

На правах рукописи

**Голованенко Анна Леонидовна**

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ  
РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ  
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА**

14.04.01 – технология получения лекарств

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора фармацевтических наук

Пермь - 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор фармацевтических наук, доцент

**Алексеева Ирина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Панкрушева Татьяна Александровна** - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармацевтической технологии

**Алексеев Константин Викторович** - доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм

**Жилякова Елена Теодоровна** - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») Министерства образования и науки Российской Федерации, Институт фармации, химии и биологии, заведующий кафедрой фармацевтической технологии

**Ведущая организация:**

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск

Защита диссертации состоится « 26 » марта 2019 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, тел. (342) 233-55-01).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук

**Замараева Татьяна Михайловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Несмотря на большие успехи в профилактике и лечении кариеса зубов, эта патология представляет серьезную проблему для здравоохранения в большинстве стран мира, особенно в связи с неуклонным ростом стоимости восстановительного лечения и новыми доказательствами взаимосвязей осложнения кариеса и ряда соматических заболеваний (Леус П. А., 2008 г; Положенцева А. И., 2012 г).

В настоящее время распространенность кариеса среди взрослого населения достигает 99 % – в возрасте 35 – 44 года и 100 % у лиц старше 65 лет (Юдина Н. А., 2004 г; Кузьмина Э. М., 2009 г; Хамадеева А. М., 2012 г). В детском возрасте кариес занимает первое место среди хронических заболеваний и встречается в 5 – 8 раз чаще, чем бронхиальная астма. В России у детей в возрасте шести лет пораженность кариесом составляет 13 %, а к 12 годам вырастает до 73 %. Глубокий кариес диагностируется у взрослого населения в 43 % случаев. Среди детей при первичном осмотре глубокие кариозные полости обнаруживаются в 50 % (Курякина Н. В., 2001; Леонтьев В. К., 2003 г; Курбанов О. З., 2006 г). 25 % случаев составляет кариес с поражением глубоких слоев дентина, осложняющийся пульпитом и периодонтитом (Михальченко В. Ф., 2006 г). По оценкам некоторых авторов после лечения кариеса дентина зубов с применением различных материалов в 32 % случаев наблюдается вторичный кариес (Окушко В. Р., 2009 г; Петрикас А. Ж., 2014 г).

Отсутствие лечения кариеса приводит к прогрессирующему нарушению минерального состава зубов, что часто сопровождается сильными болями, а лечение и замена разрушенных зубов осложняется высокой стоимостью оперативно-восстановительного лечения (Кузьмина Э. М., 2001 г; Атежанов Д. О., 2016 г). Поэтому одно из ведущих мест в терапевтической стоматологии занимает реминерализующая терапия как приоритетная стоматологическая процедура, которая является экономически более эффективной и в связи с перегруженностью бюджетных стоматологических учреждений и высокой стоимостью приемов в частных клиниках позволяет перевести профилактическое лечение в амбулаторные условия на индивидуальном уровне, что согласуется с аспектами современной социально-экономической жизни (Dugmore C.R., 2004 г; Леус П. А., 2009 г; Мартынов А. А., 2012 г).

В целях реминерализации твердых тканей зуба наиболее часто используют растворы, пасты, лаки. Однако одновременное присутствие в них основных минерализирующих ионов кальция и фосфата приводит к их химическому взаимодействию и снижению эффективности, что влечет за собой необходимость последовательного применения нескольких препаратов и к увеличению стоимости лечения (Яковлева В. И., 1994 г; Фатталь Р. К., 2014 г).

Несмотря на наличие широкого выбора лекарственных препаратов (ЛП) при лечении кариеса с использованием традиционных методов, эффективность его лечения составляет 62,5 – 75,4 %. В процессе лечения часто проявляются различные осложнения (Зорян Е. В., 2004 г; Шумский А. В., 2004 г; Бирагова А. К., 2011 г; Хрустюк В. С., 2013 г;).

К принципиально новым технологиям относятся аппликационные лекарственные формы (ЛФ) на основе полимеров, содержащие основные минерализующие компоненты: кальций, фосфат и фторид ионы. Это дает возможность объединить эффект в одной аппликации и позволяет индивидуализировать лечение и профилактику начального кариеса эмали, а также реминерализацию дентина на первом этапе лечения глубокого кариеса. ЛП реминерализующего действия на основе полимеров просты, удобны, безопасны и доступны для применения, что позволяет охватить большую часть населения и снизить общий уровень распространенности кариеса (Мельникова Т. Н., 1996 г; Ананьев В. Н., 2004 г; Федоров Ю. А., 2008 г; Арутюнов С. Д., 2008 г; Манукян, А. А., 2016 г; Новотоцких А. А., 2016 г).

Таким образом, разработка отечественных лечебных и лечебно-профилактических ЛП полифакторного действия для лечения кариеса является на сегодняшний день одним из перспективных направлений стоматологии и в частности реминерализующей терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Анализ и изучение научно-технической и патентной информации по теме исследования показали, что существенный вклад в исследования по разработке ЛП для профилактики и лечения кариеса эмали внесли следующие отечественные ученые: Пиминов А.Ф. (1990 г) предложил состав и технологию дисков «Фторглифоскаль» для лечения и профилактики начального кариеса и некариозных поражений, Олешко Л.Н. в соавторстве с Симановской Е.Ю. (1991 г) — ЛП для очаговой деминерализации эмали зубов; Мельникова Т.Н. (1996 г) — состав и технологию пленок реминерализующего действия с кальция глюконатом; Ананьев В.Н. и Новиков Ю.Т. (2004 г) — пленки на основе желатина с кальция глицерофосфатом, кальция глюконатом, кальцемином, натрия фторидом; Меркулова Е.В. (2006 г) — реминерализующий гель с натрия фторидом на гидрофильных основах; Каминская Л.А. и Иощенко Е.С. (2010 г) — гель для реминерализации эмали; Швецова Ю.В. (2014 г) — "Фломастер для гигиены полости рта" для повышения качества ухода за зубами (патент на полезную модель № 142308 от 27.01.2014 г).

По рецептуре и под контролем компании World Dental Systems (Швейцария-Россия) предприятием ООО "Еврокосмед – Ступино" производится реминерализующий гель R.O.C.S. MEDICAL MINERALS с кальция глицерофосфатом. Фармацевтическим научно-производственным предприятием ООО «Салута-М» (Россия) производится выпуск десневой рассасывающейся лечебно-профилактической пластины «ЦМ – 2», содержащей в своем составе кальция глицерофосфат и фитоэкстракты. Предприятием «Норд-ост» (Россия) выпускаются стоматологические полимерные самоклеящиеся пленки «Диплен Ф» с натрия фторидом (Патент РФ № 2245710). В ООО ЛДФ «Медик», (Россия, г. Екатеринбург) разработан спрей «Фторовит», являющийся источником фтора и стимулирующий выработку слюны.

В исследования по разработке ЛП для лечения глубокого кариеса (кариеса дентина) внесли вклад следующие ученые: Самойлов Ю.А. (1986 г) предложил лечебную пасту, содержащую 0,25 % этония в сочетании с 25 % раствором ДМСО и аэросилом в качестве наполнителя; Леонтьев В.К. и Павлова Г.А. (1991 г) — гель на основе агар-агара, содержащий кальция хлорид, двузамещенный фосфат калия и натрия фторид; Яковлева В.И. (1995 г) — пасту с канифолью, не вулканизированным каучуком, цинка оксидом, кальция гидроксидом, кальция глицерофосфатом и хлороформом; Солнцев А.С., Большаков И.Н., Кудреватых О.В. (2002 г) — 2% гель с аскорбатом хитозана и окисью цинка в соотношении 1:2; Кокарева А. А. — прополисовую пасту, содержащую 4% спиртовую настойку прополиса и порошок окиси цинка в соотношении 1:3; Кривонос Н. К. (2014 г) — лечебную композицию, содержащую экстракт лечебной грязи «Эсобел», фурадонин и окись цинка.

Несмотря на достаточно широкие исследования в области создания ЛП для профилактики и лечения кариеса, отсутствуют обобщенные данные об основных подходах при разработке реминерализующих ЛП. Многие из существующих ЛП являются преимущественно монопрепаратами, эффективность которых недостаточна для полноценной реминерализующей терапии. На сегодняшний день не проводилось комплексных (технологических, химических, физико-химических, биофармацевтических и фармакологических) исследований по созданию ЛП, одновременно содержащих комплекс минералов (кальций, фосфат и фторид), обеспечивающих высокий реминерализующий потенциал и содержащих высокие концентрации химически несовместимых лекарственных средств (ЛС), легко высвобождающихся и взаимодействующих с твердыми тканями зуба.

### **Цель и задачи исследования**

Целью настоящего исследования являлось обоснование теоретических положений и реализация научно обоснованных подходов к разработке составов, технологии и стандартизации высокоэффективных и стабильных при хранении ЛП для профилактики и лечения кариеса.

Для достижения поставленной цели требовалось решение следующих задач:

- обобщить и систематизировать научно-техническую и патентную информацию в области создания ЛП для профилактики и лечения кариеса и предложить основной методологический подход к их созданию;
- теоретически обосновать и экспериментально подтвердить выбор ЛС, их сочетаний друг с другом и вспомогательными веществами (ВВ), обеспечивающих качество и эффективность разрабатываемых ЛП;
- провести биофармацевтические исследования; установить основные кинетические закономерности высвобождения активных компонентов из ЛП;
- разработать рациональную технологию предлагаемых ЛП с обоснованием оптимальных технологических схем изготовления и производства, обеспечивающих их технологические и потребительские характеристики;
- определить показатели качества разработанных ЛП в соответствии с требованиями действующих нормативных документов;
- изучить стабильность ЛП при хранении методом долгосрочных испытаний с учетом влияния вида упаковки и условий хранения;
- изучить степень токсичности разработанных ЛП и провести доклинические исследования их специфической фармакологической активности;
- разработать необходимую нормативную документацию для предложенных ЛП.

### **Научная новизна**

Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена необходимость создания и внедрения в отечественное производство и практическую стоматологию новых и эффективных ЛП для проведения реминерализующей терапии. Обобщены и сформулированы основные медико-фармацевтические требования к разработке современных ЛП реминерализующего действия и методологический подход к созданию, позволяющий реализовать их использование как в условиях промышленного производства, так и аптечного изготовления.

В результате комплекса научно-экспериментальных исследований разработаны составы, технология, определены показатели качества, предложены методы анализа, валидированы методики определения активных компонентов, проведена стандартизация новых ЛП, обладающих оптимальной степенью высвобождения активных компонентов и обеспечивающих реминерализацию твердых тканей зуба.

Впервые на основании проведенных технологических исследований и оценки зависимости физико-химических свойств несовместимых ЛС и вспомогательных компонентов доказана возможность создания стабильных в процессе хранения ЛП для профилактики и лечения кариеса. Установлено, что благодаря структурированному водному пространству в ЛП на основе полимеров обеспечивается одновременное присутствие и защитный эффект относительно взаимодействия ионов кальция, фосфата и фторида, что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решетку эмали и ткани дентина. Моделирование осуществлено по кальциево-фосфорному коэффициенту (1:4) в здоровой слюне у ЛП для лечения кариеса эмали и по кальциево-фосфорному коэффициенту (2:1) у ЛП для лечения кариеса дентина.

По результатам проведения различных видов доклинических исследований специфической фармакологической активности доказан стойкий реминерализующий эффект, противовоспалительная, антимикробная и противогрибковая активность разработанных ЛП.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения ЛП для профилактики и лечения кариеса, что является актуальным в условиях значительной распространенности данного заболевания и может найти широкое применение в стоматологии.

Приоритет проведенных исследований защищен патентом РФ «Средство для лечения кариеса дентина» № 2560680. Подана и зарегистрирована заявка № 2017114825 «Средство для профилактики и лечения кариеса эмали зуба» на получение патента в РФ на изобретение.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и разработке научно-методологического подхода к созданию ЛП для профилактики и лечения кариеса с учетом знаний о химическом составе, фаз реминерализации и основных требований к реминерализующим средствам. При выборе минерализующих ЛС учтены их полезные и побочные эффекты, сочетаемость со вспомогательными веществами и стоимость.

Практическая значимость работы заключается в создании реминерализующих ЛП, в которых решена основная проблема реализации сочетанной минерализующей профилактики — нестабильность растворов с ионами кальция, фосфатов и фторида.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены:

- состав, технология и нормы качества геля для лечения кариеса эмали. Результаты исследований включены в: «Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 30.05.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России); проект ФС «Гель для лечения кариеса эмали». Проведены опытно-промышленные наработки ЛП на базе предприятия ОАО «Пермфармация» (акт апробации от 16.04.2017);

- состав, технология и нормы качества пленок лекарственных для лечения кариеса эмали: «Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 02.06.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России);

- состав, технология и нормы качества спрея реминерализующего действия. Результаты исследований включены в проект ФС «Спрей реминерализующего действия». Проведены опытно-промышленные наработки ЛП на базе АО «Медисорб» (акт апробации от 18.10.2017);

- состав, технология и нормы качества ополаскивателя. Результаты исследований включены в ТУ на ополаскиватель реминерализующего действия. Проведены опытно-промышленные наработки ополаскивателя на базе ООО «Лес» г. Пермь (акт апробации от 16.07.2018);

- состав, технология и нормы качества геля для лечения кариеса дентина. Результаты исследований включены в: «Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 26.05.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России); проект ФС «Гель для лечения кариеса дентина». Проведены опытно – промышленные наработки ЛП на базе предприятия ОАО «Пермфармация» (акт апробации от 16.04.2017);

- состав, технология и нормы качества пленок лекарственных для лечения кариеса дентина: «Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 06.06.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России);

- результаты работы внедрены в практическую деятельность Стоматологической больницы клинического многофункционального медицинского центра ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (акт внедрения от 19.06.2017);

- методики исследования реминерализующей активности ЛФ для лечения начального кариеса эмали гистологическим и морфометрическим методами, апробированные в условиях

патологоанатомической лаборатории ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (акт апробации от 08.02.2018);

Кроме того, фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии факультета дополнительного профессионального образования и факультета заочного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 02.12.2013, акт внедрения от 08.12.2014, акт внедрения от 05.12.2015, акт внедрения от 09.12.2016, акт внедрения от 03.10.2016), кафедр фармацевтической технологии и общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 24.05.2017), кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 20.12.2017).

Разработаны информационные материалы для специалистов медицинских и фармацевтических организаций по использованию лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса (утверждены ЦМС ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 26.06.2018, протокол № 7).

Теоретическая и практическая значимость свидетельствуют о целесообразности разработки и расширения ассортимента ЛП для реминерализующей терапии.

#### **Методология и методы исследования**

Методологический подход базируется на выполнении комплекса теоретических, технологических, химических, физико-химических, биофармацевтических и фармакологических исследований, обеспечивающих разработку качественных, эффективных и безопасных ЛП в виде гелей, пленок лекарственных (ПЛ), спрея, а также в виде лечебно-профилактического средства-ополаскивателя. Разработанный методологический подход, представленный в виде обобщенной схемы разработки ЛП для профилактики и лечения кариеса также отражает дизайн исследования, структуру и последовательность выполнения всех этапов диссертационной работы.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

– результаты теоретических исследований по обоснованию оптимальных составов ЛП для профилактики и лечения кариеса (далее – ЛП) с учетом требований реминерализующей терапии и несовместимости основных действующих компонентов;

– обоснование научно-методологического подхода к созданию реминерализующих ЛП;

– результаты биофармацевтических исследований кинетики высвобождения активных компонентов из ЛП, являющиеся основой для рационального выбора состава и конструкции в процессе их разработки;

– результаты исследований по разработке технологии ЛП с учетом структурно-химических свойств полимеров, вводимых ЛС и ВВ;

– результаты стандартизации ЛП по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов, включая валидацию методик, модифицированных с учетом специфики ЛФ, технологическим, физико-химическим и микробиологическим параметрам;

– результаты по экспериментально установленным срокам годности и видам упаковки ЛП;

– результаты исследования острой токсичности и различных видов специфической фармакологической активности ЛП: антимикробной, противовоспалительной и реминерализующей;

– итоги внедрения результатов исследований по разработке составов и технологии получения ЛП в фармацевтическую и медицинскую практику.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных подтверждена проведением экспериментальных исследований с помощью современных информативных методов со статистической обработкой полученных результатов, а также их сопоставлением с литературными данными.

Заключения и научные положения, представленные в диссертации, достоверны и обоснованно вытекают из полученных автором диссертации результатов.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах: межвузовской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы» (г. Пермь, 2003 г); III международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (г. Санкт-Петербург, 2003 г); научно-практической конференции «Рациональное использование лекарств» (г. Пермь, 2004 г); научно-практической конференции «Фармацевтической службе Республики Бурятия – 80 лет» (г. Улан-Удэ, 2004 г); XI международной научно-практической конференции «Фармация и здоровье» (г. Пермь, 2005 г); всероссийском конгрессе «Стоматология XXI века. Клиническая пародонтология» (г. Пермь, 2005г); всесоюзной студенческой научной конференции (г. Казань, 2006 г); 62-й региональной конференции по фармации и фармакологии (г. Пятигорск, 2007 г); XIV российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2007 г); международной конференции, посвящ. 10-летию организации фармацевтического факультета «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 2011 г); международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации» (г. Пермь, 2011 г); научно-методической конференции «Сандеровские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2012 г); X юбилейного всероссийского конгресса «Стоматология большого Урала. Инновационные технологии в стоматологии» (г. Пермь, 2013); всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящ. памяти И.А. Андреева «Ученые записки Орловского государственного университета» (г. Орел, 2014); VII международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (г. Белгород, 2014 г); региональной конференции «Медицина и здоровье. Использование достижений науки в Пермском здравоохранении» (г. Пермь, 2014 г); международной научной конференции «Клиническая медицина – 2014» (г. Пермь, 2014 г); III всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии «Стоматология большого Урала» (г. Екатеринбург, 2015 г); IV международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (г. Белгород, 2015 г); IV международной заочной научно-практической конференции: «Развитие науки в XXI веке» (г. Харьков, 2015 г); научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтическая наука и практика: достижения, инновации, перспективы» (г. Пермь, 2015 г).

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, во внутриаптечное изготовление аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, в производственные условия ОАО «Пермфармация», АО «Медисорб» (г. Пермь), ООО «Лес» (г. Пермь), РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, в практическую деятельность стоматологической больницы клинического многофункционального медицинского центра ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера.

#### **Личный вклад автора**

Автором диссертационной работы осуществлен выбор научного направления и объектов исследования, поставлены цель и задачи, определен план исследований и обоснованы пути их реализации. Автор провёл научно-информационный и патентный поиск, осуществил сбор и анализ литературных данных по теме диссертационной работы. При личном участии автора проведены экспериментально-теоретические исследования, в том числе специфической фармакологической активности, и сформулированы основные подходы к разработке новых ЛП реминерализующего действия; осуществлен мониторинг основных параметров и статистическая обработка полученных результатов; представлены научное обоснование и выводы.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01.9.50 007426.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 6, 8 и 9 паспорта специальности – технология получения лекарств.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 58 научных работ, из них 24 — в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 4 — в журналах, индексируемых реферативной базой SCOPUS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа содержит следующие основные разделы: введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, 3 главы экспериментальных исследований, заключение, список использованной литературы и приложения, содержащие документы, подтверждающие практическую значимость полученных результатов.

Диссертация изложена на 414 страницах печатного текста, содержит 87 таблиц и 71 рисунок. Список использованной литературы включает 315 литературных источников, в том числе 55 иностранных.

Анализ, обобщение и систематизация научно-технической и патентной информации в области создания ЛП для профилактики и лечения кариеса позволил сформулировать и предложить основной методологический подход к их разработке.

### **Обобщённый методологический подход к созданию лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса**

Конструирование ЛП для профилактики и лечения кариеса, содержащих одномоментно несовместимые минерализующие компоненты в высоких концентрациях, является достаточно сложной задачей и требует специфических подходов при их разработке.

Алгоритм разработки реминерализующих препаратов включает ряд последовательных этапов, которые могут быть использованы и при создании других ЛП в зависимости от их специфического фармакологического действия, а именно: формулировку актуальной проблемы исходя из современных медико-социальных аспектов, выбор приоритетного направления, постановку цели и решение задач для ее реализации на основе анализа, изучения и обобщения специальной литературно-патентной информации, ассортимента фармацевтического рынка, разработок в области создания составов ЛП в соответствие с современными медико-фармацевтическими требованиями, оптимизацию технологических процессов с учетом специфики вводимых действующих компонентов, ВВ и носителей ЛФ, установление базовых параметров качества готового продукта, изучение степени токсичности и исследование специфической фармакологической активности, разработку и утверждение нормативной документации.

Предлагаемый методологический подход основан на выполнении комплекса теоретических, технологических, биофармацевтических, химических, физико-химических, физических и фармакологических исследований, обеспечивающих получение современных, качественных, стабильных при хранении, эффективных и безопасных ЛП (рис.1). Он включает этапы, каждый из которых базируется на результатах, полученных в предыдущих блоках, обеспечивающих постановку задач для каждого последующего.

Обобщённая схема этапов разработки ЛП для профилактики и лечения кариеса приведена на рисунке 1.

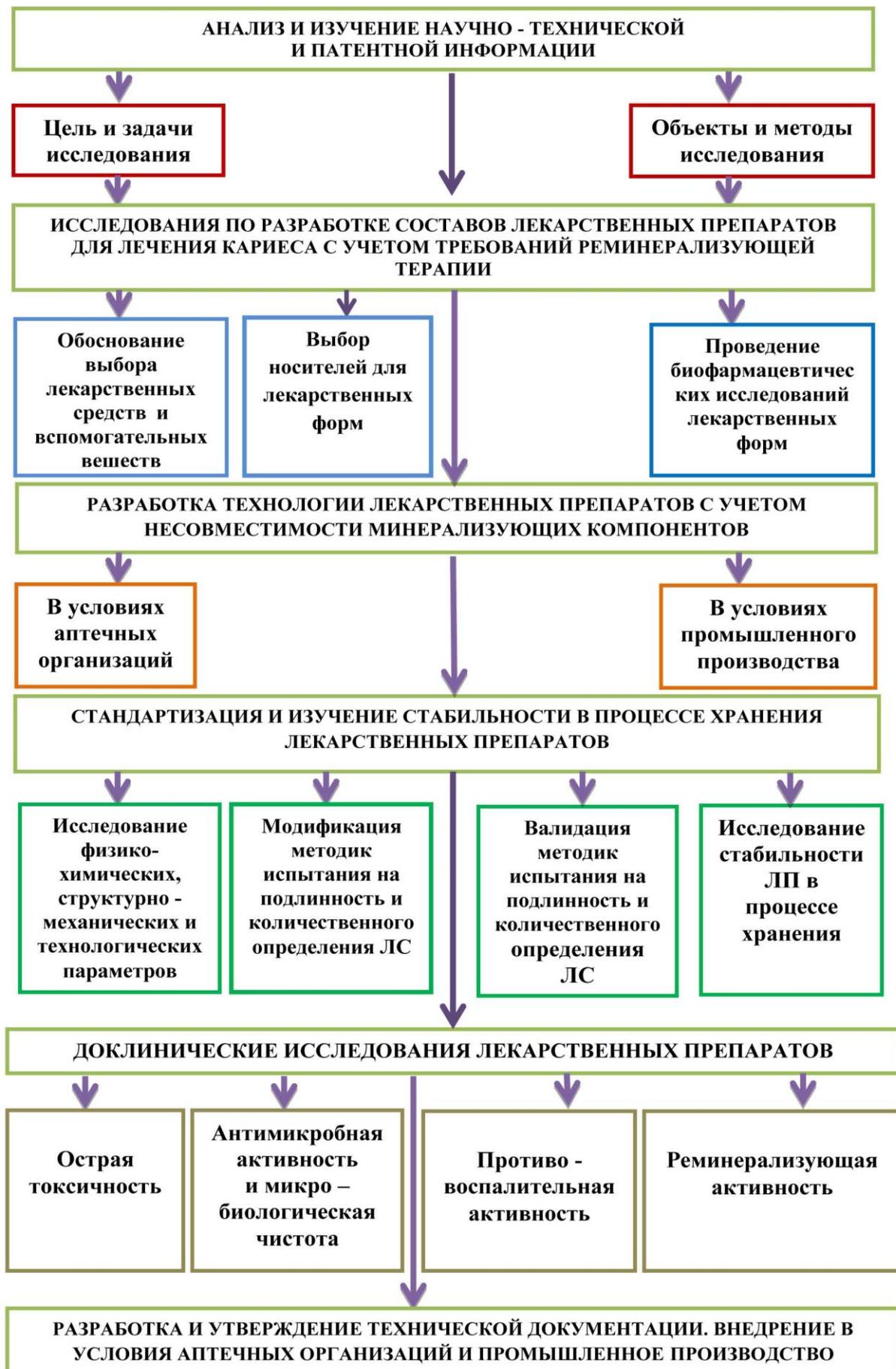


Рисунок 1. Обобщённая схема этапов разработки лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса

Первым этапом является анализ, обобщение и систематизация основных современных подходов к профилактике и лечению кариеса, анализ рынка и характеристика ЛП в разрезе основных требований реминерализующей терапии. Для этого требуется проведение расширенного и углубленного поиска литературных данных и патентных исследований. Полученные данные позволяют сделать выбор перспективных объектов для создания ЛП с целью профилактики и лечения кариеса, выбрать их уникальные свойства, обеспечивающие высокий реминерализующий потенциал. Кроме этого, необходимо учитывать комбинацию их терапевтических эффектов и органолептических показателей, а также стоимость. Выбор активных компонентов с учетом вышеперечисленных свойств позволяет определить основную стратегию по разработке ЛП реминерализующего действия.

Следующим основным этапом являются исследования по разработке составов ЛП с учетом основных требований реминерализующей терапии:

- обоснование выбора минерализующих компонентов, легко диссоциирующих с высвобождением активных ионов, способных проникать в твердые ткани зуба и ВВ, их концентраций и соотношений в составе ЛФ с учетом моделирования по кальциево-фосфорному коэффициенту для эмали и дентина;

- выбор оптимальных носителей для ЛФ, обеспечивающих локальное и равномерное высвобождение минерализующих компонентов и не вызывающих нежелательных побочных эффектов;

- проведение биофармацевтических и структурно-механических исследований, позволяющих моделировать технологические свойства и удобство нанесения, а также с целью определения их влияния на морфологические характеристики ЛП и параметры технологического процесса;

- разработка технологии изготовления и производства препаратов с учетом содержания в них высоких концентраций химически несовместимых минерализующих компонентов.

Третьим основным этапом является стандартизация и изучение стабильности в процессе хранения разработанных ЛП. Этап предусматривает проведение комплексной стандартизации по химическим, физико-химическим, физическим, структурно-механическим и технологическим параметрам. Особенности проведения химического анализа на данном этапе связаны с сочетанием активных компонентов, которые склонны к взаимодействию между собой, и с трудностью выделения активных соединений из полимерной основы, их разделения вследствие одинаковой растворимости в средах, используемых в анализе. При разработке методик испытания на подлинность и количественное определение за основу взяты методы определения субстанций, модифицированные с учетом специфики ЛФ.

Стандартизация является необходимым условием внедрения ЛП в медицинскую практику. Она предусматривает валидационную оценку методик, предназначенных для контроля качества ЛС (фармацевтических субстанций и ЛП) по параметрам, которые могут быть использованы для включения в регистрационное досье, производственные документы на ЛС и другую нормативно-техническую документацию.

Гарантией сохранения качества ЛП при хранении является стабильность. Любое нарушение или отступление от регламентированных условий изготовления или производства, а также хранения может привести к снижению их качества (изменению активности, повышению токсичности, уменьшению сроков годности).

Четвертый этап позволяет определить безопасность и эффективность разрабатываемых ЛП для профилактики и лечения кариеса путем проведения оценки острой токсичности и специфической фармакологической активности ЛП: реминерализующей, антимикробной и противовоспалительной. Выбор исследуемых видов активности обусловлен тем, что кариес является полифакторным заболеванием, а отсутствие его лечения приводит к возникновению различных осложнений.

Заключительный этап посвящен разработке и утверждению нормативной документации, внедрению в условия аптечных организаций и промышленное производство.

Предложенный подход может являться основой при разработке ЛП полифакторного действия, а результаты теоретических и экспериментальных исследований могут быть использованы с целью создания реминерализующих ЛП для профилактики и лечения кариеса.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 1** представляет собой обзор литературы на тему «Создание современных лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса в разрезе основных требований реминерализующей терапии». В обзоре обобщены литературные данные по этиологии и патогенезу кариеса, представлены современные подходы к методам его профилактики и лечения. Приведено обоснование использования реминерализующей терапии, механизмов ее воздействия в сопоставлении с химическими основами процессов деминерализации, приведен обзор основных минерализующих компонентов рациональных для введения в ЛП. Представлена характеристика и ассортимент местных ЛП для проведения реминерализующей терапии при лечении кариеса эмали и дентина, их физико-химические свойства и обоснованность применения в терапевтической стоматологии. Показана перспектива разработки новых, более эффективных и безопасных в применении аппликационных ЛФ: гелей, пленок и спреев для лечения кариеса, с возможностью сочетания основных минерализующих компонентов и предотвращения их несовместимости с соблюдением основных принципов реминерализующей терапии. Отражено значение профилактики кариеса и приведена характеристика ополаскивателей как наиболее часто используемых средств гигиены полости рта.

**Глава 2** включает сведения об объектах и методах исследований, использованных в работе. В качестве активных фармацевтических субстанций использовали: кальция хлорид (ФС 42-0006-5675-04 Р.003964.01), калия фосфат двузамещенный (ФС 42-1297-79), натрия фторид (ФС.2.2.0013.15), хлоргексидина биглюконат (ВФС 42-2761-98), ацизол (ФС 000286-191211.2011). В качестве вспомогательных веществ для создания аппликационных ЛФ использовали натрий-карбоксиметилцеллюлозу (натрий-КМЦ) С75 (ТУ 6-55-39-90), метилцеллюлозу 35 (МЦ) (ТУ 2231-107-57684455-2003), Клуцел 99-ЕFEP, Клуцел GFEP (МФ) и другие производные целлюлозы, глицерин (ФС.2.2.0006.15), полиэтиленоксид – 400 (ТУ 2483-167-05757587-2000), воду очищенную (ФС.2.2.0020.15), в качестве корригента вкуса — ксилит (ГОСТ Р 53904-2010), эфирное масло мяты перечной (ТУ 9151-001-99535663-07), лимонную кислоту (ФС.2.1.0024.15).

Подлинность активных компонентов ЛФ подтверждали с использованием характерных реакций на катионы и анионы. Для количественного определения активных компонентов использовали титриметрические и инструментальные методы анализа, модифицированные с учетом специфики ЛФ. Количественное определение кальция хлорида во всех ЛФ проводили методом комплексонометрии способом обратного титрования; натрия фторида — методом фотоэлектроколориметрии; калия фосфата двузамещенного в гелях и спрее — методом ацидиметрии (вариант вытеснения), в ПЛ — методом фотоэлектроколориметрии; хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина — титриметрическим методом натрия лаурилсульфатом (натрия додецилсульфатом), в ПЛ для лечения кариеса дентина — спектрофотометрическим методом; ацизола — комплексонометрическим методом. Валидацию методик испытания на подлинность и количественное определение активных компонентов ЛФ осуществляли согласно ОФС.1.1.0012.15, по показателям специфичность, правильность, линейность и внутрилабораторная прецизионность методик.

Для определения pH водных растворов ЛФ использовали метод потенциометрии, согласно ОФС.1.2.1.0004.15. Структурно-механические показатели измеряли на ротационном вискозиметре «Rheotest 2.1» (Германия). Определение потери в массе при высушивании ПЛ проводили согласно ОФС.1.2.1.0010.15. В связи с отсутствием стандарта качества на ПЛ как на ЛФ, технологические параметры ПЛ исследовали по методикам, сформулированным в работах отечественных ученых Триуса Н.В (1991 г), Мельниковой Т.Н. (1996 г), Блиновой

О.А. (1998 г), Голованенко А.Л. (2000 г), Ананьева В.Н. (2004 г). Биофармацевтические исследования проводили методом кондуктометрии и методом диализа с кондуктометрическим контролем.

Микробиологическую чистоту определяли методом разведений согласно ОФС.1.2.4.0001.15. Антимикробную активность определяли согласно ОФС.1.2.4.0010.15 методами диффузии в агар и серийных разведений, модифицированных с учетом специфики ЛФ. Острую токсичность изучали на белых мышах при пероральном введении водных растворов ЛП. Исследование противовоспалительной активности проводили на модели каррагенинового отёка на крысах при пероральном введении и наружном нанесении ЛП для лечения кариеса эмали и пероральном введении ЛП для лечения кариеса дентина. Реминерализующую активность изучали на визуально интактных зубах, удаленных по ортодонтическим и ортопедическим показаниям у лиц 20-35 лет, методом определения кальция и фосфора в золе эмали *in vitro*, гистологическими и морфометрическими исследованиями.

**Глава 3** содержит изложение основных этапов исследований по разработке ЛП для лечения кариеса эмали.

Проведенный анализ и обобщение научно-технической, а также патентной информации в области создания ЛП для профилактики и лечения кариеса эмали показал перспективность их разработки в виде гелей, трансбуккальных терапевтических систем — пленок лекарственных (ПЛ), а также пленкообразующего спрея.

Подходы к созданию ЛП реминерализующего действия реализованы при подборе оптимального соотношения активных и вспомогательных компонентов, что является достаточно сложной задачей. При выборе активных компонентов также учтены: способность окрашивать ткани полости рта, неприятный вкус, кислотное растворение реставрационных материалов, сочетаемость ЛС и ВВ в препаратах и с ЛП других фармакологических групп. Моделирование ЛП осуществлено по кальциево-фосфорному коэффициенту в здоровой слюне 1:4, а максимальный реминерализующий эффект эмали достигнут путем одновременного присутствия ионов кальция, фосфата и фторида в ЛП. Высокая стоимость профилактических стоматологических ЛП препятствует их широкому использованию, поэтому важным критерием при выборе активных веществ являлась не только высокая эффективность, но и доступная стоимость вводимых компонентов. На основании анализа литературных данных и по рекомендациям врачей высшей категории Павловой Г.А. и Першиной Р.Г. кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России в качестве активных компонентов выбраны: кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид, ацизол.

### **Разработка геля для лечения кариеса эмали**

Одними из современных средств в стоматологии являются гели, т.к. их характерные свойства — одновременно твердого тела и жидкости — делают эти ЛФ незаменимыми для местной терапии, в том числе реминерализующей. Выбор компонентов основы для гелей проходил в несколько этапов. Приоритет при выборе был направлен на гидрофильные полимеры отечественного производства. По анализу литературных данных, рекомендациям стоматологов и как наиболее часто использующиеся в составе стоматологических гелей, в качестве гелеобразователей рассмотрены водорастворимые производные целлюлозы: МЦ и натрий-КМЦ в концентрации от 3 до 6 %, пластифицированные глицерином в концентрации от 10 до 20 %. Всего изучено 33 композиционных состава. По предварительным органолептическим показателям (однородность, отсутствие расслоения и комкования) отобрано 11 составов, представленных в таблице 1.

Таблица 1 — Составы выбранных гидрофильных основ

№ состава	Натрий-КМЦ	МЦ	Глицерин	Вода очищенная
1	3,5	-	10,0	до 100,0
2	4,0	-	10,0	до 100,0
3	4,5	-	10,0	до 100,0
4	3,5	-	15,0	до 100,0
5	4,0	-	15,0	до 100,0
6	4,5	-	15,0	до 100,0
7	3,5	-	20,0	до 100,0
8	-	3,5	10,0	до 100,0
9	-	4,0	10,0	до 100,0
10	-	4,5	10,0	до 100,0
11	-	4,5	15,0	до 100,0

Оценку выбранных составов проводили, исследуя структурно-механические характеристики, позволяющие моделировать технологические свойства, экструзионную способность и удобство нанесения гелей. Структурно-механические характеристики оказывают значительное влияние на процессы высвобождения, всасывания ЛС и на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию и способность выдавливания из туб. Для оценки консистенции основ строили реограммы течения в диапазонах скоростей сдвига  $0,556\text{--}243\text{ с}^{-1}$ , которые сопоставляли с графическим отображением реологического оптимума намазываемости гидрофильных основ (рисунок 2). Установлено, что в реологические оптимумы АБ и ВГ вошли составы № 2 и № 9.

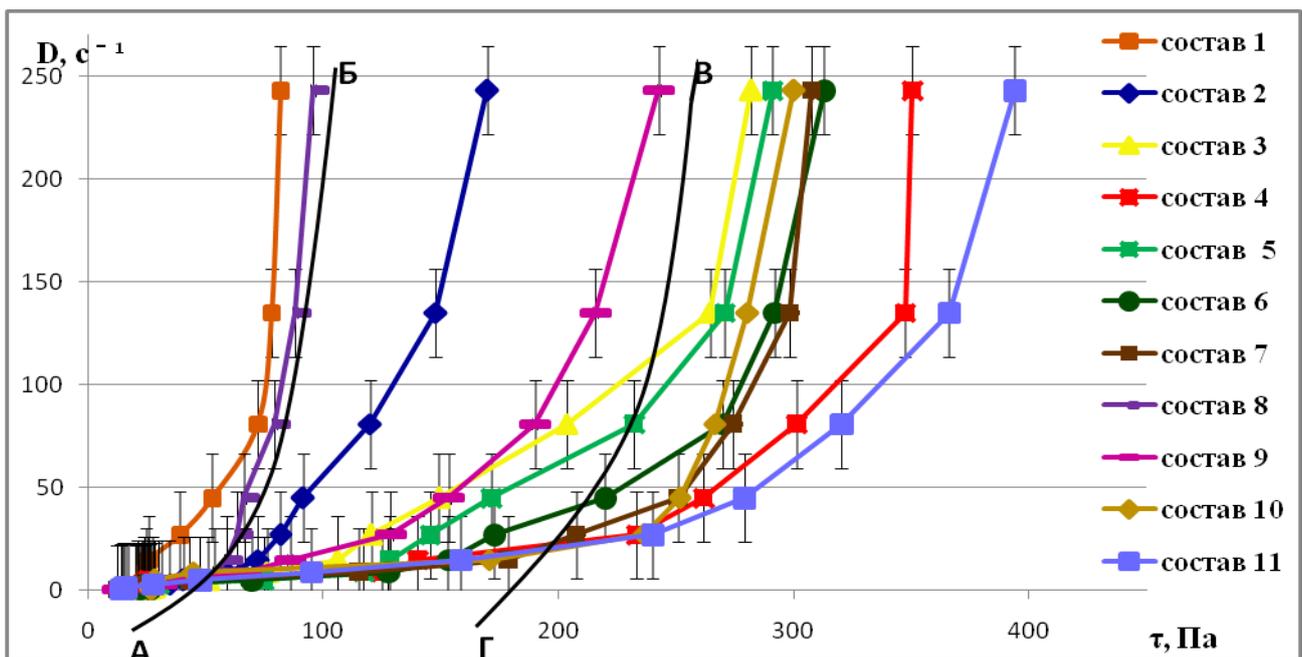


Рисунок 2 — Реограммы течения гидрофильных основ

Результаты дальнейшего изучения структурно-механических характеристик отобранных составов № 2 (на натрий-КМЦ) и № 9 (на МЦ) графически представлены на рисунках 3 и 4. По рассчитанным значениям эффективной вязкости и касательного напряжения сдвига основ строили графические зависимости вязкости от скорости сдвига в логарифмических координатах, представленных на рисунке 3. Исследования касательного напряжения сдвига и эффективной вязкости отобранных образцов показали наличие структуры в гелевых композициях, что характеризует основы как структурированные упруго-вязко-пластичные системы. Для изучения тиксотропных свойств строили кривые кинетики деформации основ в координатах скорость сдвига от напряжения сдвига в области изменения от малых к большим и от больших к малым, представленные на рисунке 4.

Полученные кривые показывают значительность «петель гетерезиса». Наличие восходящих и нисходящих кривых указывает на то, что исследуемые основы обладают тиксотропными свойствами, которые характеризуют хорошую намазываемость и способность выдавливаться из туб. Ширина петель гетерезиса служит относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в основах. Установлено, что основы являются структурированными упруго-вязко-пластичными системами и обладают тиксотропными свойствами.

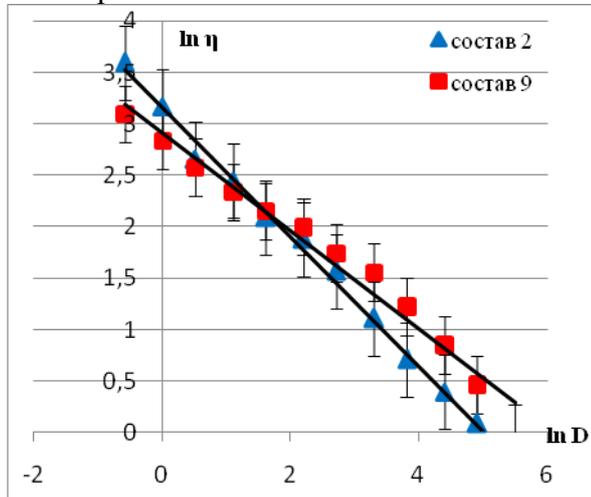


Рисунок 3 — Зависимость вязкости от скоростей сдвига основ

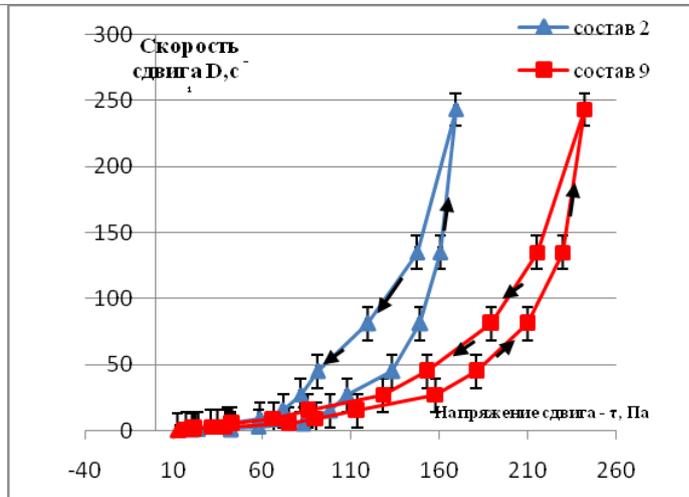


Рисунок 4 — Реограммы течения основ

На следующем этапе в изученные композиции вводили минерализующие ЛС и, с целью исследования их кинетики высвобождения, проводили биофармацевтические исследования. Выбор оптимального состава геля проводили диализным методом с кондуктометрическим контролем, результаты представлены на рисунке 5. Средняя скорость растворения составила для состава № 2 —  $4,1 \cdot 10^{-3}$  г/л\*с и для состава № 9 —  $3,7 \cdot 10^{-3}$  г/л\*с. Анализ данных, представленных на рисунке 5, свидетельствует о том, что максимальное высвобождение активных компонентов из состава № 2 на натрий-КМЦ наблюдается на 27 минуте, из состава № 9 на МЦ на 36 минуте.

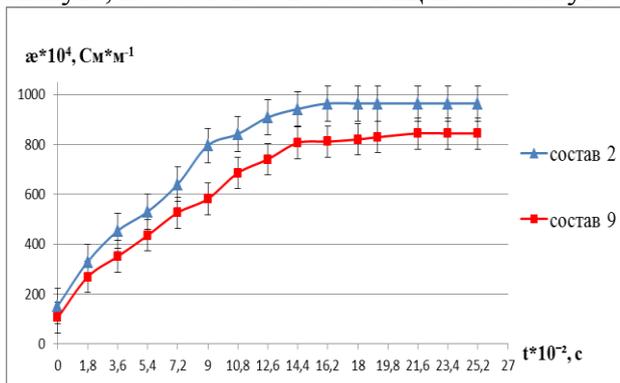


Рисунок 5 — Кинетика высвобождения активных компонентов из гелей для лечения кариеса эмали разного состава, метод диализа с кондуктометрическим контролем

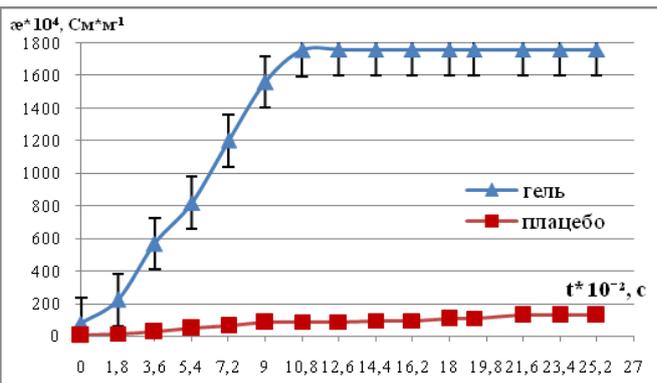


Рисунок 6 — Кинетика высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса эмали и геля плацебо, метод растворения

На основании полученных результатов в качестве основы геля для лечения кариеса эмали отобрана композиция состава № 2. Основа на МЦ, входящая в состав № 9, проявила более пролонгированное высвобождение ЛС, поэтому она отобрана как основообразователь геля для лечения кариеса дентина, т.к. при его лечении требуется более длительное воздействие для накопления ионов кальция и фосфата и включения их в минеральную структуру околопульпарного дентина.

Далее исследовали кинетические закономерности высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса эмали кондуктометрическим методом: как более информативным и позволяющим изучить влияние многочисленных факторов на процесс релиза.

Установлено, что максимальное высвобождение основных действующих компонентов происходит на 15–20 минуте, это определяет оптимальную продолжительность аппликации геля 15–20 минут. Результаты представлены на рисунке 6. При изучении влияния внешних факторов на кинетику высвобождения установлено, что повышение температуры и перемешивание увеличивает скорость релиза, а изменение межфазной поверхности не оказывает существенного влияния.

Определены константы растворения геля и плацебо, значения констант растворения составили:  $k_{\text{раств.геля}} (\text{метод диализа}) = 2,03 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ,  $k_{\text{раств.плацебо}} (\text{метод диализа}) = 1,20 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ,  $k_{\text{раств.геля}} (\text{метод растворения}) = 2,41 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ,  $k_{\text{раств.плацебо}} (\text{метод растворения}) = 1,85 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . Константы растворения геля больше в сравнении с плацебо, что объясняется ослаблением межмолекулярных связей при введении в гель активных компонентов.

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований и с учетом основных требований реминерализующей терапии, разработан состав геля для лечения кариеса эмали:

Кальция хлорида	7,65	( $\text{Ca}^{2+}$ — 1,4 г/иона)
Калия фосфата двузамещенного	13,32	( $\text{HPO}_4^{2-}$ — 5,6 г/иона)
Натрия фторида	0,2	( $\text{F}^-$ — 0,09 г/иона)
Натрий - КМЦ	4,0	
Ксилита	0,2	
Глицерина	10,0	
Эфирного масла мяты перечной	0,2	
Воды очищенной	до 100,0	

На органолептические показатели ЛП оказывает влияние комбинация вкусовых ощущений, запаха и консистенции. Для улучшения органолептических свойств геля в его состав вводили ксилит в концентрации 0,2 % и эфирное масло мяты перечной также в концентрации 0,2 %. Комбинация терапевтических эффектов и органолептических показателей делают ксилит и эфирное масло мяты хорошим дополнением к составу реминерализующих препаратов.

С целью выбора оптимального тароупаковочного материала проводили исследование высыхаемости геля. Установлено, что наибольшая потеря влаги до 40% происходила в первые 5 дней. Поэтому в качестве тароупаковочного материала рекомендованы алюминиевые тубы с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами, в которых минимизирован контакт с воздухом и потеря влаги.

Разработана технология изготовления и производства геля для лечения кариеса эмали, апробированная в условиях аптечной организации МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Перми и на производственной базе предприятия ОАО «Пермфармация», включающая наработку опытных образцов. Разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на производство геля для лечения кариеса эмали. Технологические схемы изготовления геля соответствуют традиционным подходам, но имеют особенности на технологической операции «Получение геля». На этой стадии необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации.

Комплексная стандартизация проведена на 5 сериях геля по показателям качества, представленным в таблице 2. В рамках стандартизации изучены валидационные характеристики методик испытания на подлинность и количественное определение ЛС в геле. Методики апробированы на базе лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности геля при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанных «Методических указаний

Таблица 2 — Результаты стандартизации геля для лечения кариеса эмали

№ серии	Описание	Подлинность						Количественное определение			рН метод потенциометрии	Микробиологическая чистота
		$Ca^{+2}$ с аммония оксалата раствором 4%	$Cl^{-}$ с серебра нитрата раствором 2% в присутствии азотной кислоты	$K^{+}$ с винной кислоты раствором 20%	$HPO_4^{-2}$ с серебра нитрата раствором 2 % при рН=7,0	$Na^{+}$ с калия пироантимоната раствором	$F^{-}$ с цирконий-ализариновым комплексом	$CaCl_2$ комплексометрический метод	$K_2HPO_4$ ацидиметрический метод	$NaF$ фотоэлектронический метод		
<b>Нормируемые требования</b>												
	белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса, с запахом мяты перечной	белый осадок, НР в уксусной к-те, разв. 30 % и аммиака р-ре 10 %, Р в разв. мин. к-тах	белый творожистый осадок, НР в азотной к-те разв. 16 % и Р в аммиака р-ре 10 %	белый кристаллический осадок Р в разв. мин. к-тах и р-рах гидроксидов щелочных металлов	желтый осадок, Р в азотной к-те разв. 16 % и аммиака р-ре 10 %	кристаллы в виде призм	изменения окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой	7,65 ±0,23	13,32 ±0,40	0,20 ±0,02	6,5-7,5	не более 10 <sup>2</sup> КОЕ в 1,0 г
1	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	7,580 ±0,079	13,490 ±0,073	0,200±0,005	7,45±0,05	<100
2	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	7,700 ±0,080	13,360 ±0,072	0,190±0,004	7,55±0,05	<100
3	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	7,680 ±0,080	13,390 ±0,072	0,200±0,005	7,50±0,05	<100
4	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	7,580 ±0,079	13,420 ±0,072	0,190±0,004	7,40±0,05	<100
5	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	7,530 ±0,078	13,480 ±0,073	0,200±0,005	7,52±0,05	<100

по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций» и проекта ФС на гель.

Стабильность геля для лечения кариеса эмали при хранении определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15<sup>0</sup>С и относительной влажности воздуха не более 60±5% в алюминиевых тубах с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами без вторичной упаковки. Исследование проводили на 5 сериях геля. Сравнительная оценка значений показателей качества гелей свидетельствует о корреляции результатов при стабильности физико-химических показателей и количественного содержания действующих веществ в геле в течение 2 лет.

#### **Разработка пленок лекарственных для лечения кариеса эмали**

Актуальность создания ПЛ объясняется тем, что они позволяют индивидуализировать профилактику и лечение кариеса с учетом многих факторов, определяющих развитие данного патологического процесса и реализовать весь комплекс медико-биологических требований к аппликационным ЛФ: конструктивная простота; технологичность; высокая адгезионная способность к влажным и твердым тканям слизистой оболочки полости рта; локализация действия; обеспечение точности дозирования и постоянства концентрации ЛС в течении продолжительного времени; возможность использования в лечении различных возрастных групп.

Для включения в ПЛ выбраны кальция хлорид и калия фосфат двузамещенный (в соотношении 1:4), натрия фторид, в качестве корригента вкуса - ксилит и ароматическая добавка — эфирное масло мяты перечной. При разработке ПЛ учтены многочисленные литературные данные и результаты экспериментальных исследований, проведенные на кафедре фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России Мельниковой Т.Н. (1996 г), Блиновой О.А. (1998 г.), Голованенко А.Л. (2000 г), Алексеевой И.В. (2009 г), а также сформулированные ранее медико-фармацевтические требования к ПЛ, которые следует рассматривать и как преимущества ПЛ перед традиционными аппликационными ЛФ. Оптимальным вариантом для создания ПЛ является полимерная матрица 3% водного раствора натрий-КМЦ с введением в качестве пластификатора глицерина в концентрации 2%, обладающая хорошей высвобождающей способностью и совместимостью с ЛС как химического, так и растительного происхождения.

Структурно-механические характеристики поливочного раствора оказывают значительное влияние на морфологические характеристики ПЛ и параметры технологического процесса. При исследовании структурно-механических показателей поливочного раствора установлено, что эффективная вязкость поливочного раствора падает с увеличением скорости сдвига и возрастанием касательного напряжения сдвига (таблица 3). Такая зависимость характеризует наличие структуры, следовательно, поливочный раствор ПЛ является псевдо-пластичным телом, легко перемешивается и равномерно, без сопротивления наносится на подложку с образованием однородной прозрачной пленки. Исследования показали адгезию поливочного раствора к поверхности подложки, а также, что поливочный раствор удобно и легко наносить на неё.

Таблица 3 — Структурно-механические параметры поливочного раствора ПЛ

Скорость сдвига, с <sup>-1</sup>	Восходящая		Нисходящая	
	Касательное напряжение, Па	Эффективная вязкость, Па*с	Касательное напряжение, Па	Эффективная вязкость, Па*с
0,556	21,088	37,928	26,360	48,990
1	25,481	25,481	26,361	26,360
1,667	26,360	15,813	27,2389	15,813
3	28,117	9,372	34,268	11,423
5	67,657	17,925	34,268	6,854
9	71,172	7,517	41,297	4,589

15	73,808	4,745	50,084	3,339
27	78,201	2,734	57,113	2,115
45	89,624	1,738	59,749	1,328
81	108,955	1,345	99,289	1,226
135	142,344	1,054	134,436	0,996
243	191,549	0,788	144,101	0,593

Исследование кинетики высвобождения ЛС из ПЛ проводили методом диализа с кондуктометрическим контролем (рисунок 7). По результатам диализа определены коэффициенты диффузии при  $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$   $k_{\text{ПЛ}} = 1,24 \cdot 10^{-14}$  и  $k_{\text{плацебо}} = 0,99 \cdot 10^{-14}$ , коэффициенты диффузии при  $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$   $k_{\text{ПЛ}} = 0,57 \cdot 10^{-14}$  и  $k_{\text{плацебо}} = 0,50 \cdot 10^{-14}$ . Дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо представлены на рисунке 8.

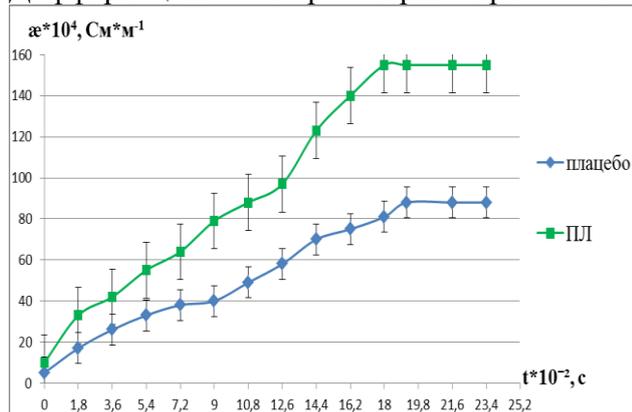


Рисунок 7 — Кинетика высвобождения активных компонентов из ПЛ для лечения кариеса эмали и ПЛ плацебо (метод диализа с кондуктометрическим контролем)

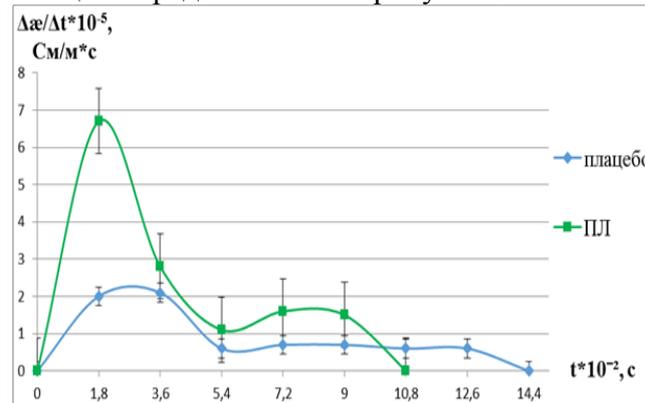


Рисунок 8 — Дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо

Значение скорости растворения проходит через максимум, резкое увеличение скорости наблюдалось в начальный момент времени, снижение ее со временем может быть объяснено уменьшением количества активных компонентов в поверхностных слоях матрицы-носителя, что свидетельствует о принадлежности исследуемых ПЛ к матричным системам диффузионного типа. Значение констант растворения при методе кондуктометрии составило:  $k_{\text{раств}} \text{ ПЛ} = 1,67 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ,  $k_{\text{раств}} \text{ плацебо} = 1,33 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ . Значение констант растворения при методе диализа составило:  $k_{\text{раств}} \text{ ПЛ} = 4,17 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ ,  $k_{\text{раств}} \text{ плацебо} = 2,78 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ . Константы растворения ПЛ больше, чем у плацебо, что объясняется ослаблением межмолекулярных связей при введении активных компонентов.

Изучение кинетики набухания также подтвердило, что скорость набухания ПЛ значительно выше скорости набухания плацебо,  $k_{\text{наб}} \text{ усл ПЛ} = 3,1 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ ;  $k_{\text{наб}} \text{ усл плацебо} = 1,4 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ . В результате проведенных биофармацевтических исследований установлено, что высвобождение активных компонентов ПЛ происходило в течение 15 минут, что определяет оптимальное время аппликации ПЛ. При исследовании кинетики высвобождения активных компонентов из ПЛ в зависимости от различных факторов установлено, что повышение температуры и перемешивание увеличивало скорость релиза, а изменение межфазной поверхности не оказывало существенного влияния на скорость релиза.

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований и с учетом основных требований реминерализующей терапии, разработан состав ПЛ для лечения кариеса эмали (мас., %, на 100 г полимерного раствора):

Кальция хлорида	7,65	(Ca <sup>2+</sup> — 1,4 г/иона)
Калия фосфата двузамещенного	13,32	(HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> — 5,6 г/иона)
Натрия фторида	0,2	(F <sup>-</sup> — 0,09 г/иона)
Натрий - КМЦ	3,0	
Ксилита	0,2	
Глицерина	2,0	
Эфирного масла мяты перечной	0,2	
Воды очищенной	до 100,0	

Разработана технология изготовления ПЛ, апробированная на базе аптечной организации МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Перми. Технологическая схема изготовления ПЛ соответствует традиционным подходам и имеет критические стадии при изготовлении, представленные в таблице 4.

Таблица 4 — Критические стадии при изготовлении ПЛ

Стадия	Элемент операции	Наименование
Изготовление поливочного раствора	Перемешивание раствора Гомогенизация	Порядок введения растворов ЛС Скорость перемешивания, об/мин Интервал между введением растворов
Нанесение и сушка поливочного раствора	Нанесение и сушка поливочного раствора	Температура сушки, °С Толщина высушенного полотна ПЛ, мм
Фасовка и упаковка готовой продукции	Нарезка и фасовка пленок	Ширина ролика при нарезке, мм Масса ПЛ в упаковке, г Масса ПЛ, г

Комплексная стандартизация проведена на 5 сериях ПЛ по показателям качества, представленным в таблице 5. В рамках стандартизации изучены валидационные характеристики методик испытания на подлинность и количественное определение ЛС в ПЛ. Методики апробированы на базе лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ПЛ для лечения кариеса эмали при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанных «Методических указаний по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций».

Стабильность ПЛ для лечения кариеса эмали определяли путем оценки технологических и физико-химических показателей, подлинности и количественного определения действующих веществ, микробиологической чистоты методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 15 до 25°C и относительной влажности не более 60±5% в термосвариваемых полиэтиленовых пакетах без вторичной упаковки. Исследование проводили на 5 сериях ПЛ. Определен срок годности ПЛ для лечения кариеса эмали в течении 2-х лет.

#### Разработка спрея реминерализующего действия

ЛП в форме спрея практически незаменимы, когда необходима местная реминерализующая терапия. Одним из основных преимуществ спрея как ЛФ является небольшой размер частиц, который обуславливает высокую степень их проникновения в труднодоступные межзубные промежутки.

На первом этапе проведен выбор основы для спрея, являющейся активным компонентом ЛФ, обеспечивающей надлежащий объем и концентрацию ЛС. Основа как комплекс ВВ принимает важное участие в фармакодинамике спрея, оказывая влияние на качественную и количественную сторону действия (будет ли воздействие ЛС поверхностным, локальным, сможет ли ЛС проникать в более глубокие слои тканей и др.).

Таблица 5 — Результаты стандартизации ПЛ для лечения кариеса эмали

№ сери	Описание	Технологические параметры					Подлинность						Количественное определение			Микробиологическая чистота
		толщина, мм	средняя масса, г	время растворения, мин	pH	потеря в массе при высушивании, %	Ca <sup>2+</sup> с серной кислотой разведенной 9,8 %	Cl <sup>-</sup> с серебрянитрата раствором 2 %	K <sup>+</sup> с натрия кобальтинитрата раствором 10 %	HPO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> с аммония молибдата р-ром в серной к-те конц. и олова хлорида р-ром 1 %	Na <sup>+</sup> с калия пиромоната раствором	F <sup>-</sup> с цирконил-ализариновым комплексом	CaCl <sub>2</sub> комплексометрический метод	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> фотоэлектроколориметрический метод	NaF фотоэлектроколориметрический метод	
<b>Нормируемые требования</b>																
	плоские, однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, без цвета	не более 0,5 ±0,004	до 0,1 ±10%	-	6,5-7,5	6-12	кристаллы гипса в виде пучко звезд или отдельных игл	белый творожистый осадок, Р в аммиака р-ре 10 %	желтый кристаллический осадок	желто-зеленое окрашивание	кристаллы в виде призм	изменение окраски раствора от краснофиолетовой до желтой	0,00380±0,00076	0,00670±0,00134	0,00010±0,00002	не более 10 <sup>2</sup> КОЕ в 1,0 г
1	Соотв.	0,212 ± 0,004	0,0550±0,0001	25 ±0,02	7,18±0,05	7,26 ±0,41	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,00418 ±0,00016	0,00730 ±0,00042	0,000105±0,000003	<100
2	Соотв.	0,205 ± 0,004	0,0515±0,0001	25 ±0,02	7,24±0,05	7,28 ±,42	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,00367 ±0,00014	0,00700 ±0,00039	0,000100±0,000003	<100
3	Соотв.	0,197 ±0,004	0,0488 ±0,0001	23 ± 0,02	7,15±0,05	7,90 ±0,45	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,00360 ±0,00014	0,00680 ±0,00039	0,000097±0,000003	<100
4	Соотв.	0,210 ±0,004	0,0523 ±0,0001	24 ±0,02	7,20±0,05	7,56 ±0,43	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,00408 ±0,00016	0,00700 ±0,00039	0,000102±0,000003	<100
5	Соотв.	0,195 ± 0,004	0,0469 ±0,0001	24 ±0,02	7,16±0,05	8,03 ±0,46	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,00365 ±0,00014	0,00620 ±0,00035	0,000100±0,000003	<100

На первом этапе изучено 45 композиций растворов пленкообразующих полимеров в различных концентрациях. Критерием отбора являлась способность растворов образовывать пленку на гидрофобной подложке и обеспечивать лучшее высвобождение ЛС через клапанно-распылительную систему. В результате проведенных исследований выбраны 3 композиции, состав которых представлен в таблице 6.

Таблица 6 — Состав отобранных растворов пленкообразующих полимеров

№	МЦ-35	Клуцел 99-EFEP	Клуцел GFEP	Вода очищенная
9	2,5	-	-	До 100,0
18	-	2,5	-	До 100,0
27			2,5	До 100,0

На следующем этапе в отобранные образцы спрей-композиций вводили реминерализующие ЛС и пластификаторы в различных концентрациях (получено 24 композиции). Критерием отбора на данном этапе также являлось время образования пленки на гидрофобной подложке. Лучшее время образования пленки на гидрофобной подложке показали составы № 1, 2, 3, 4, 5 (таблица 7).

Таблица 7 — Составы модельных образцов спрей-композиций с пластификаторами и ЛС

№ комп.	МЦ-35	ПЭО-400	Глицерин	CaCl <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	NaF	Вода очищенная	Время образования пленки [с]
1	2,5	2,5	2,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	205
2	2,5	2,5	3,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	243
3	2,5	2,5	10,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	180
4	2,5	1,5	1,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	335
5	2,5	-	2,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	480

У отобранных композиций дополнительно определяли относительную вязкость и pH. На основании полученных результатов проведена статистическая обработка по методу обобщенной функции желательности Харрингтона.

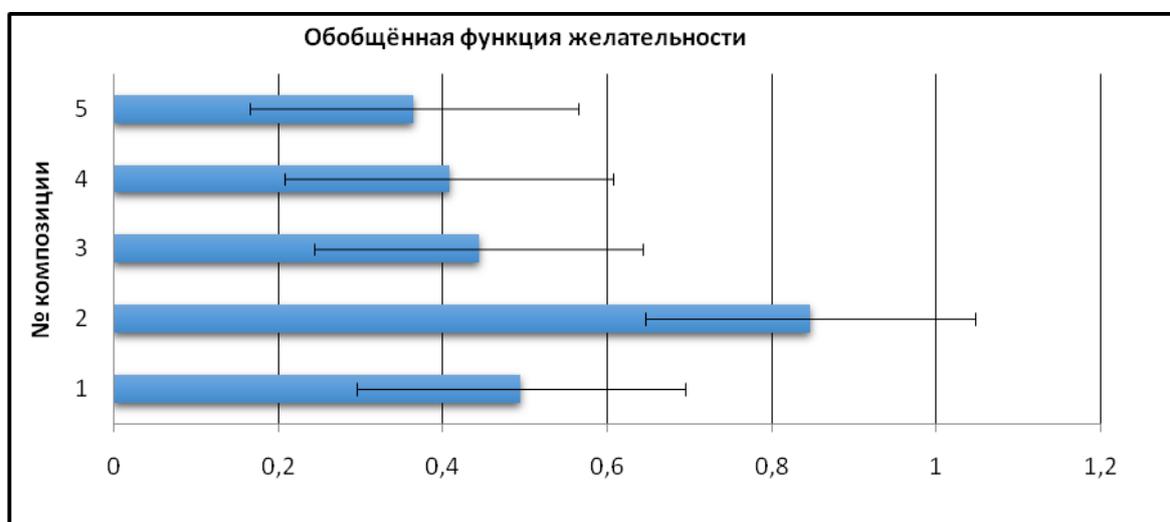


Рисунок 9 — Обобщенные функции желательности спрей-композиций

Из результатов, представленных на рисунке 9, видно, что наибольшее значение функции желательности у состава №2. Таким образом, на основании проведенных исследований выбрана спрей-композиция № 2, имеющая следующий состав: МЦ — (35) 2,5, ПЭО–400 — 2,5, глицерина — 10,0, воды очищенной — до 100,0.

Способность спрея обеспечивать оптимальную биологическую доступность ЛС является важным показателем качества, поэтому на следующем этапе проведены биофармацевтические исследования выбранного состава. Результаты степени высвобождения ЛС методом диализа через полупроницаемую мембрану представлены на рисунке 10. Композиция № 2 обеспечивает оптимальную степень высвобождения ЛС. Установлено, что максимальное высвобождение ЛС из спрей-композиции происходит в течение 80 мин.

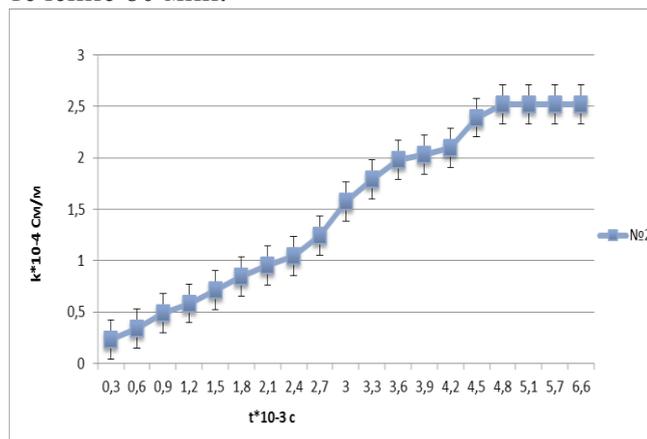


Рисунок 10 — Кинетическая кривая высвобождения ЛС из спрей-композиций

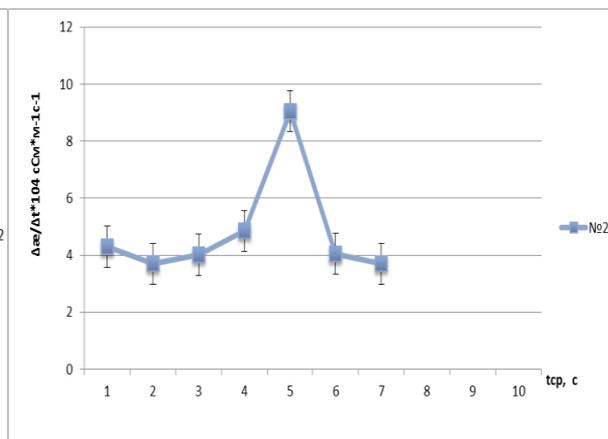


Рисунок 11 — Дифференциальная кривая растворения спрей-композиций

Дифференциальная кривая, приведенная на рис. 11, показывает, что скорость растворения в начальный момент времени резко увеличивалась, затем уменьшалась, так как процесс растворения гетерогенный, и с течением времени уменьшается площадь межфазной поверхности. В некоторых моментах на этой кривой наблюдались случаи взрывного высвобождения ЛС. Графически определена константа растворения, которая составила:  $k_{\text{раств}} (\text{с мембр}) = 4,2 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ . Зная начальную концентрацию ЛС в спрее и константу растворения, можно рассчитать концентрацию ЛС в любой момент времени.

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований, а также с учетом основных требований реминерализующей терапии разработан следующий состав спрея реминерализующего действия:

Кальция хлорида	0,546 (Ca <sup>2+</sup> — 0,1 г/иона)
Калия фосфата двузамещенного	0,951 (HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> — 0,4 г/иона)
Натрия фторида	0,014 (F <sup>-</sup> — 0,006 г /иона)
Метилцеллюлозы	(35) 2,5
Глицерина	3,0
Полиэтиленоксида	(400) 2,5 до 100,0
Воды очищенной	

В дополнение к пластификатору глицерину в состав спрея вводили ПЭО–400, который выполняет функции антимикробного стабилизатора (поэтому не требуется дополнительного введения консервантов) и пластификатора, снижает высыхаемость спрея и повышает эластичность образуемой на эмали пленки.

Разработана технология производства спрея в промышленных условиях, которая соответствует традиционным подходам и имеет особенности технологических операций на стадии ТП 3. «Изготовление спрей-композиции»: необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал

гомогенизации. Есть вероятность нарушения на стадии УМО – 4 «Розлив во флаконы». Нарботку опытных образцов проводили на производственной базе предприятия ОАО «Медисорб» г. Пермь.

Комплексная стандартизация спрея проведена на 5 сериях по показателям, представленным в таблице 8. В рамках стандартизации изучены валидационные характеристики методик испытания на подлинность и количественное определение активных компонентов в спрее. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности спрея при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанного проекта ФС на спрей.

Стабильность спрея определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15<sup>0</sup> С и относительной влажности воздуха не более 60 ± 5 % в полимерных флаконах без вторичной упаковки на 5 сериях спрея в исследуемой группе. Сравнительная оценка значений показателей качества спрея свидетельствует о корреляции результатов при стабильности физико-химических показателей и количественного содержания действующих веществ в спрее в течение 2 лет. Изменения в количественном содержании активных компонентов в спрее находятся в пределах норм допустимых отклонений, что говорит о приемлемости результатов метода долгосрочных испытаний стабильности.

### **Разработка ополаскивателя для реминерализации эмали**

Ополаскиватели являются дополнительными средствами гигиены и наиболее часто используются для профилактики кариеса. Они предназначены для очищения полости рта, усиления защитной системы слюны, подавления кислотообразующей микрофлоры. Основным преимуществом ополаскивателей является то, что они очищают труднодоступные межзубные промежутки.

Эффективным является использование ополаскивателей, в составе которых есть ЛС, обладающие активностью против образования зубного камня. Такими свойствами обладают растворимые соединения цинка — ингибиторы роста кристаллов, приостанавливающие превращение аморфного фосфата кальция в кристаллические формы и подавляющие кислотную активность бактерий.

С этой целью в состав ополаскивателя введен ацизол (цинка диацетат). Для стимуляции реминерализации (катализирование включения минеральных компонентов в эмаль и ускорение кристаллизации гидроксиапатита) в состав введен натрия фторид. В качестве растворителя выбрана вода очищенная, обладающая фармакологической индифферентностью, доступностью и хорошей растворяющей способностью ЛС.

Таким образом, в состав ополаскивателя введены следующие основные минерализующие компоненты и ВВ:

Натрия фторид	0,2 (F <sup>-</sup> — 0,09 г/иона)
Ацизол	0,1
Глицерин	10,0
Вода очищенная	до 100,0

Дополнительно в состав ополаскивателя вводили лимонную кислоту в концентрации 0,01 %, являющуюся естественным консервантом и хелатирующим агентом, ксилит в концентрации 0,2 % — для коррекции вкуса и ароматизатор «Апельсин» в концентрации 0,5 %.

Разработана технология производства ополаскивателя и проведена наработка опытных образцов на производственной базе предприятия ООО «Лес» г. Пермь.

Стандартизацию ополаскивателя проводили по показателям, представленным в таблице 9. Все методики апробированы на пяти лабораторных сериях ополаскивателя, получены хорошо воспроизводимые результаты. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ополаскивателя при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанного ТУ на ополаскиватель реминерализующего действия.

Таблица 8 — Результаты стандартизации спрея реминерализующего действия

№ серии	Описание	Подлинность						Количественное определение			рН метод потенциометрии	Вязкость на капиллярном вискозиметре Оствальда по методике ГФ XIII изд.	Микробиологическая чистота
		$Ca^{+2}$ с аммония оксалата раствором 4 %	$Cl^{-}$ с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разв. 16 %	$K^{+}$ с винной кислоты раствором 20 %	$HPO_4^{-2}$ с серебра нитрата раствором 2 % при рН=7,0	$Na^{+}$ с калия пиромоната раствором	$F^{-}$ с цирконил-ализариновым комплексом	$CaCl_2$ комплексометрический метод	$K_2HPO_4$ ацидиметрический метод	$NaF$ фотоэлектроколориметрический метод			
<b>Нормируемые требования</b>													
	опалесцирующий однородный вязкопластичный раствор	белый осадок, НР в уксусной к-те, разв. 30 % и аммиака р-ре 10 %, Р в разв. мин. к-тах	белый творожистый осадок, НР в азотной к-те разв. 16 % и Р в аммиака р-ре 10 %	белый кристаллический осадок Р в разв. мин. к-тах и р-рах гидроксидов щелочных металлов	желтый осадок, Р в азотной к-те разв. 16 % и аммиака р-ре 10 %	кристаллы в виде призм	изменение окраски раствора от краснофиолетовой до желтой	0,526±0,037	0,933±0,056	0,0139±0,0028	6,5-7,5	0,67-0,71	не более 10 <sup>2</sup> КОЕ в 1,0 г
1	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5260±0,0071	0,933±0,018	0,0139±0,0003	6,75±0,05	0,7030±0,0200	<100
2	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5410±0,0066	0,761±0,015	0,0126±0,0002	6,86±0,05	0,7000±0,0200	<100
3	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5460±0,0073	0,856±0,016	0,0140±0,0003	6,90±0,05	0,7012±0,0200	<100
4	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5600±0,008	0,951±0,018	0,0154±0,0003	6,80±0,05	0,7032±0,02	<100
5	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5650±0,0088	1,050±0,020	0,0168±0,0003	6,80±0,05	0,7030±0,0200	<100

Таблица 9 — Результаты стандартизации ополаскивателя

№ серии	Описание	Подлинность			Количественное определение		рН метод потен- циоме- трии	Микро- биоло- гичес- кая чисто- та
		Zn <sup>2+</sup> с натрия сульфида раствором 2 %	Na <sup>+</sup> с калия пироантимоната раствором	F <sup>-</sup> с цирконил- ализариновым комплексом	Ацизол комплексоно- метрическим методом	NaF фото- электро- колори- метричес- кий метод		
<b>Нормируемые требования</b>								
	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина	белый осадок, не растворимый в уксусной кислоте разв. 30 % и растворимый в хлористоводородной кислоте разв. 8,3 %	кристаллы в виде призм	изменение окраски раствора от красно- фиолетовой до желтой	0,1000±0,0150	0,2000± 0,0200	6,5-7,5	не более 10 <sup>2</sup> КОЕ в 1,0 г
1	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,1010±0,0015	0,2004± 0,0025	6,55± 0,05	<100
2	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,1000±0,0015	0,2020± 0,0025	6,55± 0,05	<100
3	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,1010±0,0015	0,2000± 0,0025	6,50± 0,05	<100
4	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,1020±0,0015	0,2030± 0,0025	6,50± 0,05	<100
5	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,1002±0,0015	0,1990± 0,0024	6,52± 0,05	<100

Стабильность ополаскивателя определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15<sup>0</sup> С и относительной влажности воздуха не более 60 ± 5 % в полимерных флаконах с навинчивающейся крышкой без вторичной упаковки на 5 сериях ополаскивателя в исследуемой группе. Сравнительная оценка значений показателей качества ополаскивателя свидетельствует о корреляции результатов при стабильности физико-химических показателей и количественного содержания действующих веществ в ополаскивателе в течение 2 лет. Изменения в количественном содержании активных компонентов в ополаскивателе находятся в пределах норм допустимых отклонений, что говорит о приемлемости результатов метода долгосрочных испытаний стабильности.

Разработанные ЛП для профилактики и лечения кариеса эмали могут быть рекомендованы для проведения профессиональной гигиены полости рта для индивидуального и врачебного применения при высокой интенсивности кариеса, наличии общих и местных кариесогенных факторов (в частности, у ортодонтических больных и у пациентов с ксеростомией, которым проводится лучевая терапия), присутствии на зубах очагов деминерализации эмали, гиперестезии зубов.

**Глава 4** содержит изложение основных этапов исследований по разработке ЛП для лечения кариеса дентина.

При разработке состава ЛП руководствовались одним из основных требований к ЛП для реминерализации дентина — способность стимулировать одонтобласты с целью минерализации дентинного покрытия пульпы и отложения заместительного дентина.

Для лечения кариозных полостей предложен альтернативный метод активной реминерализующей терапии дентина, ведущая роль в котором принадлежит кальций-, фтор- и фосфатсодержащим средствам в виде геля и ПЛ. На основании анализа литературных данных и по рекомендациям врачей высшей категории кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России в качестве активных компонентов в составе ЛП для лечения кариеса дентина выбраны минерализующие компоненты кальция хлорид и калия фосфат двузамещенный с учетом соотношения основных ионов 2:1, необходимых для активной реминерализации дентина.

Ведущая роль в этиологии кариеса дентина принадлежит микрофлоре полости рта, дентинных канальцев и их токсинов, которая способствует угнетению защитных факторов пульпы и появляется риск развития осложнений. Поэтому для предотвращения поступления микрофлоры из дентинных канальцев в пульпу зуба в состав ЛП введен антисептик хлоргексидина биглюконат (ХГБ).

Для успеха лечения кариеса дентина важное значение имеет выбор основы для ЛФ. В результате комплекса проведенных структурно-механических и биофармацевтических исследований отобрана композиция № 9 на основе МЦ, высвобождение из которой ЛС обеспечивает более пролонгированный эффект, т.к. при лечении кариеса дентина требуется длительное воздействие на его ткани и пульпу.

В рамках проведения биофармацевтических исследований изучали кинетические закономерности высвобождения активных компонентов из геля в два этапа. На первом этапе исследования изучали растворимость геля, когда сопротивление мембраны диффузионному потоку равно нулю, то есть наблюдалось полное высвобождение ионов ЛС в водную фазу. Ввиду того, что значение удельной электропроводимости обладает свойствами аддитивности и складывается из проводимостей всех компонентов, ионов основы и ионов ЛС, изучали растворение как геля-плацебо, так и геля с ЛС. Средняя скорость растворения составила 2,24\*10<sup>-2</sup>г/ л \*с. Результаты исследования приведены на рис. 12. На втором этапе исследования изучали высвобождения ЛС методом диализа через полупроницаемую мембрану (рисунок 13).

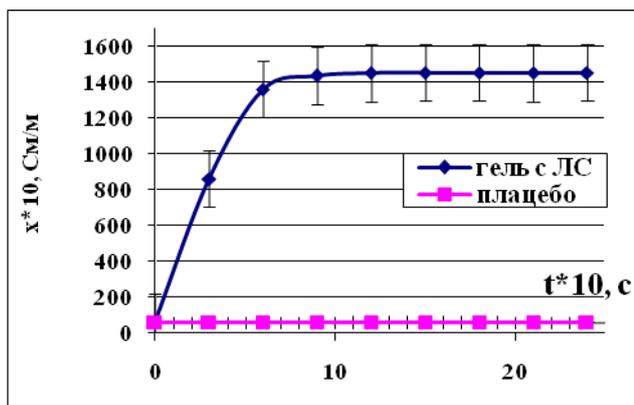


Рисунок 12 — Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при  $t=37^{\circ}\text{C}$  и  $V=100$  мл (метод растворения)

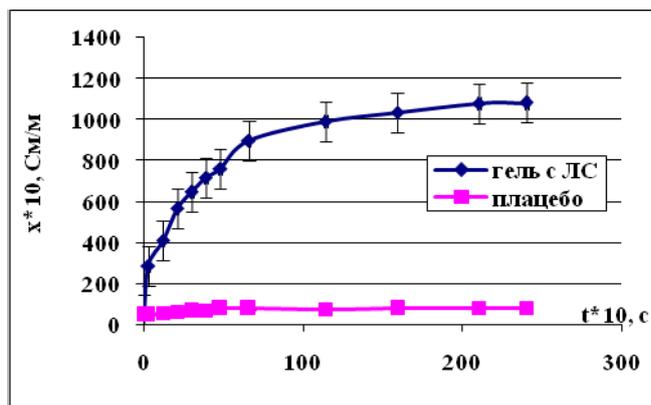


Рисунок 13 — Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при  $t=37^{\circ}\text{C}$  и  $V=100$  мл (метод диализа)

Средняя скорость растворения составила  $0,21 \cdot 10^{-2}$  г/л\*с, что значительно ниже, чем средняя скорость высвобождения ЛС при растворении без мембраны. Определены константы растворения геля, значение их составило:  $k_{\text{раств}} (\text{без мембраны}) = 5,94 \cdot 10^{-3} \text{с}^{-1}$ , и  $k_{\text{раств}} (\text{с мембраной}) = 2,57 \cdot 10^{-3} \text{с}^{-1}$ . Зная начальную концентрацию ЛС в геле и константу растворения, можно рассчитать концентрацию ЛС в любой момент времени. Для управления процессом динамики высвобождения ЛС из геля и создания системы с заданной скоростью дозирования, изучали влияние наиболее значимых факторов: температуры, объема растворителя, массы ЛФ. Увеличение температуры с  $20^{\circ}\text{C}$  до  $37^{\circ}\text{C}$  приводило к увеличению средней скорости растворения примерно в 2 раза. Объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента не влиял на высвобождение ЛС. Чем больше навеска растворенного ЛС, тем большее количество ионов высвобождалось в единицу времени, так как растворение происходит на границе раздела фаз, и площадь их соприкосновения значительно увеличивается.

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований и с учетом основных требований реминерализующей терапии разработан состав геля для лечения кариеса дентина:

Кальция хлорида	5,5 ( $\text{Ca}^{2+}$ — 1,0 г/иона)
Калия фосфата двузамещенного	7,4 ( $\text{HPO}_4^{2-}$ — 3,1 г/иона)
Натрия фторида	0,044 ( $\text{F}^-$ — 0,02 г/иона)
Хлоргексидина биглюконата	0,1
Глицерина	10,0
Метилцеллюлозы	4,0
Воды очищенной	до 100,0.

С целью выбора оптимального тароупаковочного материала проведено исследование высыхаемости. Наибольшая потеря влаги происходила в первые пять дней — до 40 %, что связано с уменьшением водной фазы, это позволило исключить из возможного тароупаковочного материала широкогорлые банки с навинчивающейся крышкой. В качестве тароупаковочного материала рекомендованы тубы пластиковые или алюминиевые с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами, так как данная упаковка минимизирует контакт с воздухом и как следствие снижает потерю водной фазы.

Разработана технология изготовления геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций, апробированная на базе производственной аптеки МСЧ №140 г. Перми. Кроме этого, разработана технология производства геля для лечения кариеса дентина в промышленных условиях. Нарботку опытных образцов проводили на производственной базе предприятия ОАО «Пермфармация». Разработан опытно-промышленный регламент на производство геля для лечения кариеса дентина, утверждённый ОАО «Пермфармация».

Стандартизацию геля для лечения кариеса дентина на 5 сериях, включая валидационную оценку методик испытания на подинность и количественное определение действующих веществ, проводили по показателям, представленным в таблице 10. Методики апробированы на базе лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Установленные показатели свидетельствуют об удовлетворительном качестве исследуемого геля и могут являться критериями оценки его доброкачественности при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанного проекта ФС на гель и «Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций».

Стабильность геля для лечения кариеса дентина определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15<sup>0</sup> С и относительной влажности воздуха не более 60 ± 5 % в алюминиевых тубах с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами без вторичной упаковки на 5 сериях геля в исследуемой группе. Сравнительная оценка значений показателей качества геля свидетельствует о корреляции результатов при стабильности физико-химических показателей и количественного содержания действующих веществ в геле в течение 2 лет, изменения в количественном содержании активных компонентов в геле находятся в пределах норм допустимых отклонений, что говорит о приемлемости результатов метода долгосрочных испытаний стабильности.

#### Разработка пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

При разработке ПЛ для лечения кариеса дентина также в состав одновременно введены минерализующие компоненты, содержащие ионы кальция, фосфата и фторида. Моделирование состава ПЛ осуществлено по кальциево-фосфорному коэффициенту 2:1 с учетом основных требований к ЛП для лечения кариеса дентина. Для повышения эффективности лечения кариеса дентина путем воздействия на микроорганизмы в дентинных канальцах в состав ПЛ введен антисептик — ХГБ. В качестве матрицы использована основа на натрий – КМЦ пластифицированная глицерином.

Проведены исследования кинетики высвобождения ЛС из ПЛ с помощью кондуктометрии. На первом этапе исследования изучали растворимость как пленок-плацебо, так и пленок с ЛС, — при этом сопротивление мембраны диффузному потоку было равно нулю. С увеличением времени растворения количество высвобождаемых ионов увеличивалось, что выражалось в увеличении удельной электропроводности. На втором этапе изучали диффузионные характеристики методом диализа через полупроницаемую мембрану (рисунок 14). По этим же экспериментальным данным строили дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо (рисунок 15).

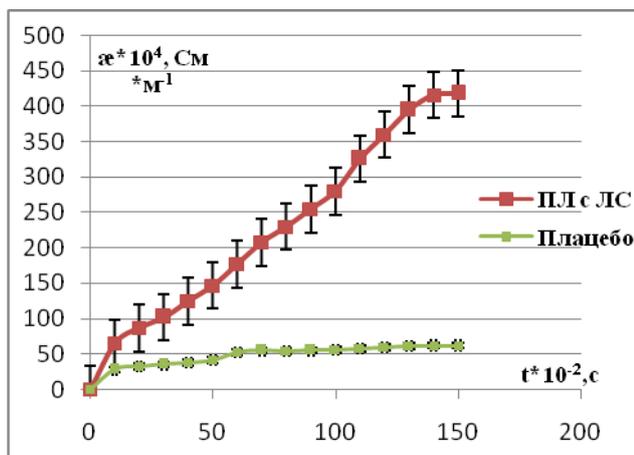


Рисунок 14 — Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ при  $t=310K$  и  $V=100$  мл (метод диализа)

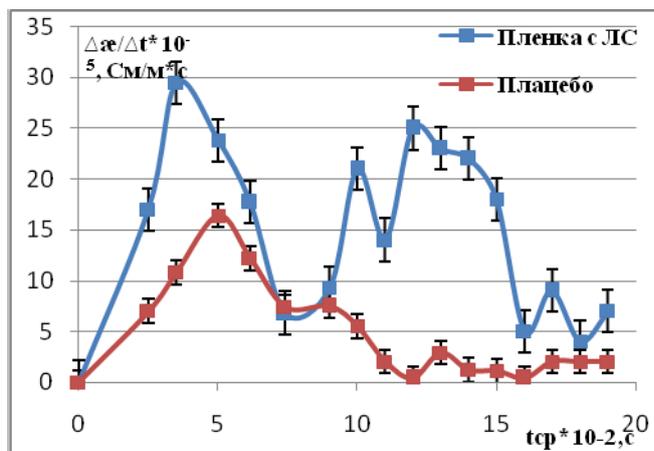


Рисунок 15 — Дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо

Таблица 10 — Результаты стандартизации геля для лечения кариеса дентина

№ серии	Описание	Подлинность								Количественное определение				рН метод потенциометрии	Микробиологическая чистота
		$Ca^{+2}$ с аммония оксалата раствором 4 %	$Cl^{-}$ с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разв. 16 %	$K^{+}$ с натрия кобальтинитрита раствором 10 %	$HPO_4^{-2}$ с серебра нитрата раствором 2 % при рН=7,0	$Na^{+}$ с калия пиромоната раствором	$F^{-}$ с цирконилфторидом комплексом	Хлоргексидина основание с меди (II) сульфата р-ром 10 %	Остаток глюконовой кислоты с железа (III) хлорида раствором 3 %	$CaCl_2$ комплексометрический метод	$K_2HPO_4$ ацидиметрический метод	$NaF$ фотоколориметрический метод	Хлоргексидина биглюконат лаурилсульфатный метод		
<b>Нормируемые требования</b>															
	белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса	белый осадок, НР в уксусной к-те разв. 30 % и аммиака р-ре 10 %, Р в разв. мин. к-тах	белый творожистый осадок, НР в азотной к-те разв. 16 % и Р в аммиака р-ре 10 %	желтый крист. осадок	желтый осадок, Р в азотной к-те разв. 16 % и аммиака р-ре 10 %	кристаллы в виде призм	изменение окраски р-ра от краснофиолетовой до желтой	помутнение светлого цвета, при нагревании осадок светлого цвета	темно-оранжевое окрашивание, после прибавления НСl конц. р-ра становится желтым	5,500 ± 0,165	7,400 ± 0,222	0,044 ± 0,007	0,100 ± 0,010	6,8-8,5	не более 10 <sup>2</sup> КОЕ/1г
1	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	5,470 ± 0,091	7,450 ± 0,159	0,0450 ± 0,0017	0,101 ± 0,001	7,55 ± 0,05	соотв.
2	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	5,440 ± 0,091	7,390 ± 0,158	0,0430 ± 0,0016	0,103 ± 0,001	7,45 ± 0,05	соотв.
3	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	5,510 ± 0,092	7,430 ± 0,159	0,0460 ± 0,0017	0,100 ± 0,001	7,60 ± 0,05	соотв.
4	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	5,430 ± 0,090	7,460 ± 0,160	0,0480 ± 0,0018	0,099 ± 0,001	7,75 ± 0,05	соотв.
5	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	5,490 ± 0,092	7,440 ± 0,159	0,0420 ± 0,0016	0,095 ± 0,001	7,70 ± 0,05	соотв.

Значение скорости растворения проходит через максимум. При этом резкое увеличение скорости наблюдалось в начальный момент времени, снижение ее со временем может быть объяснено уменьшением количества ЛС в поверхностных слоях матрицы-носителя, что свидетельствует о принадлежности исследуемых ПЛ к матричным системам диффузионного типа. Определена энергия активации процесса растворения ПЛ, составляющая 10,92 кДж/моль, что характеризует способность системы к самопроизвольному релизу ЛС из ПЛ и отсутствию необходимости использования активаторов высвобождения. По результатам диализа рассчитывали коэффициенты диффузии по периоду полупревращения и константы растворения ПЛ и плацебо (таблица 11).

Таблица 11 — Значения коэффициентов растворения ( $c^{-1}$ )

	Т	ПЛ	Плацебо
Без мембраны	T=310K	$1,56 \cdot 10^{-3}$	$1,34 \cdot 10^{-3}$
С мембраной	T=310K	$4,03 \cdot 10^{-4}$	$2,67 \cdot 10^{-4}$

Для управления процессом динамики высвобождения ЛС из ПЛ и создания системы с заданной скоростью дозирования, изучали влияние таких факторов, как температура, объем растворителя, перемешивание и степень дисперсности. Увеличение температуры с 25°C до 37°C приводило к увеличению средней скорости растворения примерно в 2,5 раза, что также свидетельствует о диффузионном механизме высвобождения ЛС из ПЛ. Объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента не влиял на высвобождение ЛС. Перемешивание значительно увеличило скорость релиза. Чем выше дисперсность, тем больше поверхность соприкосновения полимера с растворителем, а следовательно, и больше возможность проникновения молекул растворителя в данный полимер. Таким образом, установлены кинетические закономерности высвобождения действующих веществ из ПЛ, определены кинетические и диффузионные характеристики. Эти данные позволяют регулировать процесс высвобождения ЛС и их поступление в организм.

На основании комплекса проведенных исследований разработан состав ПЛ для лечения кариеса дентина с учетом основных требований реминерализующей терапии (мас., %, на 100 г полимерного раствора) :

Кальция хлорида	5,5 ( $Ca^{2+}$ — 1,0 г/иона)
Калия фосфата двузамещенного	7,4 ( $HPO_4^{2-}$ — 3,1 г/иона)
Натрия фторида	0,044 (F — 0,02 г/иона)
Хлоргексидина биглюконата	0,1
Натрий-карбоксиметицеллюлозы	3,0
Глицерина	2,0
Воды очищенной	до 100,0

Разработана технология ПЛ для изготовления в условиях аптечных организаций, которая апробирована в условиях производственной аптеки МСЧ №140 г. Перми.

Стандартизацию ПЛ для лечения кариеса дентина, включая валидацию методик испытания на подлинность и количественное определение действующих веществ, проводили на 5 сериях в исследуемой группе по показателям представленным в таблице 12. Методики апробированы на базе лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ПЛ для лечения кариеса дентина при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанных «Методических указаний по изготовлению и контролю качества ПЛ для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций».

Стабильность ПЛ для лечения кариеса дентина определяли методом долгосрочных испытаний стабильности в термосвариваемых полиэтиленовых пакетах без вторичной упаковки на 5 сериях ПЛ для лечения кариеса дентина в исследуемой группе. Сравнительная оценка значений показателей качества ПЛ свидетельствуют о корреляции результатов при



стабильности физико-химических показателей и количественного определения действующих веществ в ПЛ в течение 2 лет.

Разработанные ЛП для лечения кариеса дентина могут быть рекомендованы для пломбирования кариозных полостей без лечебных прокладок на начальном этапе терапии кариеса дентина для восстановления уровня минерального обмена и стимуляции репаративных процессов за счет диффузии кальция в дентинные каналцы, а также накопления ионов кальция и фосфата и включения их в минеральную структуру околопульпарного дентина.

## **ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛП**

### **Исследование острой токсичности разработанных ЛП**

В главе 5 представлены результаты доклинических токсикологических и фармакологических исследований.

При внедрении в клиническую практику ЛП в рамках доклинических исследований обязательно определение их острой токсичности. Исследование острой токсичности гелей и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина проводилось на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный национально-исследовательский университет» под руководством к.ф.н., доц. кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Махмудова Р.Р., спрея — на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедрой физиологии с основами анатомии, к.м.н., доцента Рудаковой И.П. На основании проведенного исследования установлено, что ЛД<sub>40</sub> геля для лечения кариеса эмали составила 1800 мг/кг, ЛД<sub>40</sub> ПЛ для лечения кариеса эмали — 2800 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> спрея реминерализующего действия — 2240,0 мг/кг; ЛД<sub>40</sub> геля для лечения кариеса дентина составила 2300 мг/кг, ЛД<sub>40</sub> ПЛ для лечения кариеса дентина — 3800 мг/кг. При экстраполяции экспериментальных данных результатов токсикологических исследований и расчете безопасного курса применения установлено, что ЛП относятся к III классу малотоксичных (малоопасных) согласно классификации ЛП для клинического применения (ИБ > 5) при пероральном применении в дозировке, которая превышает терапевтическую в 10 раз и более, что свидетельствует о их высокой безопасности.

### **Исследование антимикробной активности разработанных ЛП**

Исследование антимикробной активности геля и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина проводилось на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством к.ф.н., зав. кафедрой, доц. Новиковой В.В. методом диффузии в агар, модифицированным с учетом специфики ЛФ. В результате проведенного исследования установлена высокая противогрибковая активность геля для лечения кариеса эмали и средняя — у ПЛ в отношении *C. albicans*; низкая антибактериальная активность геля и ПЛ в отношении *St. aureus* и *E. Coli*. Гель и ПЛ для лечения кариеса дентина проявили низкую антимикробную активность в отношении изученных штаммов грамотрицательных бактерий и *C.albicans*; к исследуемому штамму *St. aureus* — среднюю активность.

Определение антимикробной активности ополаскивателя и спрея проводили методом разведений в жидкой питательной среде по методике, модифицированной с учетом специфики ЛФ. В качестве отрицательного контроля использован фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном (рН = 7,0), не проявляющий антимикробной активности. В результате проведенных исследований, установлено, что ополаскиватель обладает умеренной антимикробной активностью в отношении грамположительных бактерий (*St. aureus*) — 125 мкг/мл и грамотрицательных бактерий (*E.coli.*) — 250 мкг/мл. Образцы спрея обладают низкой антибактериальной активностью в отношении изученного штамма *E.coli* и низкой противогрибковой активностью в отношении изученного штамма *C. albicans*.

### **Исследование противовоспалительной активности разработанных ЛП**

Противовоспалительную активность исследовали на базе отдела доклинических исследований ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России на модели каррагенинового отёка на крысах при пероральном введении и наружном нанесении тестируемых препаратов в суточной дозе. Установлено, что гель и ПЛ для лечения кариеса эмали обладают противовоспалительной активностью, сопоставимой с противовоспалительной активностью таблеток диклофенака при пероральном введении и геля диклофенака при наружном нанесении в дозах 2500 мг/кг для геля, исходя из средней массы геля, помещаемого в каппу или на зубную щетку, и 1500 мг/кг для ПЛ (масса СТД 1 ПЛ  $50 \pm 10$  % мг), исходя из аппликации на все зубы в течение 14 дней. ПЛ обладают менее выраженной по сравнению с гелем для лечения кариеса эмали противовоспалительной активностью, но достоверно превышающей контрольные показатели. Исследования противовоспалительной активности ЛП для лечения кариеса дентина и спрея реминерализующего действия проведены на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедрой физиологии с основами анатомии, к.м н., доцента Рудаковой И.П. Установлено, что ПЛ и гель для лечения кариеса дентина обладают противовоспалительным эффектом, обнаруженным на модели каррагенинового отека в дозе 200 мг/кг, исходя из однократного нанесения геля или ПЛ на дно кариозной полости. Спрей для реминерализации эмали в период максимального развития воспалительной реакции не проявил антифлогистического действия.

### **Исследования реминерализующей активности разработанных ЛП**

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. На основе информированного добровольного согласия в исследование включены визуально интактные зубы (моляры и премоляры нижней челюсти), удаленные по ортодонтическим и ортопедическим показаниям у лиц 20–35 лет. Исследования реминерализующей активности проводили методом определения кальция и фосфора в золе эмали *in vitro* на базе РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, а также гистологическим и морфометрическим методами на базе ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» под руководством заведующей патологоанатомической лабораторией Патлусовой Е.С. Образцы хранили в термостате при температуре  $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$  в растворе искусственной слюны. Продолжительность аппликаций гелем и ПЛ составила 14 дней при однократном нанесении. На основании полученных результатов установлено, что гель и ПЛ для лечения кариеса эмали достоверно повышают содержание кальция и фосфора в эмали зуба.

В результате проведенного гистологического исследования установлено, что применение геля и ПЛ обеспечивает восстановление эмали, сокращает количество разрывов и линейных трещин в структуре эмали, выравнивает эмалево-дентинную границу, устраняет отслоения эмали, что говорит о целесообразности лечебно-профилактического применения геля и ПЛ в качестве реминерализующих средств для восстановления дефектов эмали зуба. Морфометрическим методом определена толщина слоя эмали на поверхности зубов до и после аппликаций гелем и ПЛ. Установлено, что толщина слоя эмали при лечении ПЛ значительно возрастает, превышая контрольные образцы в 4 раза. При лечении гелем также наблюдается увеличение слоя эмали, но менее интенсивно.

Электрометрические исследования подтвердили повышение электропроводности эмали и дентина, что свидетельствует о повышении степени минерализации и улучшении состояния твердых тканей зуба.

Таким образом, проведенные доклинические исследования свидетельствуют о проявлении выраженной реминерализующей (гели и ПЛ), противовоспалительной (гели и ПЛ), противогрибковой (гель и ПЛ для лечения кариеса эмали), антимикробной активности и высокой безопасности разработанных ЛП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании комплекса технологических, биофармацевтических, химических, физико-химических и фармакологических исследований разработан методологический подход, обеспечивающий получение современных, качественных, эффективных и безопасных ЛП для профилактики и лечения кариеса с учетом основных требований реминерализующей терапии.

2. Проведен научно обоснованный выбор действующих компонентов в ЛП. В качестве активных минерализующих компонентов в ЛП для лечения кариеса эмали выбраны кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный и натрия фторид. В ЛП для лечения кариеса дентина дополнительно введен антисептик ХГБ. Основным минеральным компонентом лечебно-профилактического ополаскивателя выбран ацизол.

В результате поэтапного эксперимента теоретически обоснован и проведен выбор основ для ЛФ. Изучены структурно-механические свойства гелей для лечения кариеса эмали и дентина. Установлено, что они являются упруго-вязко-пластичными системами и обладают тиксотропностью. По результатам исследования структурно-механических параметров поливочного раствора для ПЛ, установлено, что он является псевдопластичным телом, легко перемешивается и равномерно, без сопротивления наносится на подложку с образованием однородной прозрачной пленки. Подтверждено, что выбранные основы обладают оптимальной степенью высвобождения ЛС и создают защитный эффект относительно взаимодействия ионов кальция и фосфатов, что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решетку эмали и тканей дентина.

3. На основании проведенных биофармацевтических исследований установлено, что высвобождение активных компонентов из ЛП происходит по диффузионному механизму, это подтверждает способность систем к самопроизвольному релизу ЛС и отсутствию необходимости использования активаторов высвобождения. Кинетические закономерности высвобождения активных компонентов из ЛП соответствуют оптимальному времени аппликации при практическом применении реминерализующих препаратов.

4. Разработана рациональная технология предлагаемых ЛП, определяющая их качество, стабильность в процессе хранения и терапевтическую эффективность. Технологический процесс изготовления и производства представляет собой рациональную спланированную систему взаимосвязанных процессов, обеспечивающих технологические и потребительские характеристики ЛП.

5. Проведена стандартизация ЛП на 5 сериях в исследуемых группах по нормируемым показателям качества, включающая валидацию методик испытания на «Подлинность» и «Количественное определение» активных компонентов, модифицированных с учетом специфики ЛФ. Установлены критерии качества на разработанные ЛП в соответствии с действующими требованиями. Все показатели воспроизводимы во всех сериях опытов и позволяют контролировать качество продукции в процессе изготовления или производства, а также хранения.

6. В результате исследования стабильности ЛП определены тароупаковочные материалы, обеспечивающие наибольшую сохранность: тубы с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами для гелей, полиэтиленовые пакеты, упакованные методом термосваривания для ПЛ, полимерные флаконы с насадкой-распылителем для спрея и полимерные флаконы с навинчивающейся крышкой для ополаскивателя. Методом долгосрочных испытаний стабильности установлен срок годности и условия хранения ЛП в течении 2-х лет.

7. При исследовании острой токсичности установлено, что ЛП для лечения кариеса эмали и дентина относятся к III классу токсичности — малоопасные ЛП (ИБ больше 5).

Методом диффузии в агар установлена высокая противогрибковая активность геля для лечения кариеса эмали и средняя — у ПЛ для лечения кариеса эмали, по отношению к *St.aureus* и *E.coli* ЛП проявили низкую активность. Методом разведений в жидкой

питательной среде установлена умеренная антимикробная активность ополаскивателя и низкая — для спрея. У геля и ПЛ для лечения кариеса дентина установлен слабо выраженный противогрибковый эффект, низкая антибактериальная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов и более выраженное противомикробное действие в отношении представителей рода *Staphylococcus*.

Доказано наличие противовоспалительной активности геля и ПЛ для лечения кариеса эмали при пероральном введении водных растворов и наружном нанесении, у ЛП для лечения дентина — при пероральном введении на модели каррагенинового отёка исходя из курса применения ЛП.

Подтверждено реминерализующее действие геля и ПЛ для лечения кариеса эмали методом определения кальция и фосфора в золе эмали *in vitro* и гистологическими исследованиями при моделировании курса ежедневных аппликаций на интактных зубах в течение 14 дней. Результаты клинико-электрометрической оценки эффективности применения геля при лечении кариеса дентина свидетельствуют о снижении показателей электропроводности дентина в 2 раза, при применении ПЛ для эмали — о снижении электропроводности эмали также в 2 раза, что свидетельствует об их минерализации.

8. Разработаны и утверждены методические указания по изготовлению и контролю качества гелей и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина в условиях аптечных организаций, проекты ФС на гели и спрей, опытно-промышленные регламенты на производство гелей и спрея, ТУ на ополаскиватель реминерализующего действия.

**Практические рекомендации.** Разработанная технология ЛП может быть масштабирована в условиях фармацевтического производства, а также в условиях аптечных организаций с учетом критических стадий. Предлагаемые проекты НД на ЛП могут быть внедрены в производственный процесс как фармацевтических предприятий, так и аптечных организаций. Разработанные ЛП могут быть зарегистрированы с целью расширения ассортимента лекарственных препаратов для проведения реминерализующей терапии.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Полученные результаты могут являться экспериментальным обоснованием для проведения дальнейших доклинических токсикологических исследований, в частности оценки хронической токсичности, в проведении клинических испытаний специфической реминерализующей (фармакологической) активности ЛП.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рюмина, Т. Е. Высвобождение тримекаина и хлоргексидина биглюконата из полимерных матриц / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко, Л. Н. Олешко // *Фармация*. — 2002. — № 5. — С. 23–25.
2. Лабораторно-клиническое исследование терапевтической эффективности лекарственных пленок хирургического назначения / А. Л. Голованенко, Л. Н. Олешко, Т. А. Юшкова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2002. — №3 (65). — С. 71-74.
3. Исследование антимикробной активности гелей для лечения глубокого кариеса / Т. Ф. Одегова, А. Л. Голованенко, А. Л. Кириллова [и др.] // *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы: материалы межвуз. науч.-практ. конф. проф.-препод. состава «Вузы и регион»*. — Пермь, 2003. — С. 147–148.
4. Исследования по разработке состава и стандартизации гелей для лечения глубокого кариеса / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Г. А. Павлова, О. А. Гущина // *3-я междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов: Санкт-Петербургский научный форум*. — Санкт-Петербург, 2003. — Т. 2. — С. 2.
5. Изучение биологической доступности лекарственных веществ из геля для лечения глубокого кариеса / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко, С. Н. Нургалева, Г. А. Павлова // *Рациональное использование лекарств: материалы науч.-практ. конф.* — Пермь, 2004. — С. 88–89.

6. Стандартизация геля для лечения глубокого кариеса / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Т. Ф. Одегова, Г. А. Павлова // Фармацевтической службе Республики Бурятия — 80 лет: материалы юбил. науч.-практ. конф. — Улан-Удэ, 2004. — С. 82.
7. Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации пленок для лечения глубокого кариеса / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Т. Ф. Одегова, Г. А. Павлова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. — Вып. 60. — Пятигорск, 2005. — С. 95–96.
8. Рюмина, Т. Е. Влияние способа сушки на физико-химические свойства пленок реминерализующего действия / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко, Н. В. Бородавкина // Фармация и здоровье: материалы 11-ой междунар. науч.-практ. конф. — Пермь, 2005. — С. 160.
9. Павлова, Г. А. Клинико-лабораторная нового состава и свойств ремгеля / Г. А. Павлова, А. Л. Голованенко, Л. Н. Тетерина // Стоматология XXI века. Клиническая пародонтология: материалы 5-го Всерос. Конгресса. — Пермь, 2005. — С. 178–181.
10. Олиниченко, О. В. Спектрофотометрическое определение хлоргексидина биглюконата в пленках реминерализующего действия / О. В. Олиниченко, А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова // Материалы 80-й Всесоюз. студ. науч. конф. — Казань, 2006. — С. 208.
11. Олиниченко, О. В. Модификация методики спектрофотометрического определения хлоргексидина биглюконата в пленках реминерализующего действия / О. В. Олиниченко, А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова // Вестник ПГФА: науч.-практ. журнал. — Пермь, 2006. — № 1. — С. 73.
- 12. Стандартизация геля для лечения глубокого кариеса / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Т. Ф. Одегова, Г. А. Павлова // Химико-фармацевтический журнал. — 2006. — № 4. — С. 54–56.**
13. Голованенко, А. Л. Спектрофотометрическое определение хлоргексидина биглюконата в пленках реминерализующего действия / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Г. А. Павлова // 62-я регион. конф. по фармации и фармакологии. — Пятигорск, 2007. — С. 282–283.
14. Голованенко, А. Л. Стандартизация геля и пленок реминерализующего действия / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова // Человек и лекарство: 14-й Рос. нац. конгресс. — Москва, 2007. — С. 812.
15. Рюмина, Т. Е. Изучение кинетических закономерностей высвобождения ЛВ из пленок анестезирующего и реминерализующего действия / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко // Вестник ПГФА: науч.-практ. журн. — 2007. — № 2. — С. 367–370.
16. Голованенко, А. Л. Разработка реминерализующих лекарственных средств для лечения глубокого кариеса / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Г. А. Павлова // Вестник ПГФА: науч.-практ. журн. — 2007. — № 2. — С. 264–265.
17. Голованенко, А. Л. Рациональное использование реминерализующих лекарственных средств для лечения глубокого кариеса / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова, Г. А. Павлова // Фармация и общественное здоровье: материалы междунар. конф., посвящ. 10-летию организации фарм. факультета. — Екатеринбург, 2011. — С. 286–288.
18. Голованенко, А. Л. Разработка методики анализа хлоргексидина биглюконата в пленках реминерализующего действия / А. Л. Голованенко, Р. В. Кириллова // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: материалы междунар. науч.-практ. конф. — Пермь, 2011. — С. 63–64.
19. Разработка состава и технологии геля для реминерализации эмали / А. Л. Голованенко, Е. С. Березина, Г. А. Павлова, В. Ю. Кожухарь // Сандеровские чтения: материалы науч.-метод. конф. — Санкт-Петербург, 2012. — С. 75–77.
- 20. Рюмина, Т. Е. Биофармацевтические исследования пленок лекарственных анестезирующего и реминерализующего действия [Электронный ресурс] / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 1. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/101-5430>, свободный (дата обращения: 02.02.2012).**

21. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных [Электронный ресурс] / А. Л. Голованенко, М. М. Смирнова, И. В. Алексеева, О.А. Блинова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 2. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-5694>, свободный (дата обращения: 07.03.2012).
22. Березина, Е. С. Разработка методик качественного и количественного определения фторидов в геле реминерализующего действия [Электронный ресурс] / Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 6. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/106-7410>, свободный (дата обращения: 13.11.2012).
23. Гущина, Е.С. Апробация и разработка методик качественного и количественного определения компонентов геля реминерализующего действия / Е. С. Гущина, Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — Пермь, 2012. — № 9. — С. 124–126.
24. Рюмина, Т. Е. Изучение влияния наиболее значимых биофармацевтических факторов на высвобождение ЛС из геля для реминерализации дентина / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 6 (часть 1). — С. 116–119.
25. Повышение эффективности лечения глубокого кариеса с использованием реминерализующего геля / Л. Н. Тетерина, А. Л. Голованенко, Л. В. Омарова, Н. Ю. Братчикова // *Стоматология большого Урала. Инновационные технологии в стоматологии : материалы X юбил. Всерос. конгр.* — Пермь, 2013. — С. 68–70.
26. Голованенко, А. Л. Рациональное использование реминерализующих лекарственных средств для лечения кариеса эмали и дентина / А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова // *Ученые записки Орловского государственного университета*. — 2014. — № 7 (63). — С. 35–36.
27. Третьякова, Е. В. Контроль качества пленок для реминерализации эмали по показателям подлинности и количественного содержания лекарственных средств / Е. В. Третьякова, Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — 2013. — Т. 1, № 10. — С. 98–101.
28. Стандартизация пленок для лечения кариеса эмали / А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, Е.В. Третьякова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — № 9 (часть 5). — С. 1038–1041.
29. Клинико-электрометрическая оценка новой композиции реминерализующего геля / Л. Е. Леонова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко [и др.] // *Стоматология славянских государств: материалы VII междунар. науч.-практ. конф.* — Белгород, 2014. — С. 223–225.
30. Использование новой композиции реминерализующего геля при лечении кариеса дентина / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко [и др.] // *Использование достижений науки в Пермском здравоохранении: материалы регион. конф. «Медицина и здоровье»*. — Пермь, 2014. — С. 64–69.
31. Лечение кариеса дентина с использованием реминерализующей терапии / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко [и др.] // *Клиническая медицина: сб. материалов междунар. науч. конф.* — 2014. — С. 116–122.
32. Безносова, М. В. Разработка методик контроля качества ополаскивателя для реминерализации эмали / М. В. Безносова, Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — 2014. — № 12. — С. 103–105.
33. Пат. 2560680. Средство для лечения кариеса дентина / Л. Е. Леонова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко [и др.]. — Заявл. 17.06.2014; опубл. 20.08.2015; приор. 17.06.2014.
34. Комплексная оценка состава и свойств реминерализующего геля при лечении кариеса дентина / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко [и др.] // *Стоматология большого Урала: материалы III Всерос. рабочего совещания по проблемам фундаментальной стоматологии: сб. ст.* — Екатеринбург: УГМА, 2015. — С. 316–318.

35. Разработка методик качественного и количественного определения фосфатов в пленках лекарственных реминерализующего действия / Е. С. Березина, А. Л. Голованенко, И. В. Алексеева, Е. В. Третьякова // *Фармация*. — 2015. — № 1. — С. 7–9.
36. Разработка методики качественного и количественного определения хлоргексидина биглюконата в пленках для лечения кариеса корня зубов / Е. Ю. Ившина, Е. В. Третьякова, Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — 2015. — № 15. — С. 133–135.
37. Матвеева, Ю. Б. Изучение кинетических закономерностей высвобождения действующих веществ из пленок лекарственных реминерализующего действия / Ю. Б. Матвеева, Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — 2015. — № 15. — С. 188–189.
38. Валидация методик количественного определения компонентов в пленках лекарственных для лечения кариеса эмали [Электронный ресурс] / Е. В. Третьякова, Е. С. Березина, А. Л. Голованенко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 1. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/121-19155>, свободный (дата обращения: 19.05.2015).
39. Биофармацевтические исследования геля и пленок лекарственных для лечения кариеса эмали [Электронный ресурс] / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 4. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/127-20690>, свободный (дата обращения: 22.07.2015).
40. Рюмина, Т. Е. Исследование реологических свойств геля для лечения кариеса эмали / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова // *Современные тенденции развития науки и технологий: сб. науч. тр. по материалам IV Междунар. науч.-практ. конф.* — Ч. 2. — Белгород, 2015. — С. 121–123.
41. Третьякова, Е. В. Исследование противовоспалительной активности пленок лекарственных и геля для лечения кариеса эмали / Е. В. Третьякова, А. Г. Гольдштейн, А. Л. Голованенко // *Развитие науки в XXI веке: сб. публ. по материалам IV Междунар. заоч. науч.-практ. конф.* — 2015. — С. 73–74.
42. Голованенко, А. Л. Создание рациональных лекарственных форм для лечения кариеса эмали и дентина / А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова // *Вестник ПГФА по материалам науч.-практ. конф. с междунар. участием «Фармацевтическая наука и практика: достижения, новации, перспективы»*. — Пермь, 2015. — № 16. — С. 34–35.
43. Стандартизация геля для реминерализации эмали / А. Л. Голованенко, Е. С. Березина, Е. В. Третьякова, И. В. Алексеева // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2015. — Т. 49, № 12. — С. 47 - 50.
44. Создание рациональной лекарственной формы для лечения кариеса дентина / А. Л. Голованенко, Е. С. Березина, И. В. Алексеева [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2016. — №1 (41). — С. 116 - 119.
45. Эффективность лечения кариеса дентина с использованием лекарственного средства реминерализующего действия / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко // *Пермский медицинский журнал*. — 2016. — Т. 33, № 2. — С. 71–75.
46. Разработка пленкообразующего спрея реминерализующего действия / А. Ю. Кильдибекова, А. Л. Голованенко, Е. С. Березина, Т. Е. Рюмина // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — 2016. — № 17. — С. 149–150.
47. Голованенко, А. Л. Использование комбинированных лекарственных паст для лечения кариеса дентина / А. Л. Голованенко // *Стоматология для всех*. — 2016. — № 3. — С. 6–11.
48. Разработка технологии пленок лекарственных реминерализующего действия / А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова, И. В. Алексеева, Е. С. Березина // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2017. — Т. 19, № 6. — С. 138–141.

49. Березина, Е. С. Валидация методики количественного определения хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина / Е. С. Березина, А. Л. Голованенко, И. В. Алексеева // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2017. — № 4(58), Ч. 4. — С. 133–135.
50. Исследование противомикробной активности геля и пленок лекарственных для лечения кариеса дентина / А. А. Ляпунова, А. Л. Голованенко, В. В. Новикова, Е. С. Березина // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журнал*. — Пермь, 2017. — № 19. — С. 162–163.
51. Селина, А. А. Изучение кинетических закономерностей веществ из пленок лекарственных для лечения кариеса дентина / А. А. Селина, Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журн.* — 2017. — № 19. — С. 169–171.
52. Третьякова, Е. В. Исследование острой токсичности гелей и пленок лекарственных для лечения кариеса эмали и дентина / Е. В. Третьякова, Р. Р. Махмудов, А. Л. Голованенко // *Биофармацевтический журнал*. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 59–61.
53. Современный подход к разработке лекарственных форм для проведения реминерализующей терапии / А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова, Е. С. Березина, И. В. Алексеева // *Медицинский альманах*. — 2017. — № 2(47). — С. 141–145.
54. Исследование противомикробной активности новых лекарственных форм для лечения кариеса дентина / А. Л. Голованенко, В. В. Новикова, Е. С. Березина, И. В. Алексеева // *Биофармацевтический журнал*. — 2018. — Т. 10, №2. — С.16–19.
55. Голованенко, А. Л. Обзор реминерализующих лекарственных средств применяющихся для профилактики и лечения начального кариеса эмали / А. Л. Голованенко // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2018. — № 2. — С. 37–43.
56. Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм для лечения кариеса дентина / А. Л. Голованенко, И. П. Рудакова, И. В. Алексеева [и др.] // *Разработка и регистрация ЛС*. — 2018. — № 2 (23). — С. 58–60.
57. Зотина, Е. Ю. Валидация методик количественного определения лекарственных средств в спрее реминерализующего действия / Е. Ю. Зотина, Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // *Вестник ПГФА: науч.-практ. журнал*. — Пермь, 2018. — № 21. — С. 141–143.
58. Исследование реминерализующей активности лекарственных форм для лечения начального кариеса / А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова, Е. С. Патлусова [и др.] // *Фармация и фармакология*. — 2018. — № 4. — С.380–388.

**Голованенко Анна Леонидовна (Россия)**

**«Теоретическое и экспериментальное обоснование создания реминерализующих лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса эмали»**

Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена необходимость создания и внедрения в отечественное производство и практическую стоматологию новых и эффективных ЛП для проведения реминерализующей терапии. Обобщены и сформулированы основные медико-фармацевтические требования к разработке современных ЛП реминерализующего действия, предложен методологический подход к их созданию, позволяющий реализовать их использование как в условиях промышленного производства, так и аптечного изготовления.

В результате комплекса научно-экспериментальных исследований разработаны составы, технология, определены показатели качества, предложены методы анализа, валидированы методики определения активных компонентов, проведена стандартизация новых ЛП, обладающих оптимальной степенью высвобождения активных компонентов и обеспечивающих реминерализацию твердых тканей зуба. Установлено, что благодаря структурированному водному пространству в ЛП на основе полимеров обеспечивается одновременное присутствие и защитный эффект относительно взаимодействия ионов кальция, фосфата и фторида, что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решетку эмали и ткани дентина. Моделирование осуществлено по кальциево-фосфорному коэффициенту (1:4) в здоровой слюне у ЛП для лечения кариеса эмали и по кальциево-фосфорному коэффициенту (2:1) у ЛП для лечения кариеса дентина.

По результатам проведения различных видов доклинических исследований специфической фармакологической активности доказан стойкий реминерализующий эффект, противовоспалительная, антимикробная и противогрибковая активность разработанных ЛП.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения ЛП для профилактики и лечения кариеса, что является актуальным в условиях значительной распространенности данного заболевания и может найти широкое применение в стоматологии.

**Golovanenko Anna (Russia)**

**"Theoretical and experimental substantiation of the creation of remineralizing drugs for the prevention and treatment of enamel caries»**

In the present work, the need for creation of the new and effective drugs for remineralizing therapy and their implementation in the domestic production and practical dentistry is theoretically justified and experimentally proved. The basic medical and pharmaceutical requirements for the development of modern remineralizing drugs are outlined and formulated. A methodological approach to the creation of remineralizing drugs allowing to implement their use in industrial production and pharmacy manufacturing is proposed.

As a result of the complex of theoretical and experimental studies of the new drugs, their composition and the technology of their production are developed, the quality indicators are defined, the methods of analysis are proposed, methods for determining the active components are validated, the standartization of the drugs is made. These drugs remineralize the hard tooth tissues and possess an optimal degree of the active components' releasing. It has been established that an organized water space in the polymer-based preparations provides both simultaneous presence and protective effect on the interaction of calcium, phosphate, and fluoride ions, which allows to keep the mineralizing components in a free active state and thereby improve their ability to penetrate into the enamel lattice and dentin tissues. For the preparations for the enamel caries treatment the modeling of the composition was held in the calcium-phosphorus ratio (1:4) in healthy saliva; for the preparations for the dentin caries treatment — in the calcium-phosphorus ratio (2:1).

According to the results of the various types of preclinical studies of specific pharmacological activity, a persistent remineralizing effect of the developed drugs was proved, as well as their anti-inflammatory, antimicrobial and antifungal activity.

The results indicate the possibility of using these drugs for the prevention and treatment of caries, which is relevant in a significant prevalence of the disease and can be widely used in dentistry.

*Автор выражает искреннюю благодарность научному консультанту доктору фармацевтических наук, доценту Алексеевой Ирине Владимировне за поддержку, ценные советы и идеи, а также замечания.*

*Особая благодарность за помощь в работе над докторской диссертацией сотрудникам ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России: доценту кафедры фармацевтической химии факультета дополнительного профессионального образования, к.ф.н., доценту Березиной Е.С., доценту кафедры общей и органической химии, к.х.н., доценту Рюминой Т.Е., заведующей кафедрой токсикологической химии, д.ф.н., профессору Малковой Т.Л., профессору кафедры фармацевтической технологии, д.ф.н., профессору Вдовиной Г.П., заведующей кафедрой микробиологии, к.ф.н., доценту Новиковой В.В., заведующей кафедрой физиологии с основами анатомии, к.м.н., доценту Рудаковой И.П., профессору кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, д.м.н., доценту Несчисляеву В.А. и сотрудникам кафедры фармацевтической технологии; доценту кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности, к.ф.н., доценту Махмудову Р.Р., Советнику генерального директора ООО «Медисорб Групп», к.ф.н., доценту Захаровой Л.А., доцентам кафедры стоматологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, к.м.н., доценту Павловой Г.А. и к.м.н., доценту Першиной Р.Г., заведующей патологоанатомической лабораторией ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» Патлусовой Е.С.*