

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

повна назва випускової кафедри

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Розроблення складу та технології стоматологічного гелю

з антимікробними властивостями

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконав: студентка групи МгХФ-1-23

Бущин В. В.

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник к. фарм. н., доц. Роїк О.М

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент д.т.н., доцент Іщенко О. В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ 2024 рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

т.в.о зав. кафедри ПФ

д.т.н, проф. Володимир БЕССАРАБОВ

“ 25” листопада 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Буцин Віталіні Вікторівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розроблення складу та технології стоматологічного гелю з антимікробними властивостями»

Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. н.,

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

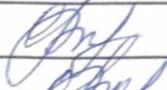
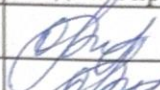
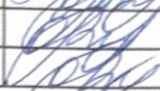
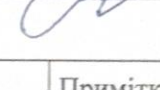
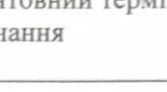
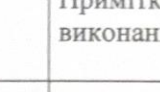
затверджені наказом вищого навчального закладу від “03” вересня 2024 р.
№ 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: наукові та науково-практичні джерела медичної та фармацевтичної літератури, методи інформаційного пошуку, порівняння та систематичного аналізу, вітчизняні та міжнародні нормативно-правові акти, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати) провести дослідження використання сучасних лікарських засобів для лікування захворювань ротової порожнини; обґрунтувати загальну концепцію та методи дослідження; визначити теоретичні аспекти виробництва стоматологічного гелю з антимікробними властивостями

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М.к.ф.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	виконано
2	Розділ 1.	24.09.2024-07.10.2024	виконано
3	Розділ 2.	08.10.2024 – 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3.	16.10.24- 30.10.24	виконано
5	Висновки	31.10.24-04.11.2024	виконано
6	Оформлення (чистовий варіант)	05.11.2024 – 19.11.2024	виконано
7	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) науковому керівнику для відгуку (за 14 днів до захисту)	20.11.24- 21.11.24	виконано
8	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024- 22.11.2024	виконано
9	Перевірка кваліфікаційної роботи (проекту) на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 -25.11.2024	виконано
10	Подання кваліфікаційної роботи (проекту) на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	виконано

З завданням ознайомлений:

Студент



Віталіна БУЦИН

Науковий керівник роботи



Олена РОІК

АНОТАЦІЯ

Буцин В. Розроблення складу та технології стоматологічного гелю з антимікробними властивостями. – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено розробці складу та технології виготовлення стоматологічного лікарського засобу на основі ефірної олії материнки *Origanum vulgare* L та етанольного екстракту материнки звичайної у формі гелю з антимікробними властивостями. Дослідження та розробка стоматологічних гелів з антимікробними властивостями є надзвичайно актуальним напрямом у сучасній стоматології. Бактерії в ротовій порожнині, зокрема утворюючи біоплівки, значно підвищують ризик розвитку цих захворювань. Здійснено характеристику захворювань ротової порожнини та визначено перспективні активні фармацевтичні інгредієнти для подальшої розробки антимікробного засобу, активного в боротьбі проти біоплівок. Описано підходи до фармацевтичної розробки, включаючи вибір відповідної лікарської форми, складу препарату, технології виробництва.

Кваліфікаційна робота пропонує комплексне дослідження розробки фармацевтичного стоматологічного гелю з антимікробними властивостями від огляду захворювання до обґрунтування нового лікарського засобу.

Ключові слова: лікарський засіб, дентальний гель, олія материнки, біоплівки, технологічна схема

ABSTRACT

Butsyn V. Development of composition and technology of dental gel with antimicrobial properties - Manuscript.

Qualification thesis on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the development of the composition and manufacturing technology of a dental medicinal product based on the essential oil of oregano *Origanum vulgare* L and ethanol extract of oregano vulgare in the form of a gel with antimicrobial properties. The research and development of dental gels with antimicrobial properties is an extremely relevant area in modern dentistry. Bacteria in the oral cavity, in particular by forming biofilms, significantly increase the risk of developing these diseases. The article describes the diseases of the oral cavity and identifies promising active pharmaceutical ingredients for the further development of an antimicrobial agent active against biofilms. The approaches to pharmaceutical development, including the selection of an appropriate dosage form, drug composition, and production technology, are described.

The qualification work offers a comprehensive study of the development of a pharmaceutical dental gel with antimicrobial properties from the review of the disease to the justification of a new drug

Key words: medicinal drug, dental gel, oregano oil, biofilms, technological scheme

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
ГЛЗ	готовий лікарський засіб
ГЛФ	готові лікарські форми
ДР	допоміжна речовина
ЛЗ	лікарський засіб
ЛР	лікарська речовина
ЛФ	лікарська форма
МКЯ	методи контролю якості
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я України
НД	нормативні документи

ЗМІСТ

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	11
1.1 Мікробіоциноз ротової порожнини	11
1.2 Мікробіологія захворювань пародонта. Стадії захворювання ясен	16
1.3 Класифікація лікарських засобів для застосування в стоматології	22
1.4 Аналіз ринку протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології	23
Висновки до розділу 1	29
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
2.1 Вибір концепції дослідження	31
2.2 Вплив активних компонентів материнки звичайної (<i>Origanum vulgare</i> L.) на утворення та деградацію біоплівки	34
2.3 Об'єкти досліджень	38
2.4 Методи досліджень	43
Висновки до розділу 2	47
РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ	48
3.1 Обґрунтування складу та розробка технології стоматологічного гелю з антимікробними властивостями та розробка рецептури	48
3.2 Технологічний процес та схема виробництва ЛЗ у формі гелю з антимікробними властивостями	54
3.3 Підбір технологічного обладнання для виробництва антимікробного стоматологічного гелю	59
3.4 Аналіз ризиків для якості розробленого лікарського засобу	62
Висновки до розділу 3	65
ВИСНОВКИ	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	67
ДОДАТКИ	76

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Дослідження та розробка стоматологічних гелів з антимікробними властивостями є надзвичайно актуальним напрямом у сучасній стоматології. Відповідно до статистичних даних, захворювання ясен (гінгівіт, пародонтит), карієс і інші інфекційні процеси в ротовій порожнині залишаються одними з найбільш поширених проблем у світі. Бактерії в ротовій порожнині, зокрема утворюючи біоплівки, значно підвищують ризик розвитку цих захворювань.

Біоплівки є основною причиною розвитку зубного нальоту, карієсу, гінгівіту та пародонтиту, а також ускладнюють лікування цих захворювань через стійкість мікроорганізмів до антибіотиків. Виходячи з цього, розробка ефективних антимікробних засобів, здатних запобігати розвитку таких інфекцій, є надзвичайно важливою.

Сучасні методи профілактики та лікування інфекцій ротової порожнини потребують постійного удосконалення. Традиційні методи, такі як пасти, ополіскувачі для рота, а також антибіотики, можуть мати обмежену ефективність або викликати побічні ефекти. Тому існує необхідність у створенні нових форм препаратів, які б поєднували високу ефективність, безпеку, а також зручність використання для пацієнтів. Стоматологічний гель з антимікробними властивостями може стати зручним і ефективним засобом для лікування та профілактики інфекцій ротової порожнини.

Мета дослідження. Метою кваліфікаційної роботи є розроблення складу та технології стоматологічного гелю з антимікробними властивостями

Завдання дослідження:

1. Провести літературний огляд, розглянути мікробіоциноз ротової порожнини, дослідити мікробіологію захворювань пародонта та стадії захворювання ясен. Розглянути механізм утворення біоплівки, яка є серйозною проблемою для здоров'я, оскільки вона сприяє розвитку різноманітних інфекцій та захворювань.

2. Розглянути класифікацію лікарських засобів для застосування в стоматології згідно класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System).

3. Провести маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології.

4. Обрати оптимальну концепцію дослідження, охарактеризувати та підібрати активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини;

5. Обґрунтувати зручну та ефективну лікарську форму для лікування захворювань ротової порожнини. Встановити фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу.

6. Розробити технологічну схему виробництва стоматологічного гелю з антимікробними властивостями, та описати стадії технологічного процесу, відмітити критичні точки, які необхідно контролювати в процесі виробництва.

7. Підібрати оптимальне технологічне обладнання та постачальників вітчизняного та зарубіжного походження для виробництва антимікробного стоматологічного гелю.

8. Провести аналіз ризиків для якості розробленого модельного лікарського засобу.

Об'єкти дослідження: гелеві основи, активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини.

Предмет дослідження: теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології та дослідження стоматологічного гелю на основі ефірної олії материнки *Origanum vulgare* L та етанольного екстракту материнки звичайної.

Методи дослідження. Для досягнення мети під час дослідження були використані: бібліографічний метод, метод інформаційного пошуку, експериментальне дослідження компонентів та оптимального складу продукту, метод системного підходу, а також узагальнення та аналізу.

Практична цінність результатів полягає в розробці складу лікарського стоматологічного засобу у формі гелю для лікування захворювань ротової порожнини, який може бути використаний для промислового виробництва.

Елементи наукової новизни. Обґрунтовано оптимальний склад лікувального стоматологічного гелю з антимікробними властивостями: (ефірної олії материнки звичайної (Origanum Vulgare Oil) – 1,5 %, етанольного екстракту материнки звичайної - 3,0 %, гідроксиетилцелюлози (ГЕЦ) – 2,5 %, гліцерину -6,0 %, консерванту Geogard Ultra - 1,0 %, води очищеної – до 100,0 %). Розроблено технологічні стадії виробництва та аналіз ризиків для якості розробленого стоматологічного гелю.

Апробація результатів кваліфікаційної роботи.

Матеріали кваліфікаційної роботи представлені на II Міжнародній студентській науково-практичній конференції «НАЛЕЖНІ РІШЕННЯ ДЛЯ ПРОГАЛИН У ФАРМАЦІЇ: ВІДПОВІДНО ДО ЄВРОПЕЙСЬКИХ ПРІОРИТЕТІВ» (м. Львів 14-15 листопада 2024 р.)

Структура та обсяг роботи: кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, переліку джерел посилань із 78 найменувань. Робота викладена на 80 сторінках друкованого тексту, містить 12 таблиць та 14 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Мікробіоциноз ротової порожнини

Ротова порожнина має різні середовища проживання мікробів, включаючи зуби, ясенну борозну, ясна, язик, внутрішню частину щоки, тверде та м'яке піднебіння. У ротовій порожнині людини міститься другий за різноманітністю мікробіом в організмі, який містить понад 700 видів бактерій. Тонко налаштована рівновага екосистеми мікробіома порожнини рота підтримує здоров'я порожнини рота. Дисбактеріоз порожнини рота, спричинений харчовими звичками та поганою гігієною ротової порожнини, призводить до різних захворювань порожнини рота, таких як пародонтит, карієс, гінгівіт та рак порожнини рота. Останні досягнення в галузі технологій виявили кореляцію між мікробіомом ротової порожнини та системними захворюваннями, такими як захворювання легень, серцево-судинні захворювання, ревматоїдний артрит, хвороба Альцгеймера та інші метаболічні захворювання. Оскільки ротова порожнина безпосередньо з'єднується з верхніми дихальними шляхами, ротовий мікробіом має легший доступ до дихальної системи порівняно з іншими системами органів. Пряма аспірація ротової мікрофлори в дихальну систему та імунна реакція господаря та запалення, спричинені дисбактеріозом порожнини рота, головним чином відповідають за різні легеневі ускладнення. Численні літературні джерела повідомляють про кореляцію між захворюваннями порожнини рота та легневими захворюваннями, припускаючи можливу роль мікробіома порожнини рота в респіраторних захворюваннях, таких як хронічні обструктивні захворювання легень, пневмонія, рак легенів тощо.

Ротова порожнина має як тверді, так і м'які анатомічні структури, такі як зуби, ясенна борозна, ясна, язик, внутрішня щока та піднебіння. Ця різноманітна та відмінна анатомічна структура забезпечує гетерогенне середовище існування для різних мікробних спільнот [1]. Ротова порожнина

людини містить різноманітну мікрофлору, включаючи понад 700 видів бактерій, вірусів, грибків і найпростіших [2]. Слина і ясенна ямкова рідина забезпечують тепле і вологе середовище, а також поживні речовини, отримані від господаря, такі як ферменти, білок і глікопротеїни для мікрофлори [3]. Слина слизової оболонки порожнини рота містить до 10^8 мікроорганізмів на мілілітр [4]. Слина містить як поживні речовини для росту мікробів, так і антимікробні компоненти для інгібування неоральних видів [3, 5]. Унікальний симбіоз імунної реакції хазяїна та оральних мікробів запобігає гострій інфекції слизової оболонки порожнини рота, незважаючи на щільне та різноманітне заселення ротової порожнини мікрофлорою [6]. Неправильні харчові звички та погана гігієна порожнини рота можуть порушити симбіоз між імунною реакцією господаря та мікробами в ротовій порожнині, спричиняючи різні захворювання порожнини рота, такі як гінгівіт, карієс, ендодонтична інфекція, пародонтит та тонзиліт. Подібним чином, зміна імунної реакції господаря, наприклад, у пацієнтів з ослабленим імунітетом, підвищує ризик інфікування слизової оболонки порожнини рота неоральними видами. Деякі докази з літератури показують зв'язок мікробіома ротової порожнини з патофізіологією системних захворювань [7–9], включаючи діабет [10, 11], серцево-судинні захворювання [12, 13], інсульт [14, 15], несприятливий перебіг вагітності [16], хвороба Альцгеймера [17, 18], пневмонія, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), рак легенів та інші респіраторні захворювання [19–21].

Верхні дихальні шляхи є продовженням ротової порожнини, що робить ротову порожнину потенційним резервуаром респіраторного збудника. Складний імунологічний і механічний механізм захисту не дає мікробам досягти нижніх дихальних шляхів. Епітелій дихальних шляхів, фізичний бар'єр проти мікробів і алергенів, сприяє як вродженій, так і адаптивній функції нижніх дихальних шляхів. Детальний механізм захисту, опосередкованого епітелієм дихальних шляхів, добре згадується в нещодавньому огляді Invernizzi R et al. [22]. Муцин, що виробляється

клітинами епітелію дихальних шляхів, діє як передня лінія захисту легенів [23]. Цей ефективний захисний механізм підтримує стерильність нижніх дихальних шляхів і легеневої паренхіми у здорових пацієнтів. Однак умови скомпрометованої імунної системи господаря, вірулентна мікробна інфекція та переважна кількість мікробів викликають інфекцію нижніх дихальних шляхів і легенів [24, 25]. Подібним чином тривале паління [26], діабет, хронічна обструктивна хвороба легень, інтубація носа та тривале післяопераційне перебування в лікарні порушують захисний механізм організму, сприяють проникненню мікробів ротової порожнини у легені та викликають різні респіраторні захворювання [27]. Повідомлялося, що пацієнти зі здоровим станом порожнини рота мають менший ризик захворювань легенів порівняно з пацієнтами з карієсом, пародонтитом і гінгівітом. Останні звіти виявили зв'язок між профілем мікробіома порожнини рота та різними захворюваннями легенів [7, 24, 28]. Таким чином, підтримка здоров'я ротової порожнини або екосистеми ротової мікробіоми може запобігти численним системним захворюванням, включаючи клінічні ускладнення, пов'язані з легенями.

Мікробіоциноз ротової порожнини — це сукупність мікроорганізмів, що постійно мешкають у порожнині рота, створюючи складну та динамічну екосистему, яка включає бактерії, грибки, віруси та одноклітинні організми. Ці мікроорганізми взаємодіють між собою, а також з клітинами слизової оболонки рота, і відіграють ключову роль у підтриманні здоров'я порожнини рота та загальному стані організму.

Мікрофлора порожнини рота (син. мікробіоценоз порожнини рота) - сукупність представників різних таксономічних груп мікроорганізмів, які населяють порожнину рота як своєрідну екологічну нішу організму людини, вступають у біохімічні, імунологічні та інші взаємодії з макроорганізмом і один з одним.

Постійна мікрофлора порожнини рота людини утворилася внаслідок взаємної адаптації організму і мікробів. Взаємопов'язані пристосувальні зміни

призводять до біологічної «рівноваги» як між організмом і мікробною флорою, так і між складовими її видами. Ця «рівновага» є динамічною. Наприклад, вона може істотно порушитися під час відбілювання зубів, оскільки за великої сталості видового складу мікрофлори, кількість самих мікроорганізмів може значно змінюватися навіть протягом одного дня. Однак після цих короточасних змін екосистема порожнини рота дуже швидко відновлюється, повертаючись до певного, середнього рівноважного становища, і порушується істотно лише в результаті впливів, що знижують захисні функції організму. Порушення загальної реактивності організму і бар'єрних функцій слизових оболонок і шкірних покривів можуть спричинити такі зміни складу і властивостей, адаптованої до організму флори, що призводять до аутоінфекційних процесів і дисбактеріозів, які важко усунути.

Мікрофлору порожнини рота поділяють на аутохтонну (резидентну, постійну) та алохтонну (транзиторну, тимчасову) [29, 30].

До резидентної групи відносять мікроби, максимально пристосовані до існування в умовах макроорганізму, і тому присутні в цьому біотопі постійно. Вони містяться в досить високих концентраціях, виконують певні функції та відіграють суттєву роль в активації метаболічних процесів організму господаря.

Аутохтонну мікрофлору поділяють на облігатну, яка постійно мешкає в порожнині рота, і факультативну, у складі якої частіше зустрічаються умовно-патогенні бактерії. Факультативні види трапляються рідше, вони найхарактерніші для окремих захворювань зубів, пародонту, слизової оболонки порожнини рота і губ.

Транзиторну групу становлять мікроорганізми, які не здатні до тривалого існування в організмі людини і тому є необов'язковими компонентами мікробіоценозу порожнини рота. Частота їхньої зустрічальності та концентрація в даному біотопі визначається надходженням мікробів із довкілля та станом імунної системи організму господаря. При

цьому їхній вміст і питома вага у здорових людей не перевищує аналогічні показники резидентних мікроорганізмів.

Умовами для розмноження і тривалої затримки мікроорганізмів у порожнині рота є: температурний оптимум, велика кількість вологи, близька до нейтральної реакція середовища, анатомічні особливості, що сприяють накопиченню мікробних клітин.

Роль нормальної мікрофлори порожнини рота:

1. стимулює розвиток лімфоїдної тканини
2. завдяки антагоністичному впливу пригнічує розмноження різних патогенних видів бактерій, що потрапляють у порожнину рота. Мікроби нормофлори можуть пригнічувати розмноження інших видів і пологів бактерій завдяки вищому біологічному потенціалу (коротка lag-фаза, вища швидкість розмноження), конкуренції за джерело живлення, шляхом зміни рН, продукції спиртів, перекису водню, молочної та жирних кислот тощо. Представники нормальної мікрофлори синтезують лізоцим, ацидофілін, бактеріоцини, що володіють бактерицидною активністю щодо чужорідних мікроорганізмів
3. підтримує фізіологічне запалення в слизовій оболонці та підвищують готовність до імунних реакцій
4. забезпечує самоочищення ротової порожнини
5. сприяє постачанню організму амінокислотами і вітамінами, які секретуються м/о в процесі метаболізму
6. продукти життєдіяльності мікроорганізмів можуть стимулювати секрецію слинних і слизових залоз
7. є збудниками і головними винуватцями основних стоматологічних захворювань.

Характеристика представників нормальної мікрофлори.

Домінуюче місце як за різноманітністю видів, що мешкають у порожнині рота, так і за кількістю посідають бактерії, хоча до складу мікрофлори порожнини рота входять також віруси, гриби і найпростіші.

Кількість видів бактерій, що населяють порожнину рота, коливається від 100 до 160, і регулюється фагоцитозом нейтрофілів слини, злученням епітелію з адсорбованими мікробними клітинами та, найбільшою мірою, змиванням слиною. Основні групи бактеріальної мікрофлори порожнини рота представлені в таблиці 1.1

Таблиця 1.1 Основні групи бактеріальної мікрофлори порожнини рота

Забарвлення за Грамом	морфологія	назва роду
Облігатні анаероби		
Грамнегативні	Коки	Veillonella
	Палички	Bacteroides Porphyromonas Prevotella Fusobacterium Leptotrichia
	Спірохети	Treponema Borrelia
Грампозитивні	Коки	Peptostreptococcus Peptococcus
	Палички	Bifidobacterium Propionibacterium
Аероби та факультативні анаероби		
Грамнегативні	Коки	Neisseria
	Спірохети	Leptospira
Грампозитивні	Коки	Streptococcus Staphylococcus
	Палички	Lactobacillus Corynebacterium
	Розгалужені	Actinomyces

1.2 Мікробіологія захворювань пародонта. Стадії захворювання ясен

Мікробіом порожнини рота, населений різноманітними видами, відіграє вирішальну роль у виникненні та прогресуванні пародонтозу.

Захворювання пародонту — це група захворювань ясен і опорних структур зуба (зв'язки та альвеолярна кістка) і продукуються певними бактеріями, які зустрічаються в під'ясенному нальоті.

Розрізняють чотири стадії захворювання ясен (рис.1.1) :

Гінгівіт. Це найбільш рання стадія захворювання ясен. Починається з червоних, набряклих ясен, які можуть кровоточити, коли ви чистите зуби щіткою або зубною ниткою. На цій стадії ще немає втрати кісткової тканини. Як наслідок, гінгівіт є повністю оборотним при правильному лікуванні.

Легкий пародонтит. Бактерії просочилися під ясна, вразивши опорну кістку. Ясна можуть відходити від зубів, утворюючи навколо них кишень. Зубний наліт і бактерії люблять ховатися в цих кишнях, куди не можуть дістатися зубна щітка і нитка.

Помірний пародонтит. Якщо його не лікувати, бактерії починають руйнувати зв'язки, м'які тканини та кістки, які утримують зуби на місці. Ви можете відчувати неприємний запах з рота і гній (інфекцію) навколо лінії ясен. У деяких людей на цій стадії з'являється біль.

Запущений пародонтит. У міру погіршення пародонтиту триває втрата кісткової тканини. Це може призвести до того, що зуби стануть хиткими і з часом випадуть.



Рисунок 1.1. Стадії захворювання ясен

Найважливішими та найпоширенішими анаеробними грамнегативними бактеріями в підясенній області є *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) , *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) і *Tannerella forsythensis* (Tf). Ці бактерії відіграють важливу роль у виникненні та подальшому розвитку пародонтиту, що бере участь у формуванні пародонтальної кишені, деструкції сполучної тканини та резорбції альвеолярної кістки за допомогою імунопатогеного механізму. При пародонтиті утворюється запальний інфільтрат, що складається з різних типів клітин, таких як макрофаги та лімфоцити, які вироблятимуть різні підтипи цитокінів, біологічних медіаторів, відповідальних за імунопатологію різних захворювань (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 Види інфекцій

Полімікробні	3-6 видів
Мікси	(аеробні, факультативні, анаеробні)
Неспецифічні	однакові клінічні прояви, різна етіологія
Опортуністичні	флора зубного нальоту

Більшість природних мікроорганізмів ростуть на поверхні у вигляді біоплівки; зубний наліт є хорошим прикладом цього. Наразі відомо, що фенотип, виражений бактеріями, коли вони ростуть на поверхні, відрізняється від фенотипу, який вони виявляють, коли вони ростуть планктонно. Це має велике клінічне значення, зокрема через підвищення стійкості біоплівки до антимікробних агентів. Біоплівки являють собою складну екосистему, в якій бактерії оточені захисними позаклітинними полімерними речовинами (EPS) власного виробництва (рис. 1.2) [31].

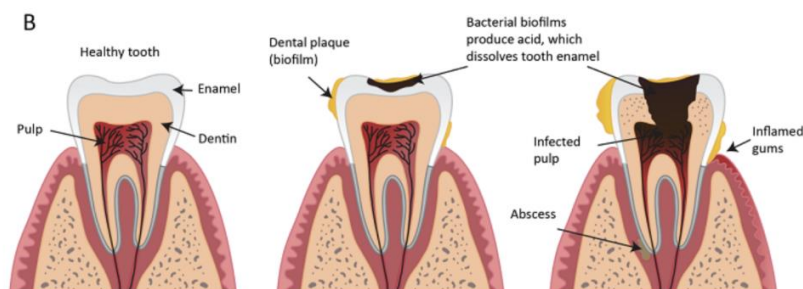


Рисунок 1.2 Утворення біоплівки

Утворення зубного нальоту – це багатоступінчастий процес, який починається з утворення плівки на поверхні зуба. Ця плівка в основному складається з глікопротеїнів слини. Це покриває поверхню зуба, дозволяючи ротовим бактеріям прилипати та створювати біоплівки нальоту. Однак при захворюваннях пародонту, якими страждає до 90% населення світу різного віку [32, 33, 34], колись патогенні бактерії, такі як ключові бактерії *P. gingivalis*, надмірно розмножуються і накопичуються, це призведе до мікробного дисбіозу ротової порожнини та перетворить цей «здоровий» зубний наліт на «патогенну» біоплівку [35]. Складні багатошарові біоплівки патогенного зубного нальоту накопичуються на поверхні зубів та їх коренів, викликають запалення опорних структур зубів (наприклад, ясна, кістки та періодонтальні зв'язки) і зрештою призводять до втрати зубів [33]. Ці надлишкові «патогенні» біоплівки можна розглядати як суттєвий ініціатор пародонтиту, в процес розвитку якого, необхідно своєчасно втручатися.

Пародонтоз є серйозною медичною проблемою, і видалення патогенних біоплівок зубного нальоту є обов'язковим для профілактики та лікування інфекцій. Наразі найефективнішим, безпечним і недорогим методом боротьби з біоплівкою ротової порожнини є механічне чищення, що включає чищення щіткою та зубною ниткою під час особистого догляду або професійне очищення зубів. Крім того, деякі засоби з антибактеріальною активністю, такі як антибіотики або антимікробні матеріали, застосовуються як додаткова терапія для пригнічення надмірного росту бактерій [36, 37, 38]. На жаль, ці традиційні антибактеріальні реагенти дають обмежене поліпшення, деякі з яких супроводжуються небажаними побічними ефектами, такими як блювота, діарея та фарбування зубів [39]. Крім того, високі концентрації антибіотиків спричиняють антимікробну резистентність патогенних мікроорганізмів ротової порожнини та призведуть до рецидиву розростання зубного нальоту [40]. Основним чинником труднощів у видаленні біоплівки є ефективний дифузійний бар'єр, створений EPS (Extracellular Polymeric Substances) у біоплівках [41, 42]. EPS обмежує проникнення антимікробних агентів у

біоплівки, що ускладнює агентам знищення бактеріальних клітин. Тому дисперсія біоплівок може передусім залежати від порушення EPS [43]. Було застосовано кілька стратегій руйнування EPS, включаючи використання ферментів деградації компонентів EPS, таких як протеаза, глікозидаза, ДНКаза тощо [44, 45]. Тим не менш, доведено, що стратегії ферментативної деградації є неефективними, і жоден із цих потенційних терапевтичних підходів не використовується в клінічній практиці.

Біоплівка утворюється в кілька етапів, починаючи з адсорбції молекул хазяїна та бактерій на поверхні зуба з метою формування так званої набутої плівки, яка дозволяє мікроорганізмам, які туди пасивно транспортувалися, взаємодіяти за допомогою сил притягання Ван-дер-Ваальса та електростатичних сил відштовхування та притягання, тим самим створюючи слабкий зв'язок.

Біоплівка, як і всі живі організми, проходить життєвий цикл. Бірте Холлманн, Марк Перкінс, Центр біомолекулярних наук Діна Уолша Ноттінгемського університету описують цей цикл у своїй публікації в Британському товаристві імунології [46, 47] (рис. 1.3) “Біоплівки та їх роль у патогенезі”, як такі:

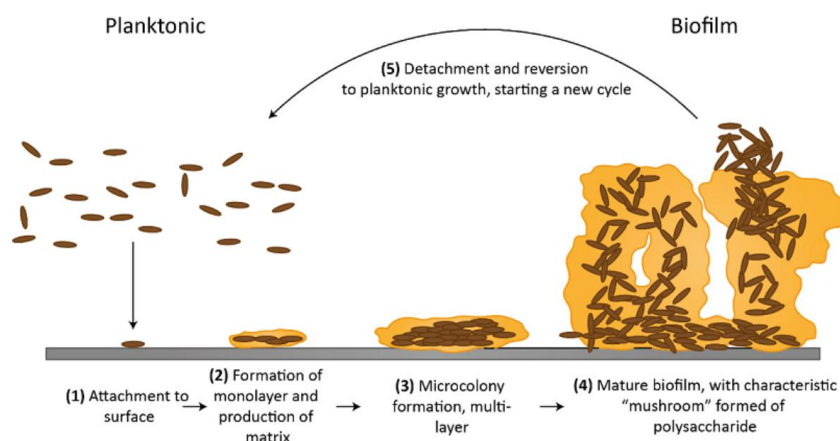


Рисунок 1.3 Схематичне зображення утворення біоплівки.

Формування починається з оборотного прикріплення планктонних клітин (коричневі овали), за яким слідує адгезія до поверхні (коричневий колір) (1). Потім бактерії формують моношар і незворотно прикріплюються,

виробляючи позаклітинний матрикс (2). Далі формується мікроколонія, де з'являються багат шаровість (3). На наступних стадіях біоплівка дозріває, формуючи характерні «грибні» структури завдяки полісахаридам (4). Нарешті, деякі клітини починають відокремлюватися, і біоплівка (показана жовтим кольором) розсіюється (5).

Пізніше цей зв'язок посилюється появою сильних взаємодій, опосередкованих специфічними молекулами на поверхні бактерій (адгезинами), з комплементарними рецепторами самої зубної плівки. З часом явище коагрегації нових колонізаторів і розмноження дозволяє бактеріям міцно прилипати до поверхні зуба. Клінічний прояв різних синдромів пародонтиту залежатиме від взаємодії між факторами, пов'язаними з господарем, навколишнім середовищем і мікробіологічними агентами. Сприятливе середовище плюс позитивні генетичні фактори визначатимуть сприйнятливості людини; крім того, ключову роль відіграватимуть різний ступінь тяжкості клінічних синдромів, швидкість прогресування, рецидивів і випадкова відповідь на лікування. Тому пародонтопатогенна бактеріальна мікробіота необхідна, але не достатня сама по собі для виникнення захворювання; сприйнятливий господар також повинен бути присутнім. Епідеміологічні дослідження продемонстрували значний зв'язок між тяжкістю захворювань пародонту, кількістю зубного нальоту та ступенем гігієни порожнини рота, а також причинно-наслідковий зв'язок між утворенням і накопиченням зубного нальоту та розвитком гінгівіту.

Найбільш домінуючі, але мало обговорювані гравці в мікробіомі, бактеріофаги, впливають на здоров'я та захворювання господаря різними способами. Вони не тільки сприяють здоров'ю пародонту, запобігаючи колонізації патогенів і руйнуючи біоплівки, але також відіграють важливу роль у захворюваннях пародонта, посилюючи вірулентність пародонтальних патогенів через передачу стійкості до антибіотиків і факторів вірулентності. Оскільки бактеріофаги вибірково інфікують лише бактеріальні клітини, вони мають величезні можливості для використання в якості терапевтичної

стратегії; останнім часом фаготерапія успішно використовується для лікування стійких до антибіотиків системних інфекцій. Їхня здатність руйнувати біоплівки розширює сферу дії проти патогенів пародонту та біоплівок зубного нальоту при пародонтиті [48].

1.3 Класифікація лікарських засобів для застосування в стоматології

Класифікаційна система АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) — це міжнародна система для класифікації лікарських засобів, яка використовується для їх групування за трьома основними ознаками:

Анатомічне — за органом або системою органів, на яку препарат діє.

Терапевтичне — за основним лікувальним ефектом.

Хімічне — за хімічною структурою або механізмом дії.

Система була розроблена для стандартизації і полегшення обміну інформацією про лікарські засоби на міжнародному рівні, що важливо для досліджень, фармакоепідеміології, а також для статистики використання ліків.

Класифікаційна система АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) прийнята ВООЗ в якості міжнародного стандарту методології, призначеного для проведення статистичних досліджень у сфері споживання лікарських засобів у різних країнах. У системі АТС лікарські засоби класифікуються відповідно до їх основного терапевтичного застосування (тобто за основним активним інгредієнтом). Основний принцип полягає в тому, що для кожної готової лікарської форми визначено тільки один код АТС. Лікарський препарат може мати і більше ніж один код, якщо він містить різні дози активної речовини або представлений в декількох лікарських формах, терапевтичні показання до застосування яких різні. Препарати, що не мають міжнародних кодів, виділені у кілька додаткових груп, відмічені знаком «**». Коди цих груп офіційно не затверджені ВООЗ і можуть не співпадати з такими в інших країнах [49, 50].

Згідно з АТС-класифікацією «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології» належать до групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм», яка представлена підгрупою другого рівня: А 01 «Засоби для застосування в стоматології». Лікарські засоби підгрупи А 01 «Засоби для застосування в стоматології» представлені підгрупою третього рівня А01А «Засоби для профілактики карієсу». Лікарські засоби підгрупи А01А «Засоби для профілактики карієсу» представлені підгрупами четвертого рівня А01А А «Засоби для профілактику карієсу», А01А В «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології», А01А D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології» (табл. 1.3).

Таблиця 1.3 Розподіл лікарських засобів у підгрупі А01 «Засоби для застосування в стоматології»

Класифікаційна категорія	
Підгрупа 3-го рівня	Підгрупа 4-го рівня
А01А «Засоби для профілактики карієсу»	А01А А «Засоби для профілактику карієсу»
	А01А В «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології»
	А01А D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології»

1.4 Аналіз ринку протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології

З метою вивчення стану забезпечення фармацевтичного ринку України було проаналізовано асортимент протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології, які представлені на вітчизняному ринку у вересні 2024 року, з використанням Державного реєстру готових ЛЗ [51], довідника Компендіум [50].

Структура асортименту сформована підгрупами A01A A «Засоби для профілактику карієсу», A01A B «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології», A01A D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології».

Асортимент препаратів досліджуваної групи A 01A «Засоби для профілактики карієсу» на фармацевтичному ринку України представлений 89 позиціями, серед яких препарати підгрупи A01A A «Засоби для профілактику карієсу» не представлені на вітчизняному ринку, ЛЗ підгрупи A01A B «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології» складаються з 20 препаратів (22,5 %), а ЛЗ групи A01A D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології» становлять 69 ЛЗ (77,5 %) (табл. 1.4).

Таблиця 1.4 Розподіл кількості ЛЗ у підгрупі A 01A «Засоби для профілактики карієсу»

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі, %
1	2	3	4
A 01A A «Засоби для профілактики карієсу»		0	0
A01A B «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології»		20	22,5
A01A D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології»		69	77,5
A 01A «Засоби для профілактики карієсу» разом		89	100,0

Подальшим етапом досліджень було вивчення сегментів ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни-виробника. Засоби для профілактики карієсу представлені фірмами-виробниками з 10 країн світу. Встановлено, що відповідно до Державного реєстру лікарських засобів

України, із 89 зареєстрованих препаратів, що належать до загальної кількості вибірки, 32 (36 %) ЛЗ виробляють іноземні компанії.

Головними країнами, що експортують на український фармацевтичний ринок ЛЗ для профілактики карієсу, є Індія – 11,2 %, Польща 6,7 %, Туреччина 5,6 %, Іспанія 3,3 %, Італія 2,2 %, Німеччина 2,2 %, Вірменія 2,2 %, Боснія (рис. 1.4).

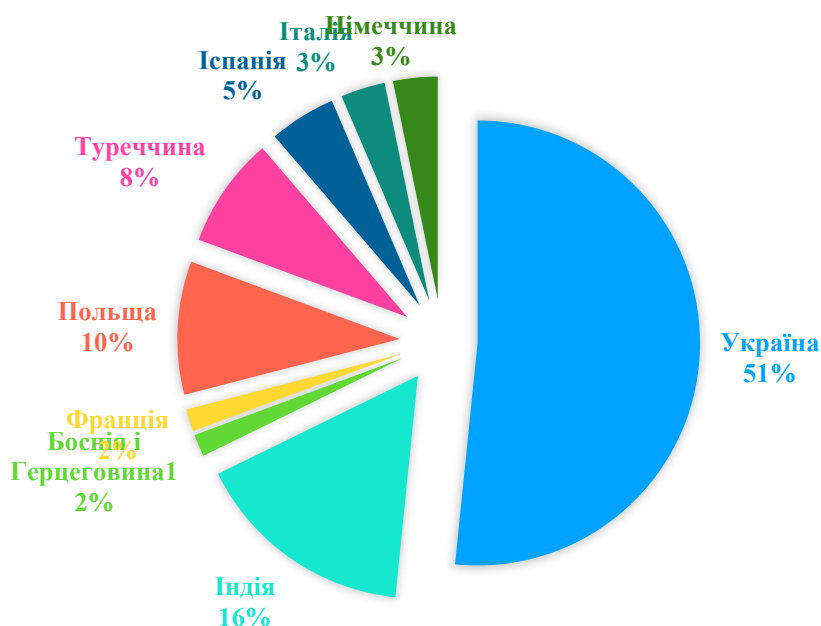


Рис. 1.4 Країни-виробники лікарських засобів для профілактики карієсу, які представлені на українському фармацевтичному ринку

Головним вітчизняним виробником асортименту лікарських засобів для профілактики карієсу є ООО «Тернофарм», частка продукції якого найбільша і складає 12,2 % серед 16 українських фармацевтичних компаній (рис. 1.5).

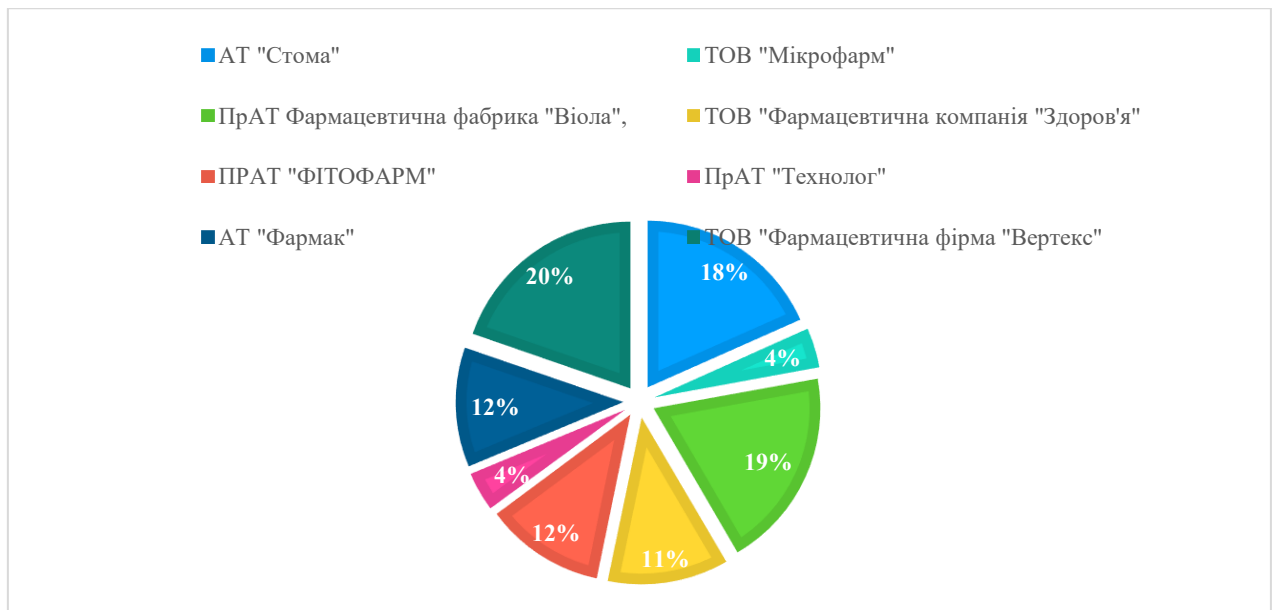


Рис.1.5 Частки українських виробників лікарських засобів для профілактики карієсу

За лікарськими формами лікарські засоби для профілактики карієсу мають наступну структуру (кількість лз, %) (рис.1.6):

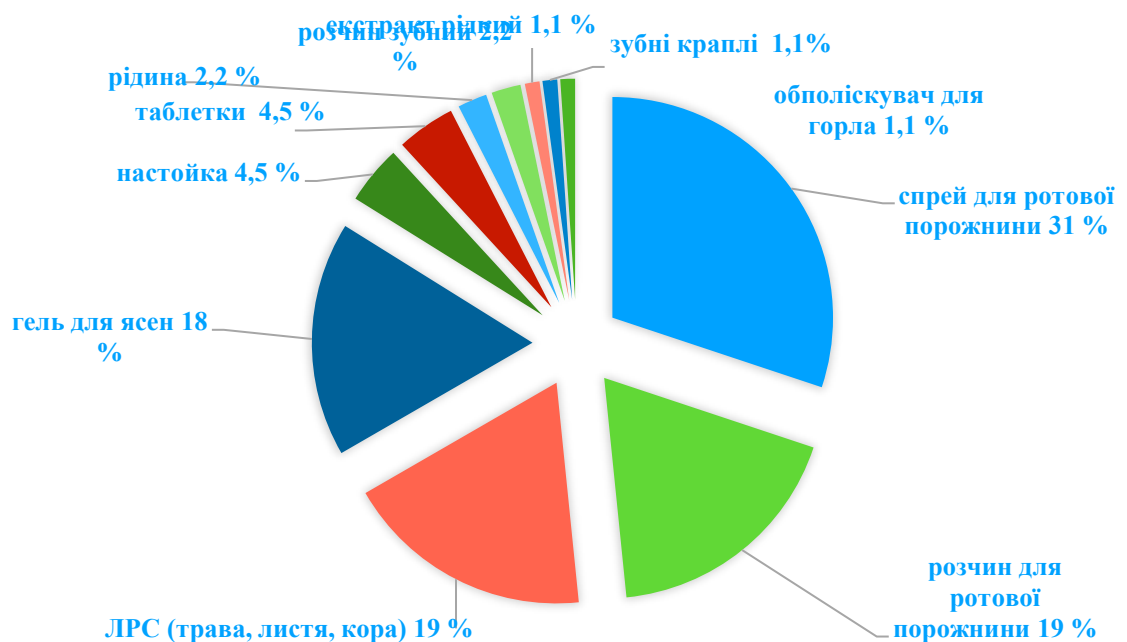


Рис. 1.7 Розподіл асортименту ЛЗ засобів за формами випуску

Найбільшу кількість ЛФ зареєстрованих у Державному реєстрі ЛЗ становлять засоби для місцевого застосування у формі спрею для ротової порожнини (31 %), розчини та лікарська рослинна сировина ЛРС (трава, листя, кора) займають по 19 % від усього сегменту ЛЗ даної категорії. ЛЗ у формі

гелю (на ринку представлений гель для ротової порожнини, гель для ясен, гель зубний) становлять 18 %. Незначні частки припадають на настойки та таблетки (по 4,5 %), найменші відсотки — у рідини та зубного розчину (по 2,2 %), екстракт рідкий, зубні краплі та ополіскувач для горла займають по 1,1 %. Найбільша асортиментна група ЛЗ представлена у формі рідких ЛЗ та препаратів що знаходяться під тиском (спреї).

З огляду на представлені асортиментні групи ЛЗ для профілактики карієсу на вітчизняному ринку найбільш привабливими та оптимальними є ЛЗ для місцевого застосування у формі спрею та гелю.

Незважаючи на значні досягнення у розвитку медикаментозного лікування у стоматології, результати терапевтичного лікування патологічних процесів у ротовій порожнині не завжди є позитивними. Наразі, засоби для місцевого лікування залишаються найбільш доступними і ефективними у лікуванні локальних запальних, інфекційних процесів ротової порожнини. В порівнянні із загальною схемою лікування, локальна дія протимікробних препаратів більш доречна завдяки тривалій медикаментозній дії та більшій концентрації в місці впливу із відповідним зниженням побічних дій, створенням довготривалого депо для стабільного вивільнення АФІ.

Виражена капілярна система слизової оболонки ротової порожнини сприяє високій фармацевтичній активності та високій біодоступності ЛЗ, та допомагає уникнути шкідливого впливу ЛЗ на внутрішні органи. Враховуючи певні анатомічні особливості ротової порожнини, пов'язані з складним рельєфом слизової оболонки та постійною зволоженістю, а також поширення мультирезистентних до протимікробних засобів штамів мікроорганізмів і ослабленням імунітету є застосування м'яких лікарських форм (МЛФ). У ДФУ 2.4 наведено загальну статтю на ЛФ «М'які препарати для наскірного застосування» (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) відповідно до якої м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі наскірні, тощо [52]. До МЛФ, які активно застосовуються у стоматології можна віднести мазі, емульсії, гелі.

Проте, для успішного лікування запальних процесів ротової порожнини враховують не тільки фармакологічні властивості АФІ, але і властивості допоміжних речовин, зокрема основи для приготування МЛФ. ЛЗ на гідрофобній основі (мазі) мають ефект оклюзії, не змішуються з ексудатом та важко змиваються, емульсії здатні до швидкого вимивання АФІ у нижні відділи ШКТ через підвищену вологість у ротовій порожнині. Тому, актуальним та доцільним є розробка ЛЗ на гідрофільній основі у вигляді гелю [53].

Наступним етапом досліджень був маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів для профілактики карієсу для місцевого застосування у формі гелю, які представлені в табл. 1.5.

Таблиця 1.5 Маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів для профілактики карієсу для місцевого застосування у формі дентального гелю

Назва	Склад	Виробник
Метровіол дента	метронідазолу бензоат, хлоргексидину глюконат	ПРАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
Стомато-гель Здоров'я	метронідазолу бензоат, хлоргексидину диглюконат	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
Метронідазол дента	метронідазолу бензоату, хлоргексидину глюконат	ТОВ "Арпімед", Республіка Вірменія
Метронідазол дента	метронідазолу бензоату, хлоргексидину глюконат	ТОВ "Арпімед", Республіка Вірменія
Метрогіл дента®	метронідазолу бензоату, хлоргексидину глюконат	Юнік Фармасьютикал Лабораторіз" Індія
ДЕНТАГЕЛЬ®	метронідазолу бензоату, хлоргексидину глюконат	ПРАТ "ФІТОФАРМ"
МЕТРОДЕНТ®	метронідазолу бензоату, хлоргексидину глюконат	Енк'юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія

Продовження таблиці 1.5

ХОЛІСАЛ	холіну саліцилат, цеталконію хлорид	Фармзавод Єльфа А.Т., Польща
КАМІСТАД® - ГЕЛЬ Н	лідоканіну гідрохлорид моногідрату, екстракт квітів ромашки (<i>Matricaria recutita</i> L.), трометамол	СТАДА Арцнайміттель АГ Німеччина
ДЕНТІНОКС- ГЕЛЬ Н	настойки ромашки (<i>Tinctura Matricariae</i>), лідоканіну гідрохлорид, полідоканол	Дентінокс Гесельшафт фармасьютіше препарати Ленк та Шуппан, Німеччина

На фармацевтичному ринку України ЛЗ протимікробної дії, які використовуються у стоматології представлені у формі гелю, до складу яких входить хлоргексидин, метронідазол та холіну саліцилат.

Висновки до розділу 1

1. Розглянули мікробіоциноз ротової порожнини, так як порушення загальної реактивності організму і бар'єрних функцій слизових оболонок і шкірних покривів можуть спричинити зміни складу і властивостей, адаптованої до організму флори, що призводить до аутоінфекційних процесів і дисбактеріозів, які важко усунути.

2. Дослідили мікробіологію захворювань пародонта та стадії захворювання ясен. Встановили, що більшість природних мікроорганізмів ростуть на поверхні у вигляді біоплівки, яка є серйозною проблемою для здоров'я, оскільки вона сприяє розвитку різноманітних інфекцій та захворювань.

3. Розглянули класифікацію лікарських засобів для застосування в стоматології згідно класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). Встановили, що структура асортименту

сформована підгрупами A01A A «Засоби для профілактику карієсу», A01A B «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології», A01A D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології».

Провели аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології. На фармацевтичному ринку України ЛЗ протимікробної дії, які використовуються у стоматології представлені у формі гелю, до складу яких входить хлоргексидин, метронідазол та холіну саліцилат.

РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вибір концепції дослідження

Для лікування патологій ротової порожнини, обов'язковим напрямком буде місцева терапія з протизапальною та антимікробною дією. Останнім часом сучасна фармацевтична галузь надає перевагу засобам у формі гелів з помірною осмотичною активністю [53, 54]

М'які лікарські форми (МЛФ) займають вагоме місце в медичній, фармацевтичній, стоматологічній та косметичній галузях та застосовуються як засоби першої допомоги при ушкодженнях слизових оболонок та опіках, в лікуванні захворювань шкіри та її придатків, при лікуванні ран, виразок, оскільки безпосередньо впливають на збудник захворювання, усувають запалення і зменшують симптоми хвороби [54, 55, 56, 57]. ЛЗ м'якої форми випуску займають 5-те місце серед інших ЛФ, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України за кількістю зареєстрованих позицій.

У ДФУ 2.4 наведено загальну статтю на ЛФ «М'які препарати для нашкірного застосування» (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) відповідно до якої м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі нашкірні [58].

Гелі – це м'які лікарські засоби, які представляють собою одно-, двох- та багатофазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких пов'язані із присутністю гелеутворювачів у порівняно невеликих концентраціях. Згідно з Державною Фармакопеею України гелі поділяють на ліпофільні та гідрофільні гелі [58, 59].

Ліпофільні гелі (олеогелі) - лікарські засоби, основа яких звичайно складається із вазелінового масла з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачей, як кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило [58].

Гідрофільні гелі (гідрогелі) - лікарські засоби, основа яких звичайно складається із води, гліцерину або пропіленгліколя і таких гелеутворювачів як крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати [58].

М'які ЛФ з в'язко-пластичною консистенцією є одними з найбільш затребуваних ЛФ, які широко використовуються на сучасному фармацевтичному ринку України. Це пов'язано з їх високою ефективністю та низкою переваг перед іншими ЛФ. За зовнішнім виглядом гель – драглиста маса, яка здатна зберігати форму, має пружність і пластичність.

Гелі - це системи, які здатні до втрати плинності. Під впливом молекулярних сил зчеплення макромолекул або колоїдних частинок полімерів утворюється сітка з просторових структур, які заповнюються розчинником. У процесі гелеутворення за рахунок утворення зв'язків між молекулами та надмолекулярними структурами по всій системі утворюється просторова сітка. Надмолекулярні структури можуть бути представлені частинками нової фази концентрованого розчину полімеру і перебувати в його розведеному розчині [60].

За визначенням Європейської фармакопеї, гель - це м'яка ЛФ в'язкої консистенції, що має здатність зберігати форму і володіє пружністю та пластичністю [61]. Провідні фармакопеї світу, такі як Європейська (Erh 8.0), Британська (BP 2009), Американська (USP 40), Японська (JP 17th Edition) та ДФ України включають індивідуальні монографії на типи в'язко-пластичних ЛФ залежно від консистенції, в тому числі гелі.

Внаслідок того, що гель це високов'язка субстанція, він здатен при кімнатній температурі зберігати форму. При підвищенні температури або інтенсивному механічному впливі гелі перетворюються на густі рідини і при ослабленні зовнішніх фізичних впливів здатні до відновлення первинної структури. В'язкість гелів зумовлена утворенням зв'язків між молекулами або колоїдними частинками полімерів, які утворюють гелеву сітку, комірки якої заповнені розчинником.

Завдяки в'язкій структурі гелів несприятливі для ЛФ фізико-хімічні процеси (окислювально-відновні, гідролітичні взаємодії) протікають повільно. Також, у в'язко-пружному середовищі гелів практично відсутні процеси осідання і склеювання частинок, що забезпечує рівномірний розподіл ДР в основі.

З огляду на різні біологічні та фармацевтичні чинники, до ЛФ, зокрема до мазей і гелів, висуваються різні вимоги. Гелі, як і мазі, повинні:

- забезпечувати спрямований на усунення захворювання фармакологічний ефект;
- мати найкращу дисперсність і однорідність розподілу в основі ДВ для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту;
- зберігати стабільність показників якості в процесі зберігання, бути стійкими до дії несприятливих факторів (мікробна контамінація, коливання вологості та ін.);
- мати можливість поєднувати в складі різні за агрегатним станом речовини, а також компоненти, що хімічно не поєднуються;
- не чинити токсичну і сенсibilізуючу дію на організм;
- виключати можливість взаємодії компонентів ЛФ і пакувального матеріалу.

Отже, з огляду на представлену інформацію в якості ЛФ для приготування стоматологічного засобу з антимікробними властивостями було обрано форму гелю. Так як ЛЗ буде використовуватися в стоматологічній практиці, необхідно дотримуватися певних вимог, щодо властивостей вибору основи-носія:

- необхідно забезпечити значення рН, близьке до слизової оболонки порожнини рота та помірна осмотична активність;
- відсутність подразнюючої і сенсibilізуючої дії, основа не повинна містити жодного алергенного компоненту, щоб не спровокувати загострення хвороби;

- безболісне нанесення на слизову та забезпечення рівномірного розподілу, повноти та швидкості вивільнення активних речовин;
- стабільність при зберіганні, задовільні споживчі характеристики;
- мати м'яку консистенцію, товарний вигляд і бути зручними у використанні.

2.2 Вплив активних компонентів материнки звичайної (*Origanum vulgare* L.) на утворення та деградацію біоплівки

Для лікування запальних та інфекційних захворювань слизової оболонки порожнини рота використовують препарати різних фармакологічних груп: анестетики, антисептики, в'язучі засоби та інші.

Для лікування цієї патології широко застосовуються як синтетичні, так і природні засоби, зокрема рослинні препарати. Інтерес до препаратів рослинного походження не згасає завдяки їх полівалентній дії на основні ланки патогенезу захворювань слизової оболонки порожнини рота, а також можливості їх комбінування як між собою, так і з синтетичними препаратами. Терапевтичний потенціал фітопрепаратів може бути збільшений за рахунок сучасної лікарської форми, зокрема гелю, який характеризується гідрофільністю, еластичністю та пластичністю, тривалий час утримується на поверхні слизової оболонки, забезпечуючи високу біодоступність лікарських речовин [62].

Стоматологічні гелі мають деякі переваги порівняно з іншими лікарськими формами для застосування в ротовій порожнині. Будучи в'язкопластичною лікарською формою, гель при нанесенні на пошкоджену ділянку ясен або слизової оболонки створює захисну плівку, запобігаючи механічному подразненню, забезпечуючи локалізовану дію лікарських компонентів [63].

Гелі поєднують в собі властивості твердого тіла і рідини, тому дуже ефективні при аплікаціях. Крім того, завдяки утворенню водних внутрішніх структур, гель дає змогу включати до його складу різні хіміотерапевтичні

речовини, що зумовило можливість отримання однієї лікарської форми багатопрофільної дії.

З огляду на вищесказане, нами були проведені дослідження з розробки складу та технології стоматологічного гелю з антимікробними та протикарієсними властивостями на основі ефірної олії материнки звичайної (*Origanum vulgare* L). Основними біологічно цінними компонентами ефірної олії материнки є ароматичні фенольні сполуки карвакрол і тимол. Карвакрол – це природна сполука, яка набула великого значення завдяки добре задокументованій антимікробній активності проти багатьох штамів бактерій, дріжджів і грибів [64, 65]. Карвакрол легко проникає через клітинну мембрану і може зв'язувати АТФ або одновалентні катіони (наприклад, K^+), змінюючи потенціал клітинної мембрани і впливаючи на гомеостаз. Також спостерігаються зміни дихального ланцюга і, як наслідок, зниження синтезу АТФ. Збережена ліпофільність сприяє пошкодженню клітинної мембрани мікроорганізмів, змінюючи розмір і форму клітин, сприяючи витоку цитоплазматичного вмісту та спричинюючи загибель клітин. Карвакрол також руйнує утворені біоплівки та запобігає їх утворенню [64, 65, 66].

Материнка звичайна (*Origanum vulgare* L.) - це трав'яниста рослина, що росте в середземноморських регіонах, яку використовують у лікувальних цілях завдяки своїм антимікробним, антиоксидантним і протигрибковим властивостям (рисунок 2.1)



Рисунок 2.1 Материнка звичайна (*Origanum vulgare* L.)

Зокрема, ефірну олію цієї рослини екстрагують для використання в основному у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості. Основні компоненти - монотерпенові феноли тимол (1) і карвакрол (2) є безпечними сполуками, що відповідають за антимікробні властивості (рисунок 2.2)

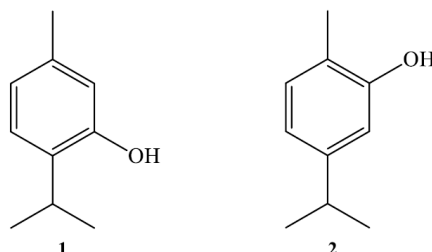


Рисунок 2.1 Структурні формули тимолу (1) та карвакролу (2)

Основними складовими ефірної олії *O. vulgare* є каріофілен оксид, спатуленол, терпінеол [65-69]. Отримана ефірна олія *O. vulgare* - рухома безбарвна рідина, вихід становить 0,3 %, $n_{D16,9}$. Основними компонентами ефірної олії є гермакрен D - .32% і каріофілен - 16.85%.

Карвакрол володіє широким спектром біологічної активності, зокрема антимікробною, антиоксидантною та протираковою. Антимікробна активність карвакролу вища, ніж у інших летких сполук, присутніх в ефірних оліях, завдяки наявності вільної гідроксильної групи, гідрофобності та фенольної частини. Він особливо ефективний проти харчових патогенів, включно з *Escherichia coli*, *Salmonella* та *Bacillus cereus*.

Карвакрол і тимол можуть інгібувати ріст як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. Ці сполуки мають протигрибкову та антибіоплівкову дію. Тимол і карвакрол також можуть застосовуватися як альтернативний протимікробний засіб проти стійких до антибіотиків патогенних бактерій. Таким чином, тимол і карвакрол рекомендуються для потенційного медичного застосування.

Велике розмаїття рослин відоме й цінується за вміст у них ефірних олій. Види материнки належать до числа найбільш широко використовуваних. *Origanum* - це назва, що використовується для позначення великої розмаїття рослин, які поділяють специфічний смак і запах. Щонайменше відомо про 61

вид та 17 родів, що належать до шести різних ботанічних родин відомих як *Origanum* [69-71].

Ефірна олія *O. vulgare* L. має мінливий склад і для включення у рецептуру дентального гелю з антимікробними властивостями потребує обов'язкового контролю на вміст тимолу і карвакролу, які інгібують зростання мікроорганізмів. Тому важливо підтвердити кількісний вміст зазначених у специфікації речовин та виявити наявність речовин, не зазначених у специфікації, для більш прогнозованої дії модельного ЛЗ. Хімічні інгредієнти комерційної олії орегано підтверджуються ГХ/МС аналізом (таблиця 2.1) [65].

Таблиця 2.1 Хімічний склад ефірної олії *Origanum vulgare* L. за ГХ/МС аналізом, %

№	Час утримання, хв	Компонент	Площа піку, (%)*
1	16,73	Альфа-туйен	0,23
2	17,09	Альфа-пінен	0,40
3	17,66	Сабінен	0,07
4	18,29	Камфен	0,15
5	19,16	Мірцен	0,94
6	19,84	3-октанол	0,15
7	20,36	Альфа-терпінен	0,79
8	20,478	П-цимен	2,81
9	20,85	Лімонен	0,07
10	22,00	Гамма-терпінен	3,03
11	22,168	Ліналоол оксид	0,01
12	23,198	Альфа-терпінолен	0,82
13	23,36	Бета-Ліналоол	5,51
14	23,539	(Z))-пара-Ментен-2-ен-1-ол	0,05
15	24,946	(E)-пара-Ментен-2-ен-1-ол	0,12
16	25,017	Бета-терпінеол	0,33
17	26,018	Борнеол	1,12
18	26,46	Терпінен-4-ол	0,90
19	26,977	Пара-Цимен-ол	0,05
20	28,709	Піперітол	0,12
21	30,11	Тимол	1,63
22	30,78	Карвакрол	74,87

23	31,033	Альфа-копаєн	0,05
24	32,89	Бета-бурбонен	0,35
25	35,25	Бета-елемен	0,03
26	35,63	Бета-каріофілен	0,83
27	36,66	Аромандендрен	0,02
28	38,044	Альфа-гумулен	1,83
29	38,345	Гермакрен D	0,02
30	40,143	Бета-бісаболен	0,04
31	40,39	Альфа-фарнезен	0,02
32	41,873	Лямбда-кадінен	0,03
33	49,592	Ізокаріофілен оксид	0,01

*виражається у відсотках від загальної площі піку хроматограм без поправки

2.3 Об'єкти досліджень

Об'єктами досліджень у даній роботі були біологічно активні речовини (БАР) та допоміжні компоненти (гелеутворювачі, регулятори pH і т.п.).

Ефірна олія материнки звичайної (Young Living Essential Oils, LC, США)

Ефірна олія *Origanum vulgare* L. (фармацевтична субстанція) рухлива масляниста рідина світло-жовтого кольору. Аромат потужний, трав'янистий, свіжий, пряний, пронизливий, зігрівальний, гіркуватий. Легко розчинний у спирті етиловому 95 %, у діетиловому ефірі та практично не розчинний у воді очищеній. Щільність: від 0,9200 до 0,9345 (рисунок 2.3)



Рисунок 2.3 Ефірна олія *Origanum vulgare* L

Екстракт материнки сухий *Origanum vulgare* L. *Extrac (and) Maltodextrin* (вир. Німеччина)

Екстракт материнки сухий *Origanum vulgare* L. Extrac (and) Maltodextrin - дрібнодисперсний порошок, отримують з материнки звичайної (фармацевтична субстанція) різними методами: етанольною екстракцією, мікрохвильовою та ультразвуковою екстракцією (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 Екстракт материнки сухий

Допоміжні речовини

Вода очищена (ДФУ), Aqua purificata (Ph Eur), Purified Water (BP; JP; USP), Water (CAS № 7732-18-5) — прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

H₂O Мол. м. 18,02

Хімічний склад води, а також вид та концентрація домішок залежить від джерела постачання. Воду питну отримують з води природної шляхом очищення коагуляцією, осадженням, фільтрацією нерозчинних домішок, видаленням патогенних мікробів завдяки аерації, використання хлору або кип'ятінням.

Вода очищена має наступні характеристики:

T_{кип.} — 100 °C;

критичний тиск — 22,1 мПа (218,3 атм);

T_{крит.} — 374,2 °C;

діелектрична константа D₂₅ — 78,54;

дипольний момент — 1,76 (у бензені при 25 °C) та 1,86 (у діоксані при 25 °C);

константа іонізації — $1,008 \times 10^{-14}$ (25 °C);

T_{пл.} — 0 °C; n_D²⁰ — 1,3330;

питома вага — 0,9971 (25 °C);

поверхневий натяг — 71,97 мН/м (25 °С);

динамічна в'язкість — 0,89 мПа·с.

Має здатність зміщення з полярними розчинниками. У складі ЛЗ реагує з АФІ чи наповнювачами, схильними до гідролізу, а також з лужними металами і оксидами з утворенням гідратів.

У фармації застосовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які виготовляють на підприємстві з води питної шляхом дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. Вода очищена є нетоксичною та не подразливою речовиною.

Вода очищена зберігається протягом трьох діб у щільно закритих ємностях, в умовах, що унеможливають розвиток мікробів. Вода для ін'єкцій зберігається одну добу у щільно закритих ємностях в умовах, що не сприяють розвитку мікробів та забрудненню, або протягом зазначеного в нормативній документації терміну в контейнерах зі скла I або II класу, об'єм яких не перевищує 1000 мл

Гліцерин - (1,2,3-пропантріол) — тріол зі структурою пропану, заміщеного в положеннях 1, 2 і 3 гідроксигрупами (рис. 2.2).

Фізичні властивості: прозора, безбарвна, гігроскопічна сиропоподібна рідина зі слабким характерним запахом, який не є різким і неприємним.

Молекулярна формула: $C_3H_8O_3$.

Номер CAS: 56-81-5

Молекулярна маса: 92,09 г/моль

Точка кипіння: 290 °С

Відносна густина: 1,2613 г/см³ при 20 °С

Розчинність: 1 частина розчиняється в 11 частинах етилацетату і приблизно 500 частинах етилового ефіру; практично нерозчинний у вуглеводнях; нерозчинний у бензолі, хлороформі, петролейному ефірі, оліях.

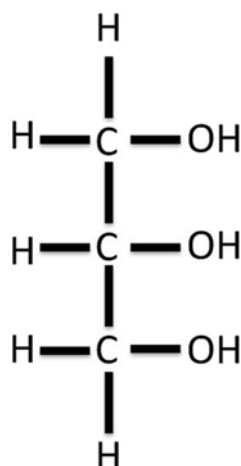


Рисунок 2.2 – Хімічна структура гліцерину

Чистий гліцерин являє собою прозору, безбарвну, дуже густу, в'язку, сиропоподібну, без запаху, важчу за воду і неотруйну солодкувату на смак рідину. Питома вага хімічно чистого гліцерину при 15 °С становить 1,26469. Молекулярна маса 92,09 г/моль. Густина 1,261 г/см³ при 20 °С.

Наявність гідроксильних груп зумовлює подібність гліцерину до одноатомних спиртів, він вступає в ті самі реакції, але за участю трьох гідроксильних груп.

Гліцерин знаходиться у природних жирах та маслах у вигляді змішаних тригліцеридів карбонових кислот. У промисловості гліцерин одержання відбувається шляхом омилення жирів, які розпадаються на гліцерин та жирні кислоти при каталізаторах. Гліцерин також отримують синтетичним (хлоргідринним) шляхом.

Гідроксиетилцелюлоза ГЕЦ

ГІДРОКСІЕТИЛЦЕЛЮЛОЗА, Hydroxyethylcellulosum (Ph Eur), Hydroxyethyl cellulose (USPNF), Hydroxyethylcellulose (BP), Cellulose, 2-hydroxyethyl ether (CAS № 9004-62-0); син.: Cellosize HEC, HE cellulose, Natrosol, Tylose та ін. Фармакопея США описує Г. як частковий полі(гідроксіетиловий) етер целюлози. На ринку доступні декілька марок Г., що відрізняються за в'язкістю розчинів і ступенем заміщення; деякі марки модифіковані з метою покращання їх диспергованості у воді. Марки Г. розрізняють за в'язкістю 2% розчинів при 20 °С. Г. може також містити певні

речовини, що перешкоджають злежуванню (тобто створенню грудок при зберіганні). Гідроксиетилцелюлозу одержують унаслідок реакції оксиду етилену з алкаліцелюлозою [72, 73].



Рисунок 2.3 Зовнішній вигляд порошку ГЕЦ

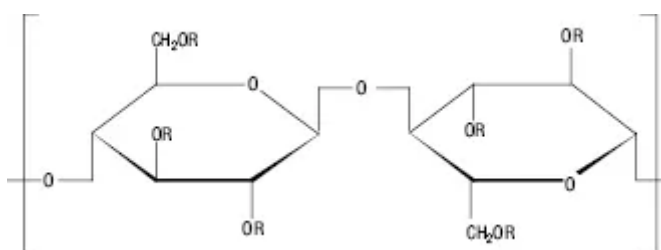


Рисунок 2.4 Структурна формула ГЕЦ

ГЕЦ широко використовується у фармацевтичних препаратах як неіонний водорозчинний полімер, перш за все, як загусник в офтальмологічних ліках і ліках для зовнішнього застосування. Використовується також як зв'язувальна і плівкоутворювальна речовина у виробництві таблеток, бажана як пом'якшувальна речовина у препаратах, що застосовуються при сухості очей, ротової порожнини та в контактних лінзах. Водні гелі Г. можуть бути використані в різних системах доставки діючих речовин в організм. Використовувана концентрація Г. у ЛП залежить від розчинника та мол. м. серії Г. За властивостями, подібними до Г., є гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, метилцелюлоза.

Консервант Геогард ультра

INCI: Gluconolactone, Sodium Benzoate, Calcium Gluconate. Синоніми, інші торгові назви: Ultra Guard, MicroGuard, NeoDefend, Ecogard.

Консервант Geogard Ultra містить 2 складники глюконолактон і бензоат натрію, які є ефективними консервантами окремо, але в комбінації один з одним спостерігається більш висока ефективність за рахунок взаємодії між глюконолактоном і бензоатом натрію. Дозування консерванту : 0,75 - 2%. Точний склад активних речовин консерванту представлений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 Склад активних речовин консерванту Geogard Ultra

Хімічні сполуки	%
D-glucono-1,5-lactone	70–80%
Sodium benzoate	22–28%
Calcium gluconate	1%

Використання: стандартна доза 0,8 - 1,5%, проте згідно Європейського регламенту по косметичі максимальне дозування консерванту складає 2,30%. Консервант розчинний у воді, гліцерині, пропіленгліколі та мінеральних маслах. Для введення в рецептуру розчинити в рекомендованій основі і ретельно розмішати до повного розчинення порошку. Дозволено нагрівання до 80 С. Рекомендований рН готового засобу від 3.0 до 6.0, проте, консервант здатен знижувати загальний рН формули.

Зберігання: в темному сухому місці при температурі не вище 25 С.

2.4 Методи досліджень

Під час виконання роботи були використані фізико-хімічні, технологічні, структурно-механічні, мікробіологічні методи досліджень, які дозволяють оцінити зразки вихідних речовин і гелю, що розробляється. Для визначення показників стандартизації стоматологічного ЛЗ у формі гелю дотримувалися рекомендацій і методик, що наведені у ДФУ 2.0, с. 1098-110 у розділі «М'які лікарські засоби для на шкірного застосування» [52].

Відповідно з вимогами ДФУ 2.0 та ДФУ 1.2, ст. 312, м'які засоби контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. За необхідності додатково контролюють розмір часток, рН, в'язкість, кислотне число, характерні властивості основи, вміст супровідних домішок, герметичність контейнера.

Опис. Гель являє собою однорідну масу м'якої консистенції з легким запахом олії чайного дерева. Лікарський косметичний засіб має відповідати вимогам статті «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», додатково підрозділу «Гелі» та наведеним нижче вимогам. Контролюють зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості.

Зовнішній вигляд. Визначення проводили згідно вимог ДФУ 2.0, с. 1098-1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Отриманий гель не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування). Гель повинен бути однорідною масою (допускається наявність пухирців повітря). Запах та колір повинен відповідати виробу певної назви.

Визначення однорідності. Гель має бути однорідний. Визначення однорідності зразку проводили за методикою, наведеною в ДФУ 1.0, ст. 511. Гель має бути однорідний. Беруть чотири проби зразка по 20-30 мг кожний, розміщують по дві проби на предметне скло, накривають другим предметним склом і міцно притискають до утворення плям діаметром близько 2 см. Отримані проби розглядають неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважають однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявляли видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція часток, коагуляція.

Розмір часток. У м'яких лікарських засобах, що містять компоненти у вигляді твердої або рідкої дисперсної фази, контролюють розмір часток методом мікроскопії.

Визначення рН. Величина показника рН гелю впливає на стабільність і реологічні характеристики дисперсійного середовища. У зв'язку зі специфічною дією розробленого гелю значення величини рН має знаходитися у межах нормального вагінального діапазону рН 3,8–4,5. Значення рН визначають з використанням методу екстракції: 1,0 г зразку поміщують в конічну колбу V 150 мл, додають 100 мл води, перемішують протягом 10 хв за допомогою скляної палички. Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковують. Визначають рН водного витягу за методикою ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Визначення в'язкості. Визначення реологічних характеристик препарату й основи здійснюють на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) із системою коаксіальних циліндрів. Вимірюють параметри: структурна в'язкість η (мПа·с), напруга зсуву (Па, Н/м²), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). Наважку зразка поміщають до камери й опускають туди шпindel SC4-21. Після цього надають шпинделю руху, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксують показники віскозиметра [74,75]. Дослідження структурно-механічних властивостей розробленого гелю роводять за температури 20 °С, що відповідає t проведення технологічного процесу приготування модельного зразка, та 34 °С – прогнозована t використання гелю

Значення механічної стабільності. Визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після її руйнування (τ_2), результати обчислюють за формулою:

$$МС = \tau_1/\tau_2.$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховують за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100 \%}{\eta_{18,6}},$$

де: $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 18,6 с⁻¹;

$\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 с⁻¹

Намазуваність основ - проводили шляхом вимірювання діаметра плями на гелі. Зразки по 1,0 г поміщали між двох скелець. Після цього вантаж масою 100,0 г розміщували на верхнє скло. М'яка лікарська форма (гель) під дією ваги вантажу розтікається, утворюючи пляму діаметр якої вимірюють.

Вивчення колоночної стійкості проводили за допомогою центрифугування

зі швидкістю центрифугування 4000 обертів на хвилину протягом 10 хвилин.

Однорідність і грудкування визначали візуально за ступенем гомогенізації після приготування гелів протягом 30 днів.

Дослідження стійкості до висихання гелів проводили протягом 12 тижнів. Зразки зберігали в захищеному від світла місці, у відкритих чашках Петрі. Кожні 7 діб висихання визначали за формулою .

$$X = X_{\text{п}} - X_{\text{п-1}},$$

де X - зменшення маси гелю за 7 діб;

$X_{\text{п}}$ - маса гелю в спостережуваний період;

$X_{\text{п-1}}$ - маса гелю в попередній період.

Визначення колоїдної стабільності Для проведення тесту використовують: лабораторна центрифуга з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом температур від 0 °C до 100 °C та ціною поділки 1 °C, секундомір, водяна баня. Пробірки наповнюють на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) модельними зразками (таким чином, щоб маси пробірок з ЛЗ не відрізнялись більш ніж на 0,02 г) і зважують з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщають на водяну баню $t\ 42,5 \pm 2,5\ ^\circ\text{C}$ на 20 хв, після чого насухо витирають з зовнішнього боку, потім розміщують в гнізда центрифуги. Центрифугують протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Зразок вважають стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігається явище розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігається розшарування зразка, або випадіння його в осад, аналіз проводять повторно з новими порціями досліджуваного зразка. Якщо після

повторного тесту виявляють хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважається нестабільним.

Визначення термостабільності: під час визначення 5-6 пробірок наповнюють 6-10 мл стоматологічного гелю і поміщають їх у термостат із температурою 40-45°C на 7 діб, потім ці зразки переносять на 7 діб у холодильник із температурою 10-12°C, після чого гель упродовж трьох діб витримують за кімнатної температури. Стабільність визначають візуально: якщо не спостерігалось розшарування фази, стоматологічний гель стабільний.

Висновки до розділу 2

1. Обрали та обґрунтували загальну концепцію досліджень
2. Визначили вплив активних компонентів материнки звичайної (*Origanum vulgare* L.) карвакролу та тимолу на утворення та деградацію біоплівки. Карвакрол і тимол можуть інгібувати ріст як грампозитивних, так грамнегативних бактерій, володіють протигрибковою та антибіоплівковою дією.
3. Визначили об'єкти та методи досліджень. Об'єктами досліджень у даній роботі були біологічно активні речовини (БАР) та допоміжні компоненти (гелеутворювачі, регулятори рН і т.п.).

РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

3.1 Обґрунтування складу та розробка технології стоматологічного гелю з антимікробними властивостями та розробка рецептури

Встановлено, що в 80 % стоматологічних ЛЗ антимікробної дії, які випускаються в м'якій лікарській формі, зареєстрованих на території України, в якості діючих речовин використовують комбінацію хлоргексидина біглюконата та метронідазола. Проте, існують повідомлення що така комбінація може спричинити пігментні ураження слизової оболонки ротової порожнини [76].

На початковому експериментальному етапі необхідно підібрати склад стоматологічного гелю (основні і допоміжні інгредієнти), технологію приготування та вивчення фізико-хімічних властивостей отриманого модельного зразка. Крім того, необхідно обґрунтувати введення до складу гелю ефірної олії материнки звичайної для забезпечення антимікробної дії та сухого екстракту для зняття запального процесу в ротовій порожнині.

Враховуючи той факт, що ефірна олія материнки звичайної має виражену антибактеріальну дію відносно утворення біоплівки *Streptococcus mutans*, перспективним є використання даної субстанції для створення оригінальних лікарських засобів для лікування та профілактики карієсу.

Крім того, до складу фармацевтичної композиції вводили етанольний екстракт материнки звичайної (сухий), що має високу протизапальну активність і за рахунок комбінованої дії біологічно активних сполук.

Для визначення антибактеріальної чутливості оліє еф

Для розробки оптимального складу гелю необхідно підібрати допоміжні речовини, які повинні забезпечувати певні фізико-хімічні, структурно-механічні та фармако-технологічні показники розробленого ЛЗ. Вибір основ для приготування гелю є важливою проблемою, оскільки розроблена основа

не має подразнювати шкіру, викликати алергічні та сенсibiliзуючі властивості та добре вивільняти лікарську речовину з гелевої форми.

На сьогоднішній день для виробництва гелей дедалі більший інтерес дослідників становлять похідні целюлози, зокрема, гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) (Нідерланди) [77]. Тому, в якості носіїв основи (гелеутворювачів) використовували гідроксиетилцелюлозу (ГЕЦ).

В рамках фармацевтичної розробки гелів, які містять комбінацію ефірної олія материнки та етанольного екстракту материнки звичайної (сухий) (концентрація БАР в гелі становила від 0,5 до 5 %) було приготовлено 6 зразків з різними допоміжними речовинами (вода очищена, гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), гліцерин, поліетиленгліколь (ПЕГ) зі ступенем поляризації 400 і 2000, NaOH, твін 80).

Таблиця 3.1 Склади допоміжних речовин модельних гелів

Склад, №	Допоміжні речовини						
	Вода очищена	ГЕЦ	Гліцерин	ПЕГ 400	ПЕГ 2000	NaOH	Твін 80
1	+	+					
2	+	+	+				
3	+	+	+	+			
4	+	+	+		+		
5	+	+	+			+	
6	+	+	+				+

Важливим показником оцінки якості отриманих дисперсних систем є стабільність. Згідно з сучасними вимогами гелі, що містять рослинні витяжки, не повинні змінювати своєї консистенції та розшаровуватися під час зберігання.

Під час здійснення фармакотехнологічних випробувань (опис, однорідність, рН) опрацьованого ЛЗ дотримувалися рекомендацій і методик,

наведених у ДФУ І вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування».

Для гелевих композицій визначали агрегативну стійкість на 3 серіях при зберіганні протягом певного часу. Вивчали такі показники, як зовнішній вигляд, колір, однорідність, запах, колоїдну стабільність, термостабільність, рН.

Зовнішній вигляд гелю визначали візуально, як і однорідність маси, а такі показники, як стабільність гелю під впливом перепадів температури, колоїдна стабільність, втрата в масі під час висушування - відповідно до методик, наведених у НД та в літературних джерелах.

Зовнішній вигляд і колір гелю визначають переглядом проби, поміщеної тонким, рівним шаром на предметне скло або аркуш білого паперу. Однорідність відсутність грудок і крупинок визначають на дотик легким розтиранням проби. Запах стоматологічного гелю визначають органолептичним методом. Величину рН водного витягу визначали згідно з методикою ДФУ.

Визначення колоїдної стабільності проводилося методом центрифугування. Колоїдну стабільність визначають візуально. Якщо не спостерігалось розшарування фази після центрифугування в пробірках гелю, стоматологічний гель вважається стабільним.

Визначення термостабільності: під час визначення 5-6 пробірок наповнюють 6-10 мл стоматологічного гелю і поміщають їх у термостат із температурою 40-45°C на 7 діб, потім ці зразки переносять на 7 діб у холодильник із температурою 10-12°C, після чого гель упродовж трьох діб витримують за кімнатної температури. Стабільність визначають візуально: якщо не спостерігалось розшарування фази, стоматологічний гель стабільний. Результати досліджень якісних показників розроблених гелів представлені в таблиці 3.2

Таблиця 3.2 Результати досліджень якісних показників розроблених гелів

Показники	Склад розроблених гелів					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Зовнішній вигляд	Світло-коричневий колір, запахом трави олії материнки м'якої, консистенції	Світло-коричневий колір, запахом трави олії материнки м'якої, консистенції	Світло-коричневий колір, запахом трави олії материнки м'якої, консистенції	Світло-коричневий колір, запахом трави олії материнки м'якої, консистенції	Світло-коричневий колір, запахом трави олії материнки м'якої, консистенції	Світло-коричневий колір, запахом трави олії материнки м'якої, консистенції
Однорідність	Однорідн.	Однорідн.	Однорідн.	Однорідн.	Однорідн.	Однорідн.
Величина рН	5,3	5,5	5,6	5,5	5,8	5,5
Стійкість до розшар.	стійкий	стійкий	стійкий	стійкий	не стійкий	не стійкий
Термостабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	не стабільний	не стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	не стабільний	не стабільний

Дослідження якостей різних складів стоматологічного гелю, виготовленого за зразками 1-6, виявило, що оптимальним з точки зору органолептичних характеристик є зразки № 1- № 4. Проте, враховуючи той факт, що оскільки ЛЗ до складу яких входить ПЕГ, можуть викликати непереносимість [78] , для подальших досліджень обрали зразок № 2

Відмічено, що зразки № 5, № 6 мають недостатні клейкі, обволікаючі властивості та органолептичні якості. Зразок № 6 має занадто рідку консистенцію, що ускладнює рівномірне нанесення гелю.

Для вивчення впливу концентрації ГЕЦ на технологічні характеристики були приготовлені 5 зразків кожної концентрації гелеутворювача в діапазоні від 1,0 до 3,0 % з кроком 0,5%). Приготовані гелі оцінювали за такими показниками: колоночна стійкість, однорідність, грудкування, висихання, намазуваність.

Під час вивчення технологічних характеристик дослідних гелів встановили, що гелі зберігають свою однорідну консистенцію протягом усього

періоду спостереження. У процесі оцінки колоночної стійкості при центрифугуванні поділу фаз не відбувався у жодному із зразків.

Встановлено, що протягом 12 тижнів гелі втрачали 99% води (дослідні гелі зберігалися у відкритих чашах Петрі), концентрація ГЕЦ у дослідних гелях не впливала на швидкість висушування. Діаметри плям, отриманих при визначенні намазуваності гелів, представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 Результати визначення намазуваності гелів (n= 3)

Концентрація ГЕЦ, %	Діаметр плями, мм
1,0	73 ±2
1,5	64 ± 2
2,0	62 ±2
2,5	61 ±2
3,0	61 ±2

Визначено, що намазуваність знижується при підвищенні концентрації ГЕЦ. При досягненні концентрації гелеутворювача 2,5% діаметри плям перестають зменшуватися, що свідчить про однакову намазуваність. На основі отриманих результатів у якості допоміжної речовини була обрано ГЕЦ у концентрації 2,5%.

Доцільним вважаємо ввести консервант Geogard Ultra в концентрації 1,0 . Консервант Geogard Ultra є еко консервантом рослинного походження, який отримав сертифікацію EcoCert і дозволений для застосування в органічній і натуральній косметичі та ЛЗ.

На підставі наведених вище досліджень був обґрунтований склад розробленого гелю. Кількісний склад фармацевтичної композиції у формі гелю з антимікробними властивостями ефірної олії материнки наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Склад стоматологічного геля з антимікробними властивостями

Назва діючих та допоміжних речовин	Вміст компонентів на 10 мл		Функція компоненту
	г	%	
Діючі речовини			
Ефірна олія материнки звичайної (Origanum Vulgare Oil)	0,15	1,5	АФІ, антимікробний компонент, консервант
Етанольний екстракт материнки звичайної (г)	0,3	3,0	АФІ, антимікробний компонент, консервант
Допоміжні речовини			
Гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ)	0,25	2,5	гелеутворювач
Гліцерин (мл)	0,6	6,0	пластифікатор, вологоутримувач
Geogard Ultra	0,1	1,0	консервант
Вода очищена (Aqua purificata) до	10,0		розчинник

ГЕЦ використовували як гелеутворювальний агент. Згідно з численними дослідженнями, найкращим варіантом гелевої основи є водний розчин ГЕЦ із додаванням гліцерину як пластифікатора, який має хороші структурні та механічні властивості, вивільнюючу здатність і хорошу сумісність із ліками як хімічного, так і рослинного походження.

Гель темно зеленого кольору з сильним ароматним запахом, рН водного витягу від 4,5, до 5,2. Вміст карвакролу не менше 0,5 % від маси гелю.

Фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 Фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу

Назва показника	Характеристика
Зовнішній вигляд	гель однорідної консистенції
Колір	Відповідає кольору сировини
Запах	Відповідає запаху сировини
Показник концентрації водневих іонів (рН) 10% розчину, од.	5,5
Термостабільність	стабільний
Колоїдна стабільність	стабільний
Структурна в'язкість η (мПа·с)	3100
МС (механічна стійкість)	1,05

Як видно з отриманих даних, зразок стабільний, значення МС близьке до оптимального ($МС = 1$), що свідчить про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелю та дозволяє припустити, що ступінь руйнування структурної сітки цих гелів у процесі механічних дій є мінімальним.

3.2 Технологічний процес та схема виробництва ЛЗ у формі гелю з антимікробними властивостями

Місцеве нанесення гелів на патологічні ділянки дає велику перевагу в більш швидкому вивільненні лікарського засобу безпосередньо до місця дії, незалежно від водорозчинності препарату, порівняно з кремами та мазями. Гелі зазвичай вважають найкращим способом лікування зубів будь-якого типу, що значною мірою пов'язано з пористим складом зубів. Більшість різновидів стоматологічного гелю мають хімічний склад, що дає змогу ефективно проникати в зуби, зміцнювати або вибілювати їх, або притупляти біль.

Виробничі приміщення та технологічне обладнання готується насамперед для приготування м'якої лікарської форми - гелю.

Технологічний процес отримання гелю полягає в підготовці вихідних речовин, приготування гелевої основи, введення лікарських речовин у гелеву основу, гомогенізації гелю, фасуванні в туби, маркуванні та пакуванні їх у вторинну тару. Технологічну та апаратурну схеми отримання гелю представлено на малюнку 3.2.

Для виготовлення стоматологічного гелю використовували стандартне обладнання, яке використовується у виробництві МЛФ, технологічний процес виробництва складається з наступних стадій: підготовка сировини, отримання гелю, стадія фасування й пакування готової продукції.

Технологія виготовлення ЛЗ має забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів. Технологічний процес виробництва фармацевтичної композиції у формі гелю складається з наступних стадій:

Стадія 1. Підготовка сировини

На стадії підготовки сировини кожен компонент окремо відважують на вагах (ГЕЦ, ефірна олія материнки звичайної (Origanum Vulgare Oil), етанольний екстракт материнки звичайної, Geogard Ultra (консервант) гліцерин). Далі наважки сировини передають на стадію 2.

Стадія 2. Отримання гелю

Операція 2.1. Приготування розчину ГЕЦ

Для отримання гелю в хімічну склянку місткістю 500 мл поміщали розрахований об'єм ГЕЦ і заливали холодною очищеною водою, перемішували і залишали для набухання 5- 20 хвилин. Потім розчин перемішували за увімкненої мішалки 50-100 об/хв до повного розчинення та отримання однорідної гелеподібної маси відповідно до технології. Приготований розчин ГЕЦ направляємо на операцію 2.3. Приготування гелю.

Операція 2.2. Розчинення компонентів

Попередньо відважені екстракт материнки звичайної та консервант Geogard Ultra висипають до необхідної кількості гліцерину, додають по краплях розраховану кількість ефірної олії материнки звичайної та

завантажують у ємність з мішалкою до повного розчинення всіх компонентів. Готовий розчин передають на операцію 2.3. Приготування гелю.

Операція 2.3. Приготування гелю.

Приготований розчин додавали до основи гелю з операції 2.1 при увімкненій мішалці 100 об/хв і перемішували до отримання гомогенної маси. Гель диспергували 2 години, після чого перевіряли на однорідність та ступінь подрібнення. Гель вивантажували і направляли на наступну стадію фасування після досягнення однорідності і розміру частинок менше 100 мкм.

Отриманий гель передають на стадію 3. Фасування й пакування готової продукції.

Стадія 3. Фасування й пакування готової продукції

Контроль туб заповнених на герметичність здійснюють наступним чином. Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером.

Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі $(60 \pm 3) ^\circ\text{C}$ протягом 8 год. На фільтрувальному папері не має бути патьоків із жодної з туб. Якщо патьоки спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігають патьоків з перших 10 туб або спостерігалися патьоки лише для однієї з 30 туб.

З метою раціоналізації виробничого процесу та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві складається технологічна схема, яка дозволяє наочно представити постадійне виробництво лікарського засобу. Тому для візуалізації технологічного процесу в промислових умовах розроблена технологічна схема виробництва модельного ЛЗ у формі гелю (рисунок 3.2).

Технологічна схема виробництва

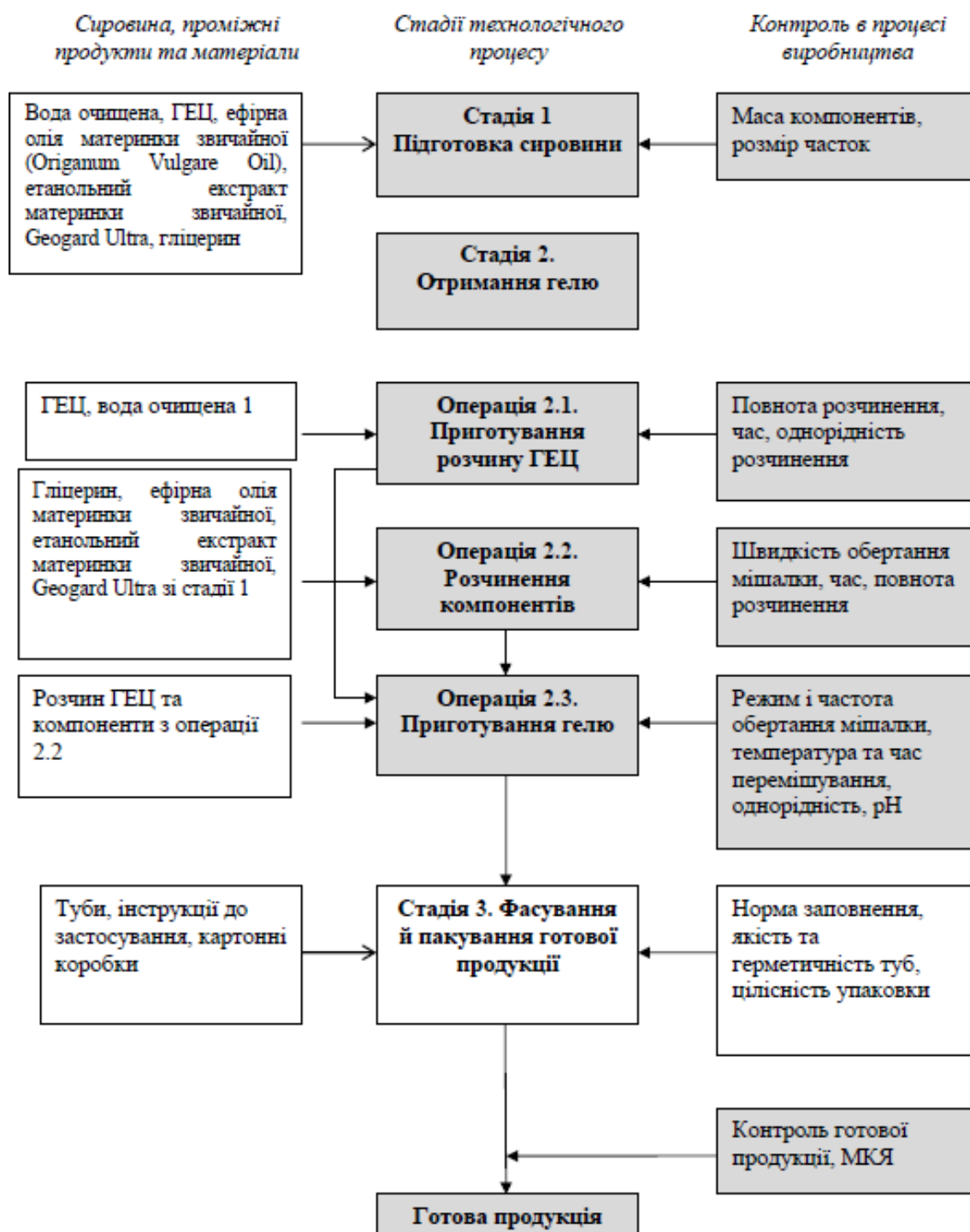


Рисунок 3.2 – Технологічна схема виробництва лікарського засобу у формі гелю

3.3 Підбір технологічного обладнання для виробництва антимікробного стоматологічного гелю

М'які лікарські форми мають специфічні реологічні властивості, з огляду на це особливу увагу слід приділяти веденню технологічного процесу, обладнанню, що використовується, та температурному режиму зберігання продукції, щоб уникнути небажаних наслідків, а саме: неоднорідність суміші через нерівномірний розподіл компонентів, утворення газових емульсій, дестабілізація дисперсних систем.

Гідрофільний гель готується на основі, яка складається з води очищеної, неводного розчинника (гліцерину) та гідрофільного гелеутворювача ГЕЦ (похідного целюлози).

Правильний вибір устаткування є одним із найважливіших питань організації сучасного промислового виробництва. Надійне та оптимально підібране обладнання багато в чому визначає якість продукту, його конкурентоспроможність, а також є гарантією успішного розвитку виробництва в цілому.

Підбір устаткування для виробництва гелів на гідрофільній основі потребує врахування кількох факторів, таких як тип і склад продукту, виробничі потужності, контроль якості, а також специфікації безпеки. Гелі на гідрофільній основі часто використовуються в косметичній, фармацевтичній та харчовій промисловості. Основні види устаткування, які можуть бути потрібні для такого виробництва

1. Мішалки та змішувальні установки

Гомогенізатори — необхідні для досягнення однорідної текстури гелю, щоб компоненти (вода, загусники, активні речовини) добре змішувалися між собою. Використовуються для інтенсивного перемішування і гомогенізації. Приклад: гомогенізатор високого тиску або ультразвуковий гомогенізатор.

Мішалки з обертальними лопатями — використовуються для першого етапу змішування, коли компоненти гелю починають взаємодіяти. Приклад: змішувачі з переміщуваними лопатями чи турбінні мішалки.

2. Установки для загущення та стабілізації

Для отримання бажаної в'язкості і консистенції гелю використовуються спеціальні **системи загущення** (наприклад, з використанням полімерів чи гідроколоїдів, таких як карбомер, гуарова камедь, ксантанова камедь тощо). Спеціалізовані **емульгатори** для стабілізації гелю та запобігання розшаруванню компонентів.

3. Реактори та мішалки для розчинення та гомогенізації

- *Вакуумні мішалки-реактори* — для запобігання контакту гелю з повітрям під час змішування, що дозволяє зберігати стабільність і уникати утворення бульбашок.

- *Мішалки з регульованою швидкістю обертів* — дозволяють точно контролювати швидкість змішування в залежності від виду компонента і бажаної текстури.

- **Системи дозування та подачі інгредієнтів**

Автоматизовані дозатори — для точного дозування компонентів (активних речовин, консервантів, ароматизаторів) в процесі виробництва.

Дозатори порошкових і рідких компонентів — для зручного і точного введення загусників, ароматизаторів, консервантів і інших інгредієнтів.

5. Теплові та охолоджувальні системи

У виробництві гелів на гідрофільній основі важливим аспектом є підтримка температурного режиму для стабільного розчинення загусників та інших компонентів.

Теплові контури або водяні ванни для нагрівання до оптимальної температури (зазвичай 60-80°C).

Системи охолодження — для підтримки необхідної температури гелю на кожному етапі виробництва і швидкого охолодження кінцевого продукту.

6. Фільтрація та стерилізація

Фільтраційні системи — для видалення домішок і часток з кінцевого продукту.

Системи стерилізації (наприклад, ультрафіолетова стерилізація чи термічна стерилізація) для забезпечення безпеки продукту, особливо у фармацевтичній або косметичній галузі.

7. Обладнання для фасування та упаковки

Автоматичні лінії для фасування — для розливу гелю в банки, тубики або інші форми упаковки.

Запаювачі та упаковочні машини — для забезпечення герметичності упаковки гелю.

Етикетувальні машини для нанесення етикеток на упаковку.

8. Контроль якості та тестування

- *Віскозиметри та реологічні аналізатори* — для контролю в'язкості гелів.
- *Тестери pH* — для моніторингу кислотності кінцевого продукту, що важливо для стабільності формули.

Мікробіологічні лабораторії — для перевірки на наявність шкідливих мікроорганізмів.

Крім того, для такого виду виробництва важливо вибрати постачальників з досвідом у виробництві фармацевтичної продукції. Відомі бренди, що постачають устаткування для таких процесів:

- GEA (Україна)
- IKA-Werke GmbH & Co. KG (Німеччина)
- Silverson Machines Ltd (Великобританія)
- SPX FLOW (Північна Кароліна, США)
- Bühler (Швейцарія)
- Ross Mixing Inc (Флорида, США)

Дані компанії пропонують широкий асортимент мішалок, гомогенізаторів, систем дозування та упаковки для виробництва гелів. Крім того, важливо враховувати вимоги до чистоти і сертифікації обладнання, особливо у фармацевтичному виробництві, де необхідні специфічні умови для

запобігання контамінації та для забезпечення відповідності нормативним стандартам.

Цей набір обладнання може змінюватися в залежності від масштабів виробництва, специфікації продукту та технологічних вимог.

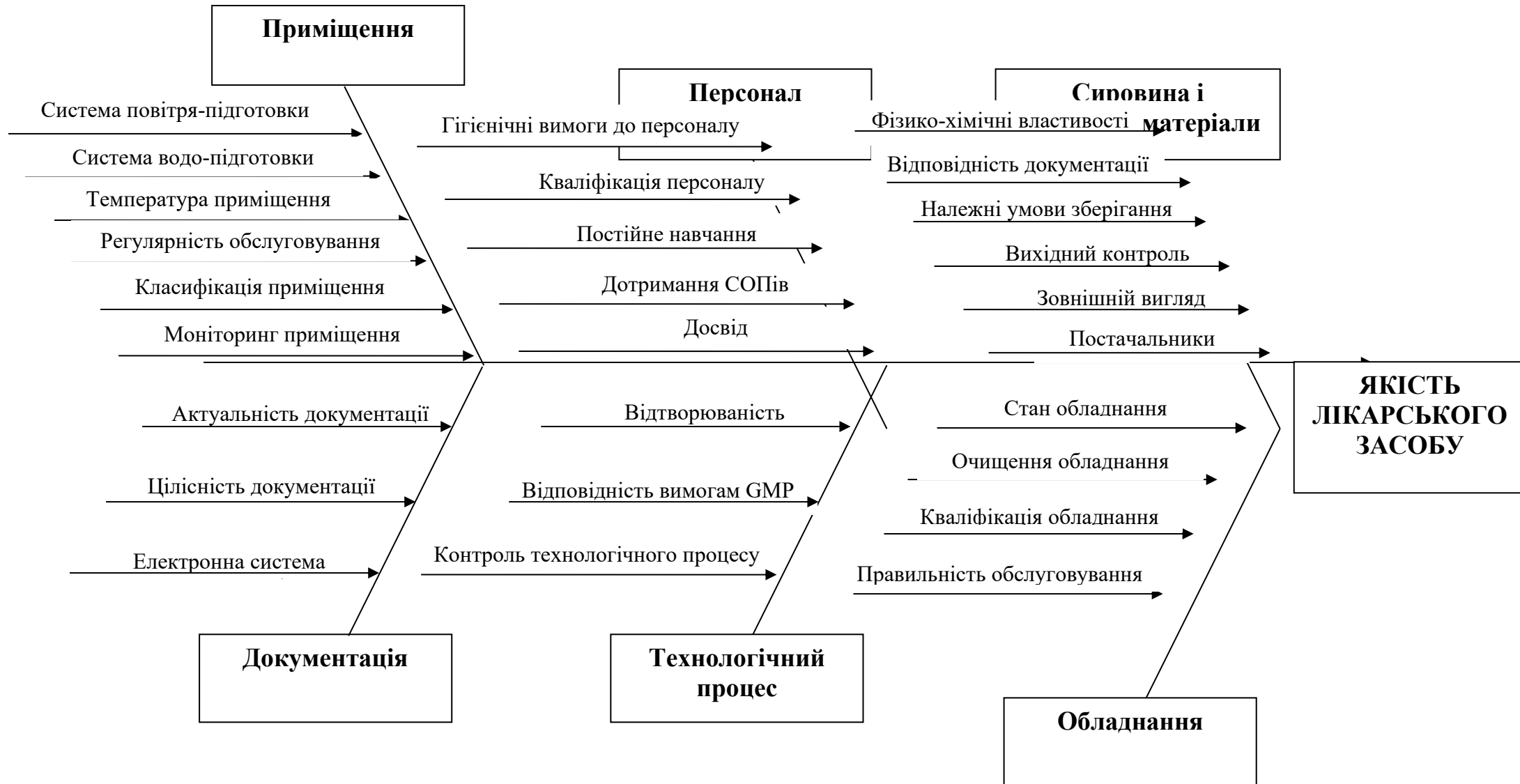
3.4 Аналіз ризиків для якості розробленого модельного лікарського засобу

Під час процесу виробництва лікарського засобу, на кожній стадії технологічного процесу існує ризик для якості продукції. Тому підприємства мають проводити регулярні огляди якості лікарських засобів для запобігання небажаних побічних ефектів та їх наслідків, які вони провокують. Одним із таких підходів є причинно-наслідкова діаграма Ішикави представлена на рисунку 3.3

Дана діаграма Ішикави, яка була розроблена для модельного лікарського засобу на основі ефірної олії материнки звичайної (*Origanum Vulgare Oil*), та етанольного екстракту материнки звичайної, з метою проведення оцінки ризиків під час процесу виробництва. Дана діаграма має ще одну назву, так званий «риб'ячий скелет». Запропонована схема ясно показує роботу над поліпшенням якості виробничих процесів. Вона, як і більшість інструментів якості, є інструментом візуалізації й організації знань, що систематичним чином полегшує розуміння наслідків певної проблеми.

Така діаграма дозволяє виявити ключові взаємозв'язки між різними факторами й більш точно зрозуміти досліджуваний процес. Вона демонструє причинно-наслідкові зв'язки між якістю продукції та будь-якою проблемою, що може виникнути під час процесу виробництва.

Рисунок 3.3 – II



Всі можливі причини поділяють на основні та другорядні. Згідно наведеної діаграми встановлено, що до основних причин, які мають великий вплив на якість процесу виробництва модельного лікарського належать:

1. Сировина та допоміжна матеріали. При виробництві лікарського засобу належної якості обов'язково вся сировина та допоміжна матеріали мають пройти вихідний контроль при постачанні, аби перевірити їх відповідність вимогам для забезпечення якості продукту. Використання сировини та матеріалів має здійснюватись відповідно до належної документації (протоколи виробництва та ін..). Необхідно завжди бути готовим до закупівлі сировини у іншого постачальника, якщо будуть виявлені проблеми із якістю сировини у першого постачальника. Сировина та допоміжні матеріали мають зберігатися за належних умов.

2. Персонал. Для виготовлення якісного лікарського засобу, необхідно залучити робітників, що мають необхідний досвід та задовільний рівень кваліфікації. Персонал повинен дотримуватися СОПів, а також дотримуватися своїх обов'язків, які мають бути чітко визначені для кожного робітника. Весь персонал повинен пройти обов'язкове навчання, прослухати інструктаж та знати принципи GMP, які стосуються його діяльності.

3. Обладнання. Обладнання необхідно розміщувати, проектувати та обслуговувати відповідно до необхідних вимог аби не допустити імовірності виникнення контамінації. Несправне обладнання повинно бути вчасно вилучене з виробничої дільниці та відповідно марковано. Матеріал обладнання, що контактує з сировиною, має бути інертним по відношенню до сировини та проміжної продукції. Регулярно треба проводити огляд стану обладнання та його оновлення, аби забезпечити актуальність технологічного процесу на виробництві.

4. Технологічний процес. Всі дії технологічного процесу повинні виконуватися відповідно до письмових методик та заноситися до протоколу. Повинен регулярно здійснюватись контроль технологічного процесу і, щоб він

відбувався в межах установлених параметрів. Технологічний процес на всіх стадіях має відповідати вимогам GMP.

5. Приміщення. Приміщення, в яких буде проходити технологічний процес виготовлення лікарського засобу, мають повністю відповідати вимогам належної виробничої практики аби звести до мінімуму імовірність контамінації. Усі приміщення, що пов'язані з виробничим процесом повинні відповідати встановленим санітарно-гігієнічним нормам. Системи повітря- та водо-підготовки повинні постійно переглядатися на відхилення від заданих параметрів.

6. Документація. Уся документація, що регулює процес виробництва, повинна бути ретельно розроблена, підготовлена та перевірена. Документацію слід регулярно піддавати перегляду та актуалізації через певні проміжки часу. Усі дії під час технологічного процесу повинні бути задокументовані. Уся документація повинна зберігатися у паперовому та електронному вигляді, і сформульована максимально зрозуміло аби уникнути різного трактування.

Висновки до розділу 3

1. Здійснили вибір гелеутворювачів та провели попередню оцінку отриманих зразків стоматологічного гелю на основі ефірної олії материнки звичайної.

2. Охарактеризували обраний склад АФІ та ДР лікарського засобу у формі гелю, обґрунтували % введення компонентів гелю. Встановили фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу.

3. Розробили технологічний процес та схему виробництва стоматологічного гелю з антимікробними властивостями.

4. Провели аналіз ризиків для якості розробленого модельного лікарського засобу.

5. Підібрали оптимальне технологічне обладнання та постачальників вітчизняного та зарубіжного походження для виробництва антимікробного стоматологічного гелю

ВИСНОВКИ

9. Провели літературний огляд, розглянули мікробіоциноз ротової порожнини, дослідили мікробіологію захворювань пародонта та стадії захворювання ясен. Встановили, що більшість природних мікроорганізмів ростуть на поверхні у вигляді біоплівки, яка є серйозною проблемою для здоров'я, оскільки вона сприяє розвитку різноманітних інфекцій та захворювань.

10. Розглянули класифікацію лікарських засобів для застосування в стоматології згідно класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System).

11. Провели маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології.

12. Обрали оптимальну концепцію дослідження, охарактеризували та підібрали активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини;

13. Обґрунтували зручну та ефективну лікарську форму для лікування захворювань ротової порожнини. Встановили фізико-хімічні та структурно-технологічні показники розробленого засобу.

14. Розробили блок-схему виробництва стоматологічного гелю з антимікробними властивостями, та описали стадії технологічного процесу, відмітили критичні точки, які необхідно контролювати в процесі виробництва.

15. Підібрали оптимальне технологічне обладнання та постачальників вітчизняного та зарубіжного походження для виробництва антимікробного стоматологічного гелю.

16. Провели аналіз ризиків для якості розробленого модельного лікарського засобу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

1. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010 Oct;192(19):5002-17. doi: 10.1128/JB.00542-10. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20656903; PMCID: PMC2944498. Avila, M. Ojcius, D.M. Yilmaz, O.
2. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol.* 2009 Aug;28(8):405-11. doi: 10.1089/dna.2009.0874. PMID: 19485767; PMCID: PMC2768665.
3. Van 't Hof W, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJ. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:40-51. doi: 10.1159/000358783. Epub 2014 May 23. PMID: 24862593.
4. Pathak JL, Yan Y, Zhang Q, Wang L, Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir Med.* 2021 Aug-Sep;185:106475. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106475. Epub 2021 May 20. PMID: 34049183.
5. Grant MM, Creese AJ, Barr G, Ling MR, Scott AE, Matthews JB, Griffiths HR, Cooper HJ, Chapple IL. Proteomic analysis of a noninvasive human model of acute inflammation and its resolution: the twenty-one day gingivitis model. *J Proteome Res.* 2010 Sep 3;9(9):4732-44. doi: 10.1021/pr100446f. PMID: 20662485; PMCID: PMC2950674.
6. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, Keijser BJ. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Jun 26;4:85. doi: 10.3389/fcimb.2014.00085. PMID: 25019064; PMCID: PMC4071637.
7. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol.* 2016;97:171-210. doi: 10.1016/bs.aambs.2016.08.002. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27926431.
8. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Oct;13 Suppl 4:3-10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x. PMID: 17716290.

9. Hajishengallis, G., Chavakis, T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 21, 426–440 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>

10. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ, Gonçalves RB. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013 Feb;48(1):30-6. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01498.x. Epub 2012 Jul 4. PMID: 22762355.

11. Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, Novak MJ. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic americans with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2008 Apr;79(4):637-46. doi: 10.1902/jop.2008.070455. PMID: 18380556.

12. Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Separating fact from fiction: use of high-level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c25. PMID: 22436432.

13. Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Jun;26(6):315-21. doi: 10.1016/j.tem.2015.03.001. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25892452.

14. Dietrich T, Webb I, Stenhouse L, Pattni A, Ready D, Wanyonyi KL, White S, Gallagher JE. Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease. *Br Dent J.* 2017 Mar 10;222(5):381-385. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.224. PMID: 28281612.

15. Boaden E, Lyons M, Singhrao SK, Dickinson H, Leathley M, Lightbody CE, McLoughlin A, Khan Z, Crean S, Smith C, Higham S, Watkins C. Oral flora in acute stroke patients: A prospective exploratory observational study. *Gerodontology.* 2017 Sep;34(3):343-356. doi: 10.1111/ger.12271. Epub 2017 May 22. PMID: 28543778.

16. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res.* 2013 Jun;92(6):485-91. doi: 10.1177/0022034513487559. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625375; PMCID: PMC3654760.

17. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333. PMID: 30746447; PMCID: PMC6357742.

18. Shoemark DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(3):725-38. doi: 10.3233/JAD-141170. PMID: 25125469.

19. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis.* 2007 Nov;13(6):508-12. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01410a.x. PMID: 17944664; PMCID: PMC2258093.

20. Manger D, Walshaw M, Fitzgerald R, Doughty J, Wanyonyi KL, White S, Gallagher JE. Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease. *Br Dent J.* 2017 Apr 7;222(7):527-533. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.315. PMID: 28387268

21. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med.* 2013 Jun;7(3):245-57. doi: 10.1586/ers.13.24. PMID: 23734647; PMCID: PMC4007100.

22. Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneaux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology.* 2020 Jun;160(2):171-182. doi: 10.1111/imm.13195. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32196653; PMCID: PMC7218407.

23. Ridley C, Thornton DJ. Mucins: the frontline defence of the lung. *Biochem Soc Trans.* 2018 Oct 19;46(5):1099-1106. doi: 10.1042/BST20170402. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30154090; PMCID: PMC6195635.

24. Muthu J, Muthanandam S, Mahendra J. Mouth the mirror of lungs: where does the connection lie? *Front Med.* 2016 Dec;10(4):405-409. doi: 10.1007/s11684-016-0476-5. Epub 2016 Dec 23. PMID: 27812917.

25. Zhang Z, Wen S, Liu J, Ouyang Y, Su Z, Chen D, Liang Z, Wang Y, Luo T, Jiang Q, Guo L. Advances in the relationship between periodontopathogens and respiratory diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2024 Mar;29(3):42. doi: 10.3892/mmr.2024.13166. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38240101; PMCID: PMC10828996.

26. Spiropoulou, Agathi, Nicholas Zareifopoulos, Aggeliki Bellou, Konstantinos Spiropoulos, and Lazaros Tsalikis. 2019. "Review of the Association Between Periodontitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Smokers". *Monaldi Archives for Chest Disease* 89 (1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1018>.

27. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol.* 2006 Sep;77(9):1465-82. doi: 10.1902/jop.2006.060010. PMID: 16945022.

28. Yoon HS, Wen W, Long J, Zheng W, Blot WJ, Cai Q. Association of oral health with lung cancer risk in a low-income population of African Americans and European Americans in the Southeastern United States. *Lung Cancer.* 2019 Jan;127:90-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.11.028. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30642558; PMCID: PMC6341989.

29. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / за ред. В. П. Широбокова. – 2-е вид. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 952 с.

30. Янковський Д. С. Інтергравальна роль симбіотичної мікрофлори в фізіології людини / Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Димент. – Київ : ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с

31. Jenkinson, Howard F. "Beyond the oral microbiome." *Environmental microbiology* 13.12 (2011): 3077-3087

32. Silva Jr, Manoelito Ferreira, et al. "Oral health condition and reasons for tooth extraction among an adult population (20-64 years old)." *Ciência & Saúde Coletiva* 22.8 (2017): 2693-2703.

33. Harvey, John D. "Periodontal microbiology." *Dental Clinics* 61.2 (2017): 253-269.
34. Jenkinson, Howard F., and Richard J. Lamont. "Oral microbial communities in sickness and in health." *Trends in microbiology* 13.12 (2005): 589-595.
35. Xu, Weizhe, et al. "Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis." *Advances in protein chemistry and structural biology* 120 (2020): 45-84.
36. Ginjupalli, Kishore, et al. "Antimicrobial activity and properties of irreversible hydrocolloid impression materials incorporated with silver nanoparticles." *The Journal of prosthetic dentistry* 115.6 (2016): 722-728.
37. Chen, Rongrong, et al. "Antibacterial activity, cytotoxicity and mechanical behavior of nano-enhanced denture base resin with different kinds of inorganic antibacterial agents." *Dental materials journal* 36.6 (2017): 693-699.
38. Fritoli, Aretuza, et al. "The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review." *Journal of Applied Oral Science* 23 (2015): 249-254.
39. Alviano, Wagner S., et al. "In vitro antioxidant potential of medicinal plant extracts and their activities against oral bacteria based on Brazilian folk medicine." *Archives of oral biology* 53.6 (2008): 545-552.
40. Bidault, Philippe, Fatiha Chandad, and Daniel Grenier. "Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology." *Journal of the Canadian Dental Association* 73.8 (2007).
41. Kuang, Xinyi, Vivian Chen, and Xin Xu. "Novel approaches to the control of oral microbial biofilms." *BioMed Research International* 2018.1 (2018): 6498932.
42. Flemming, Hans-Curt, and Jost Wingender. "The biofilm matrix." *Nature reviews microbiology* 8.9 (2010): 623-633.
43. Gunn, John S., Lauren O. Bakaletz, and Daniel J. Wozniak. "What's on the outside matters: the role of the extracellular polymeric substance of Gram-negative biofilms in evading host immunity and as a target for therapeutic intervention." *Journal of Biological Chemistry* 291.24 (2016): 12538-12546.

44. Otsuka, Ryoko, et al. "Application of chimeric glucanase comprising mutanase and dextranase for prevention of dental biofilm formation." *Microbiology and immunology* 59.1 (2015): 28-36.

45. Martí, Miguel, et al. "Extracellular proteases inhibit protein-dependent biofilm formation in *Staphylococcus aureus*." *Microbes and infection* 12.1 (2010): 55-64.

46. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics* (Basel). 2020 Feb 3;9(2):59. doi: 10.3390/antibiotics9020059. PMID: 32028684; PMCID: PMC7167820.

47. Vasudevan, 2014, J Microbiol Exp 1(3): 00014. DOI: 10.15406/jmen.2014.01.00014.

48. Shanmugasundaram S, Nayak N, Puzhankara L, Kedlaya MN, Rajagopal A, Karmakar S. Bacteriophages: the dawn of a new era in periodontal microbiology? *Crit Rev Microbiol*. 2024 Mar;50(2):212-223. doi: 10.1080/1040841X.2023.2182667. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36883683

49. Засоби для застосування в стоматології. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/b02/> (дата звернення: 10.09.2024).

50. Компендіум online. URL: <http://compendium.com.ua>.

51. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.com.ua/>.

52. Державна Фармакопея України: в 3 томах. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

53. Масленнікова, А. Г. Розробка складу та технології гелю протизапальної та антимікробної дії для застосування в стоматології / А. Г. Масленнікова, Л. І. Вишневська // Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. – Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. – С. 114-117.

54. Коритнюк РС, Загорій ГВ, Тарасенко ВО, Укадіке Ч. Технологія та фізико хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012;3:38-42.

55. Вонс Б В, Чубка М Б, Грошовий Т А, Стечишин І П. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого лікування опіків на національному та закордонних ринках. Фармацевтичний журнал. 2019;(4):4-11

56. Roik O M, Nikitina O O. Justification of the composition and technology of the gel for the treatment of wounds and burns with sage medicinal extract. techeng 2022;6(11):89-103. Available at: <https://vistnuk.knutd.edu.ua/wp-content/uploads/sites/2/2022/12/9-6-2022.pdf> [in Ukrainian].

57. . Роїк, О. М. Розробка складу та технології детоксикуючого гелю. Diss. –Х., 2012.–151 с, 2012.

58. Державна Фармакопея України: в 3 томах. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

59. Смойловська, Г. П., Малюгіна, О. О., & Хортецька, Т. В. (2021). Фармацевтична технологія: навч. посіб. для практ. занять провізорів-інтернів спец.«Загальна фармація». Ч 2.

60. Suchithra, A. B., Jeganath, S., & Jeevitha, E. (2019). Pharmaceutical gels and recent trends—A review. Research Journal of Pharmacy and Technology, 12(12), 6181-6186.

61. European Pharmacopoeia. 8 th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2014. – V.2. – 2569 p.

62. Devatkina ND. Antimicrobial properties of the new combined dental gel. Antimikrobiální vlastnosti nového kombinovaného dentálního gelu. Ceska Slov Farm. 2023;72(2):95-99.

63. Кавушевська Н. С., Тюпка Т. І., Маслій Ю. С. Дослідження антимікробної активності стоматологічних гелів на основі лізоциму //Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – №. 5-6. – С. 94-97.

64. Роїк О. М., Бабенко Н. О. Технологічні аспекти розробки рідких пластрів для лікування ран та опіків / Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Internet Conference «Integration of Education, Science and

Business in Modern Environment: Winter Debates», February 23–24, 2023, FOP Marenichenko V. V., Dnipro, Ukraine. – 2023. – С. 243–244.

65. Нікітіна О. О., Роїк, О. М., Орлов, Д. Ю., & Царьова, О. М. (2024). Вивчення антимікробних властивостей рідкого пластиру, що містить ефірну олію материнки (*Origanum vulgare* L.). Фармацевтичний журнал, (2), 58-72. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.24.05>

66. Ходаківська В., Луцак І., Сеньків Н. Порівняльний аналіз кількісного вмісту тимолу та карвакролу у лікарських рослинах родини Lamiaceae L. //Фітотерапія. Часопис. – 2022. – No 2. – С. 78–84.

67. Nabavi S.F., Di Lorenzo A., Izadi M., Sobarzo-Sánchez E., Daglia M., Nabavi S.M. Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries // Nutrients – 2015. - Vol. 7(9). – P. 7729-7748.

68. Halim A.F., Mashaly M.M., Zaghloul A.M., Abdel-Fattah H., De Potter H.L. Chemical constituents of the essential oils of *Origanum syriacum* and *Stachys aegyptiaca* // Intern J Pharma. – 1991. - Vol. 29. – P. 1–5.

69. Shafaghat A. Antibacterial activity and GC/MS analysis of the essential oils from flower, leaf and stem of *Origanum vulgare* ssp. *viride* growing wild in north-west Iran // Nat Prod Commun. – 2011. - Vol. 6. – P.1351–1352.

70. Lukas B., Schmiderer C., Novak J. Essential oil diversity of European *Origanum vulgare* L. (Lamiaceae). // Phytochemistry. – 2015. - Vol. 119. – P. 32–40.

71. González-Fuentes F., López-Gil M.Á., Mendoza S., Escarpa A. Electrochemical screening of biomarkers in chemotype Mexican oregano oils on single-walled carbon nanotubes screen-printed electrodes // Electroanalysis. – 2011. - Vol. 23. - P. 2212–2216.

72. "Промислові полімери" та "Основи технології виробництва полімерних матеріалів" : навчальний посібник до дисципліни та практикумів для студентів хімічного факультету / упорядн. І. О. Савченко, В. Г. Сиромятніков. – К. : Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2012. – 112 с.

73. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. — London-Chicago, 2006; Kovacs B., Merenyi G. Evaluation of tack behavior of coating solutions // Drug. Dev. Ind. Pharm. — 1990. — № 16 (15)

74. Kelmann, R. G., Colombo, M., Nunes, R. J., Simões, C. M. O., Koester, L. S. (2018). Nanoemulsion-Loaded Hydrogels for Topical Administration of Pentyl Gallate. AAPS PharmSciTech., 19 (6), 2672–2678. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1099-8>.

75. Tadros, T. F. (2011). Rheology of dispersions: principles and applications. John Wiley & Sons, 345.

76. Mallagray-Montero MC, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R, Castro-Janeiro M, Madrigal-Martínez-Pereda C. Medication related to pigmentation of oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(3):e230-e237. Published 2022 May 1. doi:10.4317/medoral.25110

77. Качан, Р., Толкачова, А., Курій, І. (2024). Технологія створення полімерних матеріалів у формі гелю з фунгіцидними властивостями. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 337(3(2), 91-94. <https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-337-3-12>

78. Hypersensitivity to polyethylene glycol (PEG) / M. Czarnobilska [et al.]. — Folia medica Cracoviensia. —2021. — Vol. 61, N 4. — P. 55–69.

ДОДАТКИ

АНАЛІЗ РИНКУ ПРОТИМІКРОБНИХ ТА АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ В СТОМАТОЛОГІЇ

Роїк О.М., Буцин В. В.

Київський національний університет технологій та дизайну

roik.om@knuutd.com.ua

Проблема захворювань слизової оболонки ротової порожнини та пародонту в останні роки набуває все більшої актуальності. Незважаючи на заходи, які проводяться з метою боротьби із захворюваннями тканин пародонту, наразі не існує раціональних методів, які здатні впливати на механізм розвитку даного патологічного процесу. Крім того, особливу роль у розвитку запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини відіграють різні види мікроорганізмів, які сприяють подальшій деструкції пародонту. Тому, існує необхідність у пошуку нових підходів до створення та впровадження нових лікарських засобів для місцевого лікування слизової оболонки ротової порожнини та пародонту [1].

З метою вивчення сфани забезпечення фармацевтичного ринку України було проаналізовано асортимент протимікробних та антисептичних препаратів для місцевого застосування в стоматології, які представлені на вітчизняному ринку у вересні 2024 року, з використанням Державного реєстру готових ЛЗ, довідника Компендіум [2, 3, 4].

Структура асортименту сформована підгрупами А01А А «Засоби для профілактики карієсу», А01А В «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології», А01А D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології».

Асортимент препаратів досліджуваної групи А 01А “Засоби для профілактики карієсу» на фармацевтичному ринку України представлений 89 позиціями, серед яких препарати підгрупи А01А А «Засоби для профілактики карієсу» не представлені на вітчизняному ринку, ЛЗ підгрупи А01А В «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології» складаються з 20 препаратів (22,5 %), а ЛЗ групи А01А D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології» становлять 69 ЛЗ (77,5 %) (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл кількості ЛЗ у підгрупі А 01А “Засоби для профілактики карієсу»

Класифікаційна категорія		Кількість ЛЗ	Частка у групі,%
1	2	3	4
А 01А А “Засоби для профілактики карієсу»		0	0
А01А В «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології»		20	22,5

A01A D «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології»	69	77,5
A 01A «Засоби для профілактики карієсу» разом	89	100,0

Подальшим етапом досліджень було вивчення сегментів ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни-виробника. Засоби для профілактики карієсу представлені фірмами-виробниками з 10 країн світу. Встановлено, що відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України, із 89 зареєстрованих препаратів, що належать до загальної кількості вибірки, 32 (36 %) ЛЗ виробляють іноземні компанії.

Головними країнами, що експортують на український фармацевтичний ринок ЛЗ для профілактики карієсу, є Індія – 11,2 %, Польща 6,7 %, Туреччина 5,6 %, Іспанія 3,3 %, Італія 2,2 %, Німеччина 2,2 %, Вірменія 2,2 %, Боснія (рис. 1.4).

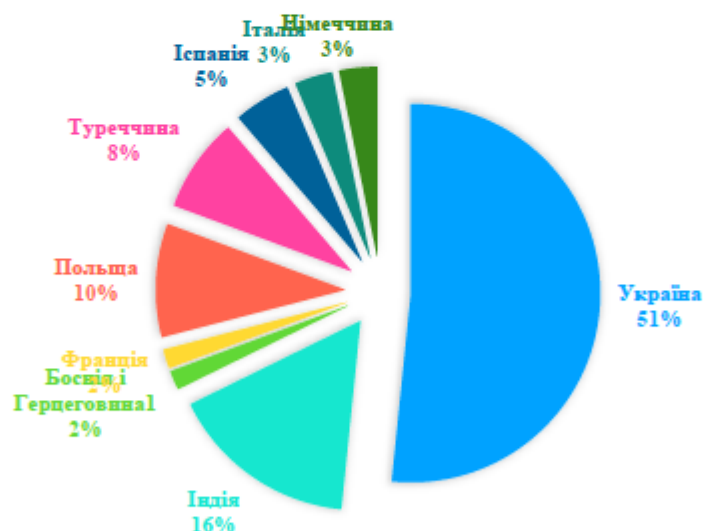


Рис. 1.4 Країни-виробники лікарських засобів для профілактики карієсу, які представлені на українському фармацевтичному ринку

Головним вітчизняним виробником асортименту лікарських засобів для профілактики карієсу є ООО «Тернофарм», частка продукції якого найбільша і складає 12,2 % серед 16 українських фармацевтичних компаній (рис. 1.5).

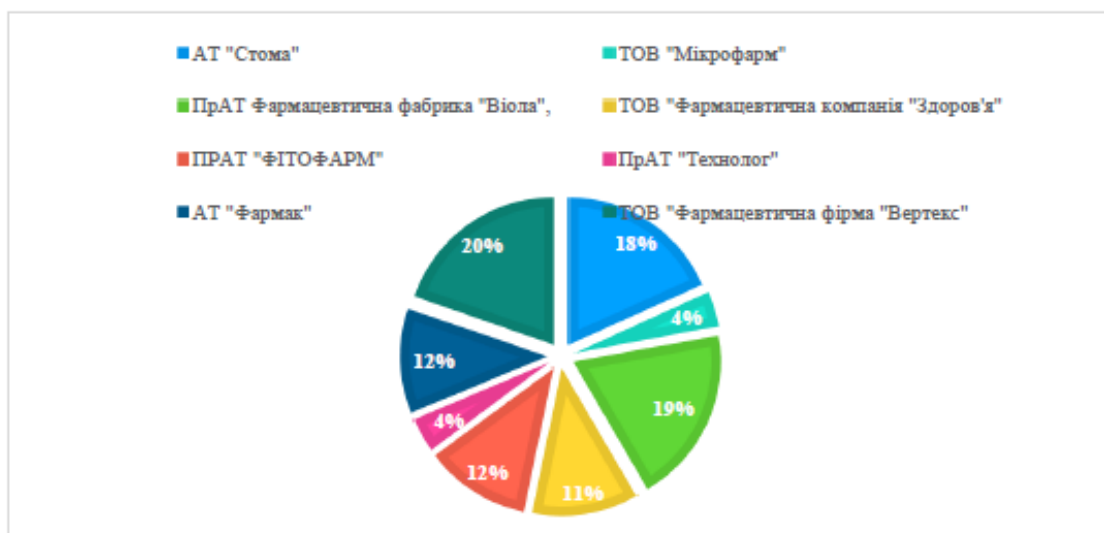


Рис.1.5 Частки українських виробників лікарських засобів для профілактики карієсу

За лікарськими формами лікарські засоби для профілактики карієсу мають наступну структуру (кількість лз, %) (рис.1.6):

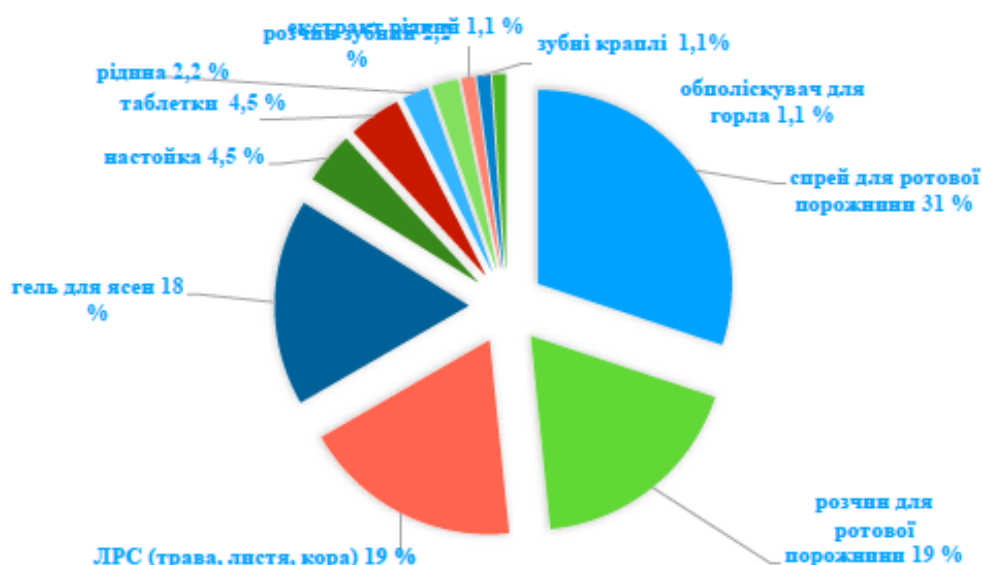


Рис. 1.7 Розподіл асортименту ЛЗ засобів за формами випуску

Найбільшу кількість ЛФ зареєстрованих у Державному реєстрі ЛЗ становлять засоби для місцевого застосування у формі спрею для ротової порожнини (31 %), розчини та лікарська рослинна сировина ЛРС (трава, листя, кора) займають по 19 % від усього сегменту ЛЗ данної категорії. ЛЗ у формі гелю (на ринку представлений гель для ротової порожнини, гель для ясен, гель зубний) становлять

18 %. Незначні частки припадають на настойки та таблетки (по 4,5 %), найменші відсотки — у рідини та зубного розчину (по 2,2 %), екстракт рідкий, зубні краплі та ополіскувач для горла займають по 1,1 %. Найбільша асортиментна група ЛЗ представлена у формі рідких ЛЗ та препаратів що знаходяться під тиском (спрей).

З огляду на представлені асортиментні групи ЛЗ для профілактики карієсу на вітчизняному ринку найбільш привабливими та оптимальними є ЛЗ для місцевого застосування у формі спрею та гелю.

Незважаючи на значні досягнення у розвитку медикаментозного лікування у стоматології, результати терапевтичного лікування патологічних процесів у ротовій порожнині не завжди є позитивними. Наразі, засоби для місцевого лікування залишаються найбільш доступними і ефективними у лікуванні локальних запальних, інфекційних процесів ротової порожнини. В порівнянні із загальною схемою лікування, локальна дія протимікробних препаратів більш доречна завдяки тривалій медикаментозній дії та більшій концентрації в місці впливу із відповідним зниженням побічних дій, створенням довготривалого депо для стабільного вивільнення АФІ.

Виражена капілярна система слизової оболонки ротової порожнини сприяє високій фармацевтичній активності та високій біодоступності ЛЗ, та допомагає уникнути шкідливого впливу ЛЗ на внутрішні органи. Враховуючи певні анатомічні особливості ротової порожнини, пов'язані з складним рельєфом слизової оболонки та постійною зволоженістю, а також поширення мультирезистентних до протимікробних засобів штамів мікроорганізмів і ослабленням імунітету є застосування м'яких лікарських форм (МЛФ). У ДФУ 2.4 наведено загальну статтю на ЛФ «М'які препарати для на шкірного застосування» (*Præparationes molles ad usum dermicum*) відповідно до якої м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі на шкірні, тощо [5]. До МЛФ, які активно застосовуються у стоматології можна віднести мазі, емульсії, гелі. Проте, для успішного лікування запальних процесів ротової порожнини враховують не тільки фармакологічні властивості АФІ, але і властивості допоміжних речовин, зокрема основи для приготування МЛФ. ЛЗ на гідрофобній основі (мазі) мають ефект оклюзії, не змішуються з ексудатом та важко змиваються, емульсії здатні до швидкого вимивання АФІ у нижні відділи ШКТ через підвищену вологість у ротовій порожнині. Тому, актуальним та доцільним є розробка ЛЗ на гідрофільній основі у вигляді гелю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Масленнікова, А. Г. Розробка складу та технології гелю протизапальної та антимікробної дії для застосування в стоматології / А. Г. Масленнікова, Л. І. Вишневська // Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. – Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. – С. 114-117.

2. Засоби для застосування в стоматології. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/b02/> (дата звернення: 10.09.2024).
3. Компендіум online. URL: <http://compendium.com.ua>.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.com.ua/>.
5. Державна Фармакопея України: в 3 томах. 2-е вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.