонта. На морфологію ендотеліальних клітин (лінії МАЕС) не впливають ні лізоциму гідрохлорид, ні аскорбінова кислота, ні їх комбінація, що підтверджує безпечний вибір концентрацій АФІ та свідчить про відсутність побічної дії ГЖЛ на життєздатність клітин.

Дослідження впливу ГЖЛ «Лізодент С» на параметри саливації й функціональний стан слинних залоз шурів проводили у Центральній науково-дослідній лабораторії НФаУ під керівництвом завідувача Д. В. Литкіна. На тлі зрошування ротової порожнини шурів з експериментальною атропін-індукованою ксеростомією розчином АФІ, у тварин відбувалася корекція показника швидкості спонтанного слиновиділення, значень масових коефіцієнтів навколоушних та підщелепної слинних залоз та антиоксидантного статусу тканин до рівня інтактних тварин. Встановлено, що використання комбінації АФІ на відміну від монотерапії призводить до посилення терапевтичного ефекту та не призводить до зміни рН слини, що є додатковим фактором задовільного профілю безпеки.

Отже, обидва розроблених препарати, завдяки своїй мультимодальній дії, можна використовувати у комбінації або по чергово при профілактиці та лікуванні запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наукову проблему теоретичного обґрунтування та практичної реалізації науково-методологічного підходу до фармацевтичної розробки стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у формі гелю та гумок жувальних лікувальних.

1. Установлено, що на сьогоднішній день стоматологічні захворювання залишаються в числі найбільш поширених хвороб в сучасному суспільстві, які призводять до різних ускладнень не тільки місцевого, а й загального характеру. При цьому важливе значення в терапії стоматологічних патологій має вибір лікарської форми і оптимального складу активних фармацевтичних інгредієнтів для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту.

2. Проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасних методів лікування і профілактики захворювань зубів, пародонта, слизової оболонки ротової порожнини та симптомів ксеростомії. Охарактеризовано причини і патології, що виникають у разі використання протезами різної конструкції та розглянуто методи і ЛЗ для їх попередження та усунення.

3. На підставі аналізу фармацевтичного ринку стоматологічних ЛЗ установлено доцільність розробки вітчизняних препаратів у формі дентального гелю і ГЖЛ та їх впровадження у виробничу програму фармацевтичних підприємств України.

4. Теоретично та експериментально обґрунтовано методологічний підхід до розробки стоматологічних ЛЗ місцевої дії з пролонгованим ефектом у вигляді дентального гелю і ГЖЛ, що складається з інформаційно-пошукового, дослідницького та стандартизаційно-фармакологічного блоків.

5. Шляхом проведення комплексу фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад дентального гелю під умовною назвою «Холідент» та ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С».

6. Установлено основні критичні параметри для виготовлення стоматологічних ЛЗ у формі гелю та ГЖЛ, розроблено раціональну технологію їх одержання та складено технологічні схеми виробництва.

7. Розроблено методики якісного та кількісного визначення АФІ у складі стоматологічних ЛЗ. Запропоновано наступні методи кількісного аналізу: для визначення суми флавоноїдів в гелі – метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра; для холіну саліцилату, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну і ніпазолу в гелі – метод ВЕРХ; для аскорбінової кислоти у ГЖЛ – метод редокс-йодатометричного титрування, для лізоциму гідрохлориду у ГЖЛ – спектрофотометричний метод.

8. На підставі проведених випробувань основних показників якості дентального гелю та ГЖЛ розроблено відповідні специфікації, що внесені до проєкту МКЯ на розроблені ЛЗ.

9. Досліджено стабільність дентального гелю «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С», встановлено відповідність їх показників якості вимогам ДФУ та проекту МКЯ, визначено умови і термін зберігання ЛЗ: дентального гелю «Холідент» – 2 роки у тубах алюмінієвих за температури, що не перевищує 25°C, та ГЖЛ «Лізодент С» – 2 роки у стріп-пакуванні з фольги алюмінієвої за температури не вище 25 °C.

10. Досліджено специфічну дію розроблених ЛЗ та доведено їх нешкідливість. Наявність позитивних ефектів відносно досліджуваних мікробіологічних та фармакологічних показників обумовила доцільність використання дентального гелю під умовною назвою «Холідент» для лікування та профілактики запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота і патологій, що виникають під час адаптації до протезів, а також ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта, слизової оболонки, карієсу і симптомів ксеростомії.

11. Розроблено проєкт технологічної документації на виробництво дентального гелю «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С». Технологія одержання розроблених ЛЗ та методики контролю їх якості апробовано в умовах промислового виробництва: дентального гелю «Холідент» на ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків та ГЖЛ «Лізодент С» на АТ «Фармак», м. Київ. Результати дисертаційних досліджень упроваджено у наукову роботу та навчально-освітній процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного і медичного профілю України та закордону.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Maslii Y.**, Garmanchuk L., Ruban O., Dovbynychuk T., Herbina N., Kasparaviciene G., Bernatoniene J. The Study of the Cytotoxicity, Proliferative and Microbiological Activity of the Medicated Chewing Gum with Ascorbic Acid and Lysozyme Hydrochloride Using Different Culture of Cells. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 1894. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071894 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

2. **Маслій Ю. С.**, Філімонова Н. І., Рубан О. А., Тіщенко І. Ю., Куценко С. А. Вплив діючих речовин лікувальної жувальної гумки на патогенні властивості мікроорганізмів ротової порожнини. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. №4. С. 40–44. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-4-40 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. **Maslii Y.**, Lytkin D., Ruban O., Garmanchuk L. Pharmacological substantiation of the active substances in the composition of medicated chewing gum against the background of experimental xerostomia in rats. *Pharmakeftiki*. 2021. Vol. 33 (IV). P. 296–303. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].

4. **Maslii Y.**, Bezruk I., Materiienko A., Ruban O., Ivanauskas L., Velia M. Development of the simultaneous analysis of choline salicylate, lidocaine hydrochloride and preservatives in a new dental gel by HPLC method. *Chemija*. 2021. Vol. 32. No. 2. P. 57–62. DOI: 10.6001/chemija.v32i2.4433 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q4].

5. **Maslii Yu.**, Materiienko A., Ruban O., Bezruk I., Ivanauskas L. Development of methods for analysis of the amount of flavonoids and their stability study in the combined dental gel. *Вісник фармації*. 2021. №1 (101). P. 3–10. DOI: 10.24959/nphj.21.40 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

6. **Maslii Y.**, Kolisnyk T., Ruban O., Yevtifieieva O., Gureyeva S., Goy A., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Bernatoniene J. Impact of compression force on mechanical, textural, release and chewing perception properties of compressible medicated chewing gums. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(11). P. 1808. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111808 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

7. Hrudnytska O. O., **Maslii Yu. S.**, Zaychenko G. V., Ruban O. A. Pharmacological studies of the dental gel of combined composition. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. №. 3. С. 13–19. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11577 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. **Maslii Y.**, Ruban O., Kasparaviciene G., Kalveniene Z., Materiienko A., Ivanauskas L., Mazurkeviciute A., Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Issue 21. P. 5018. DOI: 10.3390/molecules25215018 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q1].

9. **Maslii Y.**, Ruban O., Levachkova Y., Gureyeva S., Kolisnyk T. Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel. *Pharmakeftiki*. 2020. Vol. 32, Issue 1. P. 40–49. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].

10. **Maslii Yu. S.**, Ruban O. A., Kaliuzhnaia O. S., Khokhlenkova N. V. Testing of antimicrobial activity of preservatives for dental gels development. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. С. 17–23. DOI: 10.5281/zenodo.3885062 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

11. **Maslii Y.**, Ruban O., Yevtifieieva O., Hrudko V., Gureyeva S., Goy A., Kolisnyk T. Development and uniformity evaluation of low-dose medicated chewing gums prepared by compression method. *Česká a slovenská farmacie*. 2020. Vol. 69, Issue 1. P. 33–42. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації) [Q3].

12. **Maslii Y.**, Ruban O., Kutsenko S. Selection of flavour additives and method of their introduction in the composition of compressed medicated chewing gums. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 59–66. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001189 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

13. **Maslii Yu. S.**, Ruban O. A., Ievtushenko O. M. The marketing substantiation of the relevance of new domestic products development for topical application in dentistry. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 3. С. 13–22. DOI: 10.24959/sphhcj.19.164 (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

14. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А., Колісник Т. Є., Ляпунова О. О. Обґрунтування способу введення лізоциму гідрохлориду і аскорбінової кислоти у склад гумок жувальних лікувальних «Лізодент С». *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3 (60). С. 14–22. DOI: 10.24959/ubphj.19.228 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

15. **Maslii Yu.**, Ruban O., Kolisnyk T. Investigations with the aim of obtaining a mass for pressing medicated chewing gums "Lysodent C". *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). P. 11–16. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.172272 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

16. Ruban O. A., **Maslii Yu. S.** Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. С. 29–33. DOI: 10.5281/zenodo.3265076 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

17. **Maslii Yu. S.**, Hrudnytska O. O., Ruban O. A., Zaychenko G. V. Justification of local anesthetic and choice of its concentration in composition of dental gel. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 49–55. DOI: 10.32352/0367-3057.3.19.06 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

18. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється. *Фармацевтичний журнал*. 2018. №5-6. С. 70–79. DOI: 10.32352/0367-3057.5-

6.18.05 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

19. **Masliy Ju. S.**, Ruban O. A. The study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *Вісник фармації*. 2018. №1 (93). С. 28–32. DOI: 10.24959/nphj.18.2188 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

20. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А., Ольховська А. Б. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шутика*. 2017. Вип. 27. С. 286–298. (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

21. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А., Стрілець О. П. Мікробіологічне обґрунтування вибору АФІ та їх концентрації у складі стоматологічного гелю. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017. № 1 (48). С. 54–59. DOI: 10.24959/ubphj.17.99 (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

22. Ruban, O. A., **Masliy Ju. S.** Technological peculiarities for obtaining of medicated chewing gums. *Вісник фармації*. 2014. №4 (80). С. 32–34. DOI: 10.24959/nphj.14.2005 (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

23. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шутика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 504–511. (Особистий внесок: аналіз офіційних джерел інформації, узагальнення результатів та підготовка статті до публікації).

24. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Фармацевтична композиція у формі гумки жувальної лікувальної для застосування у стоматології : пат. № 122936 України на винахід. № а201903160 ; заявл. 29.03.2019 ; опубл. 20.01.2021, Бюл. № 3. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

25. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А., Зайченко Г. В., Грудницька О. О. Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю: пат. № 122021 України на винахід. № а201812408 ; заявл. 13.12.2018 ; опубл. 25.08.2020, Бюл. № 16. (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

26. Гумка жувальна лікувальна для застосування у стоматології / **Ю. С. Маслій**, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 291/6/19. Київ, 2020. С. 250–251.

27. Гель стоматологічний / **Ю. С. Маслій**, О. А. Рубан. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2019 році. Вип. № 6. Реєстр. № 289/6/19. Київ, 2020. С. 249–250.

28. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Авторське право на науковий твір «Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків», № 90350 від 01.07.2019.

29. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Гумка жувальна лікувальна – альтернативна система доставки ліків : метод. рек. Харків, 2019. 18 с. (Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних та написання методичних рекомендацій).

30. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Розробка технології стоматологічного гелю комбінованого складу : інформ. лист № 131-2019. Київ, 2019. 4 с. (Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа).

Деякі тези доповідей:

31. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Актуальність розробки дентального гелю комбінованого складу. *Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2024. С. 100–101.

32. **Maslii Y.**, Garmanchuk L., Ruban O., Herbina N., Kasparaviciene G. Evaluation of the antioxidant activity of the compressed medicated chewing gum with ascorbic acid and lysozyme hydrochloride. *Modern Pharmacy: Science and Practice : Abstracts of 3rd International Scientific and Practical Internet Conference within the celebrating 90 years of the Akaki Tsereteli State University*, Kutaisi, September 5-30, 2023. Kutaisi, 2023. P. 93–97.

33. **Maslii Y.**, Yevtifieieva O., Ruban O., Kasparaviciene G., Herbina N. Development and evaluation of test for identification of lysozyme hydrochloride in the composition of medicated chewing gums with ascorbic acid / *Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and Expectations 2022* : Abstracts of International conference, Kaunas, October 21st, 2022. Kaunas, 2022. P. 38.

34. **Maslii Y.**, Yevtifieieva O., Ruban O., Hrudko V. Optimization and validation of assay method of vitamin C in composition of medicated chewing gums "Lysodent C". *100 років успіху та якості* : матеріали Міжнар. наук.-практ. симпозиуму, присвяч. 100-річчю каф. фармацевт. хімії Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 18 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 64.

35. **Maslii Y.**, Kolisnyk T., Ruban O. The influence of compression force on mechanical and textural properties of compressible medicated chewing gums. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : Abstracts of the II International scientific-practical Internet-conference, Kutaisi, December 01-21, 2020. Kutaisi : Akaki Tsereteli State University, 2020. P. 79–81.

36. **Maslii Y.**, Ruban O., Bernatoniene J., Kasparavičiene G., Kalveniene Z. Conducting postcompressional tests to evaluate the quality of compressed medicated chewing gum for dental use. *Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation. 2020 Autumn* : Abstracts of International E-conference, Kaunas, October 23rd, 2020. Kaunas, 2020. P. 50.

37. **Маслій Ю. С.**, Матерієнко А. С., Грудько В. О., Рубан О. А. Розробка методики кількісного визначення суми флавоноїдів у складі нового стоматологічного гелю. *PLANTA+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д.хім.н., проф. Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження), м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 171–173.

38. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А., Колісник Т. Є. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ у складі гумки жувальної лікувальної. *Фармакоєкономіка в Україні: стан і перспективи розвитку* : матеріали XI наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 24 трав. 2019 р., Харків : НФаУ, 2019. С. 68–69.

39. **Маслій Ю. С.**, Рубан О. А. Визначення оптимальної концентрації гелеутворювача у складі стоматологічного гелю. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 111–113.

40. **Maslii Y. S.**, Ruban O. A. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development. *Synthesis and analysis of drugs* : Abstracts of 47th Conference, Brno, 12th – 14th September 2018. Brno : University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, 2018. P. 61–62.

Крім наведених, результати дисертаційних досліджень представлені у 33 тезах доповідей.

АНОТАЦІЯ

Маслій Ю. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології стоматологічних лікарських засобів у формі гелю та лікувальної жувальної гумки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукової проблеми теоретичного обґрунтування та практичної реалізації науково-методологічного підходу до фармацевтичної розробки стоматологічних лікарських засобів комплексної дії у формі гелю та гумок жувальних лікувальних.

На підставі фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад, технологію і методики стандартизації інноваційних стоматологічних ЛЗ у формі дентального гелю під умовною назвою «Холідент», що містить як АФІ настойку «Фітодент», холіну саліцилат та лідокаїну гідрохлорид, та ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С», що містить як АФІ аскорбінову кислоту та лізоциму гідрохлорид. Комплекс проведених досліджень дозволив обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі м'якої та твердої лікарських форм та вивчити їх вплив на якість готових продуктів. Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу виробництва дентального гелю «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С». Біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* встановлено високу

біодоступність лікарських засобів. Розроблено методики якісного і кількісного визначення АФІ у складі препаратів, встановлено їх стабільність, визначено умови зберігання і термін придатності. Розроблено проєкт технологічної документації на виробництво дентального гелю «Холідент» та ГЖЛ «Лізодент С». Технологія одержання розроблених ЛЗ та методики контролю їх якості апробовано в умовах промислового виробництва: дентального гелю «Холідент» на ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”», м. Харків та ГЖЛ «Лізодент С» на АТ «Фармак», м. Київ. Фармакологічними дослідженнями встановлено специфічну активність стоматологічних ЛЗ та їх нешкідливість.

Ключові слова: фармацевтична розробка, гель, гумка жувальна лікувальна, стоматологія, склад, технологія, стандартизація.

ANNOTATION

Maslii Y. S. Theoretical and experimental justification of the composition and technology of dental medicines in the form of gel and medicated chewing gum. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

The thesis on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The thesis is devoted to solving the scientific problem of theoretical substantiation and practical implementation of a scientific and methodological approach to pharmaceutical development of dental medicines of complex action in the form of gel and medicated chewing gums (MCG). Based on physical-chemical, technological, biopharmaceutical, microbiological and pharmacological studies, the optimal composition, technology and methodic of standardization of innovative dental drugs in the form of a dental gel under the conventional name "Cholident", containing as API tincture "Phitodent", choline salicylate and lidocaine hydrochloride, and MCG under the conventional name "Lysodent C", containing as API ascorbic acid and lysozyme hydrochloride.

Based on the conducted research, an original method of introducing lysozyme hydrochloride and ascorbic acid into the MCG composition was proposed, which allowed improving the physical-chemical and technological properties of the mass for pressing and ensuring the stability of the APIs. The concentrations of lysozyme hydrochloride (10 mg) and ascorbic acid (20 mg) in the MCG were selected based on literature data, and the correctness of the choice, namely their safety and efficacy, was proven by microbiological and pharmacological studies. The use of HiG[®] composition PWD-01 brand as a chewing base provided good tactile sensations, elasticity, and plasticity of the medicine during chewing. The intense sweetener sucralose (0.15 %) and a combination of powdered (2.0 %) and liquid flavorings (0.6 %) "Apple" were selected as taste modifiers in the composition of the MCGs. It is proposed to introduce the flavoring into the MCG mass for pressing by spraying it onto the Syloid[®] 244FP adsorbent (1.0 %), which is also a glidant. In order to prevent the resulting mass from sticking to the press tool, a lubricant magnesium stearate (1.5 %) was added to the composition of the MCGs. A rational method of MCG obtaining has been substantiated – the compression method, which makes this dosage form promising for introduction

into Ukraine industrial production. A rational relative humidity of the environment in production facilities for chewing gums obtaining has been established, which will ensure the production of a high-quality product. The rational pressing force of the MCG – 7 kN was determined and its effect on the organoleptic, mechanical, textural, biopharmaceutical and consumer characteristics of the dental drug was established. Methods for qualitative and quantitative analysis of APIs in the composition of compressed MCGs were developed and processed.

The feasibility of converting the alcohol tincture "Phitodent" to a gel form has been determined, which will reduce its irritating and dehydrating effect on oral tissues, while expanding the range of action of the dental medicine. Based on the results of the analgesic activity study, the rational concentration of lidocaine hydrochloride in the dental gel was determined (1.5 %). According to the results of microbiological studies, the optimal amount of tincture "Phitodent" (15.0 %) and choline salicylate (8.0 %) was determined. The choice of the gel base in the dental gel composition is justified – a combination of the gelling agent Polacril® 40P (1.5%) approved for oral use with the mucosal adhesive OraRez® W-100L16 (1.5%), which allowed solving the problem of prolonged presence of the semi-solid medicine on the oral mucosa and improving its structural-mechanical, adhesive, and biopharmaceutical properties. According to the study results of rheoparameters, textural properties and APIs release dynamics from semi-solid dosage form, the rational limits of the pH of the dental gel were established – 5.5-6.5. The optimal combination of antimicrobial preservatives in the composition of the dental gel – nipagin : nipasol (in 3:1 ratio) at a concentration of 0.2 %, which provided higher antimicrobial action than other preservatives, was substantiated. A method using high-performance liquid chromatography (HPLC) for the simultaneous analysis of APIs (choline salicylate and lidocaine hydrochloride) and preservatives (nipagin and nipasol) in the dental gel "Cholident" has been developed.

The main critical stages and parameters of the technological process of producing dental gel "Cholident" and MCG "Lysodent C" have been determined. The high bioavailability of the dental medicines was established by *in vitro* biopharmaceutical studies. The stability of the developed drugs has been established, their storage conditions and shelf life have been determined. Draft of technological documentation for production of dental gel "Cholident" and MCG "Lysodent C" was developed. The technology of obtaining the developed drugs and methods of controlling their quality have been tested in industrial production conditions: dental gel "Cholident" at PJSC "Chemical & pharmaceutical plant "Chervona Zirka"", Kharkiv and MCG "Lysodent C" at JSC "Farmak", Kyiv. Microbiological and pharmacological studies conducted using cell lines have established the potentiation and summation of the action of the active components of the dental gel and MCG. The specific activity of dental medicines and their harmlessness have been established.

Keywords: pharmaceutical development, gel, medicated chewing gum, dentistry, composition, technology, standardization.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

HiG – Health in gum

SH-група – сульфгідрильна група

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВЕРХ – вискоєфективна рідинна хроматографія

ГЖЛ – гумка жувальна лікувальна

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕПК – експертна проблемна комісія

ЗВО – заклад вищої освіти

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методики контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НАМН – Національна академія медичних наук

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ТБК – 2-тіобарбітурова кислота

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ – ультрафіолетовий