

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ГОЛОВАНЕНКО

Анна Леонидовна

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора фармацевтических наук

по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Научный консультант
доктор фармацевтических наук,
доцент Алексеева И.В.

Пермь, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОЗДАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА В РАЗРЕЗЕ ОСНОВНЫХ ТРЕБОВАНИЙ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Этиология и патогенез кариеса как многофакторного патологического процесса.....	19
1.2. Профилактика и лечение начального кариеса эмали	33
1.2.1. Принципы моделирования состава лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали с учетом основных требований реминерализующей терапии.....	33
1.2.2. Характеристика и ассортимент лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали.....	36
1.3. Фармакотерапия кариеса дентина	49
1.3.1. Основные подходы к фармакотерапии кариеса дентина и требования, предъявляемые к прокладочным материалам для его лечения.....	49
1.3.2. Характеристика и ассортимент лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина.....	54
1.4. Создание аппликационных лекарственных форм на основе полимеров, как перспективное направление реминерализующей терапии.....	64
Заключение по главе 1	73
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
2.1. Лекарственные средства и вспомогательные вещества.....	78
2.2. Методы исследования.....	79
2.2.1. Химические методы исследования.....	79
2.2.2. Физико-химические и технологические методы исследования	97
2.2.3. Физические методы исследования.....	101
2.2.4. Биофармацевтические методы исследования in vitro.....	103

2.2.5.	Микробиологические методы исследования.....	105
2.2.6.	Доклинические и токсикологические методы исследования.....	107
2.3.	Статистические методы обработки результатов.....	120
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЭМАЛИ.....		121
3.1.	Обоснование выбора действующих компонентов при разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали.....	121
3.2.	Выбор состава, разработка технологии и стандартизация геля для лечения кариеса эмали.....	122
3.2.1.	Выбор основы и разработка технологии геля.....	122
3.2.2.	Стандартизация и изучение стабильности геля в процессе хранения.....	141
3.3.	Создание пленок лекарственных для лечения кариеса эмали	155
3.3.1.	Обоснование выбора основы и разработка технологии пленок лекарственных	155
3.3.2.	Стандартизация и изучение стабильности пленок лекарственных в процессе хранения.....	170
3.4.	Обоснование состава, технологии и стандартизация спрея реминерализующего действия.....	185
3.4.1.	Выбор пленкообразующей основы и разработка технологии спрея	185
3.4.2.	Стандартизация и изучение стабильности спрея в процессе хранения.....	199
3.5.	Разработка ополаскивателя для реминерализации эмали...	219
3.5.1.	Обоснование состава и разработка технологии ополаскивателя.....	219
3.5.2.	Стандартизация и изучение стабильности ополаскивателя в процессе хранения.....	224
Выводы по главе 3.....		234

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА.....	238
4.1. Обоснование выбора действующих компонентов при разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина.....	238
4.2. Разработка состава, технологии и стандартизация геля для лечения кариеса дентина.....	239
4.2.1. Выбор основы и разработка технологии геля	239
4.2.2. Стандартизация и изучение стабильности геля в процессе хранения.....	253
4.3. Выбор состава, разработка технологии и стандартизация пленок лекарственных для лечения кариеса дентина.....	276
4.3.1. Обоснование выбора основы и разработка технологии пленок лекарственных	276
4.3.2. Стандартизация и изучение стабильности пленок лекарственных в процессе хранения.....	291
Выводы по главе 4.....	312
ГЛАВА 5. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА	314
5.1. Исследование острой токсичности разработанных лекарственных препаратов.....	314
5.2. Исследование антимикробной активности разработанных лекарственных препаратов	316
5.3. Исследование противовоспалительной активности разработанных лекарственных препаратов	320
5.4. Исследование реминерализующей активности разработанных лекарственных препаратов	325
Выводы по главе 5.....	334
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	336
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	340
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	342

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Нормативные документы и акты внедрения (апробации) по гелю для лечения кариеса эмали.....	379
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Нормативные документы и акты внедрения (апробации) по пленкам лекарственным для лечения кариеса эмали...	385
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Нормативные документы и акты внедрения (апробации) по спрею реминерализующего действия.....	389
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Нормативные документы по ополаскивателю реминерализующего действия	392
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Нормативные документы и акты внедрения (апробации) по гелю для лечения кариеса дентина	394
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Нормативные документы и акты внедрения (апробации) по пленкам лекарственным для лечения кариеса дентина	401
ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Акт внедрения в практическую деятельность стоматологической больницы клинического многофункционального медицинского центра результатов диссертационной работы.....	404
ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Акт апробации методики исследования реминерализующей активности лекарственных форм для лечения начального кариеса эмали гистологическим и морфометрическим методами.....	405
ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Акты внедрения в учебный процесс фрагментов диссертационной работы.....	406
ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Титульный лист информационных материалов для специалистов медицинских и фармацевтических организаций по использованию лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса.....	413

ВВЕДЕНИЕ

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 [120, 175].

В настоящее время распространенность кариеса среди взрослого населения достигает 99 % – в возрасте 35 – 44 года и 100 % у лиц старше 65 лет [42, 105, 141, 193, 258]. 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 % [106, 107, 111]. 25 % случаев составляет кариес с поражением глубоких слоев дентина, осложняющийся пульпитом и периодонтитом [140]. По оценкам некоторых авторов после лечения кариеса дентина зубов с применением различных материалов в 32 % случаев наблюдается вторичный кариес [153, 186].

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 [8, 103, 120, 231]. 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 [119, 130, 231, 280].

В целях реминерализации твердых тканей зуба наиболее часто используют растворы, пасты, лаки. Однако одновременное присутствие в них основных минерализирующих ионов кальция и фосфора приводит к их химическому взаимодействию и снижению эффективности, что влечет за собой необходимость последовательного применения нескольких препаратов и к увеличению стоимости лечения [61, 230].

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 [17, 54, 69, 118, 140, 246, 255].

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 простоты, удобны, безопасны и доступны для применения, что позволяет охватить большую часть населения и снизить общий уровень распространенности кариеса [87, 129, 130, 133, 146, 174, 178].

Таким образом, разработка отечественных лечебных и лечебно – профилактических ЛП полифакторного действия оказывающих реминерализующий эффект при отсутствии побочных, 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 показал, что существенный вклад в исследования по разработке ЛП для 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 фито-экстракты. 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 такие ученые как: 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) – паста с канифолью, не вулканизированным каучуком, цинкаоксидом, 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. – прополисовая паста, содержащая 4% спиртовую настойку прополиса и порошок окиси цинка в соотношении 1:3; Кривонос Н. К. (2014 г) – лечебная композиция, содержащая экстракт лечебной грязи «Эсобел», фурадонин и окись цинка.

Несмотря на достаточно широкие исследования в области создания ЛП для профилактики 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 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 оценке зависимости физико – химических свойств несовместимых ЛС и вспомогательных компонентов, доказана возможность создания стабильных в процессе хранения ЛП для 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 тканей дентина. Моделирование осуществлено по кальциево – фосфорному коэффициенту (4:1) 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 (приложение 5). Подана и зарегистрирована заявка № 2017114825 «Средство для профилактики и лечения кариеса эмали зуба» на получение патента в РФ на изобретение (приложение 2).

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) (приложение 1);

- 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) (приложение 2);

- 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) (приложение 3);

– состав, технология и нормы качества ополаскивателя. Нарботаны опытные образцы. 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) (приложение 4);

– 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) (приложение 5);

– 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) (приложение 6);

– 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) (приложение 7);

– методики исследования реминерализующей активности ЛФ для лечения начального кариеса эмали гистологическим и морфометрическими

методами апробированы в условиях патологоанатомической лаборатории ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (акт апробации от 08.02.2018) (приложение 8);

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) (приложение 9).

Разработаны информационные материалы для специалистов медицинских и фармацевтических организаций по использованию ЛП для профилактики и лечения кариеса (утверждены ЦМС ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 26.06.2018, протокол №7) (приложение 10).

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, спрея, а также в виде лечебно-профилактического средства - ополаскивателя.

Разработанный методологический подход, представленный в виде обобщенной схемы разработки лекарственных препаратов 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 статистической обработкой полученных результатов, а также их сопоставлением с литературными данными. Заключение и научные положения, представленные в диссертации, достоверны и обоснованно вытекают из полученных автором диссертации результатов.

Основные положения и 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, 2002 и 2003 гг); III – ей 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 Бурятии – 80 лет» (г. Улан – Удэ, 2004 г); XI-ой 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 – ой региональной конференции по фармации и фармакологии (г. Пятигорск, 2007 г); XIV – ом 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 – ого 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 – ой 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-ем 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 «Фарматест» 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.

ГЛАВА 1. СОЗДАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА В РАЗРЕЗЕ ОСНОВНЫХ ТРЕБОВАНИЙ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиология и патогенез кариеса как многофакторного патологического процесса

Слово «кариес» происходит от латинского «cares» и означает «гниение». Термин толкуется как постепенное разрушение ткани кости или зуба вследствие дистрофического или инфекционного процесса в кости или надкостнице. Так как патологический процесс начинается в эмали, которая лишена органической субстанции, «гниение» не совсем подходит к определению кариеса. Поэтому, еще более чем 100 лет назад «кариес» определялся как химическое растворение солей кальция в зубе молочной кислотой с последующим разрушением органической матрицы, оставшейся после растворения солей кальция (G.V. Black, 1908). Большинство стоматологов кариес определяют по Е.В. Боровскому, как патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зуба, при котором происходит деминерализация и размягчение твердых тканей зуба с последующим образованием кислоты [21, 120].

Вышеперечисленные определения кариеса примерно одинаково отражают суть патологии, однако важно, что это инфекционная болезнь с прогрессирующей деструкцией тканей зуба.

Как в научной литературе, так и в практической стоматологии существуют различные *классификации кариеса*. Международная классификация болезней соответствует нозологическим формам (например, кариес в пределах эмали: кариес эмали, кариес в стадии белого пятна, начальный кариес; кариес, распространяющийся в дентине – кариес дентина и т.д.), другие отражают клинические проявления (например, быстротекущий кариес), отражают причины патологии (например, лучевой

кариес) или локализацию кариозных поражений (например, фиссурный кариес) [21, 131].

П.А. Леус в соавторстве с Е.В. Боровским в 1979 г предложили классификацию, представленную в таблице 1 [120].

Таблица 1 – Классификация кариеса зубов

I. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	1. Стадия пятна (кариозная деминерализация): 1.1. прогрессирующая (белые или светло – желтые пятна); 1.2. интермиттирующая (коричневые пятна); 1.3.приостановившаяся (темно-коричневые пятна). 2. Кариозный дефект (дезинтеграция): 2.1. кариес эмали (видимый дефект в пределах эмали); 2.2.кариес дентина: средней глубины и глубокий; 2.3.кариес цемента.
II. ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ	1. Фиссурный кариес. 2. Кариес соприкасающихся поверхностей. 3. Кариес пришеечной области.
III. ПО ТЕЧЕНИЮ	1. Быстротекущий кариес. 2.Медленно текущий кариес. 3. Стабилизированный процесс.
IV. ПО ИНТЕНСИВНОСТИ ПОРАЖЕНИЯ	1. Единичные поражения. 2. Множественные поражения. 3. Системное поражение.

Представленная классификация широко используется в практической стоматологии, т.к. наиболее полно описывает клинические формы кариеса с учетом предполагаемой глубины поражения, локализации, течения и интенсивности.

Этиология кариеса до конца не изучена. На протяжении многих столетий учеными предлагались различные теории, и в разные времена доминировало то или иное представление о природе (общей, инфекционной и

/ или химической) кариеса, что определяло стратегию менеджмента заболевания.

Представления, зародившиеся задолго до начала нашей эры, постепенно эволюционировали к началу XIX века прошли следующий путь:

- версия о главенствующей роли организма – от гуморальной теории Галена (III в. до н.э.) до витальной теории («кариес = гангрена», XVII в.);
- версия об инфекционных причинах – от рассуждений о воображаемых червях (VI в. до н.э.) до документальных находок в кариозных тканях микрококков – «*denticolae*» (1850 – е гг);
- химическая версия – от предположений о вреде гниющих на зубах остатков клейких сладких фруктов (III в. до н.э.) до заключений о химической силе разлагающейся пищи (1819 г) – о растворении эмали под действием кислоты (1830 г.), в том числе слоем сахаров и ферментов (1867 г) [104, 151, 152, 217].

Современная концепция представляет несколько версий возникновения кариеса, по одной из них кариес – инфекционный процесс, который инициируется специфической микрофлорой зубного налета, ферментирующей пищевые углеводные компоненты налета с образованием кислот в течение достаточно долгого времени в условиях низкой кариесрезистентности хозяина. Принципиальное значение имеет каждый фактор, включенный в определение: достаточно исключить или минимизировать один из них, как кариозный процесс утратит клиническое значение. Еще одной версией кариеса является «теория экологического сдвига». Нормальная ацидогенная микрофлора дентальной биопленки становится опасной только тогда, когда в полости рта создаются (самим человеком или тем, кто контролирует его питание и уход за полостью рта) селективные условия, в которых существование дентальной биопленки может поддерживаться главным образом за счет размножения ацидурической и ацидогенной микрофлоры. Углеводы (моно – и дисахара, а при определенных условиях и крахмалы) – тот самый субстрат, длительное

(частое) присутствие которого в околозубной среде и обеспечивает такие селективные условия [20, 112, 113, 114].

Таким образом, кариес является инфекционным заболеванием, связанным с питанием и зависящим от ряда местных условий («резистентности»). Такое представление о природе кариеса дает возможность диагностировать его на доклинических стадиях, начинать лечение (и добиваться успеха) неинвазивными мерами, а профилактику выводить на этиотропный и патогенетический уровни.

Современная профилактика кариеса зубов направлена:

- на предотвращение экологического сдвига в зубном налете (контроль колонизации полости рта, предупреждение или устранение условий для доминирования ацидогенной микрофлоры посредством рационализации питания и улучшения гигиены полости рта; изоляция микрофлоры в не доступных очищению нишах от источников питания, химиотерапевтический контроль кариесогенной микрофлоры и т.д.);
- на поддержание минерального баланса в зоне колебаний pH для сохранения клинической целостности твердых тканей зуба (создание условий для формирования и созревания тканей зуба до его прорезывания, поддержка защитных свойств ротовой жидкости, внесение минералов в околозубную среду и т.д.). Основные факторы риска кариеса представлены на рисунке 1 [120].



Рисунок 1 – Факторы риска кариеса

Главная цель профилактики – сохранение здоровья зубов – может быть достигнута при сочетании различных методов и средств профилактики, реализуемых в различных организационных схемах с учетом потребностей и возможностей пациента (группы, популяции), стоматологической службы и государства в целом [151, 177, 192, 222, 223].

Данные о патогенезе, т.е. о конкретных механизмах возникновения и течения кариеса еще более строго оцениваются по их значимости для практики. Наиболее значимыми являются те, которые базируются на инфекционно – паразитарной теории кариеса Миллера. Исходя из этого, наиболее результативные исследования патогенеза кариеса касаются трех аспектов: субстрата, микробного зубного налета и эмали зуба. Схема патогенеза кариеса представлена на рис.2 [120].

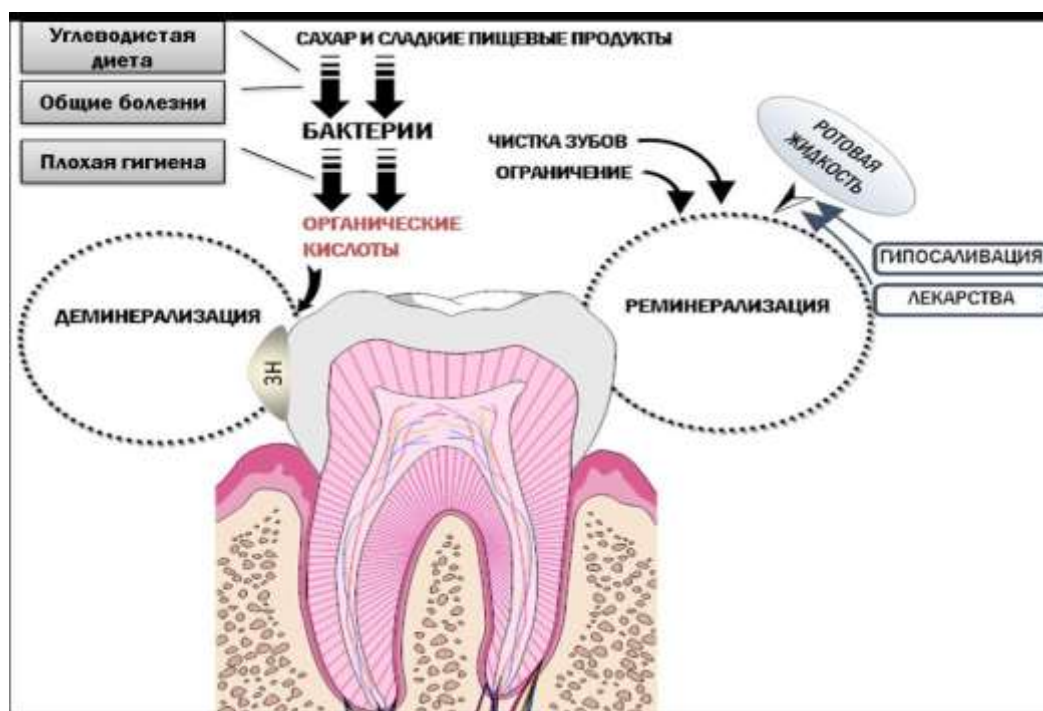


Рисунок 2 – Схема патогенеза кариеса зубов

Очень сложно определить какой из патогенетических факторов является главным для запуска механизма деминерализации эмали зуба. Большинство ученых рассматривают кариесогенные факторы во взаимосвязи (рисунок 3) [120].



Рисунок 3 – Схема влияния различных факторов, органов и систем организма на зубы

Запуск механизма деминерализации эмали зубов происходит под влиянием суммы кариесогенных факторов, таких как кариесовосприимчивость зубной поверхности, наличие кариесогенных бактерий, создание ферментируемыми углеводами субстрата и время. Кариесовосприимчивость зубной поверхности определяется свойствами анатомической поверхности зуба, наличие ямок, бороздок, складок, углублений и тонкая эмаль являются зонами, восприимчивыми к кариесу, где создаются благоприятные условия для долговременной фиксации зубного налёта [117, 120, 201, 223].

Большая роль отводится качеству структуры эмали, насыщенности эмали зуба кальцием, фосфатами и фторидами. При воздействии органических кислот на эмаль происходит ее растворение (деминерализация), сопровождающееся изменением формы, размеров и ориентации кристаллов гидроксиапатита. В кристаллической решетке биологических апатитов, к которым относится эмаль, имеются вакантные места и дефекты – отсутствие атома или колонок атомов (так называемые дислокации). Эти дефекты кристаллической решетки являются причиной быстрого проникновения в эмаль органических кислот. В связи с тем, что кариозный процесс разворачивается в апатитоподобных структурах эмали, а реминерализующая терапия направлена на восстановление кристаллической решетки апатита, большую роль играет вид и соотношение замещаемых элементов. Основным типом кристаллов эмали являются апатиты общей формулой $(\text{Ca}_{10-x}\text{PO}_{6-x}) \times \text{X}_{2x}\text{H}_2\text{O}$, большую часть апатитов до 75 % составляют гидроксиапатиты $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. При отсутствии необходимых ионов, их заполнение возможно «загрязняющими» включениями – карбонатными группами и рядом других химических элементов, по принципу компенсации заряда. Включения и вакансии значительно изменяют плотность кристалла биологического апатита и его растворимость. Особенно существенное влияние на свойства апатита оказывают карбонаты, магний и фториды. Кальций кристалла апатита может быть заменен барием, магнием, серой,

хромом, кадмием, снижая при этом кислотоустойчивость апатита, или цинком и оловом, повышая кислотоустойчивость. Фосфатная группа может быть заменена группой, содержащей карбонат, мышьяк или кремний, что снижает кислотоустойчивость апатита. Гидроксильная группа может быть замещена фторидом с повышением кислотоустойчивости, и ионами хлора, бора, йода со снижением кислотоустойчивости. Оптимальными являются апатиты, в которых большое количество атомов кальция сочетается с двумя ионами фтора: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$. Соответственно основными ионами, подлежащими к включению в реминерализующие средства, являются ионы кальция, фосфатов и фторидов, которые предотвращают растворение апатитов эмали и создают условия для репреципитации фосфатов кальция даже при заметном снижении pH [20, 21, 27, 120, 216].

В качестве активных компонентов для введения в состав реминерализующих ЛП наиболее часто рассматриваются нижеприведенные соединения – источники ионов кальция, фосфата и фторида:

– коммерчески доступный кальций абразивной системы – кальция хлорид в количестве 7,65 (Ca^{2+} – 1,4 г/иона), так как из всех наиболее часто применяющихся минеральных компонентов таких как кальция глюконат, кальция лактат и кальция глицерофосфат имеет наибольшее содержание кальция в мг на 1 кг вещества – кальция хлорид (270 мг), кальция глицерофосфат (191 мг), кальция лактат (130 мг) и кальция глюконат (90 мг). Нерастворимые соединения кальция и фосфатов, такие как мел, дикальций-, трикальцийфосфат и др., не способны выделять ионы в свободное состояние поэтому не влияют на процессы реминерализации и не подлежат к включению в реминерализующие стоматологические местные препараты. Использование глицерофосфата кальция лишает возможности моделировать соотношение содержания ионов кальция и фосфатов для повышения реминерализующего потенциала ЛФ [23, 24, 177, 212].

– калия фосфат двузамещенный в количестве 13,32 (HPO_4^{2-} – 5,6 г/иона), что связано с наличием самостоятельного фосфат иона и его

хорошей растворимостью. Дополнительное содержание калия снижает чувствительность, создавая на поверхности эмали высокую концентрацию данного иона, что предотвращает возникновение и передачу болевого раздражения, так как раздражение нерва обусловлено нарушением баланса ионов натрия и калия. Перенасыщенность слюны гидроксиапатитом создается за счет высокой концентрации неорганического фосфора, избыток которого в нейтральной среде препятствует выходу ионов кальция и фосфатов эмали, способствуя сохранению естественного состава твердых тканей зуба. Неорганический фосфор в виде фосфат ионов активно участвует в обмене слюна – эмаль, включаясь в апатит. Чаще всего в стоматологической практике применяют кальция глицерофосфат, кальция фосфат, кальция монофосфат и прочие соли фосфорной кислоты (гидро – и дегидрофосфаты калия, натрия). Однако, в соединениях, одновременно содержащих кальций и фосфат ионы, отсутствует возможность корректировки содержания каждого иона в отдельности, что не позволяет достичь высокого реминерализующего эффекта [12, 23, 24, 212, 245].

– натрия фторид, в концентрации, рекомендуемой ВОЗ (0,2 г, F^- – 0,09 г/иона), как наиболее эффективное соединение для применения в профилактике кариеса [22, 45, 88, 91]. Исследования, проведенные в США, доказывают, что натрия фторид является более эффективным соединением в профилактике кариеса по сравнению с монофторфосфатом [79, 172, 173, 284, 286, 288, 297, 314]. Натрия фторид является классическим препаратом, применяемым при фторировании зубов, он безвкусный, не окрашивает пелликулу, легко диссоциирует с выделением активного ионизированного фтора, что позволяет хорошо фиксироваться в зубном налете и в слизистой оболочке полости рта. С целью профилактики кариеса чаще применяют натрия монофторфосфат, олова фторид, аминофторид и титана фторид, наибольшей популярностью и эффективностью среди них обладают натрия фторид, натрия монофторфосфат и аминофторид. Особый интерес представляет 8 – 10 % раствор олова фторида, что связано с проявлением

бактерицидного и бактериостатического эффекта на микрофлору полости рта. Однако высокая рабочая концентрация снижает уровень безопасного использования ЛП в амбулаторных условиях. Многочисленные публикации подтверждают высокую эффективность в профилактике кариеса ЛП, содержащих аминофторид [123, 200]. Однако, возможно, из – за различий вкусовых качеств и более высокой стоимости ЛП с аминофторидом, среди населения более популярны ЛП, содержащие монофторфосфат (продукты Colgate) и натрия фторид (продукты Procter & Gamble), либо сочетание этих фторидов, также обладающих достаточно высокой эффективностью [212, 240, 245, 256]. Эффективность практического применения также зависит от оптимального соотношения минерализующих компонентов с учетом основных требований реминерализующей терапии.

Таким образом, химическая суть начального кариеса определяется как дисбаланс постоянно сменяющих друг друга процессов растворения и репреципитации кристаллов фосфата кальция (апатитов эмали) на границе сред – эмали и слюны, определяется степенью насыщенности околозубной среды ионами кальция, фосфатами и водородом (pH), а также химическим составом апатитов эмали. Бактериальная масса, оседая на поверхности эмали, преобразует принимаемые в пищу сахара посредством гликолиза в слабые органические кислоты: молочную, уксусную, пропионовую, муравьиную и т.д. На ограниченном участке поверхности или в складках эмали зуба в зубном налете pH снижается до критического уровня, который поддерживается длительное время или имеет интермиттирующий характер. Микроорганизмы зубного налета прочно оседают на поверхности зуба и в результате ферментативных процессов лизируют защитную органическую оболочку зуба – пелликулу. Таким образом, кислоты входят в непосредственный контакт с минеральными веществами эмали. Кислоты (ионы H^+) по межкристаллическим пространствам попадают в подповерхностный слой, соприкасаются с апатитами. Скорость диффузии кислот из зубного налета меньше, чем скорость их образования, поэтому они

аккумулируются, и избыточное накопление кислот способствует растворению эмали. В результате под зубной бляшкой образуется зона разрыхления эмали, в которой образуются узкие воронкообразные дефекты. Освободившиеся ионы кальция, фосфора и других элементов выходят в ротовую жидкость. Зона деминерализации распространяется параллельно поверхности зуба, так как кислая среда поддерживается за счет кислотообразования на участке поверхности эмали покрытом зубным налетом. При продолжающемся образовании кислоты и в процессе деминерализации микропространства в эмали постепенно увеличиваются. В них проникают органические вещества и микроорганизмы, перенося источник кислотообразования внутрь эмали, при этом деминерализация распространяется как параллельно поверхности зуба, так и внутрь, образуя конусовидный очаг поражения, микропоры в поверхностном слое расширяются, эмаль истончается и проламывается. В дальнейшем процессе деструкции имеет место, как деминерализация, так и лизис органической субстанции микроорганизмами. Кариозный процесс прогрессирует [20, 21, 27, 177, 198, 209].

Резистентность к кариесу определяется также гигиеной полости рта, своевременному удалению зубного налёта, и рациону питания [103, 119, 181, 239, 250, 300]. Количество витаминов и микроэлементов влияет на общее состояние организма, особенно слюны. Важное влияние на кариесорезистентность эмали имеют буферные свойства слюны, нейтрализующие кислоты и количество иммуноглобулинов. Малое количество вязкой слюны способствует прикреплению бактерий на поверхность эмали и образованию зубного налёта. Слюна является комплексной биологической жидкостью и выполняет ряд функций: предохраняет слизистую оболочку от высыхания, образования трещин, воздействия раздражителей; нейтрализует отрицательное действие кислот и обеспечивает реминерализацию твердых тканей зуба за счет буферных свойств; бактерицидную, благодаря наличию в слюне лизоцима,

лактоферрина, лактопероксидазы, муцина, цистатина. Противокариозное действие слюны обусловлено ее реминерализующей способностью [31, 35, 58, 251, 272, 283]. Слюна питает зуб, подобно как кровь питает тело и является средой, в которой на протяжении всей жизни находятся органы ротовой полости, и является естественным фактором поддержания гомеостаза полости рта. Минерализующий потенциал слюны зависит от концентрации ионов и кислотности, стабильность или восстановление кристаллов эмали определяется степенью насыщенности слюны ионами кальция, фосфатов и фторида, следовательно, слюна играет ключевую роль в защите от кариеса [60, 118, 198, 272]. Под влиянием кариесогенных факторов увеличивается кислотность слюны, часть ионов H^+ реагирует с фосфат ионом, превращая его в HPO_4^{2-} , снижая концентрацию свободных PO_4^{3-} ионов, сменяя состояние пересыщенности эмали ионами фосфата на состояние недосыщенности, также в кислой среде апатит вынужден отдавать ионы кальция для связывания H^+ [201, 271].

Существенное влияние на резистентность к кариесу имеет наличие кариесогенных бактерий. К кариесогенным бактериям относятся ацидогенные микроорганизмы, способные ферментировать углеводы до кислот -*Lactobacillus*, *Actinomyces* и маловирулентные стрептококки *Streptococcus* [20, 40, 177]. Современные исследования показывают, что *Candida albicans* также способна к колонизации и растворению гидроксиапатита [295, 303]. Естественная ацидогенная микрофлора дентальной биопленки становится опасной только при условии селективных факторов, возникающих при длительном и частом присутствии в околозубной среде ферментируемых углеводов, которые являются субстратом для ацидогенной и ацидурической микрофлоры.

Бактерии, ферментируя углеводы, при брожении образуют кислоты, сдвигая pH в кислую сторону, что приводит к вымыванию минеральных компонентов из зубной эмали. Наиболее активное брожение в налёте вызывают сладкие углеводсодержащие продукты, содержащие моно – и

дисахара. Степень кариесогенности увеличивается при частом их употреблении в течение дня и длительном сохранении повышенной концентрации сахаров в налете, при этом *Streptococcus mutans* симбиотически взаимодействуют с *Lactobacillus*, синтезируя внеклеточные полисахариды (декстран и фруктан). Декстран способствует образованию зубных «бляшек», с помощью которых происходит прикрепление микробных клеток к ткани зуба. Фруктан является субстратом для дальнейших процессов кислотообразования даже при отсутствии поступления углеводов извне. К источникам кислот, которые связаны с развитием дефектов эмали, относится прием ЛП, содержащих сиропы, анальгетики, витамин С, безалкогольные напитки и фруктовые соки, воздействие кислот окружающей среды в рабочих условиях [232, 277, 294, 299, 313].

Время и частота, с которой зуб подвергается кариесогенному воздействию кислот, прямо пропорциональна частоте возникновения кариеса. После каждого приёма пищи, содержащей сахар, микроорганизмы продуцируют кислоты, разрушающие эмаль. Со временем эти кислоты нейтрализуются буферными свойствами слюны и частично деминерализованной эмали. После каждого периода воздействия кислот на эмаль зуба неорганические минеральные составляющие зубной эмали растворяются и остаются в растворённом состоянии 2 часа. При периодическом приеме углеводов рН в течение длительного времени остается низким, буферные свойства слюны не успевают восстановить рН и возникает вероятность необратимого разрушения поверхности эмали. Кислотное разъедание является одной из основных причин утраты эмалевого гидроксиапатита. Это может произойти даже в раннем возрасте, как следствие метаболизма зубного камня или просто благодаря приёму пищи и напитков [220, 221, 249, 250, 261, 279, 280].

Ведущая роль в этиологии кариеса дентина принадлежит также микрофлоре полости рта, дентинных канальцев и их токсинов. Микрофлора

способствует угнетению защитных факторов пульпы и появляется риск развития осложнений. Поэтому, основным принципом лечения этого заболевания, является предотвращение поступления микрофлоры из дентинных канальцев в пульпу зуба [140, 186, 228, 275, 298].

Таким образом, выделяют следующие главные патогенетические факторы и этапы возникновения кариеса.

Первый – нарушение режима питания (частый прием пищи) с преобладанием в диете сладких углеводистых продуктов, особенно моно – и дисахаридов. Это создает практически непрерывное поступление в зубной налет субстрата для выработки кислоты. *Второй* – пренебрежение гигиеной рта из – за чего создаются условия для накопления на зубах микробного налета, в котором уже через 2 – 3 суток в бактериальной флоре увеличивается пропорция кислотообразующих микроорганизмов осуществляющих ферментацию углеводов в кислоту, в результате чего pH зубного налета понижается до критического уровня. *Третий* – происходит «перемежающийся», а в дальнейшем постоянный процесс деминерализации эмали зуба с постепенным образованием подповерхностного поражения эмали (стадия «белого пятна»). Если процесс кислотообразования продолжается, и деминерализация эмали доминирует над нейтрализацией кислоты слюной и реминерализацией, то в эмали образуется видимый невооруженным глазом дефект. *Четвертый* – подавление сопротивляемости дентина и растворение вначале минеральной его части кислотообразующими бактериями, а затем дезинтеграция органической части вследствие инвазии микроорганизмов. *Пятый* – распространение инфекции в пульпу зуба и периодонт. *Шестой* – потеря зуба вследствие несвоевременного или неадекватного устранения инфекции и реставрации. Важно, что как до начала патологии, так и на всех ее этапах возможно лечение и профилактики путем устранения факторов риска, борьбы с инфекцией и реставрацией утерянных тканей зуба [120].

1.2. Профилактика и лечение начального кариеса эмали

1.2.1. Принципы моделирования состава лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали с учетом основных требований реминерализующей терапии

Эмаль зубов состоит из апатитов многих типов, однако основным является гидроксиапатит – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Неорганическое вещество в эмали представлено (%): гидроксиапатитом – 75,04; карбонатапатитом – 12,06; хлорапатитом – 4,39; фторапатитом – 0,63; карбонатом кальция – 1,33; карбонатом магния – 1,62. В составе химических неорганических соединений кальций составляет 37 %, а фосфор – 17 %. Органическое вещество эмали представлено белками, липидами и углеводами. В белках эмали определены следующие фракции: растворимая в кислотах и ЭДТА – 0,17 %, нерастворимая – 0,18 %, пептиды и свободные аминокислоты – 0,15 %. По аминокислотному составу эти белки, общее количество которых составляет 0,5 %, имеют признаки кератинов. Наряду с белком в эмали обнаружены липиды (0,6 %), цитраты (0,1 %), полисахариды (1,65 мг углеводов на 100 г эмали). Таким образом, в составе эмали присутствуют: неорганические вещества – 95 %, органические – 1,2 % и вода – 3,8 %. Содержание органических веществ достигает 3 % [34, 75, 124, 154, 218, 259].

Для успешного лечения деминерализации эмали применяют препараты, которые восполняют дефекты кристаллической решетки, повышают резистентность эмали к действию кислот, понижают ее проницаемость. Реминерализация – частичное восстановление плотности поврежденной эмали.

В естественных условиях источником поступления в эмаль кальция, фосфора и фторидов является ротовая жидкость. Зрелая эмаль может поглощать ионы фтора даже в таких низких концентрациях, какие присутствуют в ротовой жидкости. Реминерализующий потенциал слюны позволяет остановить кариес в стадии белого пятна только в 50 % случаев,

поэтому приходится прибегать к применению различных реминерализующих средств, которые должны не только восполнить имевшиеся или появившиеся во время кариозной атаки дефекты в кристаллической решетке эмали, но и повысить ее резистентность [20, 120, 216, 266].

По мнению большинства исследователей, реминерализующие препараты должны включать в себя различные элементы, повышающие резистентность эмали – кальций, фосфор, фторид, стронций, цинк и др. Под воздействием этих препаратов происходит интенсивное формирование кристаллов фторида кальция различной степени кристаллизации и формы. В результате образуется очень тонкая пленка, прочно связанная с матрицей эмали и покрывающая весь участок очаговой деминерализации [123, 165, 205, 217, 296].

Об эффективности реминерализации можно судить по стабилизации или исчезновению белых пятен эмали, снижению интенсивности развития кариеса.

Процесс деминерализации эмали является естественным и обратимым. Устранить процесс деминерализации позволяет местное консервативное лечение, наиболее эффективным и физиологичным методом лечения начального кариеса признана реминерализующая терапия, патогенетическое воздействие которой направлено на восстановление состава и структуры минерального содержания эмали [217, 218].

Эмаль не способна к регенерации и возникающие в ней повреждения не ликвидируются. Исчезновение белого подповерхностного кариозного пятна связано не с регенерацией эмали, а происходит под воздействием реминерализующих ЛП, когда в эмаль искусственно поступают соли кальция, фосфора, фтора и др. Эмаль зуба проницаема для многих неорганических элементов (кальций, фосфор, фтор, йод и др.) и органических веществ (аминокислоты, углеводы, витамины и др.). К сильным кариестатическим агентам относятся фтор, фосфор, к средним – молибден,

ванадий, медь, бор, литий, золото. Кариесогенными считаются селен, кадмий, марганец, свинец, кремний. На самых ранних стадиях кариеса проницаемость эмали резко возрастает (особенно молочных зубов). Повышение проницаемости эмали – признак прогрессирующей деминерализации твердых тканей зуба, но благодаря этому свойству развивается обратный процесс – реминерализация, которая способствует приостановлению кариеса [112, 217].

Основными фазами реминерализации эмали являются:

1. Доставка реминерализующих средств, содержащих ионы, предназначенные для замещения дефектов в кристалле апатита. Для протекания данной фазы необходимо подготовить поверхность эмали, удалив твердые и мягкие зубные отложения. Считается целесообразной обработка поверхности эмали растворами слабых кислот для растворения карбонатных групп апатитов и их последующего замещения на фосфатные группы.

2. Проникновение ионов, предназначенных для реминерализации с поверхности эмали в гидратный слой кристаллов апатита.

3. Проникновение ионов из гидратного слоя на поверхность кристаллов апатита. Скорость второй и третьей фазы зависит от многих факторов: заряда, ионного радиуса, активности, химических свойств, концентрации ионов, состояния поверхности гидроксиапатита, наличия дефектов кристаллической решетки, концентрации ионов на поверхности.

4. Проникновение ионов с поверхности в глубину кристалла. Эта фаза является самой длительной и может осуществляться только за счет дефектов кристаллической решетки. Дефект кристаллической решетки преимущественно замещается тем ионом, который был ранее на этом месте, или сходным по ионному радиусу и химическим свойствам по принципу компенсации заряда, так место иона кальция может замещаться Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , H_3O^+ , фосфат – ион – PO_4^{3-} , CO_3^{3-} , ион гидроксила – OH^- , F^- , Cl^- [27, 35].

Исходя из химического состава и фаз реминерализации эмали, сформулированы следующие *требования к идеальному реминерализующему*

средству:

- длительная ретенция на поверхности эмали;
- содержание ионов, способных проникать в глубь кристалла (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , F^-) и при этом необразующих модификации апатитов, способствующих развитию дефектов эмали или нарушающих ход физико–химических обменных процессов в тканях зуба;
- содержание минеральных веществ в ионизированном состоянии в концентрациях, превышающих их концентрации в гидратном слое [20, 112, 113].

1.2.2. Характеристика и ассортимент лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали

Современный ассортимент препаратов для лечения и профилактики развития начального кариеса эмали представлен ЛС в различных ЛФ, с содержанием одного или нескольких реминерализующих компонентов. Основным механизмом действия местных реминерализующих средств является дополнение околозубной среды реминерализующими ионами. Существенная роль эффективных реминерализующих средств, принадлежит виду не только активной субстанции для терапевтического воздействия, но и виду ЛФ, которая обеспечивает полноту и скорость воздействия и как следствие наступление фармакологического эффекта [48, 87, 200, 209].

Основная цель минерализующей профилактики кариеса зубов - сохранить баланс путем химических преобразований эмали и насыщением околозубной среды ионами, составляющими апатиты. Сократить утраты минералов из эмали и поощрить их преципитацию из околозубной среды можно, если извне привнести в проблемную зону нужные для перенасыщенности среды ионы – ионы кальция и фосфата из пищевых продуктов, лечебно-профилактических и ЛП. В этом случае, можно надеяться на формирование тех или иных соединений кальция и фосфата,

которые могут постепенно модифицироваться до формы апатита. При введении фторида в ЛП, содержащие ионы фосфата и кальция, растет вероятность преципитации соединений кальция даже при относительно низком уровне pH [86, 110, 113, 217].

Таким образом, теоретической основой сочетанной минерализующей профилактики является добавление ионов кальция и фосфата в околозубную среду. Но при низком уровне pH этого условия не всегда достаточно для достижения состояния перенасыщенности по гидроксиапатиту. Одновременное внесение в такую среду ионов фторида помогает достичь перенасыщенности по фторапатиту и таким образом получить преципитацию (фторированного) апатита [12, 20, 21, 27].

Основной проблемой реализации сочетанной минерализующей профилактики является нестабильность растворов с ионами кальция, фосфатов и фторида (быстрое объединение ионов в молекулы и, соответственно, снижение биодоступности минералов), поэтому традиционно предлагали последовательные аппликации препаратов фторида, кальция и фосфата.

Наиболее популярными комбинациями монопрепаратов являются 15 – ти минутные аппликации 10 % раствором кальция глюконата, 2,5 % раствором глицерофосфата кальция или 5 % раствором хлорида кальция курсом по 15 сеансов, с повторными курсами 2 – 3 раза в год. Метод Боровского – Леуса заключается в комбинации растворов: 15 минутные (3 раза по 5 минут) аппликации 10% раствором глюконата кальция с последующей аппликацией 2 % раствором фторида натрия в течение 3 минут, профилактический курс предусматривает 10 – 15 процедур 2 раза в год. При методе Боровского – Волкова используется двухкомпонентный раствор, который состоит из 10 % раствора нитрата кальция и 10 % раствора кислого фосфата аммония. Подготавливают зубы и последовательно проводят аппликации каждым из данных растворов по 3 – 5 минут. Через 5 – 7 процедур на поверхности эмали и в микропространствах под поверхностным

слоем образуется вещество брушит, которое является источником ионов фосфора и кальция. Метод по Виноградовой Т.Ф. заключается в аппликации 2 % раствором глюконата кальция 2-4 минуты с последующим полосканием 0,2 % раствором натрия фторида или аппликацией фторлаком. Метод по Сунцову В.Г. – аппликация 2 % раствором натрия фторида 3 – 5 минут с последующей аппликацией раствором глюконата кальция [69, 84, 129, 172, 260].

Основные аспекты реминерализующей терапии и применение различных ЛП для профилактики и лечения кариеса эмали обобщены и представлены в многочисленных источниках [12, 20, 61, 114, 127, 177, 222, 247].

К комплексным реминерализующим препаратам относятся порошок «Ремодент» и раствор «Профокар». Препарат «Ремодент» разработан в Рижском медицинском институте в 1975 г. Г. Н. Пахомовым и соавторами. В настоящее время зарегистрирован в 11 странах мира. Порошок «Ремодент» представляет собой высокоочищенную костную муку из челюстных костей молодняка крупного рогатого скота, полученную методом лиофилизации или вакуумной сушки. Состав ремодента: кальция – 4,35 %, фосфора – 1,36 %, магния – 0,15 %, калия – 0,20 %, натрия – 16,0 %, хлора – 30,0 %, органических веществ – 44,0 %, марганца, железа, цинка, меди и других микроэлементов до 100 %. Препарат выпускается в виде порошка, таблеток и гранул, входит в состав зубных порошков, паст, гелей, растворов. Применяется 3 % раствор порошка «Ремодент» – для аппликаций и ротовых полосканий (15 – 25 мл раствора на одно полоскание) 1 – 2 раза в неделю в течение 10 месяцев в году. Имеет ограничения в применении у детей дошкольного возраста из-за выраженного горько – соленого вкуса. В настоящее время выпуск этого препарата приостановлен.

Раствор «Профокар» – многокомпонентное реминерализующее средство с оптимальным содержанием и соотношением основных химических элементов, необходимых для построения кристаллической

решетки апатитов эмали. Содержит кальций, фосфор, фтор, магний, железо, цинк, калий, натрий, хлор, медь, свинец. Материал для его получения – деминерализат трубчатых костей крупного рогатого скота. В отличие от ремодента содержит фтор. Представляет собой прозрачную жидкость с едва заметным беловатого цвета осадком, солоноватую на вкус. Может применяться для ротовых полосканий и аппликаций.

Профилактические и терапевтические эффекты «классических» Са – Р – препаратов достигаются путем длительных процедур и курсов, и не являются стойкими. В то время как основным требованием к идеальному современному Са – Р – препарату является обеспечение долговременного контакта эмали с адекватным количеством кальция и фосфатов, которые могут внедриться в нее в заданных (в т. ч. при помощи самого препарата) условиях - в частности, рН околозубной среды.

До 90 – х годов широко применяли профилактические и терапевтические эффекты «классических» монопрепаратов и их комбинаций, преимущественно в форме растворов, путем длительных процедур и курсов. Такие препараты обладают слабыми адгезивными свойствами и кумулятивным действием в месте воздействия, незначительной глубиной проникновения активных компонентов в ткани зуба, а терапевтический эффект кратковременен. В форме растворов, минеральные компоненты кариесостатических средств вступают в реакцию между собой с образованием нерастворимых соединений, практически не проникающих в эмаль, поэтому рекомендации к применению заключались в назначении этих средств последовательно.

В целях повышения биодоступности данных схем лечения введение препаратов может осуществляться с помощью электрофореза, что значительно эффективнее чем обычные полоскания и аппликации. Метод применим у взрослых, детей в старших возрастных группах и подростков, так как предполагает адекватное поведение пациента во время проведения процедуры. Выполнение этого метода требует наличие специального

оборудования и непосредственное участие врача – стоматолога, что связано с многократным посещением пациентом стоматологического кабинета и рядом других неудобств, как для врача, так и для пациента [260].

Систематическое проведение описанных методик 3 – 4 раза в год позволяет снизить прирост кариеса на 30 – 40 %, эффективность применения препаратов кальция и фосфатов повышается при их внедрении в эмаль при помощи электрофореза. Однако сложность проведения данных аппликаций в амбулаторных условиях, применение нескольких препаратов, кратковременный эффект, в связи с которым необходимостью являются частые повторные курсы лечения, предполагают замену данных схем лечения и препаратов более эффективными пролонгированными и комбинированными препаратами.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика наиболее часто используемых аппликационных ЛП для лечения и профилактики кариеса эмали.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика ассортимента аппликационных лекарственных препаратов
для лечения кариеса эмали

Название препарата	Производитель	Требования реминерализующей терапии					
		Активные компоненты	Ca ²⁺	PO ₄ ³⁻	Ca ²⁺ :PO ₄ ³⁻	F ⁻	F ⁻ , %
		Соединения кальция, фосфата и фтора	+	+	4:1	+	0,10-0,15 %
Пластины ЦМ-2	Россия	Экстракты зверобоя, тысячелистника, шалфея, витамины С, В1, кальция глицерофосфат	+	+	1:1	-	-
«Диплен Ф»	Россия	Натрия фторид, хлоргексидина биглюконат	-	-	-	+	0,02 %
Гель Topical A.P.F.	США	Натрия фторид, фосфорная кислота	-	+	-	0:1	1,23 %
Гель TOPEX «NeutralpH»	США	Натрия фторид	-	-	-	+	0,9 %
Лак «Нанофлюор»	Россия	Аминофторид и фторид натрия, природная смола, нанодисперсный коллоидный гидроксиапатит	+	+	-	+	-
«Глуфторэд» жидкость + суспензия	Россия	Мелкодисперсная гидроокись кальция, фтористый магний и фтористая медь	+	-	-	+	-
Гель реминерализующий «Белгель F»	Россия	Фосфор, ионы кальция, хлор, ионы натрия, ионы магния, ионы калия	+	+	11:5	+	-

Гель реминерализующий «Белгель Са-Р»	Россия	Фтор, фосфор, ионы кальция, хлор, ионы натрия, ионы магния, ионы калия	+	+	11:5	-	-
Лак фторирующий «Белак Ф»	Россия	Фторид калия или аминофторид	-	-	-	+	-
Лак фторирующий «Профиллак»	Россия	Кедровый бальзам, природные смолы, натрия фторид	-	-	-	+	5 %
Лак фторирующий «Фторлак»	Россия	Натрия фторид, бальзам пихтовый или кедровый, шеллак	-	-	-	+	5 %
Гель «Флюокал гель»	Франция	Натрия фторид	-	-	-	+	1,23 %
Жидкость «Флюокал»	Франция	Натрия фторид	-	-	-	+	1 %
«Мультифлюорид»	Германия	Фтористые соединения натрия и кальция	-	-	-	+	12 %
САФОРАЙД	Япония	Диамин фтористого серебра	-	-	-	+	-
Лак «Бифлюорид 12»	Германия	Фторид кальция и фторид натрия	-	-	-	+	-
РОКС /ROCS/ ГЕЛЬ MEDICAL МИНЕРАЛС Д/ДЕТ/ПОДРОСТ. КЛУБН.	Россия- Швейцария	Ксилит, кальция глицерофосфат, магния хлорид	+	+	-	-	-
Р.О.С.С ГЕЛЬ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩИЙ	Россия- Швейцария	Ксилит, кальция глицерофосфат, магния хлорид	+	+	1:1	-	-

РОКС /ROCS/ ГЕЛЬ MEDICAL МИНЕРАЛС ФРУТ Д/УКРЕПЛЕНИЯ ЗУБОВ	Россия- Швейцария	Ксилит, кальция глицерофосфат	+	+	-	-	-
GC Tooth Mousse-мусс для зубов (ваниль, дыня, клубника, мята)	Япония	Зарегистрированное оригинальное вещество Recaldent CPP-ACP (казеин фосфопептид – аморфный кальций фосфат), ксилит, фосфорная кислота	+	+	-	-	-
FLUORIDE RINSE — фтористый концентрат для полости рта	США	Фторид натрия	-	-	-	+	1,5 %
Нейтральная фтористая паста (NEUTRAL RX MINT) (1,1%фторида натрия)	США	Фторид натрия, пирофосфат калия, ксилитол	-	+	-	+	1,1 %
REVIVE PEPPERMINT - ГЕЛЬСКАЛЬЦИЕМ	США	Хлористый кальций 0,2 %, фторид натрия 0, 005 %, хлорид калия 0,005 %	+	-	-	+	0, 005 %
HOME CARE - гельсфторидомолова	США	Фторид олова	-	-	-	+	0,4 %
Dental Resources Паста профилактическая	США	Фторид натрия, пирофосфат калия, ксилитол	-	+	-	+	1,1 %
Clinpro White Varnish - материал для фторирования и снятия чувствительности	Германия	Трикальцийфосфат, фтор	+	+	-	+	-
Flaïresse- профилактический лак	Германия	Фторид натрия, ксилит	-	-	-	+	2,26 %

При патентном обзоре выявлены современные средства реминерализующей терапии, производимые на территории РФ и за рубежом.

Предприятием ООО «Салута – М» (г. Истра, Московской обл.) разработаны и производятся пластины ЦМ – 2. В качестве минерализующего компонента пластины содержат кальций, однако в виду отсутствия фосфат ионов имеют недостаточно высокий реминерализующий потенциал [129].

Комплекс карбоната кальция и бикарбоната аргинина входит в состав продукта на основе мела SentiStat® – аналог естественного кальцийтропного компонента слюны, обеспечивающий присоединение комплекса к поверхности зуба. Медленное растворение карбоната кальция на поверхности эмали способствует ее обогащению кальцием [245].

На основе препарата «Ремодент», созданного Пахомовым Г.А. и группой сотрудников ЦНИИ стоматологии, фирмой «ВладМиВа» разработан гель «Белгель Са/Р» пролонгированного воздействия. Длительность действия препарата достигается за счет образования пленки, из которой постепенно высвобождаются и проникают в эмаль реминерализующие ионы кальция, фосфора, магния, калия и т.д. В связи отсутствием фторид иона в этих препаратах фторирование осуществляется препаратами «Белгель F» и «Белак F», изготавливаемых на основе природного полисахарида хитозана. Однако последовательное применение нескольких препаратов делает данную схему затруднительной к применению в условиях амбулаторного лечения современного ритма жизни людей [84, 248].

Химически натриевый фосфосиликат кальция, представляющий собой синтетическое стекло входит в состав формулы NovaMin®. При контакте с эмалью натрий стекла замещается ионами водорода, фосфат и кальций мигрируют из стекла, создавая условия для преципитации фосфата кальция. Формула NovaMin® включена в ряд продукции: зубные порошки и пасты Oravive Tooth Revitalizing Paste™ [281, 284]. Однако абразивные компоненты зубных паст затрудняют проникновение минерализующих компонентов в эмаль, поэтому

наиболее рационально использовать самостоятельные препараты для лечения и профилактики кариеса эмали.

Состав зубных паст, ополаскивателей и гелей (гель реминерализующий R.O.C.S) составляет формула MINERALIN® (Россия, Швейцария). В основе формулы лежит кальция глицерофосфат и магния хлорид, введенный для работы ферментов фосфотаз, гидролизующих глицерофосфат кальция, и ксилит. Кальция глицерофосфат обеспечивает насыщение эмали двумя ионами, однако их соотношение 1:1, что обеспечивает недостаточный реминерализующий эффект [76, 90, 200, 230, 312].

В современных профилактических пастах и лаках применяют аморфный фосфат кальция (АСР) двухфазные системы, в которых растворимые соединения кальция и фосфатов хранятся отдельно и смешиваются перед аппликацией с образованием аморфного кальция фосфата. В 1987 году запатентована формула – аморфный фосфат кальция, связанный с фосфопептидами казеина (СРР – АСР). Действие препарата основано на казеиновом протеине, который содержит ионы кальция и фосфата. Казеин фосфопептид сохраняет кальций и фосфат в аморфном некристаллическом состоянии и обеспечивает высокую адгезию препарата к твердым тканям зуба, к пелликуле, к компонентам бляшки и мягким тканям полости рта, благодаря чему обеспечивает пролонгированное воздействие препарата. Сорбированный на эмали, комплекс СРР – АСР высвобождает в околозубную среду часть ионов кальция и фосфата, а часть АСР, все еще фиксированного казеином, поддерживает активность этих ионов, таким образом, обеспечивается градиент концентрации ионов фосфата и кальция, необходимого для перемещения ионов в подповерхностную зону очага деминерализации. СРР-АСР вырабатывается из казеина молока, поэтому противопоказан пациентам с аллергией на протеины молока и/или гидроксибензоаты. Препараты на основе глицерофосфата кальция, АСР и СРР – АСР выпускаются в форме паст, муссов, геля и позиционируются как профессиональные средства [66, 93, 104, 269, 276, 281].

Добавление ионов кальция и фосфата в околозубную среду необходимое условие, но при низком уровне pH недостаточное для достижения перенасыщенности по гидроксиапатиту. Одновременное внесение в такую среду фторид ионов помогает достичь перенасыщенности по фторапатиту и получить преципитацию фторированного апатита. В то время как добавление в среду только одного фторида недостаточно для достижения перенасыщенности по фторапатиту из-за недостатка в среде ионов кальция и фосфатов, их внесение повышает шансы на репреципитацию фторированного апатита. Препараты Са-Р-Ф минерализующей терапии выпускаются в форме паст, геля и муссов для реминерализации тканей зуба и зачастую содержат высокие концентрации фторидов [27, 86, 116, 307].

Фирмой «Норд – ост» предложена стоматологическая полимерная самоклеящаяся пленка «Диплен Ф» (РФ № 2245710), обеспечивающая поступление на поверхность зуба строго контролируемого количества фтора и хлоргексидина биглюконата, что способствует нормализации микробиоты полости рта и купированию дисбиоза, однако выраженность реминерализующего эффекта недостаточна, из-за наличия только одного реминерализующего компонента - фтора [146, 178, 199].

Компаниями «Germiphene Corporation» (Канада), DMG (Германия) и др. разработаны лечебно – профилактические средства в виде пенки. Активным компонентом их является 1,23 % фторид натрия, подкисленный фосфорной кислотой (APF), что обеспечивает быстрое и эффективное поглощение фторида, всего за 60 секунд. Содержащийся в APF ион фосфата не позволяет развиваться деминерализации эмали, однако в научной литературе эффективность применения фторидных пенки с позиций доказательной медицины еще не подтверждена. Пасты и гели на основе CPP-ACP содержат 1,23 % фтора и АСР, лак содержит 5 % натрия фторида и АСР, гель «Topical A.P.F. Gel» представлен 1,23 % фторидом натрия. Однако регулярное поступление в организм повышенных доз фторида может привести к развитию флюороза зубов [139, 160, 177, 180].

Для профилактики кариеса рекомендуется использовать ЖСГПР. В России жидкими формами пользуются довольно редко, нерегулярно и ограниченное число лиц. Стоматологи не часто дают рекомендации пациентам по применению ЖСГПР. Состав жидких средств зависит от их целевого предназначения, способа применения, вида производства. В зависимости от этих свойств и характеристик выделяют ополаскиватели, растворы, бальзамы, настойки, настои и отвары.

Наиболее часто используют ополаскиватели. Существует два вида: содержащие спирт и безспиртовые. В состав спиртовых ополаскивателей, как правило, входят вода, спирт, сорбитол, полоксимер, цетилпиридиния хлорид, сахарин натрия, бензойная кислота, отдушки, красители. Спирт является консервантом, который предохраняет ополаскиватель от распространения микроорганизмов и тем самым определяет его срок годности. Безспиртовые ополаскиватели чаще всего содержат воду, сорбитол, растительные экстракты и масла, отдушки, лимонную кислоту, цитрат натрия. Ополаскиватели могут быть рекомендованы для использования подросткам, детям, лицам, не употребляющим и отрицающим спирт [82, 157, 245].

Ополаскиватели полости рта (укоренившееся название - зубные эликсиры) являются дополнительными средствами гигиены полости рта и предназначены, как правило, для очищения и освежения полости рта, усиления естественной защитной системы слюны, поддержания здорового баланса микрофлоры во рту, предотвращения воспаления и кровоточивости десен [249].

Основными преимуществами ополаскивателей являются то, что они дополняют действие зубной пасты, очищают труднодоступные межзубные промежутки, куда не проникает зубная щетка, надолго освежают дыхание, удобны и просты в использовании в течение дня [136].

В состав противокариозных зубных ополаскивателей чаще всего входят антисептические средства, антибиотики и ферменты. В результате их использования во рту происходит уничтожение определенной группы бактерий, а на зубной эмали расщепление зубного налета. Противокариозные зубные

ополаскиватели препятствуют образованию зубного налета [229]. Примеры зарубежных и отечественных ополаскивателей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Зарубежные и отечественные аналоги ополаскивателей для реминерализации эмали

Название препарата	Производитель	Активные компоненты	Действие
Ополаскиватель PresiDENT Classic	Германия	Натрия фторид, ксилит, экстракты шалфея, ромашки, Melissa, масло мяты.	Противобляшковое (противомикробное), противокариозное
Colgate Plax «Комплексная защита»	Россия	Натрия фторид, цитрат калия, цетилпиридиния хлорид (антисептик).	
ELMEX «Защита от кариеса»	Россия	Аминофторид (олафлур), натрия фторид.	
Parodontax	Великобритания	Натрия фторид, хлоргексидин 0,06 %, эвгенол.	
Periodent «Цинкэффект»	Россия	Органическое соединение цинка (диацетат цинка), ксилит.	
Oral-B	Германия	Натрия фторид, цетилпиридина хлорид.	
Periodentyl	Испания	Триклозан (0,15 %), цинка хлорид, алантоин.	
Lacer Mouthwash	Испания	Натрия монофторфосфат (0,009 % – 12 ч/млн P), формальдегид (37 % раствора-0,285 %).	
Colgate plax	США	Натрия фторид (0,02 5% – 115 ч/млн P), триклозан (0,03 %), кополимерRVM/MA (0,25 %)	
FLuoxytIL	США	натрия фторид (0,05 % – 230 ч/млн P), ксилитол (1,0 %).	
ProFLuorid M	Германия	Натрия фторид (0,2 % — 900 ч/млн P).	
Lacer Oros	Испания	Натрия фторид (0,2 % – 900 ч/млн P), калия нитрат (1 %), триклозан (0,15 %), цинка хлорид (0,1 %), пантенол (0,5 %), токоферола ацетат (0,04 %), ксилитол (1,0 %).	
Dentsiblen	Испания	Натрия монофторфосфат (1 % – 1500 ч/млн P), калия нитрат (1 %), ксилитол (1 %).	
Ксидент	Россия	Натрия фторид, ксидифон.	

Ассортимент ополаскивателей, представленный в таблице 3, свидетельствует о том, что качественный и количественный состав этих средств не позволяет получить желаемый спектр действия и использовать их для профилактики кариеса эмали и некариозных поражений, с одновременным устранением нежелательных побочных явлений в виде аллергических реакций, местнораздражающего действия, иссушения слизистой поверхности, в том числе за счет присутствия спиртового компонента.

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии на сегодняшний день универсального препарата для лечения и профилактики кариеса эмали, с высокой реминерализующей эффективностью и безопасным уровнем содержания фторид иона.

1.3. Фармакотерапия кариеса дентина

1.3.1. Основные подходы к фармакотерапии кариеса дентина и требования, предъявляемые к прокладочным материалам для его лечения

Дентин – обызвествленная ткань зуба, образующая его основную массу и определяющая его форму. Дентин на 70 % состоит из неорганических веществ, на 20 % – из органических веществ, еще 10 % – это вода и так называемые бесследные минералы. Неорганические вещества дентина – это, прежде всего, фосфат, карбонат и фторид кальция, а также некоторые другие макро и микроэлементы в небольшом количестве. При этом, именно фосфат кальция составляет основную массу зуба [21, 101, 154, 220, 221].

Благодаря тому, что дентин пронизан огромным числом трубочек, несмотря на свою плотность, он обладает очень высокой проницаемостью. Это обстоятельство имеет существенное клиническое значение, обуславливая быструю реакцию пульпы на повреждение дентина. При кариесе дентинные трубочки служат путями распространения микроорганизмов. В дентинных трубочках располагаются отростки одонтобластов, в части их – также и нервные волокна, окруженные тканевой (дентинной) жидкостью. Эта жидкость заполняет

периодонтобластическое пространство (между отростком одонтобласта и стенкой дентинной трубочки), которое у пульпарного края трубочки очень узкое, а в направлении периферии дентина становится все шире. Периодонтобластическое пространство служит важным путем для переноса различных веществ из пульпы к дентино-эмалевой границе [140, 186, 221, 222].

Состояние дентина зависит от ряда факторов:

1) анализа применения фтора во время преруптивного и постэруптивного развития зубов. Например, в регионах с оптимальным содержанием фтора в воде, развитие кариеса дентина из очага деминерализации в среднем равно 28 месяцам, а у людей, пренебрегающих использованием фтора системно или местно, от нескольких недель до месяцев [42, 180];

2) регулярного использования фторсодержащих зубных паст с адекватным содержанием фтора;

3) соблюдения гигиены полости рта;

4) микрофлоры полости рта и ее агрессивных свойств, которая определяет скорость прогрессирования разрушения эмали а затем и дентина;

5) от состава и свойств слюны [31, 264, 273].

Кариес дентина (глубокий кариес) – достаточно распространенное заболевание, с которым сталкивались около 90 % людей, возникает вследствие вызываемого микроорганизмами патологического процесса в твердых тканях зуба, приводящего к их разрушению. Если пациент не получает адекватного лечения, запущенный кариес прогрессирует, дентин разрушается и возникает воспалительный процесс в пульпе (пульпит), который затем может распространиться и за ее пределы, вызвав периодонтит [140, 255].

Кариес дентина является патологическим процессом при участии микроорганизмов, который сопровождается деминерализацией, размягчением твердых тканей зубов образованием кариозной полости, прилегающей к пульпе [17, 25, 247, 298]. При кариозном процессе отмечается статистически значимое снижение уровня Са, Р, Mg в патологически измененном дентине, по сравнению с интактным [121, 122, 278, 285].

Лечение кариеса дентина является одной из важных и сложных задач терапевтической стоматологии. Известно, что применяемые в настоящее время методики лечения кариеса дентина не всегда обеспечивают стабильный положительный результат. Нередко после лечения возникают осложнения, вследствие того, что пульпа зуба располагается в непосредственной близости с кариозной полостью [9, 140].

Основной целью лечения является нормализация состояния пульпы и функции зубов, а именно: восстановление биохимического и структурного состояния дентина; сохранение витального состояния пульпы; создание условий для восстановления одонтотропной функции пульпы с целью реминерализации деминерализованного дентина [187, 201, 271].

В результате жизнедеятельности микроорганизмов в дентине происходит активный литический процесс, который приводит к рассасыванию и декальцинации ткани, повышает активность щелочной и кислой фосфатаз [122, 255]. Воспалительная реакция пульпы при кариесе дентина возникает вследствие того, что дентинные каналы обладают проницаемостью. В них могут проникать многие биологически активные вещества: ферменты бактерий, эндотоксины, антитела, иммунные комплексы, продукты распада тканей. Через дентинные каналы микроорганизмы, токсические компоненты пломбировочных материалов могут влиять на пульпу зуба, вызывая ее воспаление. Изменения в пульпе могут быть обратимыми при лечении кариеса дентина, происходит восстановление ее нормального состояния [9, 267].

Тонкая прослойка дентина дна кариозной полости при кариесе дентина после препарирования остается инфицированной. Следовательно, целью медикаментозной обработки кариозной полости после препарирования является не только эффективное обезвреживание микрофлоры в кариозной полости, но и в дентинных каналах.

Учитывая это, для повышения эффективности лечения кариеса дентина путем проведения более тщательного воздействия на микроорганизмы в дентинных каналах в состав ЛП вводят антисептики и чаще всего – ХГБ.

ХГБ широко используется в стоматологической практике для местного применения. Он оказывает быстрое и сильное антибактериальное (бактериостатическое в концентрации менее 0,01 %, бактерицидное – более 0,01 %) в отношении большинства (до 99 %) грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов, в т.ч. спирохет; спороцидное в отношении спор бактерий (только при высокой температуре), противогрибковое (фунгицидное), в т.ч. в отношении *C. albicans*, противопROTOZOЙное в отношении трихомонад, противовирусное (вируцидное) в отношении липофильных вирусов, в т.ч. в отношении ВИЧ и вируса гепатита В; дезодорирующее; прочно связывается с поверхностью зубов; антисептический эффект сохраняется длительно (в течение 12 ч); не вызывает развития устойчивых штаммов микроорганизмов; сохраняет активность (несколько сниженную) в присутствии крови, физиологических жидкостей и органических веществ; препятствует образованию зубных отложений, в т.ч. в труднодоступных для чистки межзубных пространствах; не раздражает и не повреждает ткани [12, 69, 143, 144, 219, 306].

Известно, что в кариозном дентине имеется два слоя: наружный - размягченный инфицированный, и внутренний – плотный, частично инфицированный [16, 28]. После препарирования кариозной полости зуба, воздействуя на внутренний слой ЛП, обладающими бактерицидным действием, происходит гибель микроорганизмов, находящихся в кариозной полости [188, 246, 282, 290, 306].

В настоящее время многие стоматологи предпочитают лечить глубокий кариес в одно посещение и большинство пациентов с одобрением воспринимают это, т.к. не желают тратить время на дополнительный визит к врачу. Но предпочтительней, лечение осуществлять в два приема, т.к. при данной форме кариеса, пульпа зуба и дно кариозных полостей разделены лишь тонкой прослойкой здорового дентина, а патогенные микроорганизмы, вызвавшие разрушительный процесс, могут сохраняться и в здоровом дентине, в дальнейшем инфицируя пульпу зуба [62, 97, 151, 305, 309].

Основным принципом современной стоматологии является щадящее отношение к тканям зуба. Для решения этой задачи применяются лечебные прокладки, содержащие активно действующие вещества различного целевого назначения. Пломбирование кариозной полости при кариесе с поражением глубоких слоев дентина без лечебной прокладки приводит к химическому раздражению и повреждающему воздействию на клетки пульпы [17, 63, 95, 240, 308].

Материалы для лечебных прокладок должны оказывать противовоспалительное, антимикробное, одонтотропное действие; не раздражать пульпу зуба; обеспечивать прочную герметизацию подлежащего дентина, связь с тканями зуба, прокладочным и постоянным пломбировочным материалами; соответствовать физико-механическим свойствам постоянных пломбировочных материалов [17, 43, 49, 125, 126, 263, 291].

В настоящее время рядом исследователей подвергается сомнению целесообразность и эффективность применения лечебных прокладок. Это мотивируется опасностью раздражающего действия на пульпу, риском осмотической травмы одонтобластов, уменьшением прочности пломбы и т.д. Наложение лечебной прокладки является целесообразным только в тех случаях, когда патологический процесс в пульпе обратим, т.е. в следующих клинических ситуациях: лечение глубокого кариеса; лечение острого очагового пульпита биологическим методом; консервативное лечение при случайном вскрытии полости зуба (так называемый, травматический пульпит) [21, 144, 248].

Методы лечения, направленные на сохранение жизнеспособности воспаленной пульпы и восстановление ее функций, предполагают различные способы фармакологического воздействия. Лечение в таких случаях проводится в два этапа.

I этап – купирование воспалительного процесса в пульпе, воздействие на микрофлору, уменьшение болевых ощущений. С этой целью используются препараты, обладающие сильным, но кратковременным действием. Обычно они накладываются на несколько суток в качестве лечебной повязки.

II этап – стимуляция образования заместительного дентина, нормализация обменных процессов в пульпе зуба. На данном этапе используются препараты, обладающие продолжительным, «мягким» действием, не разлагающиеся при длительном нахождении в кариозной полости. Они накладываются в виде лечебной прокладки под временные или постоянные пломбы [197, 240, 241, 242, 243, 304, 305, 311].

При лечении глубокого кариеса используются лечебные прокладки, которые должны отвечать следующим требованиям:

- оказывать противовоспалительное действие на пульпу;
- стимулировать одонтобласты с целью минерализации дентинного покрытия пульпы и отложения заместительного дентина;
- обладать обезболивающим действием на пульпу зуба [17, 49, 69, 167, 242, 243].

1.3.2. Характеристика и ассортимент лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина

При лечении глубокого кариеса, как правило, ограничиваются наложением лечебной прокладки с длительным одонотропным и антисептическим действием. Такие прокладки, применяемые чаще всего в виде паст, используются как при лечении глубокого кариеса, так и при лечении пульпита. В состав таких паст в основном вводят те же вещества, которые применяют для орошения кариозной полости [69, 98, 108, 127, 137].

Исследованиями ряда ученых доказано, что адгезивная система после её полимеризации не обладает бактериостатическим действием, а микроорганизмы при кариесе могут существовать под пломбой до двух лет за счёт компонентов композитов и глюкозы дентинной жидкости [108, 125, 203]. Методика полного травления и использование комбинированных адгезивных систем, приводит к увеличению глубины проникновения полимерных материалов в дентин и эмаль. Химические компоненты бондинговых систем и реставрационного материала

оказывают негативное влияние на пульпу зуба [242, 243]. Для уменьшения негативного воздействия на пульпу зуба, рекомендуется замена протравливающего геля на легкосмываемый травящий раствор; отказ от тотального протравливания, и применение щадящего сэндвич-метода; наложение лечебной прокладки; выбор адгезивной системы 3 – 4 поколения; применение композиционных материалов на микроматричной основе [98, 100, 121, 122, 278, 285].

Комбинированные лечебные пасты, использующиеся в качестве лечебных прокладок включают несколько групп ЛС и готовятся *ex tempore* с учетом клинической ситуации, сочетаемости, наличия в лечебном учреждении и индивидуальных предпочтений врача. К основным группам ЛС, используемых при изготовлении комбинированных лекарственных паст относятся:

1. Одонтотропные средства – вещества, стимулирующие формирование заместительного дентина и процессы реминерализации в зоне деминерализованного «кариозного» дентина – гидроксид кальция, фториды, глицерофосфат кальция, дентинные или костные опилки, гидроксиапатиты (естественные и искусственные), «Альгипор», коллаген и др.

2. Противовоспалительные средства – глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон), реже – нестероидные противовоспалительные средства (салицилаты, индометацин и др.).

3. Антимикробные вещества – хлоргексидин, метронидазол, лизоцим, гипохлорит натрия, паста этония (7 % этоний в искусственном дентине). Целесообразность включения в состав лечебной прокладки антибиотиков в настоящее время является спорной.

4. Протеолитические ферменты – профезим, имозимаза, стоматозим, особенно в комбинации с другими веществами (хлоргексидином), оказываются достаточно эффективными при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита.

5. Прочие средства – гиалуронидаза, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), димексид (ДМСО), каолин, оксид цинка, новокаин, различные масла

(гвоздичное, облепиховое, персиковое, эвкалиптовое, масляные растворы витаминов и др.) [61, 127, 140].

Побочные эффекты, обусловленные прямым воздействием препарата на организм, специфичны для каждой группы и зависят от дозы, пути введения, возраста и состояния пациента, сопутствующей соматической патологии терапии. Дисбактериоз, развитие суперинфекции наиболее часто наблюдаются при использовании современных антибиотиков широкого спектра действия и требуют специального лечения [56, 127, 136, 143, 210, 219, 226].

Комбинированные лечебные пасты, как правило, не твердеют, не обладают достаточной механической прочностью, относительно быстро теряют свою активность. Поэтому их рекомендуют применять как временный материал в период «активного» лечения с последующей заменой на кальций-салицилатный или цинк-эвгеноловый цемент.

Исторические аспекты проблемы медикаментозного лечения глубокого кариеса с использованием лечебных паст изложены в большом количестве работ [46, 61, 127, 166, 177, 192, 240, 241, 242].

В 30 – 40-е годы широко использовали лечебные пасты, содержащие йодоформ, тимол и окись цинка на гвоздичном масле, серебра нитрат, эвгенол и цинка сульфат, гидроокись кальция, тимол в различных сочетаниях с гвоздичным маслом, препаратами серебра, сульфаниламидами. В качестве лечебного средства при глубоком кариесе также использовали 1 – 2 % риваноловую пасту, 5 – 10 % стрептоцидовую, 75 % сульфидиновую и 75 % норсульфазоловую, 0,7 % фтористую.

Однако сравнительная оценка применяемых при глубоком кариесе различных паст изучена недостаточно.

И.А. Мейсахович (1943 г) исследовал реминерализующее влияние 10 % стрептоцидовой, 5 % тимоловой и комбинированной (обе эти пасты поровну) паст. Наиболее эффективной являлась последняя – 100 % эффекта, тогда как стрептоцидовая – 96,2 %, а тимоловая – лишь 14,3 %. В полостях, запломбированных без паст, И.А. Мейсахович не обнаружил уплотнения дентина.

З.М. Друз (1940 г) сделал вывод о бездействии 1 % риваноловой пасты. Д.А Миндлин установил наибольшую эффективность 0,7 % фтористой пасты по сравнению с микроцидовой и эвгенол – тимоловой, но указал, что в единичных наблюдениях при применении фтористой пасты кариозный процесс осложнился развитием острого пульпита.

В 50 - 60 – е годы для лечения глубокого кариеса широко применяли пасты содержащие сульфаниламиды и антибиотики. Проверка паст, содержащих только сульфаниламиды и антибиотики, показала, что эффективность лечения составляет менее 50 %. Удовлетворительные результаты были получены при сочетании антибиотиков и кортикостероидов. Под влиянием гидрокортизона полностью ликвидируются очаги воспаления в пульпе и активизируется ее деятельность. Эффективными также считаются комбинации кортикостероидов с сульфаниламидами и препаратами гидроокиси кальция.

Наиболее широкое распространение при биологическом лечении глубокого кариеса получили препараты гидроксида кальция: кальмецин, кальцин (Россия), Calvital (Япония), Calxyl (Германия) и многие другие, обладающие антимикробным, минерализующим, одонтотропным действием. Наилучшие результаты в эксперименте и в клинике получены при применении кальмецина, кальвитала и кальксила. Паста кальмецин (рН 12,0 – 13,0) состоит из двух компонентов: порошка, содержащего гидроксид кальция, оксид цинка, альбумид, сухую плазму крови и жидкости – раствора Na-КМЦ. После препарирования, медицинской обработки и высушивания кариозной пасту кальмецин, приготовленную extempore накладывают тонким слоем на дно полости и пломбируют зуб [177, 222].

Для медикаментозного лечения глубокого кариеса в современной отечественной стоматологии с хорошим клиническим результатом широко применяют кальцин – пасту. Наложение кальцийсодержащих лечебных прокладок позитивно влияет на электровозбудимость пульпы, улучшает ее кровоток и репаративные способности, эффективно в коррекции микроциркуляторных нарушений в пульпе зуба [71, 97, 98, 108].

В качестве лечебных подкладок, по прежнему, широко используют эвгленолову пасту. В тоже время, есть данные о том, что эвгленоловую пасту надо применять ограничено, так как она оказывает раздражающее действие на ткани пульпы и пародонта [292, 302].

Хороший исход лечения глубокого кариеса получен от использования таких паст как: 1,5 % прополисной (98,7 % успешных результатов), 2 % этония (96 %), нитрата калия (97,6 %), 0,1 % декаминовой, содержащей мефенамино натриевую соль, альгипора, содержащей 4 % фурацилина [36].

Хорошие результаты получены при пломбировании глубоких кариозных полостей лизоцимвитаминной пастой и поликарбоксилатным цементом с насыщенным водным раствором нитрата калия [63].

Практическое применение паст с ферментами и мукополисахаридами ограничено из-за малой доступности чистых ферментов, их дороговизны и быстрой инактивации в физиологических условиях, а также наличием иммуногенных свойств [69].

Поскольку для успешного лечения глубоких кариозных полостей требуется не только медикаментозное лечение пульпы, но и, активная реминерализирующая терапия дентина, то многие разработки сделаны в этом направлении. В результате многочисленных исследований, проведенных отечественными и зарубежными специалистами, выяснено, что ведущая роль в реминерализирующей терапии глубокого кариеса принадлежит препаратам кальция и фосфора [112].

Реминерализирующими свойствами обладает 0,7 % фтористая паста, давно используемая в стоматологической практике, но имеющая ряд неблагоприятных последствий, таких, как: воспаление дентина, его атрофия, в некоторых случаях, некроз пульпы. В связи с этим, применение ее на практике весьма ограничено.

Пасты на основе глицерофосфата кальция и антибиотиков (пенициллин и стрептомицин), замешанные на 0,0001 % водном растворе натрия фторида или смеси микроэлементов (фтора, меди, цинка, марганца) такой же концентрации способствуют минерализации дна кариозной полости.

В качестве ременерализующих лечебных паст используют также композиции, содержащие тканевые биологические активаторы – костную муку, лиофилизированные костные стружки, дентинныеопилки, коллаген [241].

К лечебным прокладкам относят пасту В.И. Яковлевой в состав которой входит: канифоль, не вулканизированный каучук, цинка оксид, кальция гидроксид, кальция глицерофосфат, хлороформ. Паста выстилает полость тонким слоем, хорошо прилипает к твердым тканям зуба и пломбировочному материалу, оказывает выраженное антимикробное действие на микрофлору кариозного дентина, стимулирует защитную функцию одонтобластов, обладает термо- и электроизоляционными свойствами, совместима с постоянными пломбировочными материалами. Недостатками данной комбинированной лекарственной пасты является низкий уровень дентино - и остеоиндуцирующих свойств у основных компонентов - кальция гидроксида и кальция глицерофосфата, а также неудовлетворительные антисептические и обезболивающие свойства.

В качестве лечебной прокладки используют ионообменную смолу, содержащую кальций, фосфор, цинк. Пасту – смолу замешивают на физиологическом растворе в соотношении 1:2 и вносят в кариозную полость [247].

Г.А. Павлова (1989 г) считает, что оптимальной лечебной прокладкой является 2 % кальцийфосфатфторсодержащая гель – паста [166].

При лечении глубокого кариеса также широко используют пасты на основе альгипора, микроэлементов (ремодент, антибиотики с микроэлементами и др.), противовоспалительные пасты (0,5 % декаминовую, гепариновую мазь со стерильной костной мукой в соотношении 1:10, препараты геалинового хряща).

Ю.А. Самойлов (1986 г) в качестве лечебной рекомендует пасту ЭДА, содержащую 0,25 % этония в сочетании с 25 % раствором ДМСО и аэросилом в качестве наполнителя.

В состав лечебных паст включают широкий перечень веществ, активно участвующих в процессе заживления соединительной ткани: луронит, хонсурид,

гепарин, коллаген, фториды, кислые мукополисахариды, хондроитинсульфаты, что в сочетании с антибиотиками и антисептиками, кортикостероидами, способствует ускорению регенерации пульпы [69].

Установлено, что кариозные полости, имеющие после препарирования светлое плотное дно лучше обрабатывать пастами, содержащими кальция гидроксид. При плотном пигментированном дне следует использовать пасты с выраженным бактерицидным эффектом, например, цинколь или лизоцимвитаминную [242].

Таким образом, в составе паст используется широкий спектр фармакологических средств: антисептики, сульфаниламиды, антибиотики, протеолитические ферменты, мукополисахариды, сорбенты, биосубстраты, глюкокортикоиды, препараты на основе гидроокиси кальция, кальцийсодержащие гели, оксалаты, нитраты и т. д.

В настоящее время наиболее часто лечение глубокого кариеса осуществляют с применением кальмецина, лечебно-изолирующих подкладочных материалов "Изоидент" (Медполимер), «Глуфторэд» (ВладМиВа), "Life" (Kerr), США, "Стомафил" (Стомахим) или лечебных подкладочных материалов "Calcicur" (Voco), "Septocalcine ultra" (Septodont), "Dycal" (Dentsply)», Великобритания, а также с применением лечебных прокладок химического отверждения на основе кальция гидроксида: "Hypocal", "Calcimol", "Calcicur" Германия, "Reogan", "Calcipuire", Франция, "Caixyl", "Hydrex", "Reocap" и др., а также светоотверждаемые лечебные прокладки "Calcimol LC" – содержащие гидроксид кальция и "Септокал Л.Ц." (Septocal L.C.) – с гидроксилапатитом и фтором [16, 81, 142, 270, 275, 291, 302]. Ассортимент наиболее часто используемых аппликационных ЛП для лечения кариеса дентина представлен в таблице 4.

Таблица 4 –Ассортимент наиболее часто используемых лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина

Название препарата	Производитель	Активные компоненты	Действие
«Глуфторэд»	ВладМиВа, Белгород	Суспензия мелкодисперсной гидроокиси кальция в воде с добавлением стабилизатора	Для глубокого фторирования дентина при: - профилактике и лечении первичного и вторичного кариеса; - герметизации фиссур (без препарирования эмали) с эффектом глубокой минерализации; - снижении чувствительности дентина после препарирования полости и культи зуба, а также для изоляции пульпы от химического воздействия мономеров и кислот, входящих в состав композитных материалов и других видов пломб.
Лак «Нанофлюор»	ВладМиВа, Белгород	Аминофторид и фторид натрия, природная смола, нанодисперсный коллоидный гидроксиапатит, - хлорбутанол	Обладает антисептическими бактерицидными свойствами, способностью образовывать тонкую прочную плёнку, не влияющую на адгезию реставрационных материалов к дентину; - способствует реминерализации дентина глубокой кариозной полости и нормализации функционального состояния пульпы зуба; -оказывает умеренноотвлекающее, противовоспалительное и антисептическое действие.
SENSODENE	Великобритания	Калия хлорид и натрия фторид	Создает минеральный изолирующий слой на поверхности оголенного дентина и внутри дентинных канальцев. Не дает болевому импульсу достичь зубного нерва.
Кальрадент (Calradent).	Россия	На основе гидроксида кальция	При лечении глубокого кариеса зубов, пульпита биологическим методом и методом витальной ампутации оказывает антимикробное и

			обезболивающее действие, стимулирует регенерацию пульпы, образование вторичного дентина.
Омега Кальципульпин, Кальципульпин плюс	Россия	На основе гидроксида кальция	При лечении глубокого кариеса; лечении пульпита биологическим методом и методом витальной ампутации, повышенной чувствительности зубов, обработанных под искусственную коронку оказывает антимикробное и обезболивающее действие, стимулирует регенерацию пульпы, образование вторичного дентина.
Кальципульпин F (Calcipulpine F)	Россия	На основе гидроксида кальция и фтора	При лечении глубокого кариеса; лечении пульпита биологическим методом и методом витальной ампутации, повышенной чувствительности зубов, обработанных под искусственную коронку оказывает антимикробное и обезболивающее действие, стимулирует регенерацию пульпы, образование вторичного дентина.
Гидроксиапол, Гидроксиапол ГАП-85д (Hydroxyapatitum) - мелкокристаллический порошок белого цвета или почти белого цвета $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$.	ЗАО «Полистом», Россия	Кальций, фосфат	Стимулирует остеогенез. Является основой неорганического матрикса костных тканей, обладает биосовместимостью с тканями человека и не вызывает реакции отторжения. Применяют для закрытия перфораций зуба, obturации корневых каналов при лечении периодонтитов, как компонент при изготовлении зубных паст. Эффективен в составе лечебных паст, используемых для лечения глубокого кариеса, пульпита биологическим методом и методом витальной ампутации пульпы.

Несмотря на разнообразие применяемых паст, ни одна из них не обладает всеми необходимыми свойствами. По данным литературы, осложнения, в виде

выпадения пломб и гибели пульпы, при лечении глубокого кариеса составляют 16 – 22 %. Во многом это связано с продолжающейся деминерализацией дентина под пломбой и несовершенством существующих лечебных и изолирующих прокладок, неспособных предохранить пульпу от повреждения и обеспечить длительную фиксацию пломб. Особенно это актуально для низкопрофильных полостей [16, 17, 26, 97, 144, 292, 302].

Развитие кариозного процесса, как и последующее воспаление пульпы, связано чаще всего с действием микроорганизмов, проникновением их токсинов через дентинные трубочки. Традиционные методы антисептической обработки кариозной полости, без учета состояния дентина дна, не обеспечивают в достаточной степени ее стерильности, а наиболее широко используемые в качестве лечебных прокладок препараты, содержащие гидроксид кальция, обладают недостаточными антимикробными свойствами и не обеспечивают прекращения деструкции дентина дна кариозной полости. Кроме того, эти препараты, так же, как и некоторые химические средства, применяющиеся для медикаментозной обработки при глубоком кариесе, оказывают неблагоприятное воздействие на пульпу: возможна осмотическая травма одонтобластов с развитием склеротических изменений и очагового некроза пульпы [6, 128, 309]. Препараты гидроксида кальция имеют выраженное бактерицидное действие за счет высокого значения $pH=11 - 12.5$ и обеспечивают образование вторичного дентина. Установлено, что под действием гидроксида кальция в дентине происходит избыточное отложение заместительного дентина, возможно возникновение облитерации пульпы, воспаление и гибель пульпы при прямом контакте за счет раздражающего действия гидроксида кальция. Препараты, содержащие гидроксид кальция, нельзя использовать в качестве материала для прокладки, т.к. они разрушаются дентинной жидкостью, что приводит к нарушению герметизма реставрации. Кальмецин, фосфат – цемент, костная мука с гепариновой мазью вызывают необратимые изменения в пульпе в виде резкого полнокровия, агрегации эритроцитов, склероза межклеточного вещества и сосудов, образования дентиклей, вакуолизации одонтобластов и скоплений

лейкоцитов, характерных для воспалительного процесса. Действие Альгипора и гидроксида алюминия, модифицированной ионами серебра, выражается в незначительном расстройстве кровообращения, слабовыраженном дистрофическом изменении одонтобластов. Прокладки, выстилающие полость толстым слоем не прилипают к стенкам кариозной полости и пломбировочной материалу, медленно или вообще не затвердевают, вследствие чего во время пломбирования выдавливаются со дна кариозной полости, смешиваются с пломбировочным материалом, в связи с чем их необходимо дополнительно изолировать от пломбировочного материала фосфат – цементом или искусственным дентином [62, 68, 125, 167, 240].

В соответствии с современным пониманием характера кариозного процесса, необходимо разрабатывать новые принципы лечения кариеса, которые должны включать следующие основные направления: щадящее препарирование твердых тканей, дезактивацию микроорганизмов и реминерализацию декальцинированного дентина [68, 95, 201, 229, 245, 270].

Таким образом, анализ литературы показывает, что наряду с определенными успехами в лечении глубокого кариеса существует ряд трудностей и нерешенных вопросов. Поэтому является актуальным дальнейший поиск средств и способов медикаментозной обработки кариозной полости, а также лечебно-прокладочных материалов, обладающих выраженным бактерицидным, минерализующим действием, не повреждающих пульпу.

1.4. Создание аппликационных лекарственных форм на основе полимеров, как перспективное направление реминерализующей терапии

Перспективными для применения в реминерализующей терапии являются аппликационные ЛФ на основе полимеров – гели и ПЛ. Благодаря структурированным водным пространствам в гелях и пленках обеспечивается защитный эффект относительно взаимодействия Ca^{2+} и HPO_4^{2-} , что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем

самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решетку эмали [49, 59, 165, 238, 245, 254].

Как свидетельствуют многочисленные научные публикации, сложились определенные научные центры и школы по созданию и исследованиям ПЛ, представляющих собой терапевтические системы разных типов, применяющиеся в различных областях медицины [2, 7, 18, 30, 47, 65, 89, 133, 146]. Основой ПЛ является раствор полимера который аналогично гелю структурирует водное пространство, позволяет регулировать кинетику высвобождения ЛС, сочетать в одной композиции ЛС, принадлежащие к разным фармакотерапевтическим и физико-химическим группам, что относит ПЛ к перспективному виду ЛФ. В качестве растворителя при изготовлении ПЛ используют воду очищенную, которая обладает рядом преимуществ: фармакологическая индифферентность, доступность и хорошая растворяющая способность ЛС, выбранных для введения в ПЛ [52, 191]. Они могут самостоятельно применяться пациентом, удобны и безопасны в использовании. Пленки на основе полимеров относятся к иммобилизированным системам локального действия, в которых направленная доставка осуществляется непосредственным введением препарата в зону патологии, что позволяет применять малые дозы ЛС при сохранении терапевтического эффекта. ПЛ характеризуются тем, что ЛС в них распределены в массе полимера, активно влияющего на кинетику их высвобождения. Физико-химической основой функционирования ПЛ является диффузия ЛС из полимерной матрицы. При контакте со слюнной жидкостью полимер набухает, что приводит к резкому увеличению коэффициента диффузии ЛС и их высвобождению через поры набухшего полимера и обеспечивает постоянство концентрации ЛС при прямом контакте со слизистой оболочкой полости рта и с твердыми тканями зуба. Прочная фиксация ПЛ в заданной области обеспечивает направленность действия и создает удобства для пациента, т.к. пленка не выпадает и не мешает проглатыванию слюны [102, 146, 149, 150, 155, 156, 253].

В 1996 г. Мельниковой Т.Н. разработан состав, технология и проведена стандартизация ПЛ реминерализующего действия на основе натрий – КМЦ,

содержащих кальция глюконат. Клинико-лабораторными исследованиями доказана эффективность ПЛ при лечении кариеса эмали [133].

Ананьевым В.Н. и Новиковым Ю.Т. в 2004 г. предложены ПЛ на основе желатина с кальция глицерофосфатом, кальция глюконатом, кальцемином, натрия фторидом [146].

Актуальность создания ПЛ объясняется тем, что они позволяют индивидуализировать лечение с учетом многих факторов, определяющих развитие патологического процесса, позволяют реализовать весь комплекс медико-биологических требований к аппликационным ЛФ: конструктивная простота и надежность, технологичность, высокая адгезионная способность к влажным и твердым тканям СОПР, сохранение анатомо-физиологических свойств СОПР, соблюдение гигиенических норм разницы рН, локализация действия, обеспечение точности дозирования и постоянства концентрации ЛС в течении продолжительного времени, поступление ЛС к очагу поражения, удобство при транспортировке и хранении, возможность использования в лечении различных возрастных групп [7, 65, 135, 146, 158].

Актуальность создания гелей для применения в стоматологии представлена в большом количестве работ отечественных и зарубежных ученых [3, 11, 70, 85, 90, 159, 168, 174, 208, 268, 287, 289, 301]. Гели представляют собой структурированные упруговязкие системы, которые способны сохранять форму в отсутствие механического воздействия. Их легко наносить на зубную поверхность, при этом они хорошо удерживаются на ней и обеспечивают продолжительный контакт с обработанной поверхностью. Характерные свойства геля – одновременно твердого тела и жидкости – делают его одним из самых современных средств в стоматологии. Как твердое тело гель обладает способностью задерживаться на зубах, и как жидкость гель эффективен при аппликационном воздействии и электрофорезе. Гели имеют простую технологию и комфортны в применении. Гелеобразователями являются гидрофильные полимеры как природного, так и синтетического происхождения, которые обладают свойством образовывать водные внутренние структуры, что позволяет

включать в их состав химически несовместимые вещества, так как водная оболочка препятствует химической реакции между ними [109, 168, 174, 183, 204, 244, 262].

Наиболее часто в качестве основ для стоматологических гелей используются растворы МЦ и натрий – КМЦ обладающие следующими положительными свойствами:

- псевдопластичностью и низкой поверхностной активностью;
- адгезионной способностью;
- стабилизирующее действие их обусловлено механической прочностью;
- высокая способность связывать воду обеспечивает структурированное пространство их водных растворов, что позволяет включать в него вещества, нестойкие или несовместимые в водных растворах;
- обладают быстрой растворимостью в воде;
- хорошими осмотическими свойствами;
- способствуют полноте высвобождения ЛС и как следствие без усилий наносятся на СОПР;
- быстро разжижаются, растворяются, смешиваются со слюной и обуславливают полную отдачу ЛС;
- не обладают токсично – раздражающим действием и кумулятивной способностью;
- отсутствует канцерогенное воздействие;
- физиологически инертны [1, 75, 134, 135, 149, 159, 168, 174, 199].

Т.е. вышеуказанные основы способны обеспечить необходимый комплекс требований, предъявляемым к ЛП для лечения кариса эмали [37, 72, 73, 204, 208, 238, 244, 254].

Введение пластификаторов обеспечивает создание оптимальной пластичности и адгезивности, которые необходимы при применении гелей. Оптимальной комбинацией является пластификация водных растворов МЦ и натрий – КМЦ глицерином. Глицерин увеличивает пластичность и текучесть полимера за счет диффузии в полимер, раздвигая его макромолекулы, окружает

их мономолекулярным слоем и экранирует полимерные группы. Взаимодействие между звеньями различных макромолекул заменяется взаимодействием их с молекулами пластификатора, в результате возникновения такого промежуточного слоя прекращается соприкосновение между молекулами полимера, и они легче передвигаются относительно друг друга. Введение глицерина увеличивает способность основ поглощать жидкость, что увеличивает их активность и продолжительность осмотического действия [3, 168, 204].

Для коррекции вкуса стоматологических гелей традиционно используются сахара природного и синтетического происхождения, по степени сладости, относительно сахарозы, интенсивные подсластители и сахарозаменители [99]. Однако введение легко ферментируемых углеводов (сахароза, мальтоза и др.) противоречит основному терапевтическому эффекту ЛП – лечению и профилактики кариеса эмали зуба. Поэтому выбору к включению в ЛП подлежали некариесогенные подсластители, такие как маннит, сорбит и ксилит. Применение сорбита в составе жевательных резинок и средств гигиены полости рта профилактически менее эффективно. Это связано со снижением pH в налете до уровня pH 5,0 – 5,7, что создает условия для развития кариеса. Маннит ферментируется микрофлорой полости рта в очень небольшом количестве, поэтому используется в качестве подсластителя при производстве зубных паст и ополаскивателей [96, 176, 192].

Наиболее исследованным некариесогенным подсластителем является **ксилит** – сахарозаменитель природного происхождения. Сладость ксилита в 2 раза превышает сладость сахара, он обладает приятным вкусом и создает охлаждающее ощущение во рту. В стоматологию ксилит вошел в 1970 – годах, что связано с увеличением скорости слюноотделения, снижением вязкости слюны, а также повышением продукции протеаз, вследствие чего снижается прикрепление микроорганизмов к пелликуле [104]. Противокариозные свойства ксилита определены в эксперименте на крысах, находящихся на крахмальной диете, при добавлении ксилита наблюдалась реминерализация эмали в зонах фиссурного кариеса [176]. Ксилит не ассимилируется большинством видов

микроорганизмов и, в отличие от сахаров, не включается в процессы гликолиза, не принимает участия в производстве кислот, в связи с этим не может служить питательным субстратом для бактерий зубного налета, нарушая энергетический обмен основного кариесогенного вида бактерий *Streptococcus mutans* [274]. В клинических условиях полоскание с 10 % раствором ксилита не вызывает изменений pH налета и не стимулирует его прирост. Применение жевательной резинки с ксилитом в течение беременности снижает риск ранней колонизации зубов ребенка *Streptococcus mutans* [176]. Продукты с ксилитом не подвергаются микробиологическому разложению, что обеспечивает стабильность ЛФ при хранении по показателю «Микробиологическая чистота». Введение ксилита в состав жевательных резинок, приводит к селекции штаммов стрептококков, не способных к синтезу глюкана и фруктана, т.е. соограниченным потенциалом для колонизации [96, 265, 293, 315]. Поэтому для коррекции вкуса использовали ксилит.

К применению в фармации разрешены синтетические (этилванилин, анетол, бензальдегид, тимол и др.) и натуральные ароматизаторы в форме порошков, масел или настоек (апельсиновое, анисовое, розовое масло, настойка кожуры апельсина красного и др.) [99, 179]. Натуральные ароматические добавки более безопасны и проявляют дополнительное терапевтическое действие, поэтому выбор осуществлялся среди натуральных эфирных масел. Традиционно местные стоматологические ЛФ (пасты, гели, ополаскиватели, капли и пр.) имеют мятный аромат, что достигается использованием эфирного масла мяты перечной. **Эфирное масло мяты перечной** оказывает легкое местноанестезирующее и освежающее действие за счет высокого содержания ментола [171, 225]. Масло мяты обладает противовоспалительным, антибактериальным и фунгицидным действием, благодаря которому обеспечивает благотворное влияние на ткани пародонта и слизистую оболочку полости рта при их воспалении, а также снижает образование зубных отложений. Розовое эфирное масло, масло чайного дерева, эфирное масло шалфея издавна применяются в стоматологической практике для лечения пародонтоза, стоматитов и гингивитов за

счет противовоспалительного и бактерицидного действия, что также способствует освобождению зубов от бактериальных инфекций [145, 202, 257, 310]. Однако, отличительной особенностью эфирного масла мяты является его освежающее послевкусие. Комбинация терапевтических эффектов и органолептических показателей (ярко выраженный освежающий вкус и запах) делает эфирное масло мяты хорошим дополнением к составу реминерализующих препаратов, поэтому в качестве отдушки в геле и ПЛ для лечения кариеса эмали выбрано эфирное масло мяты перечной.

В настоящее время в стоматологической практике широко используются спреи на основе ВМС. Основными преимуществами спрея как ЛФ являются следующие:

- ЛП в ЛФ спрей приводят к быстрому терапевтическому эффекту, иногда действие наступает так же быстро, как при внутривенном введении;
- при диспергировании повышается химическая и, следовательно, фармакологическая активность ЛС, вследствие этого терапевтический эффект можно получить при меньшей дозе препарата;
- небольшой размер частиц обуславливает высокую степень их проникновения в складки, карманы, полости и другие труднодоступные места на коже, слизистых оболочках и в дыхательных путях;
- использование спрея дает возможность применять ЛС в случаях, когда введение их через желудочно – кишечный тракт не обеспечивает желаемого эффекта;
- нанесение веществ в форме спрея на кожу, слизистые оболочки позволяют уменьшить побочное действие ЛС, которое возникает при парентеральном введении;
- не существует опасности загрязнения ЛП извне, так как баллон герметически закрыт. Это так же предотвращает высыхание препарата и защищает гигроскопические вещества от влаги;

- обеспечивается точная дозировка при использовании дозирующих клапанов;
- снижение расхода продукта по сравнению с продукцией, которая может извлекаться из других видов упаковки [92, 211].

Правильно составленные лекарственные композиции для распыления должны обладать низкой вязкостью при высоких скоростях сдвига (которые существуют обычно непосредственно в момент распыла). Но именно это свойство делает применение ЛП в форме спрея практически незаменимым, когда, например, необходима местная терапия. В этих случаях применение препаратов в форме аэрозоль, особенно если пропеллент – сжиженный газ, приводит к тому, что значительная часть препарата (частицы с размерами меньше 5 мкм) не оседает в ротоглотке, а попадает в отделы нижних дыхательных путей, что приводит к перерасходу препарата и появлению нежелательных реакций [59, 72, 92, 211].

Спрей, обладая преимуществами аэрозольной упаковки, лишен недостатков, связанных с применением флаконов под повышенным давлением и использованием пропеллентов в качестве газа – носителя, как то: сравнительно высокая стоимость, сложность, опасность, возможность взрыва баллона при ударе или хранении в неправильном температурном режиме, высокая воспламеняемость, пожаро- и взрывоопасность, неудобство при транспортировке, отрицательное влияние хладонов на озоновый слой Земли [57].

В качестве пластификатора в спреях часто используют ПЭО – 400, который выполняет функцию антмикробного стабилизатора (поэтому не требуется дополнительного введения консервантов), пластификатора, снижает высыхаемость ЛП и повышает эластичность образуемой на эмали пленки. Кроме этого, ПЭО обладает следующими преимуществами: не имеет запаха и вкуса, хорошо смешивается с водой, глицерином, органическими растворителями, нерастворим в эфире, маслах, обладает хорошей растворимостью в воде (благодаря этому ЛФ, приготовленные из ПЭО, легко смываются водой); способен растворять гидрофильные и гидрофобные ЛС; не диссоциирует в водных растворах и не изменяется в присутствии электролитов; хорошо

смешивается с парафинами и глицеридами с образованием стабильных псевдоэмульсий; сохраняет однородность после смешивания с секретами слизистой оболочки; обладает собственным слабым бактерицидным действием за счет наличия в молекуле первичных гидроксильных групп (поэтому ПЭО не подвергается действию микроорганизмов и может сохраняться достаточно длительное время при любых температурных условиях); осмотически активен [204].

В настоящее время на российском стоматологическом рынке представлены преимущественно спреи для увлажнения полости рта при гипосалии и ксеростомии [50, 224]. Небольшой ассортимент спреев на основе ВМС для лечения и профилактики кариеса свидетельствует о целесообразности их разработки и более широкого внедрения в стоматологическую практику.

Таким образом, перспективными для применения в реминерализующей терапии являются аппликационные ЛП на основе полимеров, смоделированные по фосфорно-кальциевому коэффициенту и степени перенасыщенности Са и Р, разработанные с учетом основных требований реминерализующей терапии.

Заключение по главе 1

Имеющиеся ЛП реминерализующего действия являются преимущественно монопрепаратами, которые не соответствуют в полной мере современным требованиям и не обеспечивают все возрастающие потребности терапевтической стоматологии. В то же время сложный этиопатогенез кариеса требует разработки новых, более совершенных ЛП. Перспективным направлением является разработка безопасных и удобных в применении аппликационных ЛФ на основе полимеров – гелей, ПЛ, спреев и ополаскивателей, содержащих в своем составе основные минерализирующие компоненты (кальций, фтор и фосфат) в свободном состоянии и соответствующих основным принципам реминерализующей терапии. Применение ЛП на основе полимеров позволяет индивидуализировать лечение и профилактику кариеса твердых тканей зуба, охватить большую часть населения и снизить общий уровень распространенности кариеса.

Проведенный обзор литературы убеждает, что имеются нерешенные вопросы в лечении кариеса дентина: высокая частота осложнений в виде рецидива кариеса, пульпита, периодонтита; трудности диагностики состояния пульпы и выбора методов лечения; существующие системы для диагностики отличаются умеренной специфичностью и чувствительностью; требуют повышенных затрат времени на диагностику и дорогостоящих аппаратов; современные методы лечения с использованием технологии хай – тека дорогостоящие и не приемлемы для оказания стоматологических услуг на уровне первичной медико-санитарной помощи. Поэтому планируемая тема исследования является актуальной для стоматологической науки и практики.

В свою очередь, создание ЛП требует обоснованного выбора вспомогательных веществ, т.к. они существенно влияют на технологические, биофармацевтические и фармакологические свойства. Поэтому подход к решению вопроса о составе препарата должен быть в каждом случае индивидуальным и требует тщательного проведения технологических, физико-химических, биофармацевтических и фармакокинетических исследований данной композиции.

Таким образом, 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.**

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 соответствии 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. 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 4.

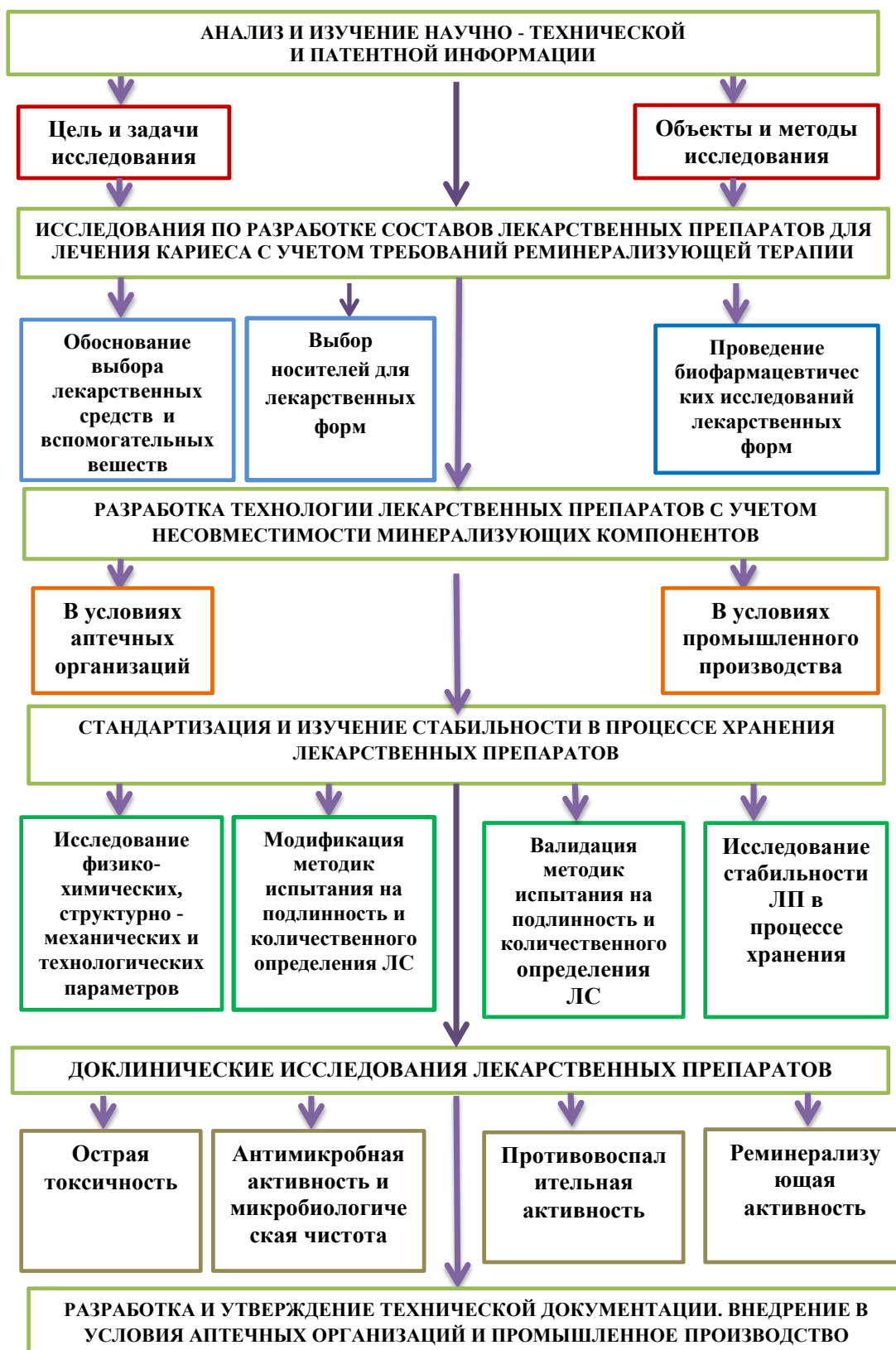


Рисунок 4 – Обобщённая схема этапов разработки лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса

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 между собой вследствие их одинаковой растворимости в средах, используемых в анализе. При разработке методик испытания на подлинность и количественного определения 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 в 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.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Лекарственные средства и вспомогательные вещества

В процессе исследований и разработки оптимальных составов ЛФ использовали следующие ЛС и ВВ, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации.

Кальция хлорид	ФС 42-2567-00 [236]
Калия фосфат двузамещенный	ФС 42-1297-79 [235]
Натрия фторид	ФС.2.2.0013.15 [234]
Раствор хлоргексидина биглюконата 20 %	ВФС 42-2761-98 [38]
Ацизол – бис – (1 – винилимидазол) цинк диацетат	ФС 000286-191211.2011

В качестве осново- и матрицообразующих компонентов использовали:

Натрий – КМЦ С75	ТУ 6-55-39-90
МЦ 35	ТУ 2231-107-57684455-2003
Бланозе целлюлозе ГАМ (БЛ7MF и МФ 3 изд. [132] БЛ7M8SF)	
Натросол 250 ФАРМ	МФ 3 изд. [132]
Клуцелл (типов 99MF – EP, 99EF – EP, 99GF – EP) – EP)	МФ 3 изд. [132]
Глицерин	ФС.2.2.0006.15
Полиэтиленоксид – 400 (ПЭО – 400)	ТУ 2483-167-05757587-2000
Вода очищенная	ФС.2.2.0020.15
Ксилит	ГОСТ Р 53904-2010
Эфирное масло мяты перечной	ТУ 9151-001-99535663-07
Кислота лимонная	ФС.2.1.0024.15
Ароматизатор идентичный натуральному «Апельсин»	ГОСТ Р 52464–2005

2.2. Методы исследования

Разработка новых ЛП требует простых, селективных, высокоточных и объективных методов исследования ЛС, позволяющих осуществлять стандартизацию их как в момент получения, так и в процессе хранения. В работе использованы химические и физико – химические методы анализа, модифицированные с учетом специфики ЛФ.

2.2.1. Химические методы исследования

Испытание на «Подлинность» активных компонентов

Исследования по доказательству подлинности и количественного определения активных компонентов в ЛФ для лечения кариеса эмали и дентина, включая изучение валидационных характеристик методик, проводились на базе РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством к.ф.н., доцента кафедры фармацевтической химии факультета дополнительного профессионального образования Березиной Е.С.

Установление подлинности активных компонентов ЛФ проводили характерными реакциями на катионы и анионы, входящие в состав неорганических компонентов, и функциональные группы органических.

Предварительно проводили пробоподготовку:

- навеску 1,0 г *геля для эмали / геля для дентина* растворяли в 10 мл воды очищенной (Раствор геля А);
- навеску 0,15 г *ПЛ для эмали / ПЛ для дентина* растворяли в 10 мл воды очищенной (Раствор ПЛ А);
- навеску *спрея* 2 мл растворяли в 10 мл воды очищенной (Раствор спрея А).

Испытание на подлинность кальция хлорида проводили реакциями на катион кальция и на хлорид ион:

1. Определение *катиона кальция* в гелях для лечения кариеса эмали и дентина и спреях проводили реакцией с аммония оксалата раствором, основанной на образовании труднорастворимого оксалата кальция, согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [52, 163, 233, 236].

Методика: к 1 мл раствора геля А / раствора спрея А прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4 %; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Определение катиона кальция в ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина проводили микрокристаллоскопической реакцией с серной кислотой разведенной, основанной на образовании осадка малорастворимого сульфата кальция в виде кристаллов характерной формы [5, 233].

Методика: на предметное стекло наносят 2 капли раствора ПЛ А и прибавляют 1 каплю серной кислоты разведенной 9,8 %, перемешивают стеклянной палочкой и подсушивают до белой каймы; образуются кристаллы сульфата кальция в виде пучков, звезд или отдельных игл.

2. Определение *хлорид иона* проводили реакцией с серебра нитрата раствором, основанной на образовании малодиссоциируемого хлорида серебра, согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [52, 163].

Методика: к 2 мл раствора геля А / раствора ПЛ А / раствора спрея А прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %.

Испытание на подлинность калия фосфата двузамещенного проводили реакциями на катион калия и на фосфат ион:

1. Определение *катиона калия в геле* для лечения кариеса эмали и спреях проводили реакцией с винной кислоты раствором, основанной на образовании труднорастворимого гидротартрата калия, согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [52, 163].

Методика: к 2 мл раствора геля для эмали А / к 1 мл раствора спрея А прибавляют 1 мл винной кислоты раствора 20 %, 1 мл натрия ацетата раствора 10 %, 0,5 мл спирта этилового 96 % и встряхивают, постепенно образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Определение катиона калия в ПЛ для лечения кариеса эмали и в ЛФ для лечения кариеса дентина проводили реакцией с натрия кобальтинитрита раствором в среде уксусной кислоты разведенной, основанной на образовании окрашенного нерастворимого комплекса гексанитрокобальтата натрия - дикалия желтого цвета, согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [52, 163].

Методика: к 2 мл раствора ПЛ А / к 1 мл раствора геля для лечения кариеса дентина А прибавляют при перемешивании 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 30 % и 0,5 мл натрия кобальтинитрита раствора 10 %; образуется желтый кристаллический осадок.

2. Определение фосфат иона в гелях и спреях проводили реакцией с нитрата серебра раствором в нейтральной среде, основанной на образовании труднорастворимого фосфата серебра желтого цвета, согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [52, 163].

Методика: к 2 мл раствора геля А / раствора спрея А, нейтрализованного до рН около 7,0 (для нейтрализации добавляют раствор аммиака, рН определяют с помощью универсальной индикаторной бумаги), прибавляют 5 капель серебра нитрата раствора 2 %, перемешивают; образуется желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

Определение фосфат иона в ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина проводили реакцией с аммония молибдата раствором в серной кислоте концентрированной и хлорида олова раствором, основанной на образовании окрашенного комплекса фосфат – молибдат аммония желто-зеленого цвета [5].

Методика: к 2 мл раствора ПЛ А прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 50 %, 2 мл аммония молибдата раствора 1 % в серной кислоте концентрированной

и 1 мл олова хлорида раствора 1 %, перемешивают; образуется желто-зеленое окрашивание.

Испытание на подлинность натрия фторида проводили реакциями на катион натрия и на фторид ион:

1. Определение катиона натрия в гелях, ПЛ, спрее проводили микрокристаллоскопической реакцией с калия пироантимоната раствором, основанной на образовании кристаллов пироантимоната натрия характерной формы [52, 94].

Методика: в 1 каплю калия пироантимоната раствора вводят 1 каплю раствора геля А / раствора ПЛ А / раствора спрея А; раствор выпаривают досуха и сухой остаток смачивают раствором калия пироантимоната. При медленной кристаллизации или при незначительном количестве ионов натрия образуются кристаллы в виде призм.

2. Определение фторид иона проводили реакцией с цирконил-ализариновым комплексом, основанной на его разрушении вследствие связывания катиона циркония в более прочный комплекс с фторид ионами [234].

Методика: к 1 мл раствора геля А / раствора ПЛ А / раствора спрея А прибавляют по каплям смесь 2 мл раствора хлористого цирконила и 2 мл раствора ализаринового красного С, наблюдается изменение окраски раствора от красно-фиолетовой к желтой.

Испытание на подлинность хлоргексидина биглюконата проводили двумя реакциями: реакцией на основание хлоргексидина и на остаток глюконовой кислоты [4]. Определение основания хлоргексидина в ПЛ для лечения кариеса дентина проводили реакцией с танина раствором. Реакция основана на свойстве хлоргексидина за счет основных атомов азота вступать в реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами с образованием нерастворимых в воде продуктов комплексного характера.

Методика: к 0,5 мл раствора ПЛ для дентина А прибавляют по каплям танина раствор 0,1 %, наблюдается белый садок (опалесценция), растворимый в избытке реактива.

1. Определение *основания хлоргексидина* в геле для лечения кариеса дентина проводили реакцией с меди (II) сульфата раствором. Реакция основана на образовании осадка комплекса хлоргексидина с катионами меди (II) светло-сиреневого цвета [4, 38, 163].

Методика: к 1 мл раствора геля для дентина А прибавляют 4 капли меди (II) сульфата раствора 10 %, наблюдается появление светло-голубое помутнение. Затем раствор нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 минут. В верхней части пробирки появляется светло-сиреневый хлопьевидный осадок.

2. Определение *остатка глюконовой кислоты* проводили реакцией с железа (III) хлорида раствором. Реакция основана на образовании окрашенного комплекса глюконовой кислоты за счет карбоксильной группы с ионами железа (III) [4, 38, 163].

Методика: к 0,5 мл раствора ПЛ для дентина А / к 1 мл раствора геля для дентина А прибавляют 3 мл железа (III) хлорида раствор 3 %, нагревают до кипения. Раствор окрашивается в темно –оранжевый цвет. После прибавления 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной окраска раствора переходит в желтую.

Испытание на подлинность ацизола в ополаскивателе проводили реакцией на ион цинка.

1. Определение катиона цинка проводили реакцией с сульфида натрия раствором, основанной на образовании труднорастворимого сульфида цинка, согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [52, 163].

Методика: к 2 мл ополаскивателя прибавляют 0,5 мл натрия сульфида раствора 2 %, образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и легкорастворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Количественное определение активных компонентов

Для количественного определения активных компонентов в ЛФ использовали титриметрические и инструментальные методы анализа, модифицированные с учетом их специфики [29, 52].

Количественное определение кальция хлорида

Количественное определение кальция хлорида проводили методом комплексонометрии, с использованием в качестве титранта натрия эдетата раствора 0,05 М. Метод основан на образовании прочного растворимого бесцветного комплекса ионов кальция с натрия эдетатом состава 1:1 [52]. Реакция протекает в щелочной среде, при $pH=10$. Для создания необходимого значения pH использовали аммиачный буферный раствор. Так как при апробации прямого способа титрования, после добавления к анализируемому раствору аммиачного буферного раствора выпадет обильный осадок кальция фосфата, была предложена методика обратного титрования [5, 83, 233, 252].

Гель: около 0,5 г (точная навеска) геля растворяют в 40 мл воды очищенной, к полученному раствору прибавляют 10 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 10 мл аммиачного буферного раствора, 2 капли раствора индикатора хромового темно-синего, тщательно перемешивают и титруют при энергичном перемешивании магния сульфата раствором 0,05 М до перехода окраски от сине-фиолетовой до красно-фиолетовой. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 0,01095 г $CaCl_2 \times 6H_2O$.

ПЛ: около 0,5 г (точная навеска) ПЛ растворяют в 40 мл воды очищенной, к полученному раствору прибавляют 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора, 2 капли раствора индикатора хромового темно-синего, тщательно перемешивают и титруют при энергичном перемешивании магния сульфата раствором 0,05 М до перехода окраски от сине-фиолетовой до красно – фиолетовой. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия эдетата раствора 0,05 М соответствует 0,01095 г $CaCl_2 \times 6H_2O$.

Спрей: к 5мл (точный объем) спрея добавляют 10 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 10 мл аммиачного буферного раствора, 2 капли раствора индикатора хромового темно-синего, перемешивают и титруют при энергичном перемешивании магния сульфата раствором 0,05 М до перехода окраски от сине-фиолетовой до красно-фиолетовой. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия эдетата 0,05 М раствора соответствует 0,01095 г $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

Содержание кальция хлорида на 100,0 г геля, СТД ПЛ или 100 мл спрея, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \times (V_{\text{к.о.}} - V) \times K \times P}{a}, \text{ где}$$

X – содержание кальция хлорида в ЛФ, г;

T – титр натрия эдетата раствора 0,05 М по кальция хлориду, г/мл;

P – масса (объем) ЛФ, в геле на 100,0 г, в ПЛ на СТД размером 1х2 см 0,05 г, в спрее на 100 мл;

V – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование, мл;

$V_{\text{к.о.}}$ – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование контрольного опыта, мл;

K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора;

a – масса (объем) навески ЛФ, в геле и ПЛ – г; в спрее – мл.

Количественное определение калия фосфата двузамещенного

Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в гелях для лечения кариеса эмали и дентина, а также спрее использовали ацидиметрический метод, вариант вытеснения [235]. Метод основан на свойстве сильной кислоты вытеснять более слабую из ее соли.

Гель: около 2,0 г (точная навеска) геля растворяют в 40 мл воды очищенной, прибавляют 10 мл натрия хлорида насыщенного раствора, 3 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %, тщательно перемешивают и титруют хлористоводородной кислоты раствором 0,5 М до розового окрашивания.

1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М соответствует 0,1141 г $\text{K}_2\text{HPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$.

Спрей: к 10 мл (точный объем) спрея прибавляют 10 мл воды очищенной, 5 мл натрия хлорида насыщенного раствора, 3 капли метилового оранжевого спиртового раствора 0,1 %, тщательно перемешивают и титруют хлористоводородной кислоты раствором 0,5 М до розового окрашивания.

1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М соответствует 0,1141 г $K_2HPO_4 \times 3H_2O$.

Содержание калия фосфата двузамещенного на 100,0 г геля и 100 мл спрея рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \times V \times K \times P}{a}, \text{ где}$$

X – содержание калия фосфата двузамещенного в ЛФ, г;

T – титр хлористоводородной кислоты раствора 0,5 М по калия фосфату двузамещенному, г/мл;

P – масса геля, г; объем спрея, мл;

V – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование, мл;

K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора;

a – масса (объем) навески ЛФ, в геле – г; в спрее – мл.

Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в ПЛ использовали метод фотоэлектроколориметрии, основанный на свойстве окрашенных растворов поглощать полихроматический свет в видимой области спектра. Для получения окрашенного раствора использовали реакцию с аммония молибдатом в присутствии хлорида олова (II) как восстановителя, в среде серной кислоты, образуется окрашенный комплекс фосфат – молибдат аммония желто-зеленого цвета [184].

ПЛ для лечения кариеса эмали: около 0,1 г (точная навеска) ПЛ вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 5 мл воды очищенной, прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 50 %, 4 мл аммония молибдата раствора в серной кислоте концентрированной и 1 мл олова хлорида раствора 1 %, перемешивают, доводят объем водой очищенной до метки. Полученный раствор тщательно перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 390 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, раствор сравнения вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного по следующей *методике*: 1 мл (точный объем) калия фосфата двузамещенного стандартного раствора 25 % вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой очищенной до метки, полученный раствор перемешивают. 8 мл (точный объем) приготовленного раствора вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 50 %, 4 мл аммония молибдата раствора в серной кислоте концентрированной и 1 мл олова хлорида раствора 1 %, перемешивают, доводят объем водой очищенной до метки. Полученный раствор тщательно перемешивают.

ПЛ для лечения кариеса дентина: 0,1 г (точная навеска) ПЛ вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 40 мл воды очищенной, прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 50 %, 4 мл аммония молибдата раствора в серной кислоте концентрированной и 1 мл олова хлорида раствора 1 %, перемешивают, доводят объем водой очищенной до метки. Полученный раствор тщательно перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 390 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, раствор сравнения вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного по следующей *методике*: 0,8 мл (точный объем) калия фосфата двузамещенного стандартного раствора 40 % вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят водой очищенной до метки, полученный раствор перемешивают. 2,5 мл (точный объем) приготовленного раствора вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 50 %, 4 мл аммония молибдата раствора в серной кислоте концентрированной и 1 мл олова хлорида раствора 1 %, перемешивают, доводят объем водой очищенной до метки. Полученный раствор тщательно перемешивают.

Содержание калия фосфата двузамещенного в STD ПЛ рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A_{\text{АН}} \times a_{\text{СТ}} \times V_{\text{МК}} \times V_{\text{ПИП}} \times P}{A_{\text{СТ}} \times a_{\text{АН}} \times V_{\text{МК1}} \times V_{\text{МК2}}}, \text{ где}$$

X – содержание калия фосфата двузамещенного в ЛФ, г;

$A_{\text{АН}}$ – оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{\text{СТ}}$ – оптическая плотность раствора РСО;

P – масса ЛФ, на СТД ПЛ размером 1х2 см, 0,05 г;

$a_{\text{АН}}$ – масса навески ЛФ, г;

$a_{\text{СТ}}$ – навеска РСО (содержание калия фосфата двузамещенного в 1 мл 25 % раствора, при определении *ПЛ для лечения кариеса эмали*; в 0,8 мл 40 % раствора, при определении *ПЛ для лечения кариеса дентина*), г;

$V_{\text{МК}}$ – объем мерной колбы для растворения ПЛ (25 мл при определении *ПЛ для лечения кариеса эмали*; 100 мл при определении *ПЛ для лечения кариеса дентина*), мл;

$V_{\text{МК1}}$ – объем мерной колбы для разведения навески РСО – 100 мл;

$V_{\text{ПИП}}$ – объем пипетки для взятия разведения РСО (8 мл при определении *ПЛ для лечения кариеса эмали*; 2,5 мл при определении *ПЛ для лечения кариеса дентина*), мл;

$V_{\text{МК2}}$ – объем второй мерной колбы для разведения РСО (25 мл при определении *ПЛ для лечения кариеса эмали*; 100 мл при определении *ПЛ для лечения кариеса дентина*), мл.

Количественное определение натрия фторида

Для количественного определения натрия фторида использовали фотоэлектроколориметрический метод. В основе методики лежит реакция разрушения цирконилаланиринового комплекса фторид-ионом. Интенсивность окрашивания раствора в результате реакции уменьшается, поэтому в данном случае наблюдается обратная зависимость оптической плотности от концентрации фторид-ионов [14, 51].

Гель для лечения кариеса эмали: около 1,0 г (точная навеска) геля вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора и доводят объем

водой очищенной до метки, полученный раствор перемешивают. 1 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого циркония раствора и доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 520 нм, в кювете с толщиной слоя 20 мм, раствор сравнения вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного по следующей методике: 1 мл (точный объем) стандартного раствора натрия фторида 0,2 % вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора и доводят объем водой очищенной до метки, полученный раствор перемешивают. 1 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого циркония раствора и доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Содержание натрия фторида на 100,0 г геля рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(1 - A_{АН}) \times a_{СТ} \times V_{АНМК1} \times V_{СТПИП} \times V_{АНМК2} \times P}{(1 - A_{СТ}) \times a_{АН} \times V_{СТМК1} \times V_{АНПИП} \times V_{СТМК2}}, \text{ где}$$

X – содержание натрия фторида в ЛФ, г;

$A_{АН}$ – оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{СТ}$ – оптическая плотность раствора РСО;

P – масса ЛФ, на 100 г геля;

$a_{АН}$ – масса навески ЛФ, г;

$a_{СТ}$ – навеска РСО (содержание натрия фторида в 1 мл 0,2 % раствора), г;

$V_{АНМК1}$ – объем мерной колбы для растворения навески геля – 100 мл;

$V_{АНПИП}$ – объем пипетки для взятия разведения навески геля – 1 мл;

$V_{АНМК2}$ – объем второй мерной колбы для разведения навески геля – 100 мл;

$V_{СТМК1}$ – объем мерной колбы для разведения навески РСО – 100 мл;

$V_{\text{СТПИП}}$ – объем пипетки для взятия разведения РСО – 1 мл;

$V_{\text{СТМК2}}$ – объем второй мерной колбы для разведения РСО – 100 мл.

Гель для лечения кариеса дентина: около 1,0 г (точная навеска) геля вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной, 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора, полученный раствор тщательно перемешивают, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого цирконила раствора и доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 520 нм, в кювете с толщиной слоя 20 мм, раствор сравнения вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного последующей *методике*: 10 мл (точный объем) стандартного раствора натрия фторида 0,2 % вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой очищенной до метки и тщательно перемешивают. 2,2 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной, 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора и перемешивают, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого цирконила раствора и доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Содержание натрия фторида на 100,0 г геля рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(1 - A_{\text{АН}}) \times a_{\text{СТ}} \times V_{\text{МК}} \times V_{\text{ПИП}} \times P}{(1 - A_{\text{СТ}}) \times a_{\text{АН}} \times V_{\text{МК1}} \times V_{\text{МК2}}}, \text{ где}$$

X – содержание натрия фторида в ЛФ, г;

$A_{\text{АН}}$ – оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{\text{СТ}}$ – оптическая плотность раствора РСО;

P – масса ЛФ, на 100 г геля;

$a_{\text{АН}}$ – масса навески ЛФ, г;

$a_{\text{СТ}}$ – навеска РСО (содержание натрия фторида в 10 мл 0,2 % раствора), г;

$V_{\text{МК}}$ – объем мерной колбы для растворения навески геля – 100 мл;

$V_{\text{МК1}}$ – объем мерной колбы для растворения навески РСО – 100 мл;

$V_{\text{ПИП}}$ – объем пипетки для взятия разведения РСО – 2,2 мл;

$V_{\text{СТМК2}}$ – объем второй мерной колбы для разведения РСО – 100 мл.

Пленки лекарственные: около 0,1 г (точная навеска) ПЛ вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 40 мл воды очищенной, прибавляют 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора и доводят объем водой очищенной до метки, полученный раствор тщательно перемешивают. 10 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого цирконила раствора и доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 520 нм, в кювете с толщиной слоя 20 мм, раствор сравнения вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного по следующей методике:

- для определения натрия фторида в ПЛ для лечения кариеса эмали: 1 мл (точный объем) стандартного раствора натрия фторида 0,2 % помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора, доводят объем водой очищенной до метки и тщательно перемешивают. 1 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого цирконила раствора, доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

- для определения натрия фторида в ПЛ для лечения кариеса дентина: 0,1 мл (точный объем) стандартного раствора натрия фторида 0,2 % помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М, 5 мл аммиачного буферного раствора, доводят объем водой

очищенной до метки и тщательно перемешивают. 2,2 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 10 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого циркония раствора, доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Содержание натрия фторида в СТД ПЛ рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(1 - A_{АН}) \times a_{СТ} \times V_{АНМК1} \times V_{СТПП} \times V_{АНМК2} \times P}{(1 - A_{СТ}) \times a_{АН} \times V_{СТМК1} \times V_{АНППП} \times V_{СТМК2}}, \text{ где}$$

X – содержание натрия фторида в ЛФ, г;

$A_{АН}$ – оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{СТ}$ – оптическая плотность раствора РСО;

P – масса ЛФ, на СТД ПЛ размером 1x2 см, 0,05 г;

$a_{АН}$ – масса навески ЛФ, г;

$a_{СТ}$ – навеска РСО (содержание натрия фторида в 1 мл 0,2 % стандартного раствора при определении ПЛ для лечения кариеса эмали; в 0,1 мл 0,2 % стандартного раствора при определении ПЛ для лечения кариеса дентина), г;

$V_{АНМК1}$ – объем мерной колбы для растворения навески ПЛ – 100 мл;

$V_{АНППП}$ – объем пипетки для взятия разведения навески ПЛ – 10 мл;

$V_{АНМК2}$ – объем второй мерной колбы для разведения навески ПЛ – 100 мл;

$V_{СТМК1}$ – объем мерной колбы для разведения навески РСО – 100 мл;

$V_{СТПП}$ – объем пипетки для взятия разведения РСО (1 мл при определении ПЛ для лечения кариеса эмали; 2,2 мл при определении ПЛ для лечения кариеса дентина);

$V_{СТМК2}$ – объем второй мерной колбы для разведения РСО – 100 мл.

Спрей: 2,8 мл (точный объем) спрея вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М и 10 мл аммиачного буферного раствора, перемешивают, затем прибавляют по 5 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого циркония раствора, доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 520 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, раствор сравнения – вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного по следующей методике: 2 мл (точный объем) стандартного раствора натрия фторида 0,02 % вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл (точный объем) натрия эдетата раствора 0,05 М и 10 мл аммиачного буферного раствора, перемешивают, затем прибавляют по 5 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого цирконила раствора, доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 минут.

Содержание натрия фторида в спрее рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(1 - A_{\text{АН}}) \times a_{\text{СТ}} \times V_{\text{АНМК}} \times P}{(1 - A_{\text{СТ}}) \times a_{\text{АН}} \times V_{\text{СТМК}}}, \text{ где}$$

X – содержание натрия фторида в ЛФ, г;

$A_{\text{АН}}$ – оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{\text{СТ}}$ – оптическая плотность раствора РСО;

P – объем ЛФ, на 100 мл спрея;

$a_{\text{АН}}$ – масса навески ЛФ, мг;

$a_{\text{СТ}}$ – навеска РСО (содержание натрия фторида в 2 мл 0,02 % стандартного раствора), г.

$V_{\text{АНМК}}$ – объем мерной колбы для разведения навески спрея, мл;

$V_{\text{СТМК}}$ – объем мерной колбы для разведения навески РСО, мл;

Ополаскиватель: 1 мл (точный объем) ополаскивателя помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой очищенной до метки и перемешивают. 10 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 5 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого цирконила раствора, доводят объем водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 мин.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют при длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 20 мм, раствор сравнения вода очищенная.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО, приготовленного по следующей методике: 1 мл (точный объем) стандартного раствора натрия фторида 0,2 % помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой очищенной до метки и перемешивают. 10 мл (точный объем) полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 5 мл (точный объем) ализаринового красного С раствора и хлористого циркония раствора, доводят объем раствора водой очищенной до метки. Раствор тщательно перемешивают и выдерживают в течение 30 мин.

Содержания натрия фторида в ополаскивателе рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(1 - A_{АН}) \times a_{СТ} \times V_{АНМК1} \times V_{СТПИП} \times V_{АНМК2} \times P}{(1 - A_{СТ}) \times a_{АН} \times V_{СТМК1} \times V_{АНПИП} \times V_{СТМК2}}, \text{ где}$$

X – содержание натрия фторида в ЛФ, г;

$A_{АН}$ – оптическая плотность анализируемого раствора;

$A_{СТ}$ – оптическая плотность раствора РСО;

P – объем ЛФ, на 100 мл ополаскивателя;

$a_{АН}$ – объем навески ЛФ, мл;

$a_{СТ}$ – навеска РСО (содержание натрия фторида в 1 мл 0,2 % стандартного раствора), г;

$V_{АНМК1}$ – объем мерной колбы для разведения навески ополаскивателя – 100 мл;

$V_{АНПИП}$ – объем пипетки для взятия разведения навески ополаскивателя – 10 мл;

$V_{АНМК2}$ – объем второй мерной колбы для разведения навески ополаскивателя – 100 мл;

$V_{СТМК1}$ – объем мерной колбы для разведения навески РСО – 100 мл;

$V_{СТПИП}$ – объем пипетки для взятия разведения РСО – 10 мл;

$V_{СТМК2}$ – объем второй мерной колбы для разведения РСО – 100 мл.

Количественное определение хлоргексидина биглюконата

Для количественного определения хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина использовали титриметрический метод – лаурилсульфатный, который основан на образовании труднорастворимых лаурилсульфатов органических соединений, содержащих основной атом азота и имеющих величину молярной массы более 200 [4].

Гель для лечения кариеса дентина: 2,0 г (точная навеска) геля растворяют в 50 мл воды очищенной, прибавляют 3 мл уксусной кислоты разведенной раствора 30 %, раствор должен быть прозрачным, 5 капель бром-фенолового синего раствора 0,04% и титруют натрия лаурилсульфата раствором (натрия додецилсульфата) 0,005 М до перехода окраски от зеленой через сине-зеленую до светло зеленой.

1 мл натрия лаурилсульфата раствора (натрия додецилсульфата) 0,005 М соответствует 0,002243 г хлоргексидина биглюконата.

Содержание хлоргексидина биглюконата в геле рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \times V \times K \times P}{a}, \text{ где}$$

X – содержание хлоргексидина биглюконата в ЛФ, г;

T – титр натрия лаурилсульфата раствора (натрия додецилсульфата) 0,005 М по хлоргексидина биглюконату, г/мл;

P – масса ЛФ, г;

V – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование, мл;

K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора;

a – навеска ЛФ, г.

Для количественного определения хлоргексидина биглюконата в ПЛ для лечения кариеса дентина использовали спектрофотометрический метод, основанный на свойстве раствора препарата поглощать монохроматическое излучение в ультрафиолетовой области спектра, обусловленное наличием в структуре хлоргексидина двойных связей и двух ароматических колец [38].

ПЛ для лечения кариеса дентина: 0,5 г (точная навеска) ПЛ вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды очищенной, 10 мл (точный объем) хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и тщательно перемешивают до полного растворения ПЛ, доводят объем водой очищенной до метки. Полученный раствор перемешивают, раствор должен быть прозрачным.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 253 нм в кювете толщиной 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор ПЛ без хлоргексидина биглюконата, приготовленный по той же методике.

Содержание хлоргексидина биглюконата на СТД ПЛ рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \times V_{\text{мк}} \times P}{330 \times a \times 100}, \text{ где}$$

A – оптическая плотность анализируемого раствора;

$V_{\text{мк}}$ – объем мерной колбы для растворения ПЛ, мл;

P – масса СТД размером 1×2 см, 0,05 г;

330 – удельный показатель поглощения хлоргексидина биглюконата при длине волны 253 нм;

a – масса навески ЛФ, г;

100 – перерасчет от процентного содержания к граммовому.

Количественное определение ацизола

Для количественного определения ацизола в ополаскивателе использовали комплексометрический метод. Метод основан на образовании прочного растворимого бесцветного комплекса ионов цинка с натрия эдетатом состава 1:1 [52]. Реакция протекает в щелочной среде при pH=9-10, для создания необходимого значения pH использовали аммиачный буферный раствор. В качестве индикатора использовали кислотный хром черный специальный.

Методика: к 2 мл (точная навеска) ополаскивателя прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром

черного специального, перемешивают и титруют натрия эдетата раствором 0,005 М до синего окрашивания.

1 мл натрия эдетата раствора 0,005 М соответствует 0,001857 г ацизола.

$$X = \frac{T \times V \times K \times P}{a}, \text{ где}$$

X – содержание ацизола, г;

T – титр раствора натрия эдетата 0,005 М по ацизолу, г/мл;

P – объем лекарственной формы, мл;

V – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование, мл;

K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора;

a – навеска ЛФ, мл.

Валидацию методик испытания на подлинность и количественного определения активных компонентов в ЛП проводили в соответствии с характеристиками ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик», Руководствами ВОЗ по надлежащей практике организации производства и методическими рекомендациями для предприятий фармацевтической промышленности [32, 161, 189, 190].

2.2.2. Физико-химические и технологические методы исследования

Определение высыхаемости геля. С целью определения устойчивости гелей к потере влаги при хранении, а также с целью выбора оптимального тароупаковочного материала проводили исследование высыхаемости в трех параллелях (Грядунова Г.П., 1968).

Методика: образцы помещают в специальные кюветы, заполненные до краев, избегая пустот. Излишки образцов удаляют шпателем, чтобы оставалась ровная поверхность испарения. Заполненные кюветы хранят при комнатной температуре и относительной влажности не более $60 \pm 5 \%$ в течение месяца, в месте, исключая загрязнение. Взвешивание проводят ежедневно в течение

первых 5-ти дней, далее взвешивают на 10 – й, 15 – й, 20 – й, 25 – й, 30 – й дни от начала опыта. Вычисляют расчет убыли массы кюветы с гелем, которую выражают в процентах к первоначальному весу [182].

Определение структурно-механических показателей геля и поливочного раствора ПЛ. Исследования проводились на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством к. х. н., доцента Рюминой Т.Е. Исследования структурно-механических свойств проводили на ротационном вискозиметре «Rheotest 2.1» (Германия) с коаксиальными цилиндрами в соответствии с ГФ XIII изд. ОФС.1.2.1.0015.15 Вязкость.

Методика: измерение выполняют при температуре $(37 \pm 2)^\circ \text{C}$, исследуемый гель (поливочный раствор) помещают в цилиндр ротационного вискозиметра и снимают показания шкалы измерительного устройства в диапазоне $0,556 - 243 \text{ c}^{-1}$ сдвиговых скоростей, при ступенчатом (12 ступеней) повышении и уменьшении. На каждой ступени регистрируют показания прибора через 2-3 секунды. Касательное напряжение сдвига рассчитывают по формуле:

$$\tau = \alpha * I \text{ const, где}$$

τ – касательное напряжение сдвига (н/м^2);

α - показания вискозиметра;

$I \text{ const}$ – постоянная цилиндра.

Средние результаты при испытании 5 образцов одной серии геля использовали для построения реограмм течения и расчета величин вязкости. Значение эффективной вязкости рассчитывали по формуле:

$$\eta = \frac{\tau}{D}, \text{ где}$$

η – эффективная вязкость ($\text{Па} \cdot \text{с}$);

τ – касательное напряжение сдвига (н/м^2);

D – скорость деформации (с^{-1}).

По результатам исследования, строили реограммы течения, отражающие зависимости скорости деформации от напряжения сдвига.

Определение вязкости спрея реминерализующего действия проводили на капиллярном вискозиметре Оствальда по методике ГФ XIII изд. ОФС.1.2.1.0015.15 Вязкость [52].

Методика: в колено трубки 2 вискозиметра наливают 10 мл спрея и вискозиметр помещают в вертикальном положении в водяной термостат с температурой $(20 \pm 0,1)$ °С, если в фармакопейной статье не указана другая температура, удерживая его в этом положении не менее 30 мин для установления температурного равновесия. Производят повышение уровня жидкости в вискозиметре через отверстие 1 до тех пор, пока жидкость не поднимется выше отметки М1. Тогда повышение уровня прекращают, и жидкость опускается. Время t , которое требуется, чтобы мениск прошел расстояние между отметками М1 и М2, замеряют секундомером с точностью до 0,2 с.

Время истечения испытуемой жидкости определяют как среднее не менее чем трех измерений. Полученные данные являются приемлемыми при условии, что результаты двух последовательных измерений отличаются не более чем на 1 %. Для определения относительной вязкости жидкости $\eta_{\text{отн}}$ измеряют время истечения между верхней и нижней меткой мениска той жидкости, относительно которой проводят измерения $t_{\text{оср}}$. Затем в том же чистом и сухом вискозиметре при тех же условиях определяют время истечения испытуемой жидкости $t_{\text{спр}}$.

Определение рН водного раствора ЛП проводили потенциометрическим методом согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» [52].

Методика: навеску 1,0 г геля растворяют в 50 мл воды очищенной, свободной от диоксида углерода, комнатной температуры, перемешивают и регистрируют рН водного раствора геля.

Методика: 3 СТД ПЛ размером 10*20 мм растворяют в 20 мл воды очищенной, свободной от диоксида углерода, при комнатной температуре, перемешивают и регистрируют рН водного раствора ПЛ.

Методика (для спрея и ополаскивателя): 30 мл ЛП комнатной температуры помещают в химический стакан, перемешивают и регистрируют показания рН.

Исследование кинетики набухания ПЛ

Методика: около 0,10 г ПЛ (точная навеска) помещают в стеклянный бюкс с водой очищенной в объеме 3 мл. Через 5 минутные временные интервалы ПЛ извлекают, осушают фильтровальной бумагой и взвешивают на аналитических весах.

Степень набухания рассчитывают по формуле:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0} * 100\%, \quad где$$

α – степень набухания, %;

m_0 – исходная масса навески ПЛ, г;

m – масса навески ПЛ после набухания, г.

Определение средней массы ПЛ. Средняя масса ПЛ влияет на точность дозирования. Среднюю массу образца ПЛ размером 10*20 мм определяют путем взвешивания на аналитических весах 20 ПЛ с точностью до 0,0002 г и выведения среднего арифметического. Отклонение в массе для ПЛ до 0,1000 г и менее допускается $\pm 10\%$ [150, 158].

Определение толщины ПЛ. Толщина ПЛ определяет степень адгезии и равномерный контакт с поверхностью. Толщину ПЛ определяют в средней пробе (10 ПЛ) с помощью микрометра марки КМС -25 в соответствии с ГОСТ 6507-90, ПЛ должны быть не более 0,5 мм [150,158].

Размеры сторон ПЛ. СТД определяют с помощью линейки по ГОСТ 427-75, они должны соответствовать $10*20 \pm 0,5$ мм [150, 158].

Определение времени растворения ПЛ. Время растворения определяют путем растворения образца ПЛ размером 10*20 мм в 2,5 мл воды очищенной при комнатной температуре и периодическом встряхивании (5 мин), не допуская прилипания ПЛ к стенкам пробирки, секундомером замеряют время до полного растворения ПЛ [150, 158].

Потеря в массе при высушивании ПЛ. Необходимость исследования заключается в том, что повышенное содержание влаги влияет на стабильность активных компонентов ПЛ в процессе хранения и отражает пригодность

упаковки. Потерю в массе при высушивании определяют согласно ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» [150, 158].

Методика: около 0,15 г (точная навеска) ПЛ помещают в предварительно высушенный до постоянной массы бюкс и высушивают в сушильном шкафу при температуре 100-105° С в течении 5 часов, охлаждают в эксикаторе, взвешивают и рассчитывают процентное содержание влаги по формуле:

$$X = \frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1} * 100\%, \text{ где}$$

m_1 - масса бюкса, доведенного до постоянной массы, г;

m_2 - масса бюкса с испытуемым образцом до высушивания, г;

m_3 - масса бюкса с испытуемым образцом после высушивания, г.

2.2.3. Физические методы исследования

Герметичность упаковки

Методика (для гелей): определяют по ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15. Данный показатель контролируют в процессе производства. Отбирают 10 туб и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре (60±3)° С в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

Выход – содержимого упаковки. Испытание проводят для недозированных аэрозолей и спреев по ОФС.1.4.1.0002.15 [164]. Упаковку взвешивают вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_4). Нажатием на распылитель или насадку из упаковки удаляют все содержимое и снова

взвешивают упаковку вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_5).

Выход содержимого в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_3 - m_5}{m_6} * 100, \text{ где}$$

m_6 – масса содержимого, указанная на этикетке, г (или полученная путем умножения номинального объема на плотность препарата).

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, процент выхода содержимого упаковки должен составлять не менее 90 %, и результатом считают среднее арифметическое, полученное при определении процента выхода содержимого из 3 упаковок [164].

Масса (объем) содержимого упаковки. Определяют по ОФС.1.4.2.0007.15.

Методика (для упаковок гелей, маркированных по массе): отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности. Количественно удаляют содержимое из каждой упаковки и промывают все части упаковки растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Высушивают и снова взвешивают каждую упаковку вместе с соответствующими деталями. По разности масс вычисляют массу содержимого упаковки.

Методика (для упаковок ополаскивателя, маркированных по объему): выливают содержимое каждой из 10 упаковок в 10 сухих мерных калиброванных цилиндров, давая полностью стечь жидкости. Определяют объем содержимого каждой упаковки.

Среднее значение массы (объема) содержимого 10 упаковок не должно быть менее указанного на этикетке, масса (объем) содержимого каждой отдельной упаковки должна быть не менее 90 % от указанной на этикетке для содержимого 60 г или 60 мл и менее, или не менее 95 % от указанной на этикетке для содержимого более 60 г или 60 мл.

Если это требование не выполняется для 2 и более упаковок, то испытание считается не пройденным. Если это требование не выполняется для одной упаковки, то определяют массу (объем) содержимого 20 дополнительных упаковок.

Среднее значение массы (объема) содержимого 30 упаковок должно быть не менее указанного на этикетке, и масса (объем) содержимого не более чем одной из 30 упаковок может быть менее 90 % (но не менее 85 %) от указанного на этикетке для содержимого 60 г или 60 мл и менее, или менее 95 % (но не менее 90%) от указанного на этикетке для содержимого более 60 г или 60 мл.

Методика (для спреев): отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности. Удаляют содержимое из каждой упаковки, используя безопасную технологию (например, охлаждают для снижения внутреннего давления, удаляют клапан и выливают). Остатки содержимого удаляют и ополаскивают элементы упаковки растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Резервуар, клапан и другие детали нагревают при 100 °С в течение 5 мин. Охлаждают и снова взвешивают каждую упаковку со всеми деталями. По разности масс определяют массу содержимого упаковки.

2.2.4. Биофармацевтические методы исследования *in vitro*

Биофармацевтические исследования проводились на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством к. х. н., доцента Рюминой Т.Е. Способность ЛФ обеспечивать оптимальную фармацевтическую доступность ЛС является основным показателем, определяющим эффективность препарата. Динамика высвобождения активных компонентов из матричного носителя в раствор позволяет прогнозировать концентрацию активных веществ в организме и добиваться наиболее значительного терапевтического эффекта. Для исследования кинетики

высвобождения ионов ЛС из полимерной основы применяли физико-химический метод анализа – кондуктометрию, основанную на изучении электрической проводимости водногораствора [15, 194, 195, 196].

Значение удельной электрической проводимости определяли по сопротивлению раствора, которое измеряли с помощью установки, состоящей из измерительного прибора – кондуктометра марки HI 8733 и кондуктометрической ячейки. Модельной средой служила вода очищенная, выбор данной среды основывался на рекомендациях существующих кондуктометрических методик. Объем воды очищенной соответствовал такому количеству, чтобы навеска ЛФ могла переходить в растворенное состояние. В условиях проводимого эксперимента сопротивление мембраны диффузионному потоку ЛС было равно нулю, ее функцию выполняла вода. Это обеспечивало полное высвобождение компонентов ЛФ. одним из требований, предъявляемым к растворителю, является небольшое значение электропроводимости.

Методика: около 0,2 г ПЛ или 1,0 г геля (точная навеска) помещают на дно цилиндра, диаметром 40 мм, объемом 150 см³, добавляют 100 мл воды очищенной, опускают электрод, отключенный к кондуктометру, уровень жидкости при этом должен превышать верхние края электрода, в ходе эксперимента систему термостатируют в интервале температурот (25±2)⁰ С до (37±2)⁰ С, что обеспечивают использованием контактного термометра (ГОСТ 9871-75). Через каждые 3 минуты измеряют удельную электрическую проводимость ($\kappa \cdot 10^4$, См*м⁻¹). По результатам эксперимента строят кривые динамики высвобождения ЛС из образцов ЛП.

Параллельно изучали высвобождение ЛС методом диализа с кондуктометрическим контролем. При этом способе, проводимом *in vitro*, между исследуемой ЛФ и средой, в которую диффундируют ЛС, помещают полупроницаемую мембрану. Модельной средой для проведения диализа служила вода очищенная. Прибор для диализа состоял из химического стакана емкостью 150 мл, диализной трубки с внутренним диаметром 28 мм и высотой

210 мм. Моделью полупроницаемой мембраны служил целлофан марки «Купрофан».

Методика: целлофановую мембрану закрепляют на стеклянной трубке и помещают в диализный стакан. 1,0 г геля (точная навеска) или растворенные в 5 мл воды очищенной 0,20 г ПЛ (точная навеска), помещают в стеклянную трубку на мембрану. Диализной средой служит вода очищенная в количестве 100 мл. Через каждые 3 минуты измеряют значение удельной электропроводимости. В ходе эксперимента систему термостатируют при температуре $(37 \pm 2)^{\circ} \text{C}$ и перемешивают перед измерением.

2.2.5. Микробиологические методы исследования

Оценка антимикробной активности

Исследование антимикробной активности проводилось на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством к. ф.н., заведующей кафедры, доцентом Новиковой В.В. Антимикробную активность гелей и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина определяли согласно ОФС.1.2.4.0010.15 «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар», модифицированной с учетом специфики ЛФ [52, 53]. В качестве тест-культур микроорганизмов использовали *Staphylococcus aureus* (штамм 6538Р ATCC), *Escherichia coli* (штамм 25922 ATCC), *Candida albicans* (штамм ATCC 885-653). Посев изучаемой культуры в разведении 10^{-5} КОЕ/мл проводили методом газона, диаметр лунок составлял 7 мм, учет результатов антибактериальной активности проводили через 22-24 часа инкубирования при температуре $(37 \pm 1)^{\circ} \text{C}$, противогрибковой активности через 44-48 часов инкубирования при температуре $(24 \pm 1)^{\circ} \text{C}$. Оценку антимикробной активности определяли по зоне задержке роста тест-микроорганизмов вокруг лунок на питательных средах. Антимикробная активность оценивалась при диаметре до 15 мм как низкая, при диаметре до 25 мм – средняя и при диаметре выше 25 мм – высокая.

Исследование антимикробной активности ополаскивателя и спрея проводили методом последовательных серийных разведений в мясопептонном бульоне по отношению к двум группам эталонных тест-микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (штамм 6538P ATCC) и *Escherichia coli* (штамм 25922 ATCC) [52, 53].

Исследование антимикробной активности на представителей индигенной микрофлоры полости рта проводили относительно тест-штаммов *Lactobacillus plantarum* (штамм 8P – А3) путем оценки выживаемости и определением активности кислотообразования *Lactobacillus plantarum* на базе отделения препаратов для бактериотерапии Пермского НПО «Биомед» под руководством д. ф. н., доцента Несчисляева В.А.

Для оценки выживаемости в пробирки с питательной средой МРС-1 помещали исследуемые вещества и бактериальную суспензию лактобактерина (препарат «Лактобактерин» регидратированный 5,0 мл раствора натрия хлорида 0,9 %), выдерживали при температуре $(37 \pm 1)^{\circ} \text{C}$ в течении 24 часов. По окончании инкубации высевали по 0,1 мл микробной взвеси на питательной среде МРС – 4, инкубировали в течение 48 часов при температуре $(37 \pm 1)^{\circ} \text{C}$ и производили подсчёт выросших колоний [39].

Определение активности кислотообразования проводили титриметрическим методом. Микробную суспензию из опыта определения выживаемости лактобактерий в объёме 10 мл переносили в мерный стакан, добавляли фенолфталеин, перемешивали, опускали электроды иономера в пробу и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида до $\text{pH}=8,5$ и появления слабо-розовой окраски. Кислотность выражали в градусах Тернера ($^{\circ}\text{T}$) и вычисляли по формуле:

$$^{\circ}\text{T} = V \text{ 0,1 M NaOH} \times K \text{ 0,1 M NaOH} \times 10, \text{ где}$$

$^{\circ}\text{T}$ – условная величина, выраженная в градусах Тернера;

$V \text{ 0,1 M NaOH}$ – количество мл раствора натрия гидроксида 0,1 М, пошедшее на титрование 10 мл образца;

K 0,1 $M NaOH$ – коэффициент поправки к молярности титранта;

10 – объём образца, взятого на титрование.

Микробиологическую чистоту определяли согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота», путем разведений с последующим количественным определением колоний аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) на 1,0 г образца и на наличие или отсутствие представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [52, 53].

2.2.6. Доклинические и токсикологические методы исследования

Исследования выполнены с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных». Содержание животных проводилось в соответствии с правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г) [64], а также соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики».

Оценка острой токсичности

Исследование острой токсичности гелей и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина проводилось на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный национально - исследовательский университета» (далее ПГНИУ) под руководством к.ф.н., доцента кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности Махмудова Р.Р. Экспериментальное изучение острой токсичности проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета на 40 половозрелых

беспородных мышах самках массой 16 – 18 грамм. Животные поступили из питомника «Пушино» Московской области. Длительность акклиматизационного периода для животных составила 14 дней, животные находились на стандартной диете, кормление осуществлялось дважды в день, пищевой рацион содержал все необходимые компоненты для нормальной жизнедеятельности (комбикорм из ООО «Лабораторком») при свободном доступе к воде и пище, в условиях вивария ПГНИУ. Животные были разделены на 4 опытные группы (по 10 мышей в каждой): гель и ПЛ для лечения кариеса эмали и гель и ПЛ для лечения кариеса дентина. Перед введением исследуемых веществ, животных лишали пищи, но не воды, на ночь. По пришествию периода голодания животных взвешивали и на основании данных массы тела высчитывали дозу, затем вводили вводный раствор тестируемых препаратов однократно, перорально. За животными вели наблюдение в течении 14 суток, фиксируя поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонусскелетной мускулатуры, реакцию на тактильные, звуковые, световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние волосяного и кожного покрова, окраску видимых слизистых оболочек, потребление воды и пищи, изменение массы тела.

Рассчитывали острую токсичность, соблюдая рекомендации государственного фармакологического комитета по изучению общетоксического действия биологически активных веществ. Величину LD_{40} вычисляли по Литчфилду и Уилкоксону [138, 237].

Расчетный безопасный курс (РБК) вычисляли по формуле:

$$РБК = \frac{\text{суточная доза для животных, вызвавших изменение} * \text{длительность введения}}{\text{суточная доза для человека} * Kп}, \text{ где}$$

$Kп$ – коэффициент пересчета величины дозы препарата с животного на человека.

Индекс безопасности (ИБ) рассчитывали по следующей формуле:

$$ИБ = \frac{РБК}{\text{клинический курс}}.$$

Класс токсичности ЛП определяли по значению индекса безопасности в соответствии с классификацией опасности ЛП для клинического применения.

Исследование острой токсичности *спрея* проводилось на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедры физиологии и основ анатомии, к.м.н., доцента Рудаковой И.П. Экспериментальное изучение острой токсичности *спрея* проводили в опытах на белых нелинейных мышах обоего пола массой 24 – 25 г, содержащихся на обычном рационе вивария ПГФА. Для определения средней летальной дозы использован метод Прозоровского В.В. и соавт., 1978 г. Исследуемый ЛП вводили перорально. Каждую дозу вводили двум животным. Всего в опыте использовано 8 мышей.

Оценка противовоспалительной активности геля и ПЛ для лечения кариеса эмали

Исследование противовоспалительной активности проводили на модели каррагенинового отёка на белых неинбредных крысах при пероральном введении и при наружном нанесении тестируемых препаратов в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета на базе отдела доклинических исследований ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России [138, 237].

Исследование проводилось на 120 крысах (60 самцов, 60 самок), по 10 животных в каждой группе (5 самцов и 5 самок), массой 200 – 220 г в возрасте 14-16 недель. Животных распределяли по группам случайным отбором по массе тела так, чтобы индивидуальный вес тела входил в диапазон вариации $\pm 10\%$ от среднего значения показателя для каждого пола. Животные были разделены на 12 опытных групп:

1. Пероральное введение исследуемых веществ: 1 – опытная группа, ПЛ; 2 – контрольная группа, плацебо пленки; 3 – опытная группа, гель для лечения кариеса эмали; 4 – контрольная группа, плацебо гель; 5 – группа

сравнения таблетки Диклофенак, 50 мг; 6 – контрольная группа («чистый контроль», интактные животные).

2. Наружное нанесение исследуемых веществ: 1 – опытная группа, ПЛ; 2 – контрольная группа, плацебо пленки; 3 – опытная группа, гель для лечения кариеса эмали; 4 – контрольная группа, плацебо гель; 5 – группа сравнения «Диклак»[®] 5 % гель; 6 – контрольная группа («чистый контроль», интактные животные).

В качестве препарата сравнения для перорального введения использовали таблетки Диклофенак, покрытые оболочкой, 50 мг, (производство ООО «Хемофарм», Россия, Калужская область, г. Обнинск) и для наружного нанесения «Диклак»[®] 5 % гель для наружного применения (производство Салютас Фарма ГМБХ, Германия).

Острую воспалительную реакцию (отёк) воспроизводили субплантарным (подподошвенный или плантарный апоневроз) введением 0,1 мл 1 % раствора каррагинина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 часа после индукции воспаления по изменению объёма лапы онкометрически, определяя объём воды, вытесненной из полностью заполненного сосуда лапой животного. Критерием эффективности служило достоверное уменьшение отёка лапы не менее чем на 30 % по сравнению с контролем [138, 237].

Исследуемые ЛП и контрольные вещества (основа ПЛ и основа геля для эмали), а также Диклофенак (положительный контроль) и воду очищенную (чистый контроль), вводили зондом в желудок животных за 1 час до индукции воспаления каррагином при изучении их перорального введения на динамику воспаления [138, 237]. Порядок вычисления использованных доз следующий:

Максимальная суточная доза ПЛ для человека составляет 30 плёнок или 1500 мг (масса СТД ПЛ 50 мг).

Откуда следует, что суточная доза на килограмм для человека (усреднённый вес составляет 70 кг): $1500 \text{ мг} / 70 \text{ кг} = 21,42 \text{ мг} / \text{кг}$.

Пересчёт дозы с человека на крысу согласно Руководству производится по формуле:

Доза ЛП человека*Коэф.39=Доза ЛП крысы*Коэф.6,5, откуда получаем -
 Доза ЛП крысы = $(21,42 \text{ мг / кг} * 39) / 6,5 = 128,52 \text{ мг / кг}$.

Соответственно произведен расчёт для геля.

Максимальная суточная доза геля для человека 2500 мг. Откуда следует, что суточная доза на килограмм для человека (усреднённый вес составляет 70 кг): $2500 \text{ мг} / 70 \text{ кг} = 35,71 \text{ мг / кг}$. Доза ЛП крысы = $(35,71 \text{ мг / кг} * 39) / 6,5 = 214,26 \text{ мг/кг}$.

Образцы для контроля субстанции ПЛ и геля для эмали вводили в эквивалентном количестве. Для положительного контроля (группа животных, в которой ожидается полноценное проявление исследуемого эффекта) использовали таблетки «Диклофенак» при изучении противовоспалительной активности при пероральном введении. По литературным данным ЛД₅₀ (среднеэффективная доза) по ортофену (диклофенаку натрия) составляет 4 – 14 мг/кг крысы. Была выбрана доза 20 мг/кг крысы для достоверного проявления противовоспалительного эффекта.

Исследуемые ЛП (ПЛ и гель для лечения кариеса эмали) и контрольные вещества (основа ПЛ и основа геля для эмали), а также Диклофенак таблетки, растворяли в воде очищенной. Количество воды рассчитывали таким образом, чтобы вводимое количество составляло 0,2 мл на 100 г крысы. Контрольной группе «чистый контроль» перорально вводили эквивалентное количество воды очищенной.

При оценке влияния наружного нанесения на острое экссудативное воспаление наносили тестируемые ЛП, а в группе сравнения гель «Диклак»[®]. ЛП наносили на кожу, на поверхность задней лапы крысы два раза с интервалом в 1 час с последующей индукцией воспаления каррагенином на той же конечности через 1 час после последнего нанесения вещества согласно Руководству [138, 237]. При наружном нанесении исследуемых ЛП и контрольных веществ использовали дозы аналогичные дозам для перорального введения. В группе сравнения «Диклак»[®] гель 5 % наносили из расчёта аналогичной для перорального введения дозы 20 мг/кг крысы. При наружном нанесении крысы из

контрольной группы (чистый контроль) оставались полностью интактными. Исследуемые ЛП (ПЛ и гель для эмали) и контрольные вещества (основа ПЛ и основа геля для эмали), а также Диклофенак гель, растворяли в воде очищенной. Количество воды рассчитывали таким образом, чтобы наносимое количество составляло 0,2 мл на 100 г крысы.

Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению отёка, выраженного в процентах к контролю. Расчёт производили по следующему алгоритму:

1. Рассчитывали прирост объёма лапы через 3 часа после индукции воспаления по отношению к собственному фоновому значению:

$$\Delta V = V_{\text{фон}} - V_{\text{через 3 часа после введения каррагенина}};$$

2. Рассчитывали среднее значение ΔV по группе (М);

3. Рассчитывали долю изменения объёма лапы по отношению к аналогичному показателю контрольной группы («чистый контроль»), выраженную в процентах: $(M/M_{\text{контрольной группы}}) \cdot 100 \%$.

Критерием эффективности по данному тесту может служить достоверное уменьшение отёка лапы не менее чем на 30% по сравнению с контрольной группой.

Оценка противовоспалительной активности спрея и ЛП для лечения кариеса дентина

Исследование противовоспалительной активности *геля и ПЛ для лечения кариеса дентина*, а также *спрея* реминерализующего действия проводилось на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России под руководством зав. кафедры физиологии с основами анатомии, к.м н., доцента Рудаковой И.П. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГФА МЗ РФ (протокол №52 от 25.01.2018 г.).

Исследование противовоспалительной активности ЛП проводили в опытах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области.

Животные содержались в типовом виварии с естественным 12 – часовым световым циклом, при температуре воздуха $20\pm 2^{\circ}\text{C}$. Их питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. У животных был неограниченный доступ к воде с помощью специальных поилок для грызунов. Предварительно производился санитарно-химический и бактериологический анализ воды.

Исследование проводилось на крысах массой 180 – 250 г, обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина [138, 237].

Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинина. Исследуемые ЛП вводили перорально в дозе равной $1/5$ суточной дозы (СД геля и ПЛ $200\text{ мг}:5=40\text{ мг}$) за 1 час до введения флогогенного агента. Контролем служили животные, которым вводили воду очищенную в эквивалентном объеме. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента с использованием программного обеспечения *Microsoft Office Excel 2010 Professional*. На основе полученных результатов определяли эффект торможения воспаления в процентах к контрольному уровню. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции. Если этот показатель был больше 30 %, результат учитывался как положительный.

Оценка реминерализующей активности

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. Удаленные зубы хранили в

термостате при температуре $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$ в растворе искусственной слюны [26, 67, 149].

Опытные образцы были разделены на 2 группы:

- 1 – гель для лечения кариеса эмали,
- 2 – ПЛ для лечения кариеса эмали.

Исследование проводили на 20 опытных образцах, по 10 зубов в каждой группе. Каждый зуб предварительно очищали с использованием щетки и пасты, не содержащей фтора и изготавливали полушлифы с помощью специального оборудования, одна половина зуба служила контролем и не поддавалась лечению, вторая половина зуба подвергалась полному курсу лечения. Ежедневно в течение 14 дней один раз в день проводили 15 минутные аппликации путем нанесения геля или фиксации ПЛ на поверхность зубной эмали опытных образцов, при постоянной температуре $(37\pm 2)^{\circ}\text{C}$, в перерывах между лечением зубы находились в термостате в растворе искусственной слюны [149].

Исследование реминерализующей активности проводили методом определения кальция и фосфора в золе эмали *in vitro*, использовали 10 опытных образцов (по 5 зубов с каждой группы). Также для получения наиболее полной картины процесса реминерализации проводили гистологическое исследование зубов, использовали оставшиеся 10 опытных образцов (по 5 зубов с каждой группы).

Метод определения кальция и фосфора в золе эмали in vitro основан на озолении зуба и последующим определением в нем кальция и фосфора химическими и инструментальными методами [110].

Исследуемые образцы озоляли отдельно друг друга при температуре 450 – 500° С в муфельной печи. Полученную золу использовали для определения кальция и фосфора.

Количественное определение кальция проводили методом обратного комплексонометрического титрования [5, 24, 233].

Методика: около 10,0 мг (точная навеска) золы растворяют в 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, после полного растворения

зола добавляют 10 мл воды очищенной и 5 мл 0,05 М раствора натрия эдетата, перемешивают и добавляют аммиачный буферный раствор при перемешивании до pH=12,5, для исключения определения сопутствующих ионов магния. Индикатором служил кислотно-хромовый темносиний. Избыток 0,05 М раствора натрия эдетата оттитровывали 0,1 М раствором магния сульфата. Параллельно проводили контрольный опыт. Аналитическим сигналом являлся переход окраски от синей до красно-фиолетовой. Расчет процентного содержания кальция вели по формуле:

$$C = \frac{T \cdot (V_1 - V_2) \cdot K \cdot 100}{a}, \text{ где}$$

C – количество кальция в %, на 10 мг зола, %;

T – титр кальция по 0,05 М раствору натрия эдетата, г/мл;

V1/V2 – количество мл титрованного раствора, пошедшего на титрование контрольной / опытной пробы, мл;

K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора;

100 – фактор пересчета в %,

a – исследуемая навеска зола, г.

Количественное определение фосфора проводили методом фотоэлектроколориметрии, для получения окрашенного раствора использовали реакцию молибденовой сини (сернокислый раствор молибдата натрия в водном растворе гидразина сульфата) [110].

Методика: около 10,0 мг (точная навеска) зола растворяют в 0,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, и количественно разводят в мерной колбе вместимостью 250 мл. К 1 мл раствора зола добавляют смесь натрия молибдата в серной кислоте раствора 0,25 % и гидразина -сульфата водного раствора 0,15 % в соотношении 2,5:1, перемешивают и выдерживают на кипящей водяной бане в течении 10 минут и определяют оптическую плотность при длине волны 650 нм против холостого контроля. Аналогично проводят исследование с 0,001 % стандартным раствором фосфора. Расчет процентного содержания фосфора ведут по формуле:

$$C = \frac{A \cdot 0,01 \cdot 250 \cdot 100}{B \cdot 10}, \text{ где}$$

А – оптическая плотность исследуемого раствора;

Б – оптическая плотность стандартного раствора;

0,01 – содержание фосфора в мг в 1 мл стандарта;

10 – количество мг золы в исследуемой навеске;

250 – объем, в котором растворена навеска;

100 – фактор пересчета в %;

С – количество фосфора в %, на 100 г золы, %.

Гистологическое исследование проводилось на базе ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» под руководством заведующей патологоанатомической лаборатории Патлусовой Е.С. *Гистологическое исследование* позволяет подробно описать морфологическое строение и определить структуру ткани зуба до и после лечения гелем и ПЛ для лечения кариеса эмали [28, 41, 44].

Для исследования объема зубной ткани проводили вырезку коронковой и корневой части зубов, которая предполагает взятие адекватного количества. Зуб целиком помещали в декальцинирующий состав на 8 – 12 дней в азотную кислоту раствора 5 % при комнатной температуре. Раствор кислоты заменяли ежедневно, под контролем степени деминерализации исследуемых зубов. Контроль осуществлялся ежедневной пробой на извлечение кальция натрия оксалатом раствором 1 %, при этом также проводился контроль плотности тканей иглой для того, чтобы можно было получить адекватные срезы на микротоме. Когда ткани зуба приобретали мягкую консистенцию, проводили вырезку материала с возможностью дальнейшего изучения структуры всех его основных компонентов.

Методика: оперативно удаленные объекты разрезают на тонкие пластинки размером 2,8*4*0,5 см. Кусочки, взятые для исследования, укладывают в стандартные пластмассовые кассеты для проводки. После визуального осмотра, зубы в кассете для заливки помещают в забуференный нейтральный формалин 10 % (рН 7,0 – 7,2). Далее осуществляют проводку материала по спиртам

возрастающей крепости для обезвоживания и уплотнения ткани с использованием гистопроцессора – автомата LEICA TP 1020. Заданный цикл проводки составляет 18 часов. После проводки кусочки подвергают заливке в среду «Гистомикс» (особо чистый парафин без примесей) с температурой плавления 56⁰ С. Для этого используют аппарат для заливки кусочков в парафин Thermo scientific Histostar. С полученных парафиновых блоков изготавливают срезы толщиной 2 – 3 мкм на микротоме – полуавтомате Microm HM 325.

Полученные срезы окрашивают следующим образом:

1. Гематоксилином и эозином (обзорная методика) – сочетает в себе основной и кислый красители. Позволяет микроскопически выявить все клетки и неклеточные структуры, установить их микроскопическое взаимоотношение. При этом методе окрашивания ядра приобретают сине-фиолетовый цвет - окрашиваются гематоксилином, а цитоплазма - розовый цвет, окрашивается эозином [22, 23].

2. Окрашку ван Гизон (смесь пикриновой кислоты и кислого фуксина) применяют с целью уточнения степени выраженности склеропластических процессов и оценки состояния стромальных элементов ткани и стенок сосудов. При использовании данного метода окраски, коллагеновые волокна, которые содержатся в межклеточном веществе соединительной ткани, окрашиваются в ярко - красный цвет, а элементы других тканей, например, мышечные волокна в желтый цвет с наличием черного цвета ядер, окрашенных железным гематоксилином [22, 23].

Полученные срезы исследовали с подробным описанием морфологического строения структуры ткани зуба на световом микроскопе фирмы Axioscop 40 с окуляром x10, при увеличениях объектива x5; x40; x100. Все полученные данные, в том числе микрофотографии, сохраняли на USB – флеш-накопителе и анализировали с использованием системы визуального анализа изображения с видеокамерой Infinity 1 (Infinity Capture и Infinity Analyse).

Также использовали морфометрический метод, позволяющий установить количественные параметры основных структурных единиц зубной ткани.

Количественно оценивали толщину слоя эмали на поверхности зубов в 10 полях зрения при увеличении объектива $\times 40$, у образцов контрольной группы и после лечения гелем и ПЛ. Полученные данные сравнивали с параметрами контрольной группы, а также внутри каждой группы при помощи статистического метода исследования [28].

***Клинико – электрометрическая оценка эффективности
применения геля при лечении кариеса дентина***

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Исследования по клинико – электрометрической оценке эффективности применения реминерализующего геля при лечении кариеса дентина проведены на кафедре стоматологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад.Е.А. Вагнера под руководством к.м.н., доцента Павловой Г.А. На основе информированного добровольного согласия в исследовании принимали участие 135 пациентов (56 мужчины 79 женщин) в возрасте от 21 до 37 лет с диагнозом «кариес дентина». Всего пролечено 95 зубов жевательной группы с глубоким кариесом, 48 зубов – со средним кариесом, имеющим острое течение. Оценка клинических данных проведена на основании основных методов обследования - индексной оценки состояния гигиены полости рта (ОHI(S) и интенсивности кариеса (КПУ). Определение состояния пульпы проводили по показателю ее возбудимости (ЭВП), а степень минерализации дентина дна кариозной полости – по данным электропроводности дентина (ЭПД) с помощью прибора «Дентэст» фирмы «Геософт». Рентгенологическое исследование зубов осуществляли на визиографе фирмы «Planmeca». После первичного клинического обследования всем пациентам выполнена процедура профессиональной гигиены полости рта. После препарирования кариозных полостей в качестве лечебной подкладки применяли реминерализующий гель, затем кариозную полость временно пломбировали материалом «Темпофот». Окончательное пломбирование зуба

проводили через 4 недели композиционным материалом «FiltekSuprime» с использованием в качестве базовой подкладки стеклоиономерного цемента «Фуджи IX». Все пациенты находились на диспансерном наблюдении: контрольные осмотры проводили после удаления временной пломбы через 2 недели, 4 недели, а затем через 6 месяцев, 1 год [115, 166, 207].

***Клинико - электрометрическая оценка эффективности
применения пленок лекарственных при лечении кариеса эмали***

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Исследования по клинико – электрометрической оценке эффективности применения ПЛ при лечении кариеса эмали проведены на кафедре стоматологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера под руководством к.м.н., доцента Першиной Р.Г. На основе добровольного информированного согласия в исследовании принимали участие 45 пациентов с установленным диагнозом кариес эмали, из которых 30 пациентов находилось в возрасте 18 – 25 лет и 15 – в возрасте от 7 до 16 лет. В целом лечению подверглось 78 зубов фронтальной группы. Оценка клинических данных проводилась на основании индексной оценки состояния гигиены полости рта, интенсивности кариеса (КПУ), электропроводности эмали и витального окрашивания эмали 2 % раствором метиленового синего (интенсивность окрашивания очагов деминерализации эмали определяли по контрольной градационной десятипольной полутоновой шкале) [115, 166].

Уровень гигиены полости рта всех пациентов при первичном обследовании соответствовал критериям «хороший» и «удовлетворительный». Пациенты предъявляли жалобы на наличие белого пятна (косметический дефект) и чувство оскомины, также отмечалась повышенная проницаемость эмали при ее витальном окрашивании.

По итогам исходного осмотра всем пациентам проведена процедура профессиональной гигиены полости рта, также пациенты прошли обучение правилам гигиенического ухода за полостью рта и методике самостоятельного использования ПЛ в амбулаторных условиях. Рекомендовались аппликации ПЛ на вестибулярную поверхность зубов в области очага деминерализации (кратность применения – 1 раз в день, на ночь). Курс реминерализующей терапии с использованием аппликаций ПЛ составлял 1 месяц и более в зависимости от выраженности клинических проявлений. Все пациенты находились на диспансерном наблюдении до 1 года. Контроль электропроводности эмали (ЭПЭ) осуществляли с помощью аппарата «Дентэст» (Геософт).

2.3. Статистические методы обработки результатов

Статистическую обработку результатов химических, технологических, фармакологических исследований проводили по методикам согласно ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и ОФС.1.1.0014.15 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности ЛС биологическими методами» [52, 53, 162].

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЭМАЛИ

3.1. Обоснование выбора действующих компонентов при разработке лекарственных препаратов 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 – ПЛ и спреев преимущества которых описаны в гл. 1.4.

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 4:1, а максимальный реминерализующий эффект эмали достигнут путем одновременного присутствия ионов кальция, фосфата и фторида в ЛП (раздел 1.2.1.).

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 кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России в качестве активных компонентов выбраны следующие субстанции значение которых в реминерализующей терапии подробно описано в гл.1.1.:

– кальция хлорид – 7,65 г (Ca^{2+} – 1,4 г/иона);

- калия фосфат двузамещенный – 13,32 (HPO_4^{2-} – 5,6 г/иона);
- натрия фторид – 0,2 г (F^- – 0,09 г/иона).

3.2. Выбор состава, разработка технологии и стандартизация геля для лечения кариеса эмали

3.2.1. Выбор основы и разработка технологии геля

Помимо ЛС, важнейшим компонентом стоматологических гелей является *гелеобразующая основа*. Она является активным носителем ЛС и должна соответствовать общим требованиям, предъявляемым к наружным стоматологическим ЛФ: химическая совместимость с ЛС, быстрое и полное высвобождение ЛС, низкая токсичность на организм, сохранность ЛС и основных показателей качества на протяжении всего срока хранения, она не должна смываться слюнной жидкостью, должна равномерно распределяться по слизистой, способствовать полному высвобождению ЛС и не вызывать местно – раздражающего и аллергизирующего действия.

Для исследований по выбору основы для геля нами выбраны *гидрофильные гелеобразователи* положительные свойства и характеристика которых приведены в гл.1.4. Приоритет при выборе компонентов основ был направлен на образцы отечественного производства. По анализу литературных данных, рекомендациям стоматологов и как наиболее часто использующиеся в составе стоматологических гелей, в качестве гелеобразователей выбраны водорастворимые производные целлюлозы: МЦ и натрий – КМЦ в концентрации от 3 до 6 % пластифицированные глицерином в концентрации от 10 до 20 %. Исходя из анализа литературных данных, оптимальной комбинацией является пластификация водных растворов МЦ и натрий – КМЦ глицерином значение которого в составе гидрофильных основ описано в гл.1.4.

Всего изучено 33 композиционных состава, представленных в таблице 5.

Таблица 5 – Составы гидрофильных основ

№ основы	Натрий-КМЦ	МЦ	Глицерин	Вода очищенная
1	3,0	-	10,0	до 100 мл
2	3,5	-	10,0	до 100 мл
3	4,0	-	10,0	до 100 мл
4	4,5	-	10,0	до 100 мл
5	5,0	-	10,0	до 100 мл
6	3,0	-	15,0	до 100 мл
7	3,5	-	15,0	до 100 мл
8	4,0	-	15,0	до 100 мл
9	4,5	-	15,0	до 100 мл
10	5,0	-	15,0	до 100 мл
11	3,0	-	20,0	до 100 мл
12	3,5	-	20,0	до 100 мл
13	4,0	-	20,0	до 100 мл
14	4,5	-	20,0	до 100 мл
15	5,0	-	20,0	до 100 мл
16	-	3,0	10,0	до 100 мл
17	-	3,5	10,0	до 100 мл
18	-	4,0	10,0	до 100 мл
19	-	4,5	10,0	до 100 мл
20	-	5,0	10,0	до 100 мл
21	-	6,0	10,0	до 100 мл
22	-	3,0	15,0	до 100 мл
23	-	3,5	15,0	до 100 мл
24	-	4,0	15,0	до 100 мл
25	-	4,5	15,0	до 100 мл
26	-	5,0	15,0	до 100 мл
27	-	6,0	15,0	до 100 мл
28	-	3,0	20,0	до 100 мл
29	-	3,5	20,0	до 100 мл
30	-	4,0	20,0	до 100 мл
31	-	4,5	20,0	до 100 мл
32	-	5,0	20,0	до 100 мл
33	-	6,0	20,0	до 100 мл

Вышеуказанные составы оценивали по органолептическим показателям (однородность, отсутствие расслоения и комкования). Основы на МЦ и натрий – КМЦ оставались однородными, имели хорошую консистенцию и внешний вид. Основы с концентрацией глицерина 20 %, на МЦ с концентрацией глицерина 15%, с концентрацией 3 % МЦ и 3 % натрий – КМЦ имели жидкую консистенцию, обладали излишней текучестью. Основы на МЦ и натрий – КМЦ с концентрацией от 5 до 6 % обладали плотной структурой, что затрудняло гомогенизацию и способствовало комкованию, так как вследствие увеличения

концентрации гелеобразователя повышается прочность структуры и увеличивается вязкость. По предварительным органолептическим показателям отобрано 11 композиций гидрофильного характера, представленных в таблице 6.

Таблица 6 – Составы выбранных гидрофильных основ

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

Оценку выбранных составов проводили, исследуя структурно – механические характеристики, позволяющие моделировать технологические свойства, экструзионную способность и удобство нанесения геля. Структурно – механические характеристики оказывают значительное влияние на процессы высвобождения, всасывания ЛС и на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию и способность выдавливания из туб. Исследования структурно – механических свойств по методике, описанной в разделе 2.2.2., проводили на ротационном вискозиметре «Rheotest 2.1» (Германия) с коаксиальными цилиндрами при температуре $(37 \pm 2)^\circ \text{C}$ при которой, моделируется намазывание гелей. Для оценки консистенции основ строили реограммы течения в диапазонах скоростей сдвига $0,556 - 243 \text{ c}^{-1}$. Для каждой скорости сдвига рассчитывали величину напряжения сдвига и по полученным данным строили реограммы течения, которые сопоставляли с графическим отображением реологического оптимума намазываемости, при котором моделируется намазываемость гидрофильных основ. Реограммы течения для выбранных основ представлены на рисунке 4. Исходя из представленных реограмм установлено, что в реологические оптимумы АБ и ВГ вошли составы основ № 2 и № 9.

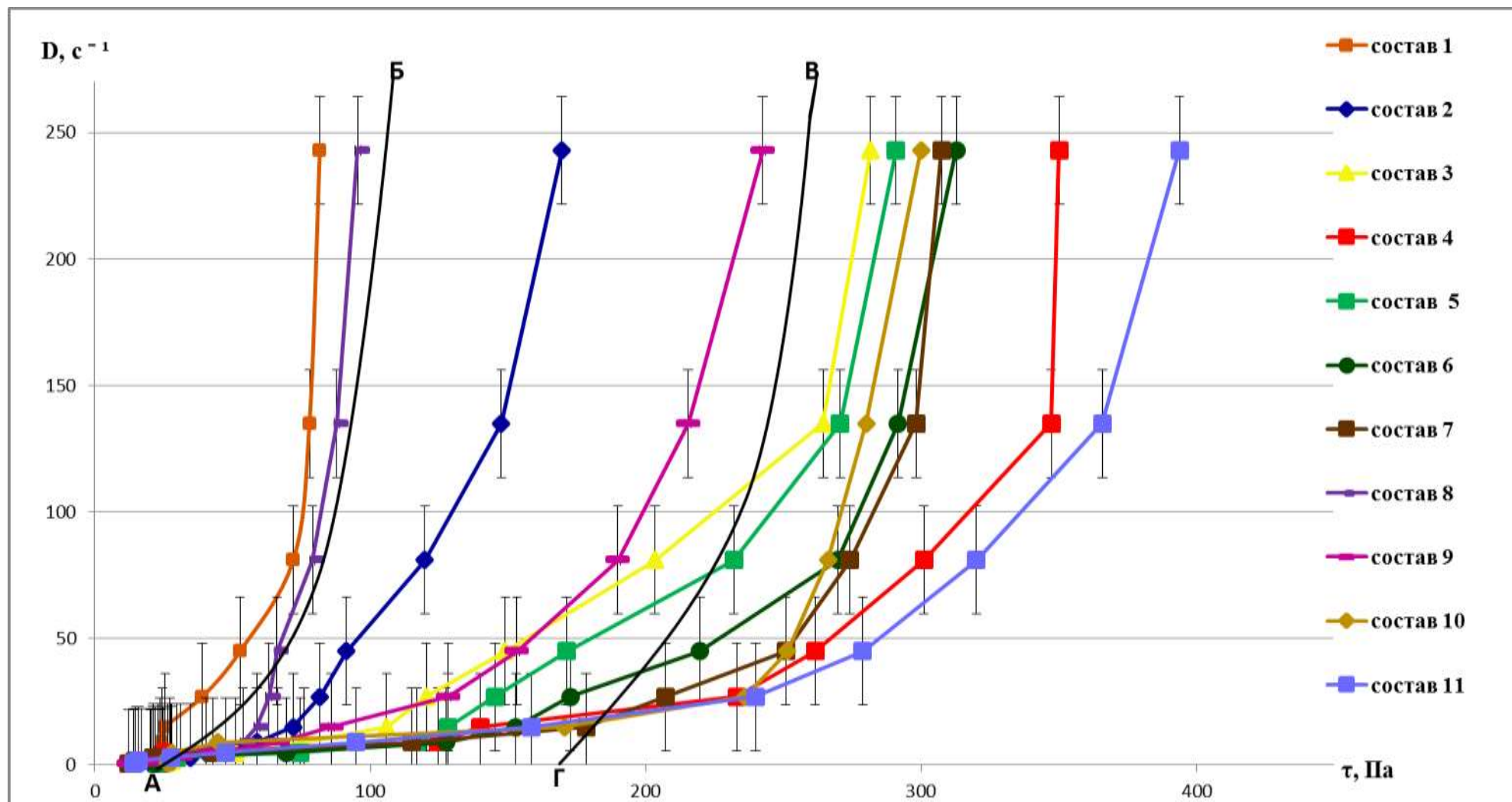


Рисунок 5 – Реограммы течения гидрофильных основ

Результаты исследования касательного напряжения сдвига и эффективной вязкости отобранных образцов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Структурно механические параметры отобранных основ при температуре $(37 \pm 2)^\circ \text{C}$

Скорость сдвига, с^{-1}	Состав 2		Состав 9	
	Касательное напряжение, Па	Эффективная вязкость, $\text{Па} \cdot \text{с}$	Касательное напряжение, Па	Эффективная вязкость, $\text{Па} \cdot \text{с}$
0,556	20,21	36,35	12,30	22,12
1	23,72	23,72	17,06	17,06
1,667	23,72	14,23	21,94	13,16
3	34,60	11,53	31,09	10,37
5	40,419	8,08	43,06	8,62
9	58,87	6,54	66,50	7,39
15	72,05	4,80	85,83	5,726
27	81,716	3,03	128,36	4,76
45	91,38	2,03	153,31	3,40
81	119,83	1,48	189,88	2,34
135	147,62	1,09	215,48	1,59
243	169,58	0,69	242,512	0,99

Исходя из данных, представленных в таблице 7, вязкость основ падает с увеличением скорости сдвига, особенно резко при малых скоростях, в то время как касательное напряжение сдвига увеличивается. Такая зависимость характеризует наличие структуры в гелевой композиции, следовательно, процесс пластического формирования будет более эффективен в областях сдвига, приводящих к наибольшим разрушениям системы.

По рассчитанным значениям эффективной вязкости основ строили графические зависимости вязкости от скорости сдвига в логарифмических координатах, представленных на рисунке 6. Зависимость $\ln \eta$ от $\ln D$ прямо пропорциональны и характеризуют исследуемые системы как структурированные дисперсные системы, следовательно, гелевые композиции обладают аномальной вязкостью, что подтверждает функциональная зависимость значений вязкости от скорости сдвига.

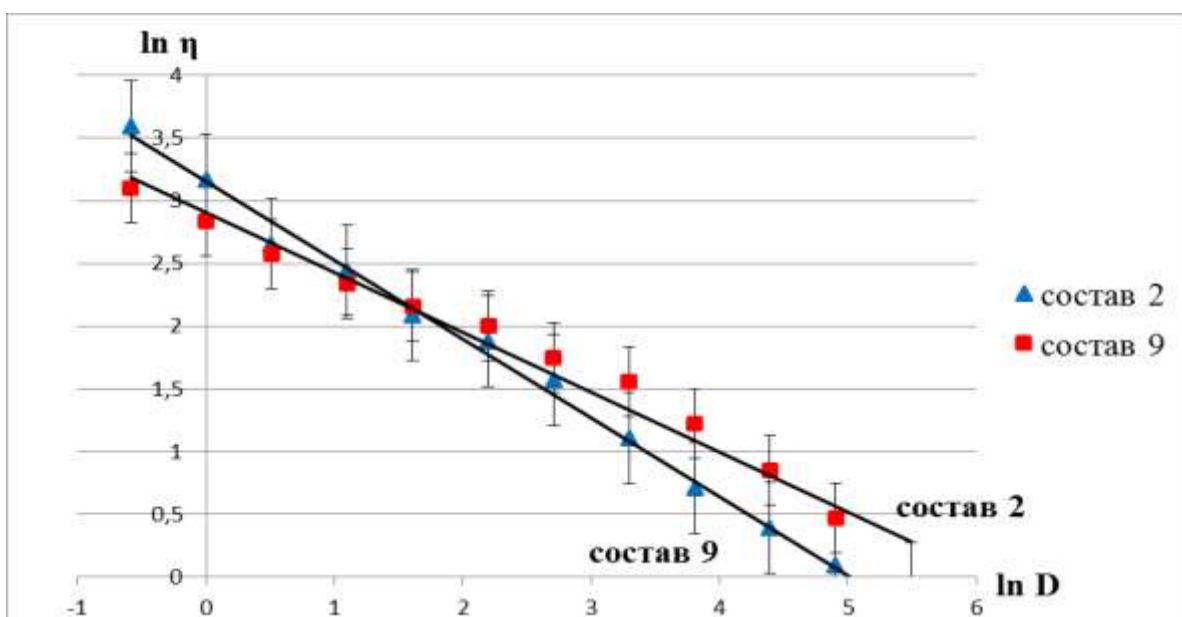


Рисунок 6 – Зависимость вязкости от скоростей сдвига основ для гелей

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, представленных на рисунке 7. Полученные кривые показывают значительность «петель гетерезиса». Наличие восходящих и нисходящих кривых указывают на то, что исследуемые основы обладают тиксотропными свойствами, что характеризует хорошую намазываемость и способность выдавливаться из туб. Ширина петель гетерезиса служит относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в основах.

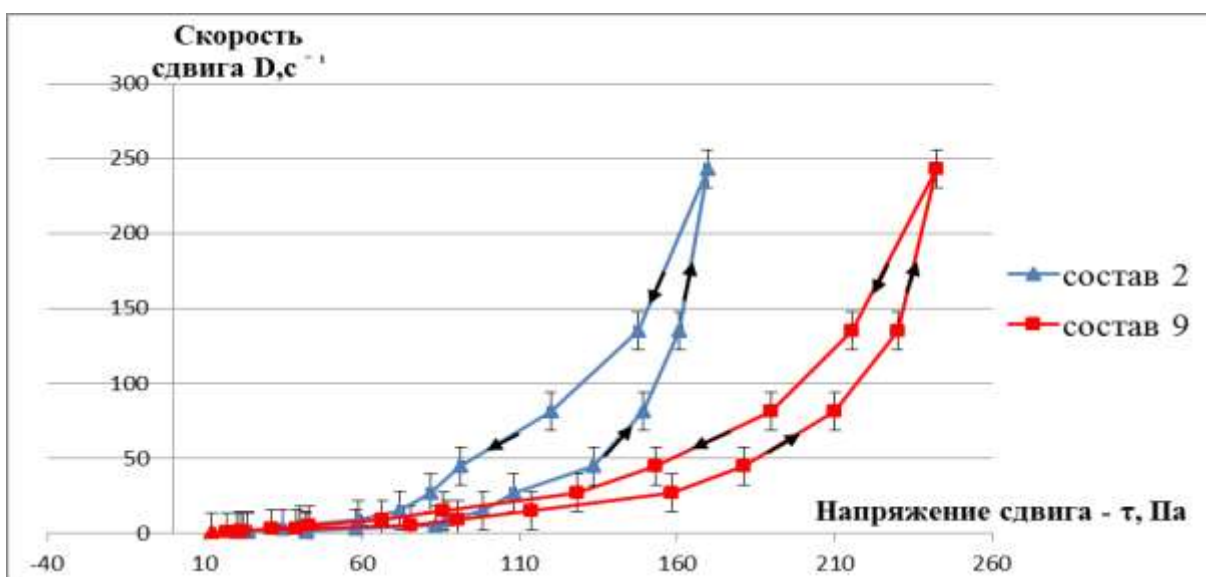


Рисунок 7 – Реограммы течения основ

Проведенные исследования структурно механических свойств основ для геля на композиционных составах № 2 и № 9 свидетельствуют об их хорошей способности к выдавливаю из туб и равномерном распределении при нанесении.

Биофармацевтические исследования геля для лечения кариеса эмали

При создании эффективных ЛП, отвечающих современным медико-фармацевтическим требованиям, определяющую роль играют закономерности высвобождения и биологической доступности активных компонентов. Выбор оптимального состава геля для лечения кариеса эмали, обеспечивающего лучшую степень высвобождения минерализующих ЛС из композиции № 2 на основе натрий – КМЦ и № 9 на основе МЦ, проводили диализным методом с кондуктометрическим контролем, описанном в разделе 2.2.4.

Результаты определений по изучению процесса высвобождения ЛС из геля для лечения кариеса эмали состава № 2 и № 9 представлены на рисунке 8.

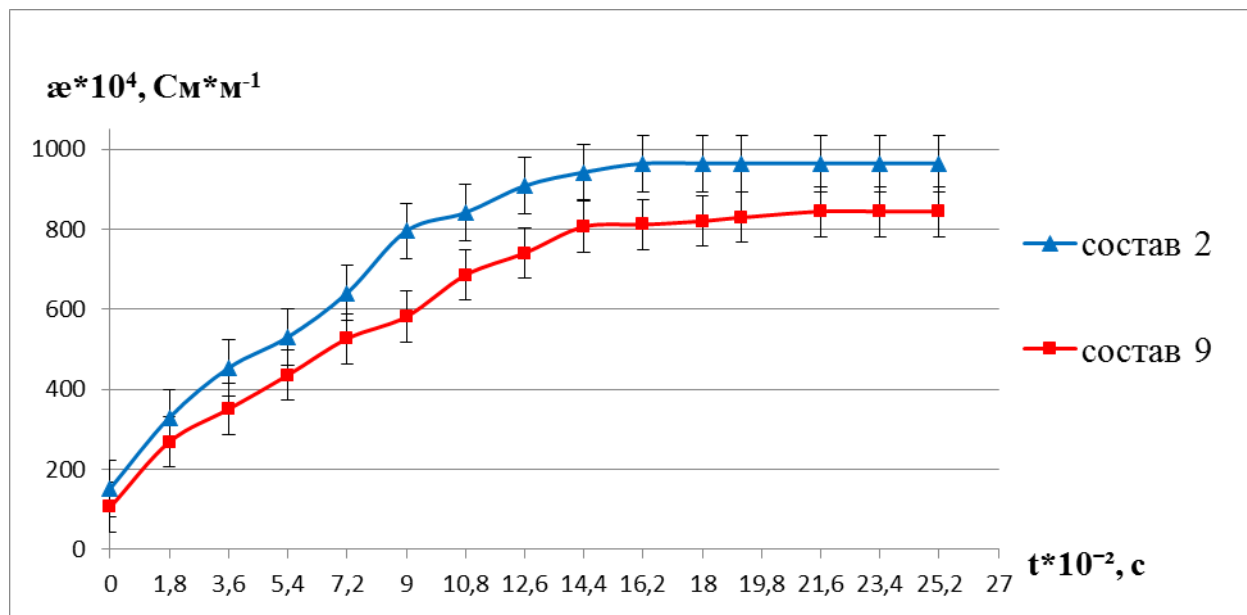


Рисунок 8 – Кинетика высвобождения активных компонентов из гелей для лечения кариеса эмали разного состава, метод диализа с кондуктометрическим контролем

С увеличением времени растворения увеличивается количество высвобождаемых ионов, что выражается увеличением удельной электропроводимости. 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 4, свидетельствует о том, что максимальное высвобождение активных компонентов из полимерной матрицы на натрий-КМЦ наблюдаются на 27 минуте, максимальное высвобождение активных компонентов из полимерной матрицы на МЦ наблюдается на 36 минуте. Полученные результаты позволяют сделать выводом том, что композиция состава № 2 высвобождает ЛС быстрее по сравнению с составом № 9, который действует более пролонгировано, поэтому на основании полученных результатов дальнейшие исследования проводились на композиции состава № 2.

Исследование кинетики высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса эмали проводили методом кондуктометрии, описанном в разделе 2.2.4. Использовали кондуктометрический метод, как более информативный, чем метод диализа и позволяющий изучить влияние на процесс релиза многочисленных факторов [15].

Из графика, представленного на рисунке 9, видно, что максимальное высвобождение основных действующих компонентов происходит на 15-20 минуте, это определяет оптимальную продолжительность аппликации геля 15-20 минут.

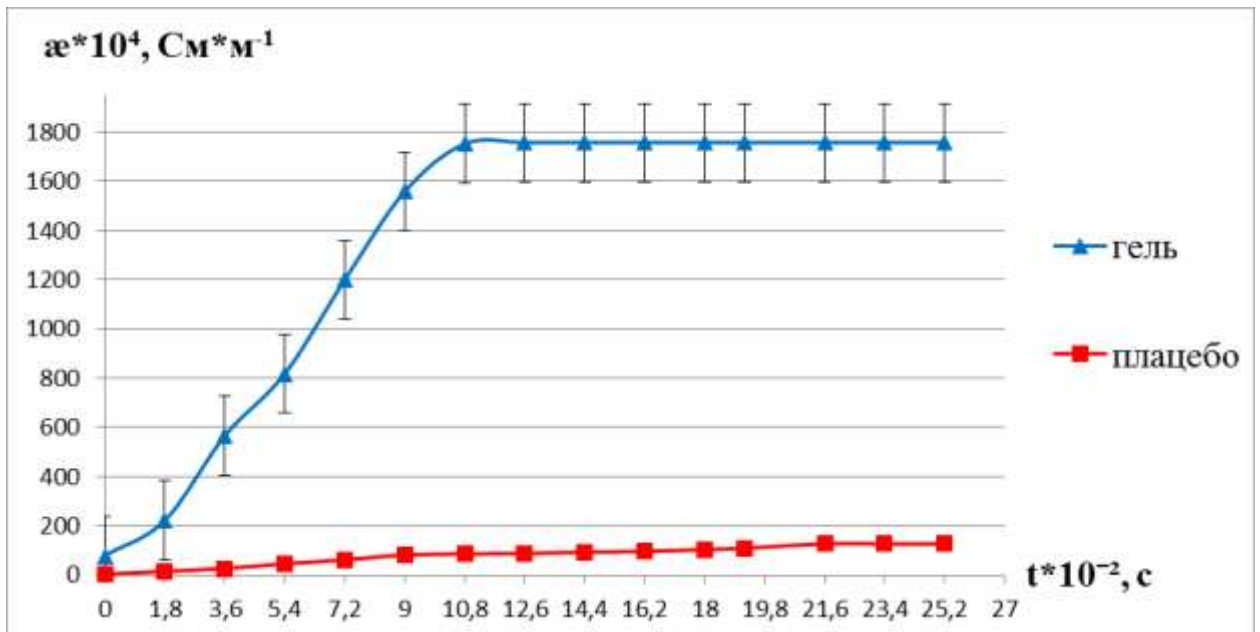


Рисунок 9 – Кинетика высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса эмали и геля плацебо, метод растворения

Графически на рисунке 10 определены константы растворения геля и плацебо, как тангенс угла наклона к положительному направлению оси абсцисс. Значения констант растворения составили: $k_{\text{раств.геля}}(\text{метод диализа})=2,03 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, $k_{\text{раств.плацебо}}(\text{метод диализа})=1,20 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, $k_{\text{раств.геля}}(\text{метод растворения})=2,41 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, $k_{\text{раств.плацебо}}(\text{метод растворения})=1,85 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

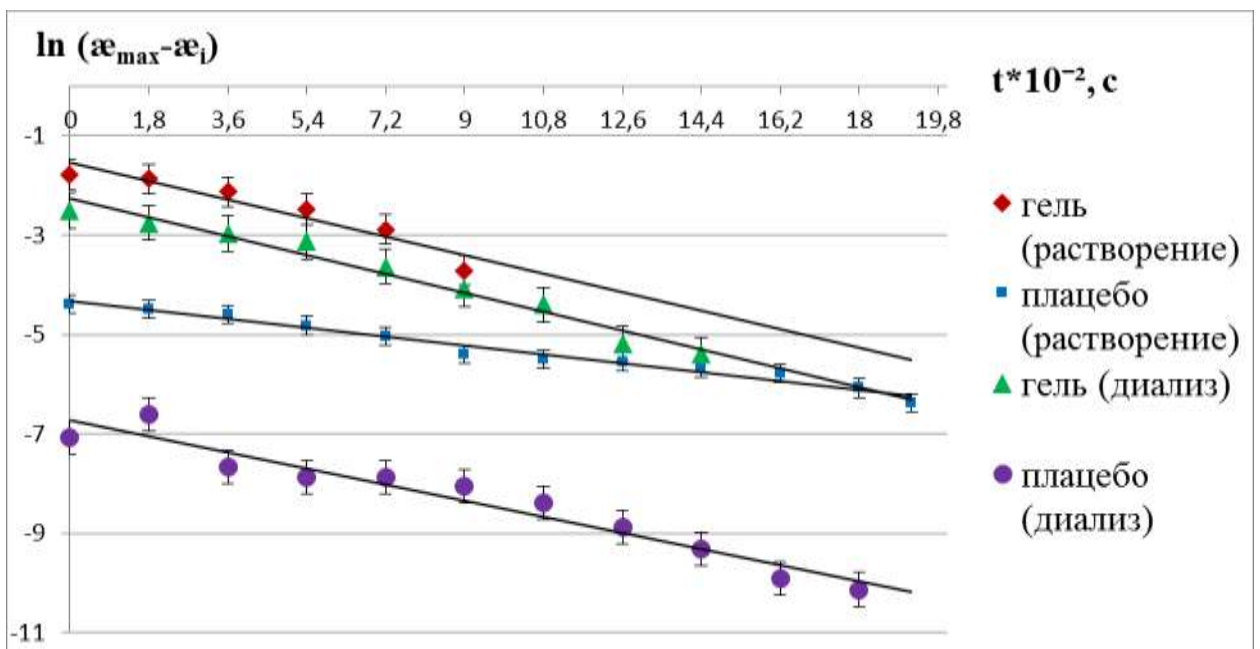


Рисунок 10 – Зависимость $\ln(a_{\text{max}} - a_i)$ от времени

Константы растворения геля больше в сравнении с плацебо, что объясняется ослаблением межмолекулярных связей при введении в гель активных компонентов.

Для управления процессом динамики высвобождения активных компонентов из геля изучали влияние внешних факторов на кинетику высвобождения, таких как температура, объем растворителя и перемешивание. Результаты исследования влияния температуры на скорость растворения представлены на рисунке 11.

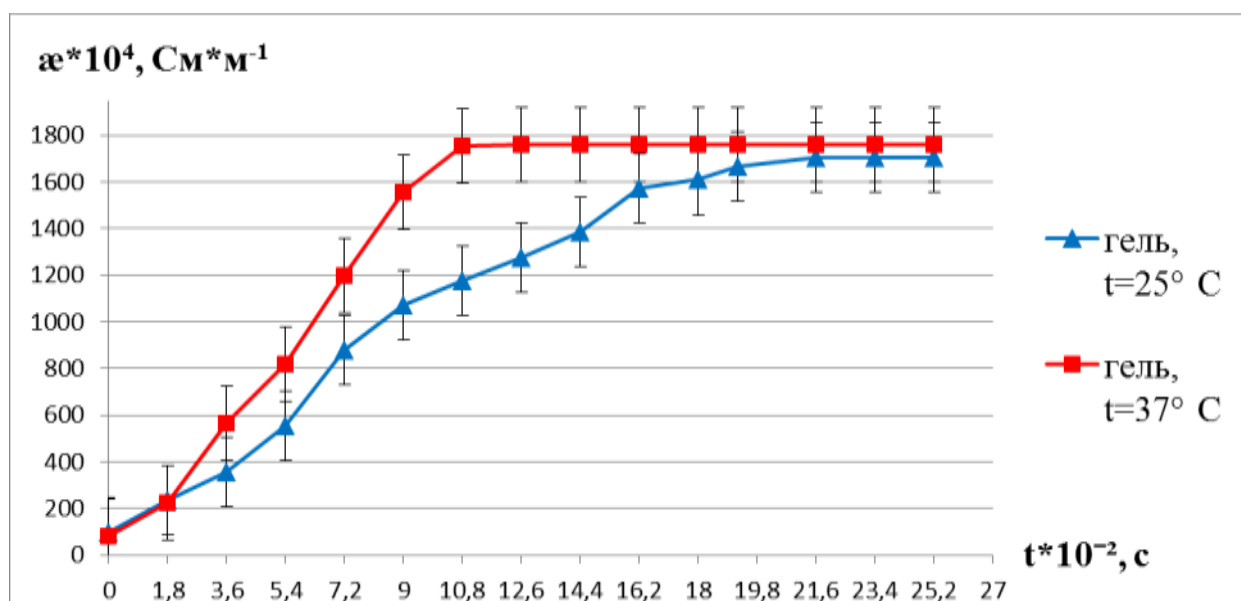


Рисунок 11 – Кинетика высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса в зависимости от температуры, $V=100$ мл (метод растворения)

Установлено, что увеличение температуры с $(25 \pm 2)^\circ \text{C}$ до $(37 \pm 2)^\circ \text{C}$ приводит к увеличению средней скорости растворения, что также свидетельствует о диффузионном механизме высвобождения активных компонентов.

Результаты исследования влияния объема растворителя на скорость растворения представлены на рисунке 12.

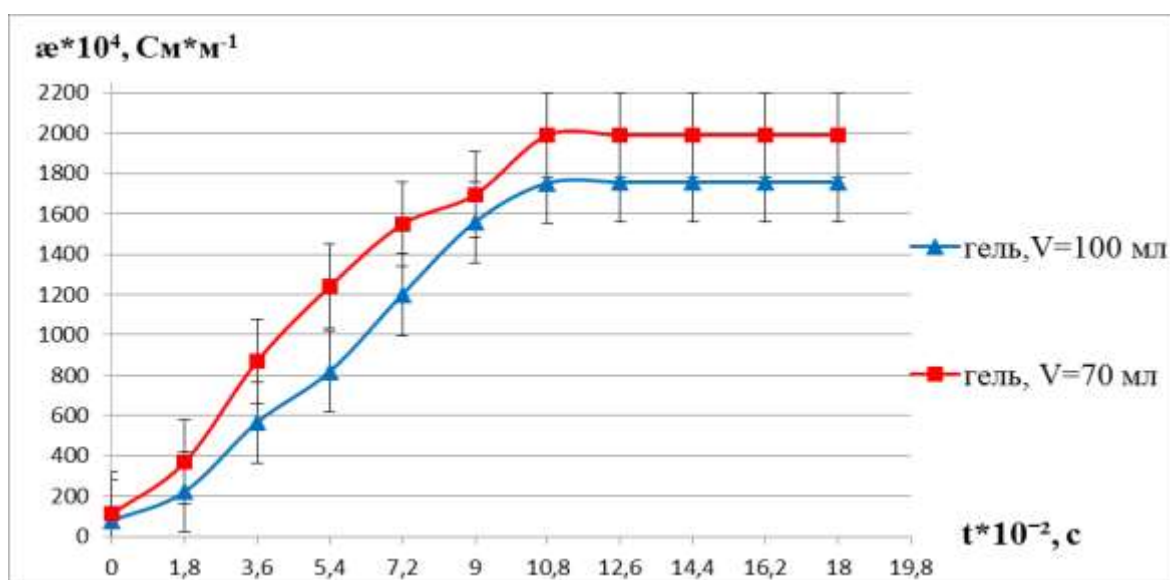


Рисунок 12 – Кинетические кривые высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса эмали в зависимости от объема растворителя (метод растворения), $(37 \pm 2)^0 \text{C}$

Анализ данных представленных на рисунке 12 свидетельствует, что объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента не влияет на высвобождение активных компонентов. Скорость гетерогенных процессов сильно зависит от перемешивания, так как при этом выравниваются концентрации в большей части объема. Результаты исследования влияния перемешивания на скорость растворения представлены на рисунке 13.

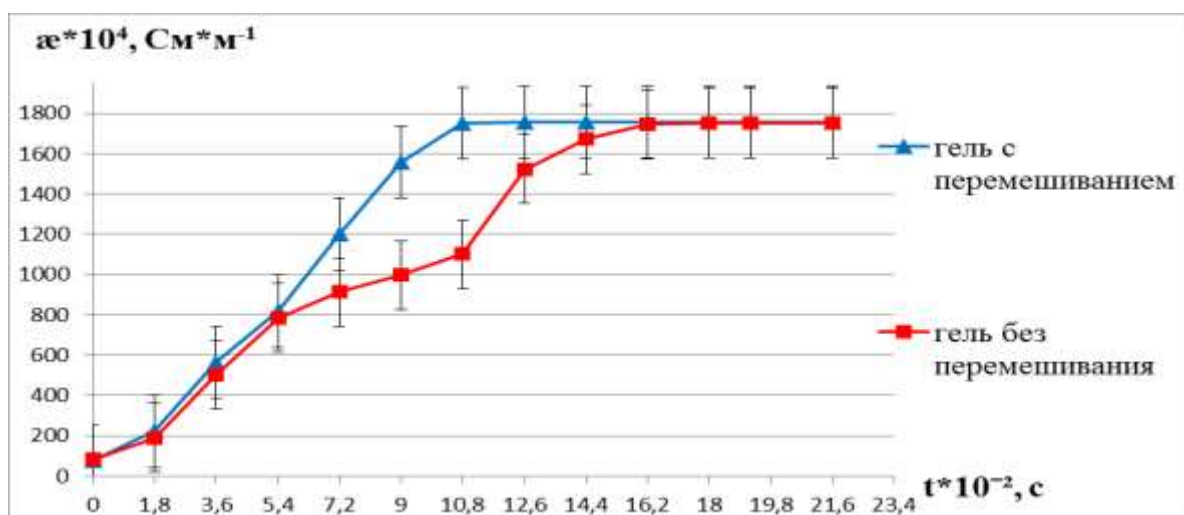


Рисунок 13 – Кинетика высвобождения активных компонентов из геля для лечения кариеса эмали в зависимости от перемешивания, V=100 мл (метод растворения), $(37 \pm 2)^0 \text{C}$

При перемешивании скорость высвобождения ионов значительно выше, чем без перемешивания.

На основании анализа литературных данных и проведенных структурно – механических, биофармацевтических и технологических исследований ***разработан состав геля для лечения кариеса эмали*** с учетом основных требований реминерализующей терапии:

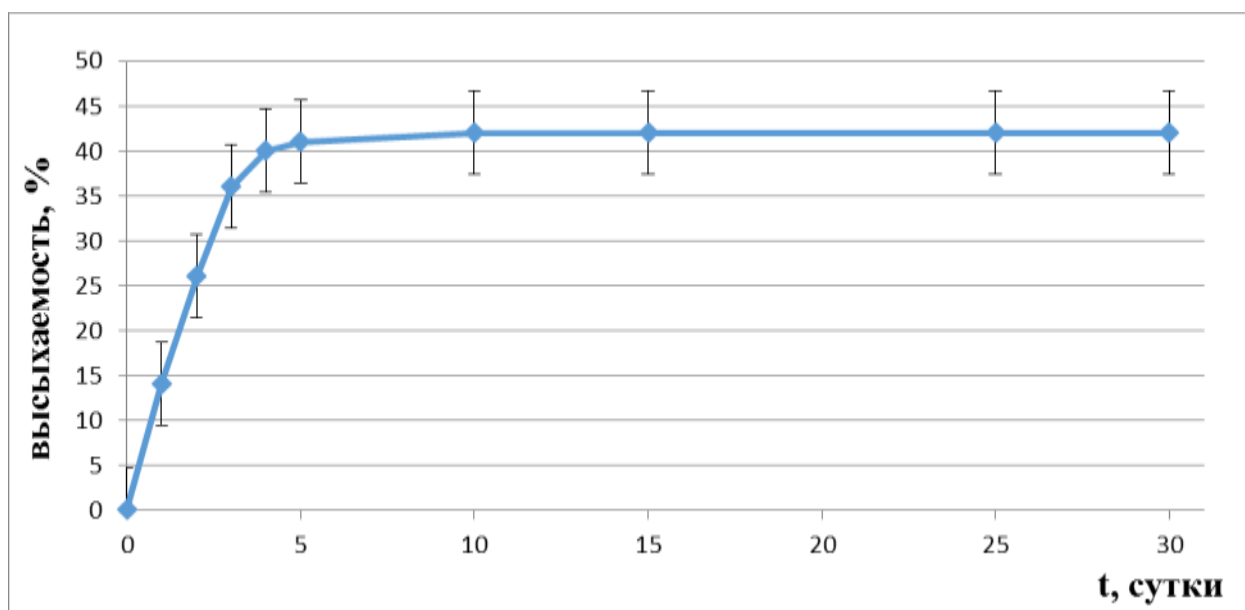
Кальция хлорида	7,65 (Ca^{2+} – 1,4 г/иона)
Калия фосфата	13,32 (HPO_4^{2-} – 5,6 г/иона)
двузамещенного	
Натрия фторида	0,2 (F^- – 0,09 г/иона)
Натрий - КМЦ	4,0
Глицерина	10,0
Воды очищенной	до 100,0

На органолептические показатели ЛП оказывает влияние комбинация вкусовых ощущений, запаха и консистенции. Для улучшения органолептических свойств геля в его состав для коррекции вкуса введен ксилит в концентрации 0,2 %, а в качестве отдушки – эфирное масло мяты перечной также в концентрации 0,2 %. Свойства введенных ВВ описаны в гл.1.4.

Исследование высыхаемости

С целью выбора оптимального тароупаковочного материала для геля проведено исследование высыхаемости по методике описанной в разделе 2.2.2.

Гидрофильные основы содержат значительное количество воды, оставаясь на воздухе или в неплотно укупоренной таре в течении нескольких часов могут терять пластичность и как следствие повышение показателей их вязкости, предельного напряжения сдвига. Результаты исследования представлены на рисунке 14.



**Рисунок 14 – Результаты определения высыхаемости
геля для лечения кариеса эмали**

Как видно из рисунка 14, наибольшая потеря влаги происходит в первые пять дней - до 40 %, что связано с уменьшением водной фазы, что позволяет исключить из возможного тароупаковочного материала широкогорлые банки с навинчивающейся крышкой. В качестве тароупаковочного материала можно рекомендовать тубы пластиковые или алюминиевые с лаковым покрытием с пластмассовыми бушонами, так как данная упаковка минимизирует контакт с воздухом и как следствие снижает потерю водной фазы.

Разработка технологии геля для лечения кариеса эмали

Качество, стабильность в процессе хранения и терапевтическую эффективность ЛП во многом определяет технологический процесс изготовления, который представляет собой рациональную спланированную систему взаимосвязанных процессов, в котором обоснованию подлежит каждая технологическая операция.

Технологическая схема изготовления геля соответствует традиционным подходам, но имеет особенности на технологической операции ТП 3.

Изготовление геля. На этой стадии необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации.

Изготовление геля в условиях аптечных организаций проводили в соответствии с требованиями санитарного режима, регламентированного нормативной документацией [147]:

Технологическая схема изготовления геля для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций включает следующие стадии:

ВР 1. Санитарная подготовка производства: подготовка оборудования, помещения, персонала и вспомогательного материала, осуществляемая в соответствии с Приказом № 309 от 21.10.1997 «Об утверждении инструкций по санитарному режиму аптечных организаций». Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации.

ВР 2. Подготовительные работы: включают в себя отвешивание активных компонентов, корригентов, гелеобразователя и пластификатора, изготовление концентрированных растворов активных компонентов.

2.1.1. Изготовление калия фосфата двузамещенного раствора 25 %: в 100 мл воды очищенной (точный объем) растворяют 25,00 г калия фосфата двузамещенного, отвешенного на весах с точностью до 0,01 г, перемешивают до полного растворения.

2.1.2. Изготовление кальция хлорида раствора 55 %: в мерную колбу вместимостью 100 мл отмеривают воду очищенную в количестве 80 – 90 мл, добавляют необходимое количество кальция хлорида (примерно 55,0 г), перемешивают и при необходимости доводят водой очищенной до метки.

2.1.3 Изготовление натрия фторида раствора 2 %: отвешивают 2,0 г натрия фторида на весах с точностью до 0,010 г и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки водой очищенной и тщательно перемешивают.

2.1.4. Изготовление раствора ксилита. В 10,5 мл воды очищенной при перемешивании растворяют 0,20 г ксилита, отвешенного на весах с точностью до 0,01 г.

2.1.5. Отвешивание гелеобразователя, пластификатора: отвешивают 4,0 г гелеобразователя (натрий-КМЦ) на весах с точностью до 0,01 г и 10,0 г глицерина.

ТП 3. Изготовление геля: 53,3 мл калия фосфата двузамещенного раствора 25 % нагревают до температуры 50° – 60° С. Нагретый раствор выливают в емкость для изготовления геля, включают мешалку якорного типа и при перемешивании добавляют небольшими порциями гелеобразователь, равномерно распределяя его по поверхности во избежание образования комков. Полученный раствор гомогенизируют до исчезновения комочков, добавляют 10,5 мл раствора ксилита, после чего вводят остальные растворы активных компонентов медленно по каплям со скоростью 2 – 3 мл/мин с интервалом 10 минут при непрерывном перемешивании со скоростью 90 – 100 об/мин: 13,9 мл кальция хлорида раствора 55 %, 10 мл натрия фторида раствора 2 %. После 10 мин гомогенизации в гель вводят 10,0 г глицерина с учетом плотности и 4 капли эфирного масла мяты перечной. Гомогенизируют 10 минут. Деаэрацию геля для устранения излишней завоздушенности массы проводят путем отстаивания в течении 2 часов с периодическим перемешиванием.

УМО 4. Фасовка и упаковка готовой продукции.

Гель дозирующим устройством или вручную фасуют в тубы алюминиевые с лаковым покрытием массой 30,0 или 50,0 г, завальцовывают конец туб противоположный горлышку двойным загибом, и наносят штамп с номером партии и датой изготовления и оформляют котпуску в соответствии с приказом МЗ РФ №751н "Об утверждении правил изготовления и отпуска ЛП для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». В процессе работы периодически проводят контроль объема туб. Во время

проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные тубы и крышки утилизируют.

Контроль качества осуществляется в соответствии с приказом МЗ РФ №751н.

Технология изготовления геля для лечения кариеса эмали апробирована в условиях производственной аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Перми (приложение 1).

Кроме того, разработана технология производства геля для лечения кариеса эмали в промышленных условиях.

Технологическая схема производства геля для лечения кариеса эмали включает следующие стадии:

ВР 1. Подготовка воды очищенной.

ВР2. Санитарная подготовка производства. Производство геля на промышленном предприятии осуществляется в соответствии с правилами GMP и включает стадии вспомогательных работ, в которые входят подготовка воздуха, помещений, оборудования, персонала.

ВР3. Подготовка сырья включают в себя отвешивание активных компонентов, корригентов, гелеобразователя и пластификатора. На товарные весы ставят тарированную емкость, в которую из тары поставщика загружают рецептурное количество гелеобразователя натрий – КМЦ. Рецептурные количества концентрированных растворов ЛС и корригента при помощи мерной тары дозируют в промежуточные емкости. Рецептурные количества пластификатора глицерина также дозируют в промежуточные емкости с учетом плотности. Отмеренные и отвешенные порции сырья перевозят тележкой или переносят вручную для загрузки в реактор – смеситель устойчивый к кислотнo-щелочной коррозии AISI316L (с молибденом). Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации

ТП 4. Получение геля. Растворение гелеобразователя (натрий – КМЦ) в 25 % растворе калия фосфата двузамещенного проводят в реакторе – смесителе,

снабженным якорной мешалкой (до 100 об/мин) и обогревом. В реактор – смеситель из промежуточной емкости вносят отмеренное количество калия фосфата двузамещенного раствора 25 %. Содержимое реактора нагревают до температуры 50 – 60° С и включают мешалку. Затем в реактор – смеситель по частям вносят из промежуточной емкости отвешенное количество натрий – КМЦ, перемешивают содержимое до образования системы с однородной гелеобразной консистенцией. Затем в реактор-смеситель из промежуточных емкостей медленно со скоростью 2 – 3 мл/мин, при постоянном перемешивании с интервалом 10 минут последовательно вносят отмеренные количества раствора ксилита, кальция хлорида раствора 55 % и натрия фторида раствора 2 %. Перемешивают до однородности. К полученному гелю добавляют из промежуточной емкости при перемешивании отмеренное количество глицерина и эфирного масла мяты перечной. Содержимое реактора-смесителя тщательно гомогенизируют посредством якорной мешалки до образования однородной системы. Деаэрацию геля для устранения излишней завоздушенности массы проводят путем отстаивания в течении 2 часов с периодическим перемешиванием. После завершения процесса химик отдела контроля качества отбирает образец для проведения контроля нормативных параметров (внешнего вида, цвета, запаха, pH, подлинности и количественного определения компонентов геля). При положительных результатах анализа содержимое реактора поступает на стадию УМО 5. В случае установления неоднородности содержимого реактора его подвергают дополнительной гомогенизации.

УМО 5. Фасовка, упаковка. После получения заключения отдела контроля качества о соответствии нормативных параметров гель дозирующим устройством фасуют в тубы алюминиевые массой 30,0 или 50,0 г на полуавтоматическом моноблоке фасовки пластиковых и алюминиевых туб «Мастер» с двумя соплами МЗ-400ЕД (автоматически осуществляет процесс позиционирования, наполнения, укупорки и выгрузки готовой продукции, производительность 4000 - -6000 шт/ч). Предельные отклонения по массе не должны превышать при массе от 20,0 до 50,0 г ± 5 %; от массы, указанной на таре. В процессе работы периодически проводят

контроль массы туб. При несоответствии фактической массы требованиям НД проводят регулировку дозирующего устройства. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные тубы и крышки утилизируют. Наносят штамп с номером партии и датой производства.

Каждая туба вместе с инструкцией по применению подается на картонную машину SH 200 и упаковывается в картонные коробки по ГОСТ 12301. Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90. Маркировку проводят в соответствии с МУ 9467-015-05749470-98 с помощью машины для нанесения этикеток (производительность 45 м / мин, погрешность нанесения ± 1 мм). На этикетке, алюминиевой тубе и коробке указывают предприятие-изготовитель, товарный знак и адрес, название препарата на русском языке, состав, массу препарата в граммах, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, дату изготовления, срок годности, «Применять согласно инструкции». На пачке указывается штрих-код. На этикетке групповой тары указывают дополнительно количество пачек. Маркировка тары должна соответствовать ГОСТ 14192-96, МУ 9467-015-05749470-98, ГОСТ 17768-90.

Технология производства геля для лечения кариеса эмали включает стадии и операции, представленные на рисунке 15.

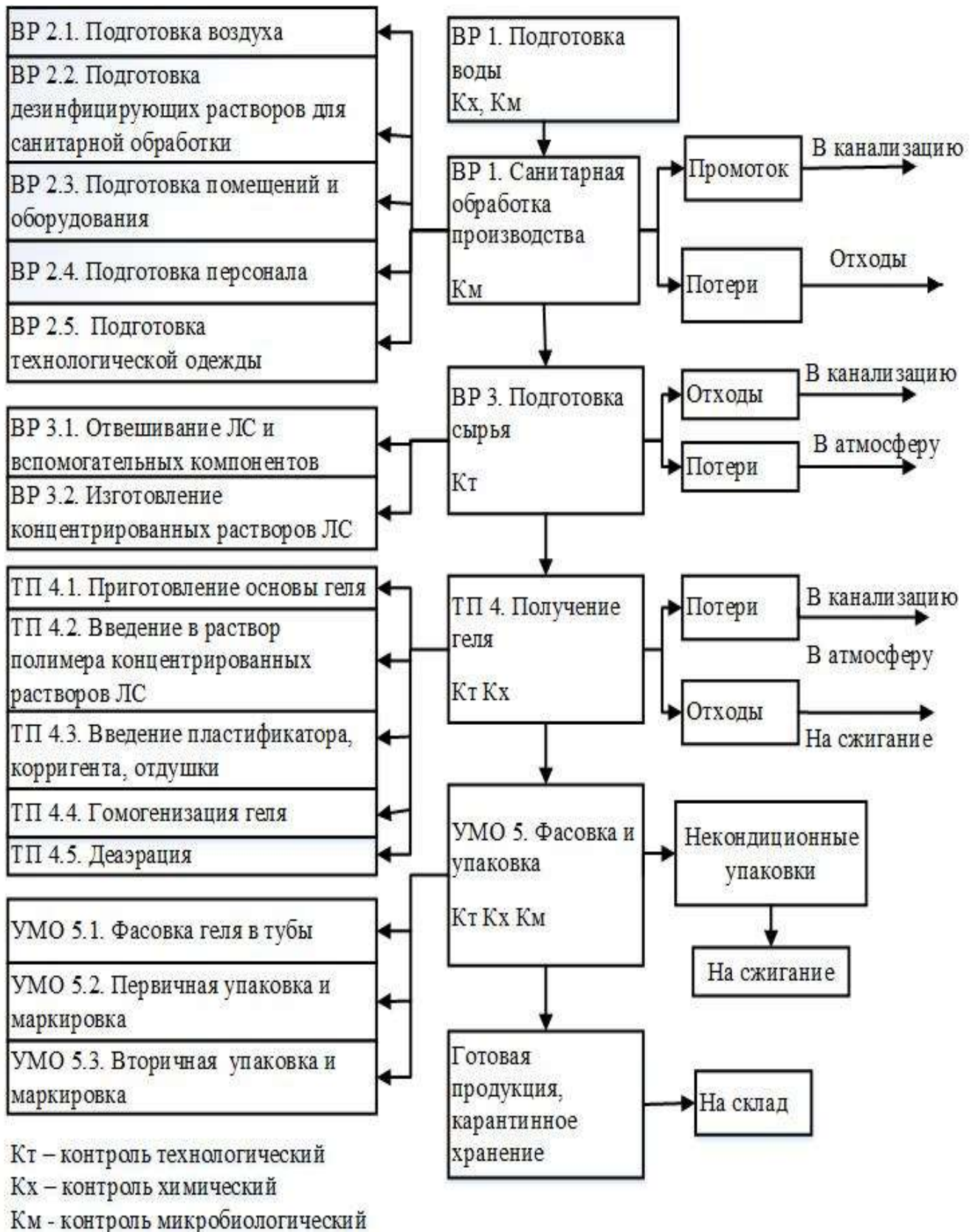


Рисунок 15 – Технологическая схема производства
геля для лечения кариеса эмали

Готовая продукция подвергается контролю на соответствие химическим, технологическим и микробиологическим показателям качества, предъявляемым ГФХП издания к мазям, а также по показателям, указанным в частных фармакопейных статьях предприятия.

Наработку опытных образцов проводили на производственной базе предприятия ОАО «Пермфармация». Разработан опытно-промышленный регламент на производство геля для лечения кариеса эмали, утверждённый ОАО «Пермфармация» (приложение 1).

3.2.2. Стандартизация и изучение стабильности геля в процессе хранения

Особенности проведения анализа связаны с сочетанием активных компонентов, которые склонны к взаимодействию между собой, и с трудностью выделения активных соединений из полимерной основы, их разделения между собой вследствие их одинаковой растворимости в средах, используемых в анализе.

При разработке методик испытания на подлинность и количественного определения 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 регистрационные, производственные документы на ЛС и прочую нормативно-техническую документацию.

Стандартизацию геля для лечения кариеса эмали проводили по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» действующих компонентов, «Микробиологическая чистота» и pH [214].

Валидацию методик проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

**Валидация методик испытания на подлинность
и количественного определения
активных компонентов геля для лечения кариеса эмали**

Изучены валидационные характеристики методик испытания на подлинность и количественное определение кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в геле для лечения кариеса эмали согласно методикам, описанным в разделе 2.2.1.

Специфичность методик испытания на подлинность исследовалась на модельных смесях известного состава (полный состав геля, плацебо гель и смеси с чередующимися активными компонентами от заявленного состава). На основании проведенного исследования выбраны методики определения подлинности, представленные в разделе 2.2.1., которые характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на модельных смесях свободных от определяемого компонента и плацебо, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент.

Специфичность методик количественного определения исследовалась на модельных смесях с чередующимися компонентами от заявленного состава, результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты исследования специфичности методик количественного определения компонентов геля для лечения кариеса эмали
(содержание компонентов на 100,0 г)

Состав модельной смеси	$CaCl_2$		K_2HPO_4		NaF	
	заявлено	найдено	заявлено	найдено	заявлено	найдено
гель: $CaCl_2$, K_2HPO_4 , NaF	7,650 $\pm 0,079$	7,665 $\pm 0,079$	13,320 $\pm 0,071$	13,236 $\pm 0,070$	0,200 $\pm 0,004$	0,199 $\pm 0,004$
гель: $CaCl_2$	7,650 $\pm 0,079$	7,655 $\pm 0,079$	-	-	-	-
гель: K_2HPO_4	-	-	13,320 $\pm 0,071$	13,342 $\pm 0,071$	-	-
гель: NaF	-	-	-	-	0,200 $\pm 0,004$	0,201 $\pm 0,004$
гель: $CaCl_2$, K_2HPO_4	7,650 $\pm 0,079$	7,651 $\pm 0,079$	13,320 $\pm 0,071$	13,132 $\pm 0,069$	-	-
гель: $CaCl_2$, NaF	7,650 $\pm 0,079$	7,666 $\pm 0,079$	-	-	0,200 $\pm 0,004$	0,199 $\pm 0,004$
гель: K_2HPO_4 , NaF	-	-	13,320 $\pm 0,071$	13,336 $\pm 0,071$	0,200 $\pm 0,004$	0,198 $\pm 0,004$

Полученные результаты соответствуют критериям приемлемости, доверительные интервалы составили: для кальция хлорида $7,659 \pm 0,012$ г, для калия фосфата двузамещенного $13,262 \pm 0,158$ г и для натрия фторида $0,199 \pm 0,002$ г, следовательно, методики количественного определения активных компонентов геля являются специфичными.

Линейность методик исследовалась на модельных смесях в трех параллелях в интервале от 70 % до 130 % от заявленного содержания активных компонентов. Результаты представлены графически на рисунках 16, 17 и 18 в виде зависимости расхода титранта для титриметрических методов анализа и оптической плотности для фотоэлектроколориметрического метода от содержания исследуемого компонента.

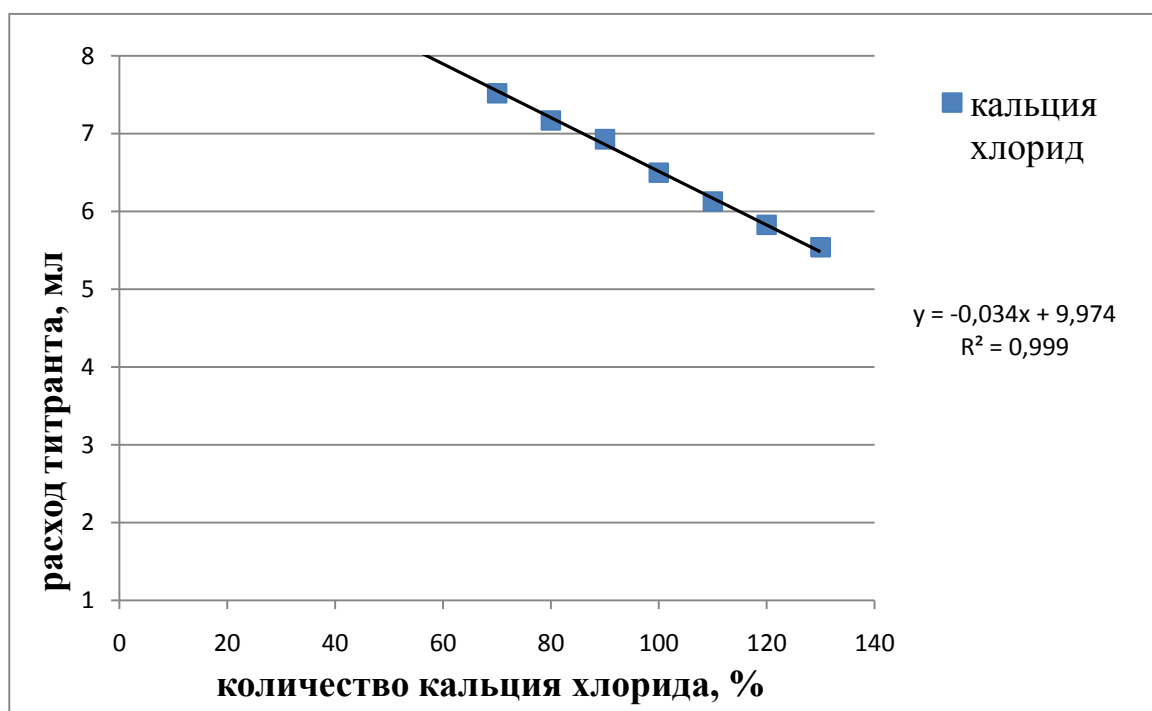


Рисунок 16 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества кальция хлорида в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения (обратное титрование)

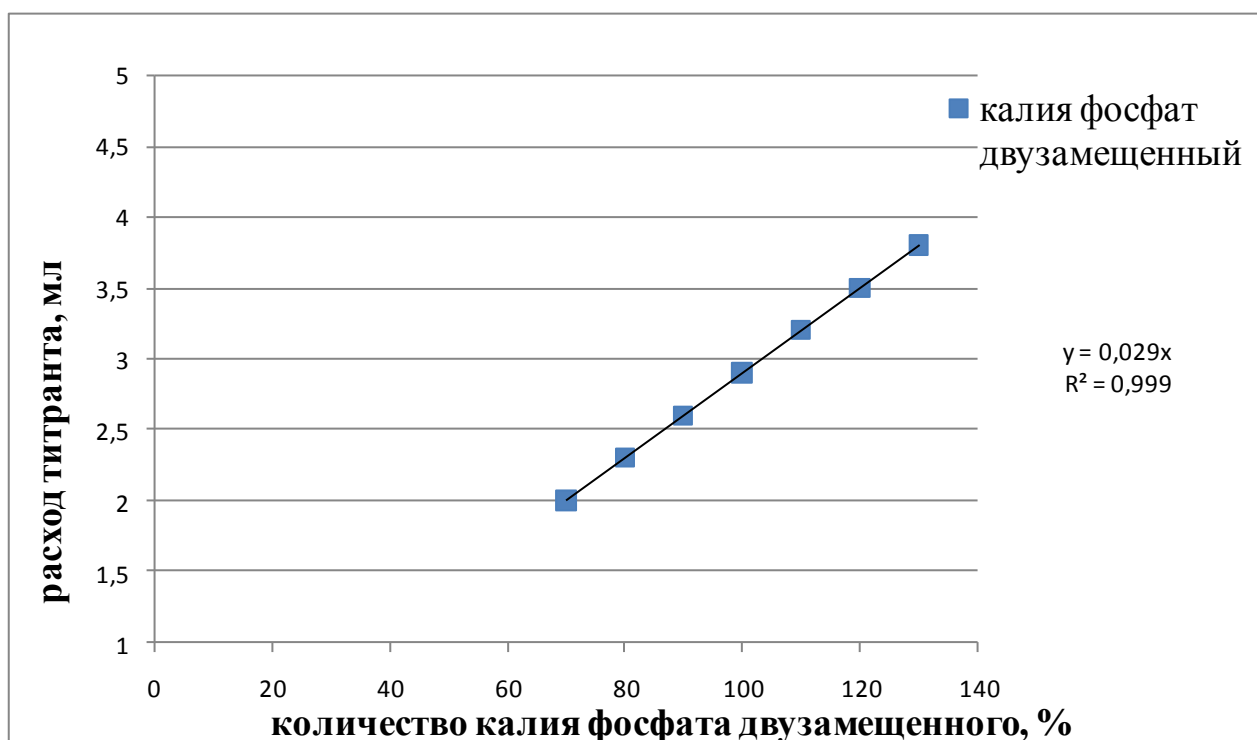


Рисунок 17 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества калия фосфата двузамещенного в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения

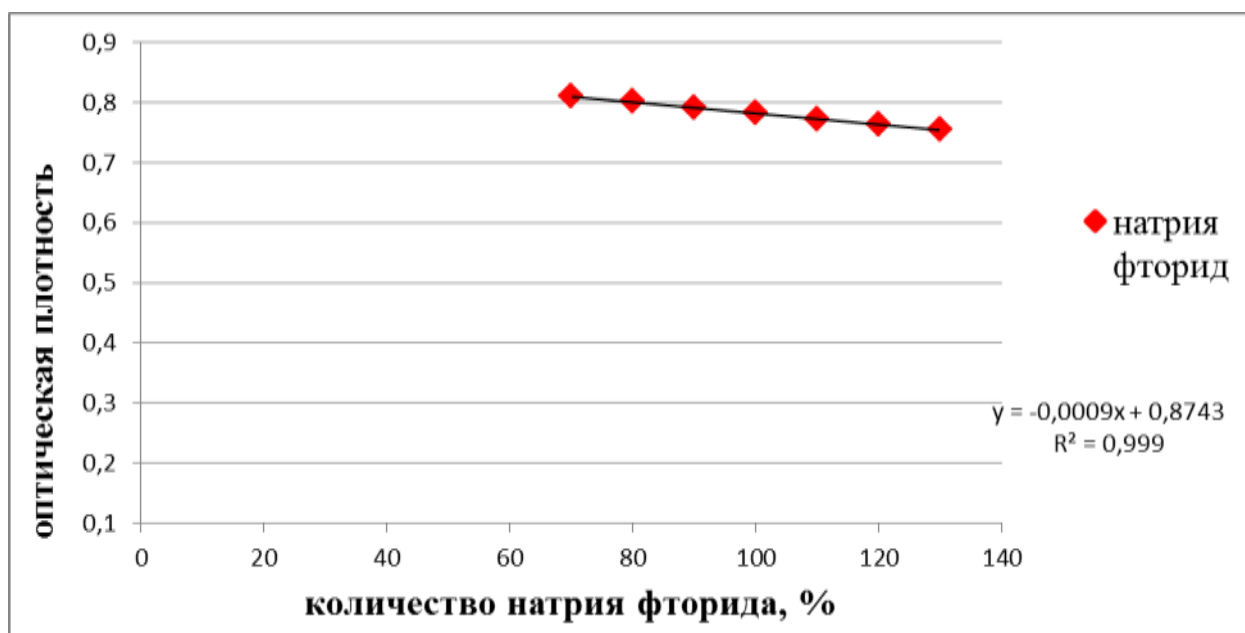


Рисунок 18 – Зависимость оптической плотности от количества натрия фторида в модельных смесях при фотоэлектроколориметрическом определении (в диапазоне от 70 до 130% от заявленного содержания)

Линейная зависимость характеризуется коэффициентом корреляции R и уравнением регрессии $y = bx + a$, где b – тангенс угла наклона прямой; a – точка пересечения прямой с осью y ; x – количество или концентрация определяемого компонента. Коэффициент корреляции регрессионного графика R составил в геле для лечения кариеса эмали для натрия фторида, кальция хлорида и калия фосфата двузамещенного – 0,999.

Полученные результаты показывают, что *соблюдается линейная зависимость* между величинами аналитических сигналов и содержанием определяемых компонентов в геле для лечения кариеса эмали в интервале от 70 до 130 % от декларируемого количества. Этот интервал можно определить, как аналитическую область методики.

Правильность методик установлена по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методик представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Оценка правильности методик количественного определения компонентов геля для лечения кариеса эмали (на 100,0 г геля)

ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИК									
Кол-во ЛСот заявлено го, %	Введено, г			Найдено, г			Z _i , %		
	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>
70	5,355 ±0,056	9,324 ±0,049	0,140 ±0,003	5,431 ±0,056	9,510 ±0,050	0,138 ±0,003	101,4	101,9	98,7
80	6,120 ±0,064	10,656 ±0,056	0,160 ±0,003	6,190 ±0,064	10,515 ±0,056	0,158 ±0,003	101,1	98,7	98,6
90	6,885 ±0,072	11,988 ±0,064	0,180 ±0,003	6,734 ±0,070	11,874 ±0,063	0,177 ±0,003	97,8	99,0	98,5
100	7,650 ±0,079	13,320 ±0,071	0,200 ±0,004	7,665 ±0,080	13,236 ±0,070	0,199 ±0,004	100,2	99,4	100,0
110	8,415 ±0,088	14,652 ±0,078	0,220 ±0,004	8,472 ±0,088	14,717 ±0,078	0,219 ±0,004	100,7	100,4	99,6
120	9,180 ±0,095	15,984 ±0,085	0,240 ±0,005	9,124 ±0,091	15,849 ±0,084	0,237 ±0,005	99,4	99,2	98,6
130	9,945 ±0,103	17,316 ±0,092	0,260 ±0,005	9,775 ±0,098	17,208 ±0,091	0,257 ±0,005	98,3	99,4	99,0

Из результатов, представленных в таблице 9, видно, что отношение «найденно: введено» (Z_i) находится в интервале 97-102 %. Отклонение $\bar{Z}$ от 100 % не превышает доверительный интервал $\delta\% = |-0,48095| \leq 0,541053$, систематическая погрешность статистически неотличима от нуля, что показывает удовлетворительную правильность методик.

Результаты количественного определения активных компонентов геля для лечения кариеса эмали представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты количественного определения активных компонентов в геле для лечения кариеса эмали (на 100,0 г геля)

ОЦЕНКА ВНУТРИЛАБОРАТОРНОЙ ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИК							
Активный компонент		Метрологические характеристики					
		X, г	$\bar{X}$, г	S, г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
Кальция хлорид	1	7,58	7,51	0,063	0,078	2,311	1,04
	2	7,47				2,345	
	3	7,48				2,342	
	4	7,45				2,351	
	5	7,58				2,311	

Калия фосфат двузамещенный	1	13,49	13,48	0,024	0,299	0,496	0,22
	2	13,51				0,496	
	3	13,47				0,497	
	4	13,50				0,496	
	5	13,45				0,498	
Натрия фторид	1	0,207	0,202	0,004	0,005	5,321	2,44
	2	0,199				5,535	
	3	0,205				5,373	
	4	0,198				5,563	
	5	0,200				5,508	

Доверительные интервалы составили: для кальция хлорида $7,51 \pm 0,078$ г, для калия фосфата двузамещенного $13,48 \pm 0,299$ г и для натрия фторида $0,202 \pm 0,005$ г, по представленным параметрам (величины стандартного отклонения, доверительный интервал), можно сделать заключение о *прецизионности исследуемых методик под влиянием внутрилабораторных вариаций*.

Данные методики могут быть использованы для количественного определения кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в диапазоне концентраций от 70 до 130 % от декларируемого количества.

Валидированные методики в дальнейшем использованы в рамках проведения стандартизации геля по показателям «Подлинность» и «Количественное определение».

Испытание на подлинность и количественное определение активных компонентов в геле для лечения кариеса эмали

Подлинность

Испытания на подлинность кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в составе геля проводили характерными реакциями на катионы и анионы: на катион кальция с аммония оксалата раствором 4 %; на хлорид ион реакцией с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разведенной 16 %; на катион калия с винной кислоты раствором 20 %; на фосфат ион с серебра нитрата раствором 2 % при

pH=7; на катион натрия микрокристаллоскопической реакцией с калия пироантимоната раствором и на фторид ион реакцией с цирконил-ализариновым комплексом, описанными в разделе 2.2.1.

Количественное определение

Количественное определение активных компонентов проводили по методикам, описанным в разделе 2.2.1. Количественное определение кальция хлорида проводили обратным комплексонометрическим методом. Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в геле использовали ацидиметрический метод, вариант вытеснения. Для количественного определения натрия фторида применяли фотоэлектроколориметрический метод, в качестве цветной реакции использовали реакцию с цирконил-ализариновым комплексом, расчет вели по рабочему стандартному раствору [14].

Результаты количественного определения действующих веществ в геле представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты количественного определения активных компонентов в геле для лечения кариеса эмали

(количество содержания компонентов на 100,0 г геля)

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
$CaCl_2$	1	7,58	7,51	0,063	0,0783	2,311	1,04
	2	7,47				2,345	
	3	7,48				2,342	
	4	7,45				2,351	
	5	7,58				2,311	
K_2HPO_4	1	13,49	13,48	0,024	0,0299	0,496	0,222
	2	13,51				0,496	
	3	13,47				0,497	
	4	13,5				0,496	
	5	13,45				0,498	
NaF	1	0,207	0,202	0,004	0,0049	5,321	2,441
	2	0,199				5,535	
	3	0,205				5,373	
	4	0,198				5,563	
	5	0,200				5,508	

Содержание в геле для лечения кариеса эмали кальция хлорида должно находиться в пределах [7,42 – 7,88] г, калия фосфата двузамещенного [12,92 – 13,72] г и натрия фторида [0,18 – 0,22] г, на массу геля 100,00 г.

Исследование физико-химических параметров геля для лечения кариеса эмали

По внешнему виду гель представляет собой белую опалесцирующую однородную вязко – пластично-упругую массу, с запахом мяты перечной. Однородность определялась визуально и свидетельствовала об отсутствии расслоения.

Определение pH геля проводили по методике, описанной в разделе 2.2.2. pH стоматологического геля должно находиться в пределах 6,5 – 7,5. pH геля для лечения кариеса эмали составило $7,50 \pm 0,05$.

Исследование физических параметров геля для лечения кариеса эмали

Масса содержимого упаковки определена по ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15. по методике, приведенной в разделе 2.2.3. Среднее значение массы содержимого упаковки составило не менее 90 % от указанной массы.

Герметичность упаковки установлена по ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15. по методике, представленной в разделе 2.2.3. Не наблюдалось подтеков из первых 10 туб.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества геля для лечения кариеса эмали по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов и pH. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности геля для лечения кариеса эмали при поэтапном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

Исследование микробиологической чистоты геля для лечения кариеса эмали в процессе хранения

Согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота» препараты для местного, наружного применения относятся к категории 2 и должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1,0 г препарата, приотсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [52, 53].

Результаты исследования микробиологической чистоты геля для лечения кариеса эмали представлены в таблице 12. Установлено, что гель для лечения кариеса эмали соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0001.15 по показателям общего микробного числа и не содержит бактерий группы кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки и может использоваться как местный препарат.

Таблица 12 – Результаты исследования микробиологической чистоты геля
для лечения кариеса эмали

№ серии	Количество колоний в 1,0 г образца		Наличие/отсутствие в 1,0 г образца		
	аэробных бактерий	грибов (дрожжи и плесни)	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
2	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
3	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
4	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
5	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Результаты оценки качества геля для лечения кариеса эмали на пяти сериях по внешнему виду, качественному и количественному анализу, pH и микробиологической чистоте представлены в таблице 13. Полученные данные свидетельствуют о соответствии геля нормируемым требованиям.

Таблица 13 – Результаты стандартизации геля для лечения кариеса эмали

№ серии	Описание	Подлинность						Количественное определение			рН метод потен- циоме- трии	Микро- биолог- ическа я чистот а
		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 пироанти моната растворо м	F^{-} с цирконил - ализарин овым комплекс ом	$CaCl_2$ комп лекс о мет ричес кий метод	K_2HPO_4 ациди метри чески й метод	NaF фото элект роко лори метриче ский метод		
Нормируемые требования												
	белая опалесцирую щая 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 творожисты й осадок, НР в азотной к- те разв. 16 % и Р в аммиака р- ре 10 %	белый кристаллическ ий 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 %	кристалл ы в виде призм	измениени е окраски раствора от красно- фиолетов ой до желтой	7,65 ±0,23	13,32 ±0,39	0,20 ±0,005	6,5-7,5	не более 10 ² КО Е 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

Изучение стабильности геля для лечения кариеса эмали в процессе хранения

Для экспериментального исследования стабильности в процессе хранения выбраны тубы алюминиевые с лаковым покрытием и с пластмассовыми бушонами, как наиболее удобный вариант, который позволяет завальцовывать края тубы ручным способом, без использования дополнительного оборудования.

Стабильность геля для лечения кариеса эмали определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15° 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 для лечения кариеса эмали в исследуемой группе, по показателям, представленным в таблице 14.

Таблица 14 – Спецификации геля для лечения кариеса эмали

№	Показатели	Методы определения	Нормы
1	Описание	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0001.15 Лекар- ственные формы визуальный	белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса, с запахом мяты перечной
2	Подлинность	ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с аммония оксалата раствором 4 % (кальций)	белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте, разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с серебра нитрата раствором 2% в присутствии азотной кислоты разведенной 16 % (хлориды)	белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с винной кислоты раствором 20 % (калий)	белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с серебра нитрата раствором 2% при pH=7,0 (фосфаты)	желтый осадок, растворимый в азотной кислоте, разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %

		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с калия пироантимоната раствором (натрий)	кристаллы в виде призм
		с цирконил-ализариновым комплексом (фториды)	изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой
3	Количествен ное определение	ГФ XIII ОФС.1.2.3.0001.15 кальция хлорид, методобратной комплексометрии	[7,42-7,88] г.
		калия фосфат двузамещенный, метод ацидиметрии	[12,92-13,72] г.
		натрия фторид, метод фотоэлектроколориметрии	[0,18-0,22] г.
4	Микробиологиче ская чистота	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота»	не более 10^2 КОЕ в 1,0, приотсутствии <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> .
5	рН водного извлечения	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»	[6,5-7,5]
6	Масса содержимого упаковки	ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»	В соответствии с требованиями ОСТ 64-492-85
7	Герметичность упаковки	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15	Не наблюдаются подтеки из первых 10 туб или наблюдается подтек только дляодной из 30
8	Упаковка	Тубы и бушоны для медицинских мазей по 30,0 и 50,0 ТУ 64-7-678-90	
9	Маркировка	В соответствии с требованиями Федерального законаот 12.04.2010 N 61-ФЗ "Обобращении лекарственных средств"	
10	Хранение	От 8 до 15°C, приотносительной влажности не более 60±5%	
11	Срок годности	2 года	

Установленные показатели и нормы качества положены в основу разработанного проекта ФС на гель (приложение 1).

Сравнительная оценка значений показателей качества гелей представлена в таблице 15. Она 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.

Таблица 15 – Результаты изучения стабильности геля для лечения кариеса эмали

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Подлинность	Количественноеопределение			pH	Микробиологическая чистота
				$CaCl_2$	K_2HPO_4	NaF		
1	0	опалесцирующая	положительна	7,580±0,079	13,490±0,073	0,200 ±0,005	7,55±0,05	Соотв.
	6	однородная	положительна	7,560±0,078	13,450±0,072	0,200±0,005	7,55±0,05	Соотв.
	12	гелеобразная	положительна	7,560±0,078	13,410±0,071	0,190±0,004	7,54±0,05	Соотв.
	18	масса, с запахом	положительна	7,550±0,078	13,400±0,071	0,190±0,004	7,54±0,05	Соотв.
	24	мяты перечной	положительна	7,500±0,078	13,350±0,071	0,180±0,004	7,50±0,05	Соотв.
	27		положительна	7,420±0,078	12,920±0,070	0,180±0,004	7,45±0,05	Соотв.
2	0	опалесцирующая	положительна	7,700±0,080	13,360±0,072	0,200 ±0,005	7,50±0,05	Соотв.
	6	однородная	положительна	7,690±0,080	13,300±0,072	0,200±0,005	7,50 ±0,05	Соотв.
	12	гелеобразная	положительна	7,630±0,079	13,250±0,072	0,200±0,005	7,50±0,05	Соотв.
	18	масса, с запахом	положительна	7,580±0,079	13,220±0,071	0,190±0,005	7,49±0,05	Соотв.
	24	мяты перечной	положительна	7,480±0,078	13,130±0,071	0,190±0,005	7,48±0,05	Соотв.
	27		положительна	7,420±0,078	12,920±0,070	0,180±0,005	7,45±0,05	Соотв.
3	0	опалесцирующая	положительна	7,680±0,080	13,390±0,072	0,200 ±0,005	7,50 ±0,05	Соотв.
	6	однородная	положительна	7,680±0,080	13,290±0,072	0,200±0,005	7,50 ±0,05	Соотв.
	12	гелеобразная	положительна	7,660±0,080	13,170±0,071	0,190±0,004	7,48 ±0,05	Соотв.
	18	масса, с запахом	положительна	7,670±0,080	13,160±0,071	0,190±0,005	7,46±0,05	Соотв.
	24	мяты перечной	положительна	7,660±0,080	13,030±0,070	0,180±0,005	7,40±0,05	Соотв.
	27		положительна	7,420±0,078	12,930±0,070	0,180±0,005±	7,40 ±0,05	Соотв.
4	0	опалесцирующая	положительна	7,580±0,078	13,420±0,072	0,200±0,004	7,50 ±0,05	Соотв.
	6	однородная	положительна	7,580±0,078	13,420±0,072	0,200±0,005	7,50±0,05	Соотв.
	12	гелеобразная	положительна	7,560±0,078	13,350±0,072	0,190±0,005	7,48 ±0,05	Соотв.
	18	масса, с запахом	положительна	7,520±0,078	13,290±0,072	0,190±0,005	7,42 ±0,05	Соотв.
	24	мяты перечной	положительна	7,470±0,078	13,120±0,071	0,180±0,004	7,40±0,05	Соотв.
	27		положительна	7,420±0,077	12,920±0,070	0,180±0,005	7,40±0,05	Соотв.
5	0	опалесцирующая	положительна	7,530±0,078	13,480±0,073	0,200±0,005	7,52 ±0,05	Соотв.
	6	однородная	положительна	7,520±0,078	13,460±0,073	0,200±0,005	7,50 ±0,05	Соотв.
	12	гелеобразная	положительна	7,520±0,078	13,370±0,072	0,190±0,005	7,50±0,05	Соотв.
	18	масса, с запахом	положительна	7,500±0,078	13,350±0,072	0,190±0,005	7,47±0,05	Соотв.
	24	мяты перечной	положительна	7,490±0,078	13,230±0,071	0,180±0,005	7,44 ±0,05	Соотв.
	27		положительна	7,420±0,077	12,920±0,070	0,180±0,005	7,40±0,05	Соотв.

3.3. Создание пленок лекарственных для лечения кариеса эмали

3.3.1. Обоснование выбора основы и разработка технологии пленок лекарственных

Выбор компонентов матрицы ПЛ проводили на основании анализа литературных данных, зарегистрированных составов, учитывали основные требования, предъявляемые к ПЛ и физико – химические свойства, вводимых ЛС. При выборе пленочной композиции приоритетными свойствами являлись: минимальная токсичность, простота состава, физиологическая и химическая индифферентность компонентов, комфортность в применении, стабильность и микробиологическая чистота при хранении ПЛ. При выборе пленкообразующего полимера также учтена его способность растворяться в ротовой полости в незначительном количестве слюны и доставлять ЛС к поверхности эмали.

В состав матрицы для получения ПЛ включены гидрофильный полимер, пластификатор, растворитель, корригент вкуса и запаха. Характеристика ВВ приведена в гл.1.4.

При разработке ПЛ учтены многочисленные литературные данные и результаты экспериментальных исследований, проведенные на кафедре фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, а также, сформулированных ранее, медико – фармацевтических требования к ПЛ, которые следует рассматривать и как преимущества ПЛ перед традиционными аппликационными ЛФ.

Поскольку действующие вещества являются водорастворимыми для выбора матрицы использованы водорастворимые полимеры, которые обладают нейтральными вкусовыми качествами, и разрешены для применения в фармацевтической промышленности. В качестве гидрофильного полимера для получения пленкообразующего раствора выбран коммерчески доступный полимер отечественного производства – натрий – КМЦ.

На основании ранее проведенных многочисленных исследований оптимальным вариантом для создания ПЛ является комбинация 3 % раствора

натрий – КМЦ с 2 % глицерина, исследования подтвердили хорошие структурно – механические свойства, высвобождающую способность и хорошую совместимость с ЛС как химического, так и растительного происхождения.

Низкомолекулярный гидрофильный *пластификатор глицерин* в состав ПЛ вводили для уменьшения хрупкости, придания гибкости, предохранения их от высыхания и потери эластичности в процессе хранения. Глицерин способен неограниченно смешиваться, прочно и длительно удерживаться в полимерной матрице, его введение увеличивает способность основ поглощать жидкость, что увеличивает их активность и продолжительность осмотического действия.

При изготовлении ПЛ, не предъявляется требований в отношении стерильности и/или апиrogenности, поэтому в качестве растворителя использована вода очищенная, надлежащего качества.

Пленкообразующий раствор полимера для получения ПЛ должен обладать оптимальной вязкостью, которая определяется концентрациями в растворе полимера и активных компонентов. Структурно – механические характеристики поливочного раствора оказывают значительное влияние на морфологические характеристики ПЛ и параметры технологического процесса нанесения пленкообразующего раствора на подложку: легкость нанесения и адгезию к поверхности подложки. Исследования структурно – механических показателей проводили на ротационном вискозиметре «Rheotest 2.1» (Германия) с коаксиальными цилиндрами по методике представленной в разделе 2.2.2. Процессы, происходящие в вискозиметре во время смещения слоев вязко – пластичного материала относительно друг друга аналогичны усилиям, приложенным к раствору при нанесении. Напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости, аналогично затрачиваемым усилиям при нанесении раствора. Таким образом, удобство и легкость нанесения поливочного раствора на подложку может быть измерено инструментально. В таблице 16 приведены результаты исследования касательного напряжения сдвига и эффективной вязкости поливочного раствора.

**Таблица 16 – Структурно-механические параметры
поливочного раствора ПЛ**

Скорость сдвига, с ⁻¹	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

Исходя из данных представленных в таблице 16, эффективная вязкость поливочного раствора падает с увеличением скорости сдвига и возрастанием касательного напряжения сдвига. Такая зависимость характеризует наличие структуры поливочном растворе ПЛ, следовательно, раствор для получения ПЛ является псевдо – пластичным телом, легко перемешивается мешалкой и равномерно без сопротивления наносится на подложку с образованием однородной прозрачной пленки.

Биофармацевтические исследования пленок лекарственных для лечения кариеса эмали

Способность ПЛ обеспечивать оптимальную биологическую доступность является важным показателем их качества. На первом этапе исследования изучена растворимость ПЛ, когда сопротивление мембраны диффузному 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 активных компонентов, поэтому изучали растворение, как пленок – плацебо, так и ПЛ [15]. Результаты исследования приведены на рисунке 19.

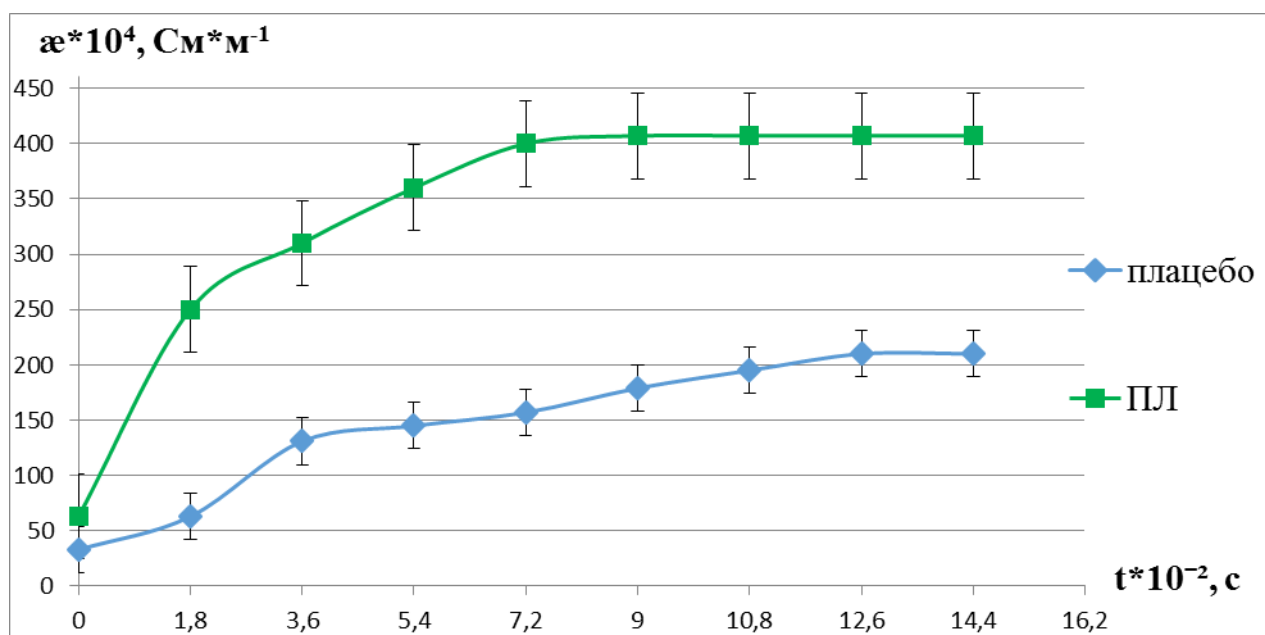


Рисунок 19 – Кинетика высвобождения активных компонентов из ПЛ для лечения кариеса эмали и плацебо

Из рисунка 19 видно, что ПЛ полностью растворяются через 15 минут, плацебо через 24 минуты. Разное время растворения доказывает то, что при введении ЛС ослабляются межмолекулярные связи и процесс идет быстрее.

С увеличением времени растворения количество высвобождаемых ионов увеличивается, что выражается в увеличении удельной электропроводимости. Средняя скорость растворения ПЛ составила $1,33 \cdot 10^{-3} \text{ (г/л)} \cdot \text{с}$.

Исследование кинетики набухания ПЛ

Экспериментальные исследования кинетики набухания проведены путем определения степени набухания ПЛ и плацебо через определенные промежутки времени, по методике, описанной в разделе 2.2.2. Кривые, характеризующие кинетику набухания, представлены на рисунке 20.

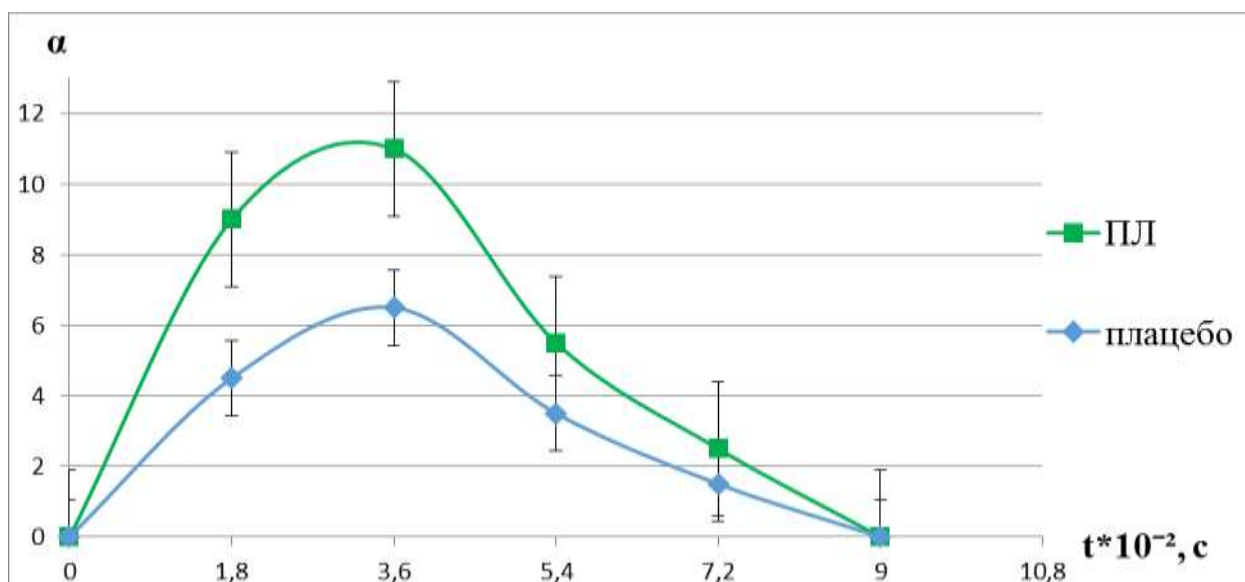


Рисунок 20 – Кинетические кривые набухания ПЛ и плацебо

Они имеют вид кривых неограниченного набухания и проходят через максимум. О предельной величине набухания говорить нельзя, так как одновременно с процессом набухания идет процесс растворения ПЛ. До значения максимума скорость набухания превышает скорость растворения, после экстремума – наоборот. Скорость набухания матриц можно сравнить по наклону касательных, проведенных к кривым через начало координат.

$$k_{\text{наб усл ПЛ}} = 3,1 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}; k_{\text{наб усл плацебо}} = 1,4 \cdot 10^{-2} \text{ c}^{-1}.$$

Большей степени набухания матрицы способствует и более высокая скорость набухания.

Изучение кинетики набухания подтверждает, что скорость набухания ПЛ значительно выше скорости набухания плацебо.

ПЛ «работают» по диффузионному механизму, поэтому вторым этапом исследовали диффузионные характеристики диализным методом с кондуктометрическим контролем, описанном в разделе 2.2.4. Поскольку при растворении ПЛ в растворитель переходят и ионы полимера была изучена кинетика растворения плацебо пленок. Кинетические кривые приведены на рисунке 21.

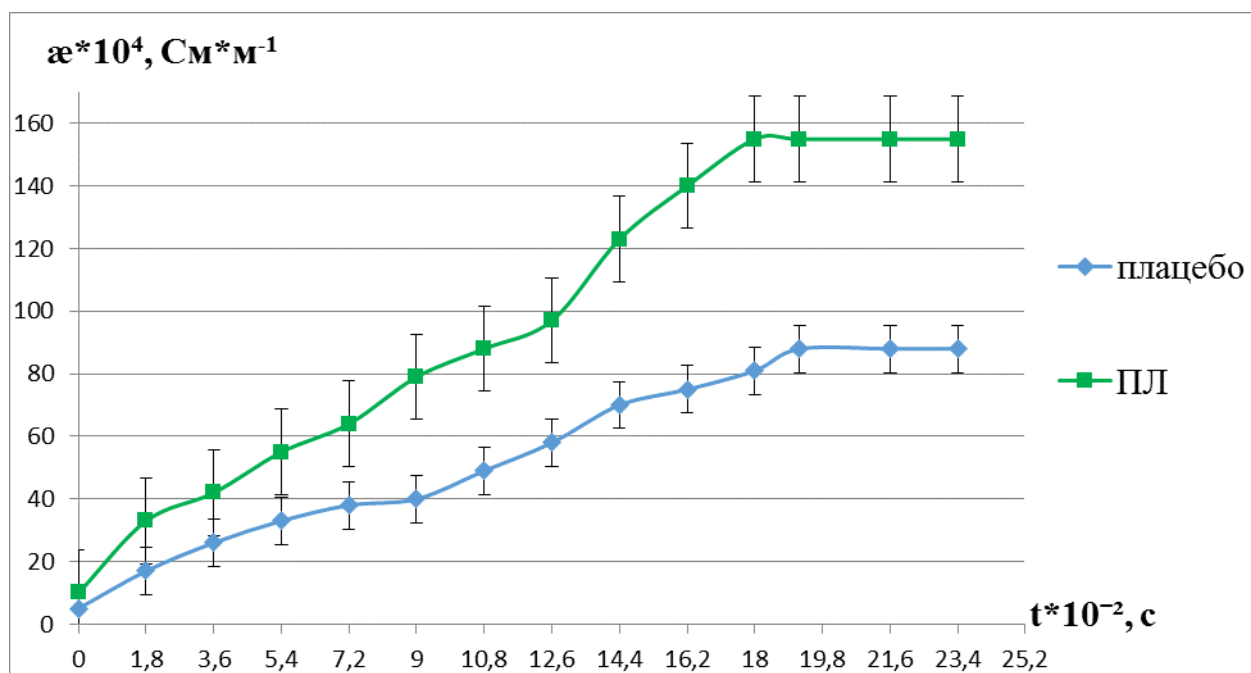


Рисунок 21 – Кинетика высвобождения активных компонентов из ПЛ для лечения кариеса эмали и плацебо (метод диализа с кондуктометрическим контролем)

Как видно из рисунка, с увеличением времени эксперимента значение удельной электропроводимости увеличивается, т.е. возрастает количество высвобождаемых ионов в воде.

По этим же экспериментальным данным строили дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо в координатах $\Delta\alpha/\Delta t=f(t)$, представлены на рисунке 22.

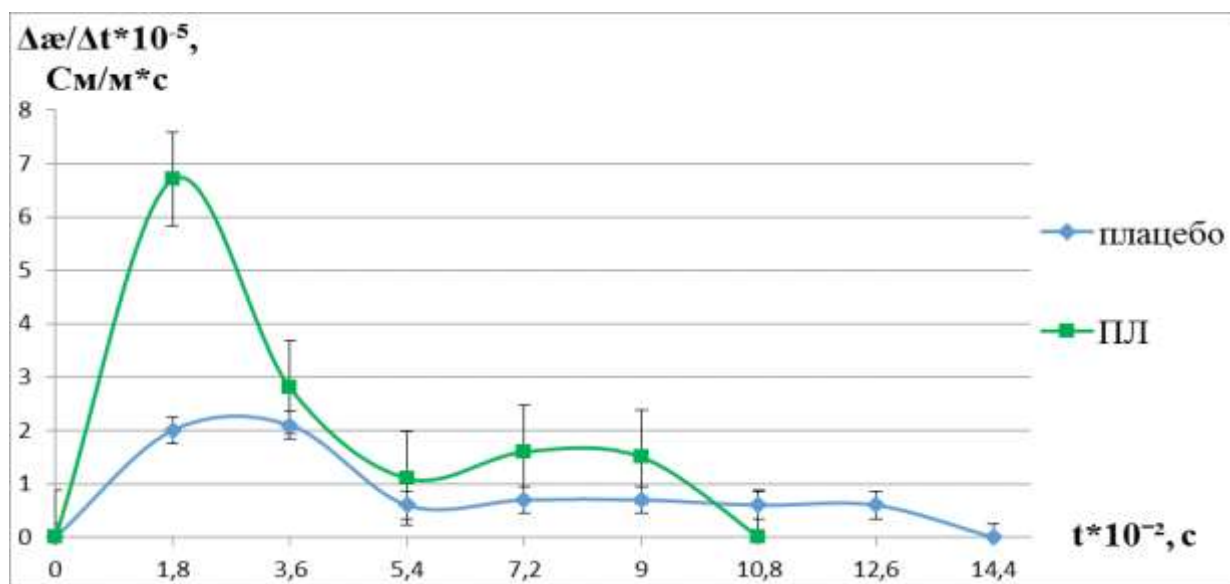


Рисунок 22 – Дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо

Значение скорости растворения проходит через максимум. При этом резкое увеличение скорости наблюдается 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.

По результатам диализа рассчитывали коэффициенты диффузии по периоду полупревращения, результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Значения коэффициентов диффузии ($\text{м}^2/\text{с}$)

Температура	$k_d \text{ ПЛ}$	$k_d \text{ Плацебо}$
$(25 \pm 2)^\circ \text{C}$	$0,57 \cdot 10^{-14}$	$0,50 \cdot 10^{-14}$
$(37 \pm 2)^\circ \text{C}$	$1,24 \cdot 10^{-14}$	$0,99 \cdot 10^{-14}$

Графически определены константы растворения ПЛ и пленок плацебо, как тангенс угла наклона к положительному направлению оси абсцисс и представлены на рисунках 23 и 24.

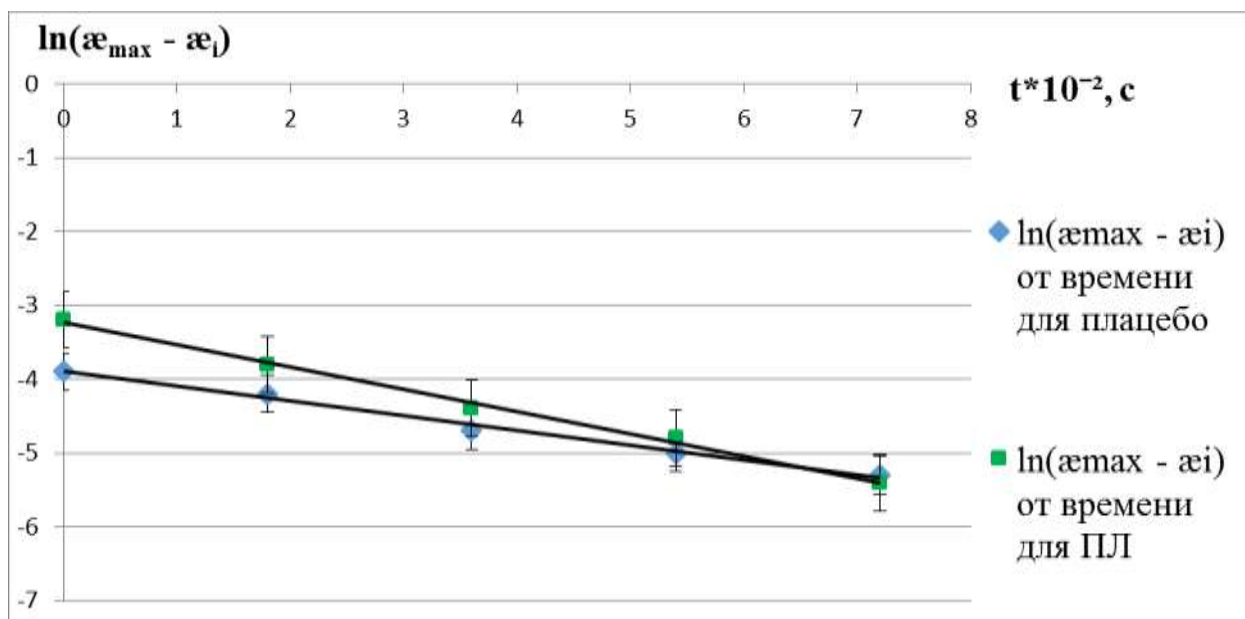


Рисунок 23 – Зависимость $\ln(a_{\max} - a_i)$ от времени (метод растворения)

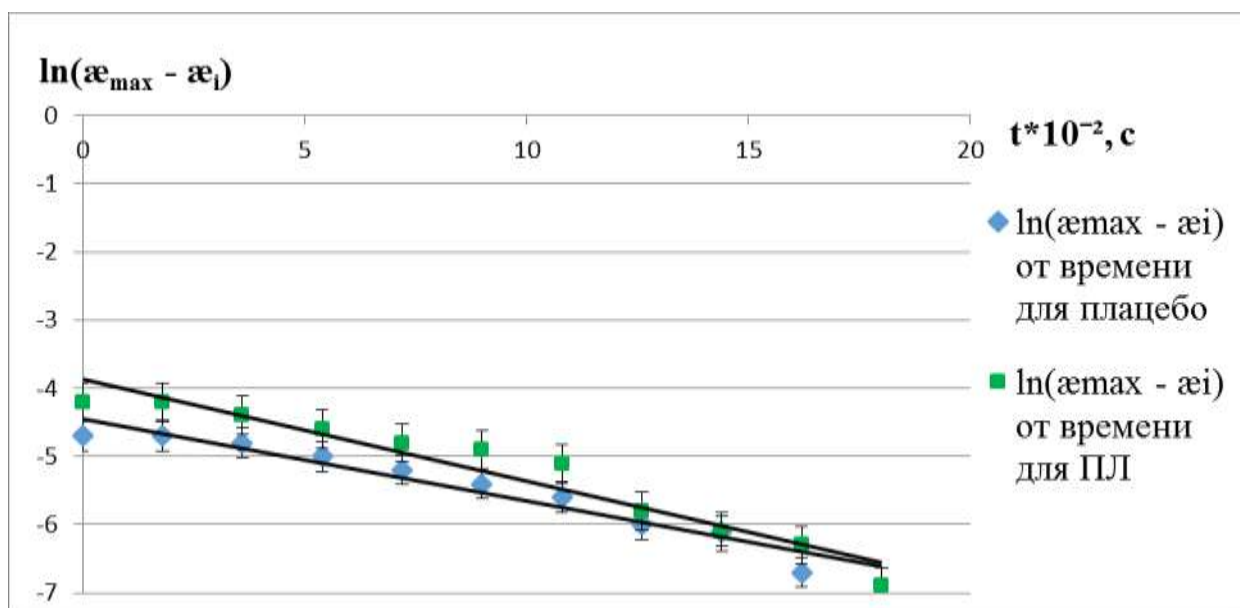


Рисунок 24 – Зависимость $\ln(a_{\max} - a_i)$ от времени (метод диализа)

Значение констант растворения составило: $k_{\text{раств пленок (без мембраны)}} = 1,67 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, $k_{\text{раств плацебо (без мембраны)}} = 1,33 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ и $k_{\text{раств пленок (с мембраной)}} = 4,17 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, $k_{\text{раств плацебо (с мембраной)}} = 2,78 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$. Константы растворения ПЛ больше, чем у плацебо, что объясняется ослаблением межмолекулярных связей при введении активных компонентов.

Для управления процессом динамики высвобождения активных компонентов из ПЛ изучали влияния таких факторов как температура, объем растворителя и перемешивание при кондуктометрическом определении, аналогично исследованию геля для лечения кариеса эмали.

Температурные зависимости приведены на рисунке 25.

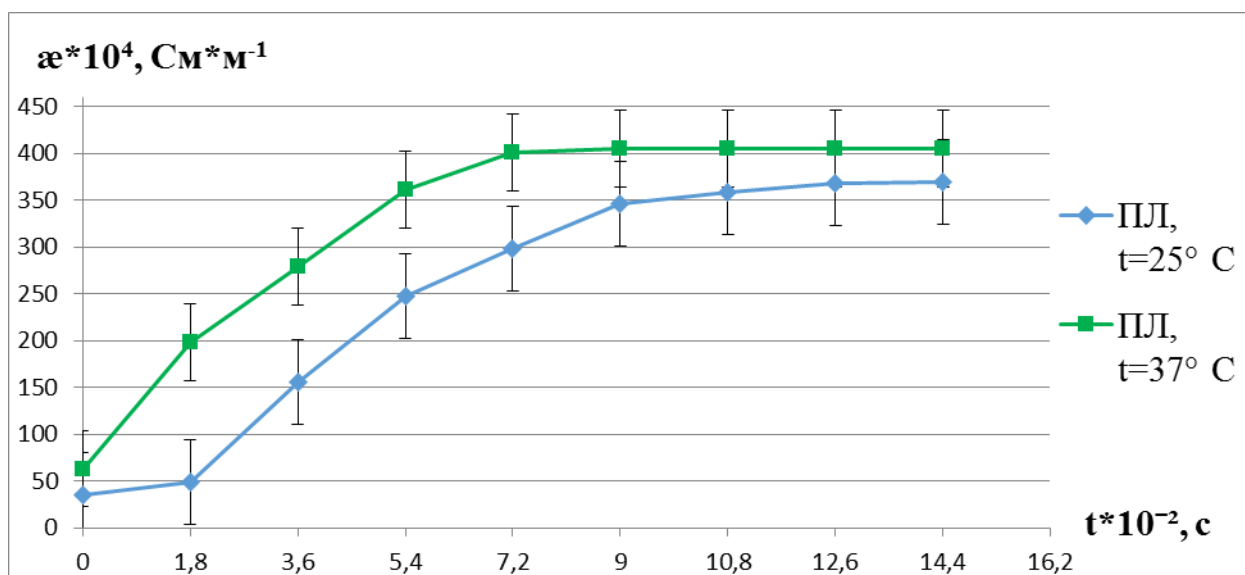


Рисунок 25 – Кинетические кривые высвобождения активных компонентов из ПЛ для лечения кариеса в зависимости от температуры при $V=100$ мл (метод растворения)

Увеличение температуры с $(25 \pm 2)^{\circ} \text{C}$ до $(37 \pm 1)^{\circ} \text{C}$ приводит к увеличению средней скорости растворения примерно в 2,5 раза, что также свидетельствует о диффузионном механизме высвобождения активных компонентов.

Определена энергия активации процесса растворения ПЛ $10,97$ кДж/моль, по графику зависимости $\lg k = f(1/T)$, что характеризует способность системы к самопроизвольному релизу активных компонентов из ПЛ и отсутствие необходимости использования активаторов высвобождения.

Процесс растворения гетерогенный. Кинетическое сопротивление гетерогенного процесса, протекающего через ряд последовательных стадий, равно сумме кинетических сопротивлений его стадий:

$$1/k = 1/k_k + 1/k_d, \text{ где}$$

k – константа скорости суммарного процесса;

k_k – константа скорости кинетической стадии процесса;

k_d – константа скорости диффузионной стадии процесса (коэффициент диффузии).

Лимитирующей является стадия, имеющая наибольшее кинетическое сопротивление. Сравнив константы растворения и диффузии, можно сделать

вывод, что скорость процесса растворения лимитируется процессом диффузии, так как значения сопротивления у этого процесса значительно больше.

Результаты исследования влияния объема растворителя на скорость растворения представлены на рисунке 26.

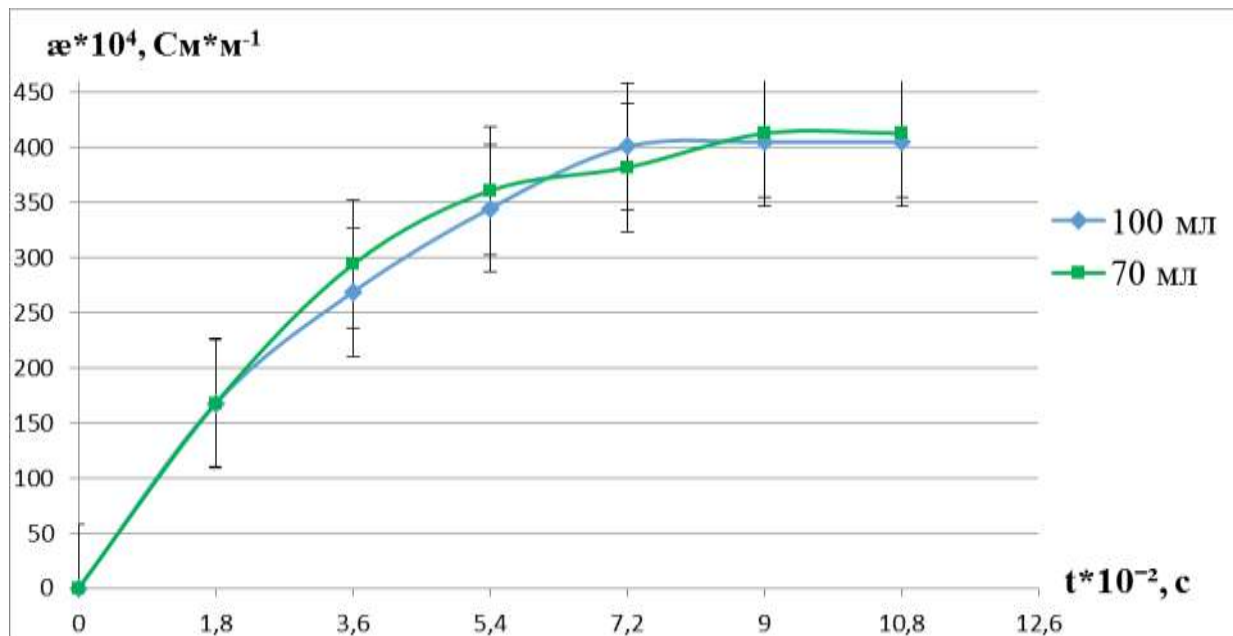


Рисунок 26 – Кинетические кривые высвобождения активных компонентов из ПЛ для лечения кариеса эмали в зависимости от объема растворителя (метод растворения), $(37 \pm 2)^\circ \text{C}$

Объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента не влияет на высвобождение активных компонентов.

Результаты исследования влияния перемешивания на скорость растворения представлены на рисунке 27.

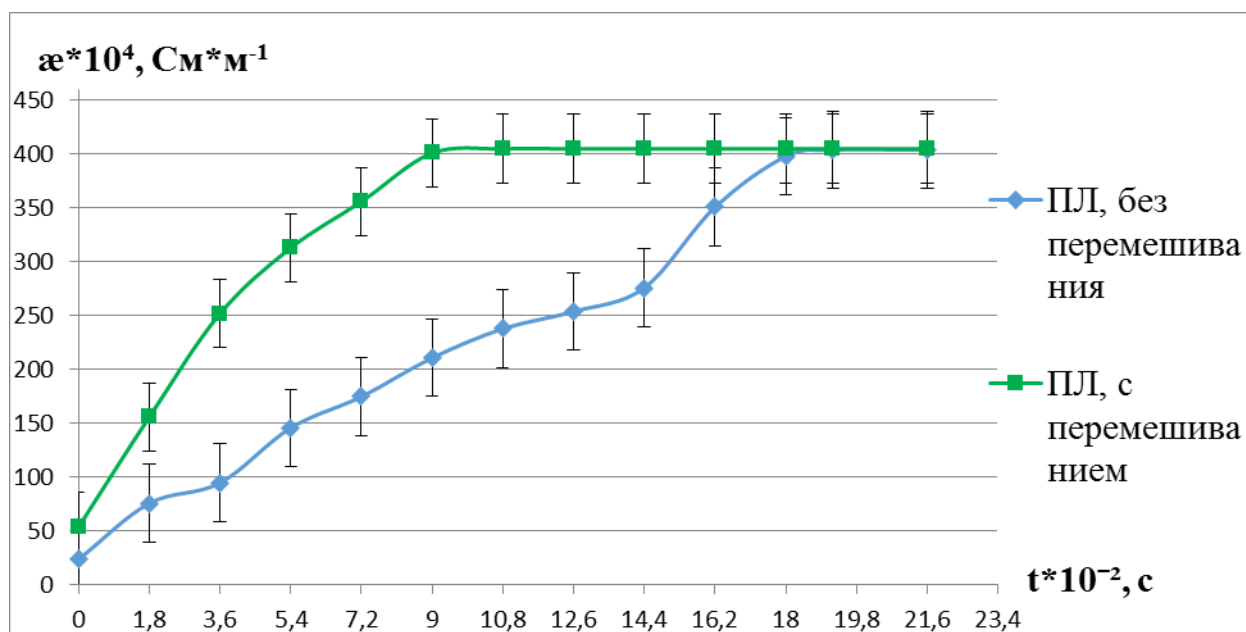


Рисунок 27 – Кинетические кривые высвобождения активных компонентов из ПЛ для лечения кариеса эмали в зависимости от перемешивания при, $V=100$ мл (метод растворения), $(37 \pm 2)^\circ \text{C}$

Графики, представленные на рисунке свидетельствуют, что при перемешивании скорость высвобождения ионов значительно выше, чем без перемешивания.

Скорость гетерогенных процессов сильно зависит от перемешивания, так как при этом выравниваются концентрации в большей части объема. В нашем случае перемешивание значительно увеличивает скорость релиза.

Изучение влияния различных факторов на процесс высвобождения дает обоснование процесса растворения. При контакте с растворителем происходит набухание поверхностного слоя полимера, молекулы воды проникают внутрь полимерной матрицы, раздвигая ее цепи, увеличивая объем, активные компоненты при контакте с жидкостью растворяются и образуют сеть пор в матрице.

Таким образом, на основании анализа литературных данных, а также в результате проведенных структурно – механических, биофармацевтических и технологических исследований и с учетом основных требований реминерализующей терапии, **разработан состав ПЛ для лечения кариеса эмали:**

Кальция хлорида		7,65 (Ca^{2+} – 1,4 г/иона)
Калия	фосфата	13,32 (HPO_4^{2-} – 5,6 г/иона)
двузамещенного		
Натрия фторида		0,2 (F^- – 0,09 г/иона)
Натрий – КМЦ		3,0
Глицерина		2,0
Воды очищенной		до 100,0

Для коррекции вкуса в состав ПЛ введен ксилит в концентрации 0,2 %, в качестве отдушки – эфирное масло мяты перечной в концентрации 0,2 %, выбор которых обоснован в гл. 1.4.

Разработка технологии пленок лекарственных для лечения кариеса эмали

Разработана технология ПЛ для изготовления в условиях аптечных организаций [185]. Технологическая схема изготовления ПЛ соответствует традиционным подходам и имеет следующие особенности технологических операций. ТП 3. Изготовление поливочного раствора - на этой стадии необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации. На стадии ТП 4. Получение ПЛ необходимо соблюдать массу и толщину слоя поливочного раствора, время и температуру сушки. В таблице 18 представлены критические стадии при изготовлении ПЛ.

Таблица 18 – Критические стадии при изготовлении пленок лекарственных

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, упаковка и маркировка готовой продукции	Нарезка и фасовка пленок	Ширина ролика при нарезке, мм Масса ПЛ в упаковке, г Масса ПЛ, г

Изготовление ПЛ в условиях аптечных организаций проводили в соответствии с требованиями санитарного режима, регламентированного нормативной документацией [147].

ВР 1. Санитарная подготовка производства. Подготовка оборудования, помещения, персонала и вспомогательного материала, осуществляемая в соответствии с Приказом №309 от 21.10.97 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций».

ВР 2. Подготовительные работы включают в себя отвешивание кальция хлорида, калия фосфата двущамещенного и натрия фторида, корригентов, пленкообразователя и пластификатора, изготовление концентрированных растворов ЛС. Изготовление концентрированных растворов проводится по методикам, описанным в разделе 3.2.1. За исключением раствора ксилита. Ксилита раствор 2 % готовят, отвешивая 2,0 г ксилита на весах с точностью до 0,01 г и количественно перенося в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки водой очищенной (концентрацию раствора не определяют, т.к. является вспомогательным веществом). Далее последовательно отвешивают пленкообразователь (натрий-КМЦ), пластификатор и корригент на весах с точностью до 0,01 г и 2,0 г глицерина.

ТП 3. Изготовление поливочного раствора. ПЛ готовят методом полива пленочной массы. Технология обеспечивает возможности включения активных компонентов в виде растворов в полимер – носитель натрий-КМЦ и, после удаления растворителя, получение гомогенной пленки. 86 мл воды очищенной нагревают до температуры 50 - 60° С. Воду переносят в емкость для изготовления поливочного раствора, с мешалкой якорного типа и при перемешивании добавляют небольшими порциями натрий-КМЦ, равномерно распределяя его по поверхности во избежание образования комков. Полученный раствор гомогенизируют до исчезновения комочков. После набухания полимера и получения однородной массы для пластификации пленочной основы вводят 2,0 г глицерина. Растворы ЛС добавляют медленно по каплям со скоростью 2-3 мл/мин тщательно гомогенизируя с интервалом 10 минут при непрерывном

перемешивании со скоростью 90-100 об/мин: 3,65 мл калия фосфата двузамещенного раствора 25 %, 0,93 мл кальция хлорида раствора 55 %, 0,67 мл натрия фторида раствора 2 %. Затем добавляют 6,67 мл ксилита раствора 0,2 %, тщательно гомогенизируют 10-20 минут. Деаэрацию поливочного раствора проводят путем отстаивания смеси в течение 30-40 мин при комнатной температуре до исчезновения пузырьков воздуха. При необходимости раствор фильтруют.

ТП 4. Получение ПЛ. Поливочный раствор разливают на сухие, предварительно взвешенные подложки. Подложки заполняют поливочным раствором массой 28 г. Высота поливочного слоя 5 мм. Сушку проводят в сушильном шкафу с калорифером и принудительной вентиляцией воздуха при температуре 40-45°C в течение 16 часов. Полученная ПЛ легко снимается, не имеет трещин, пузырьков, эластична. Осуществляется отбраковка по внешнему виду ПЛ. Размер ПЛ зависит от области поражения.

УМО 5. Фасовка и упаковка готовой продукции.

ПЛ фасуют в полиэтиленовые пакеты (ГОСТ 10-354-82), запаянные методом термосваривания, по 10 терапевтических доз и наносят штамп с номером партии и датой изготовления и оформляют к отпуску в соответствии с приказом МЗ РФ №751н [148]. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные упаковки утилизируют.

Контроль качества осуществляют в соответствии с приказом МЗ РФ №751н.

Технология изготовления ПЛ апробирована в условиях производственной аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Перми (приложение 2). Технологическая схема изготовления ПЛ для лечения кариеса эмали представлена на рисунке 27.

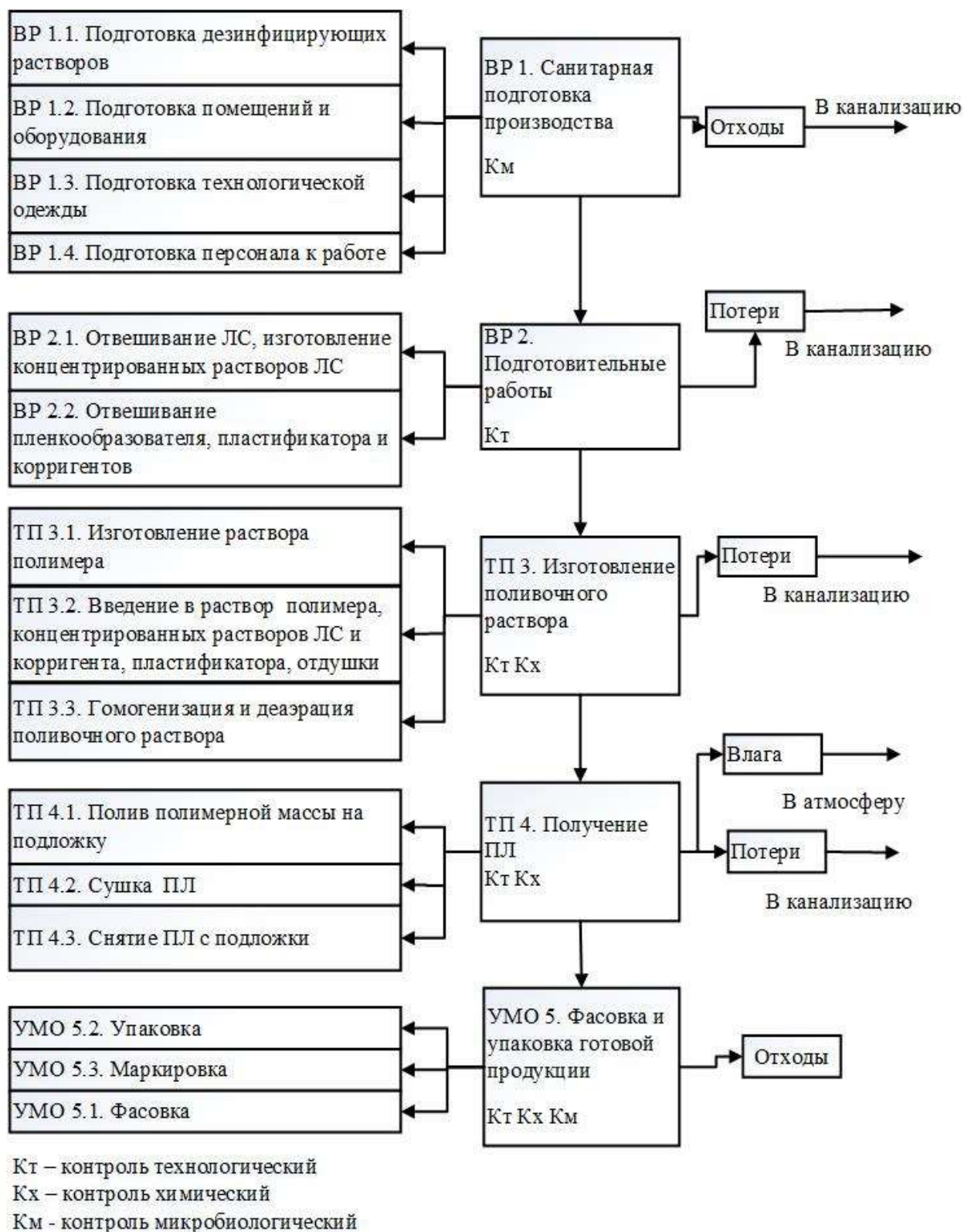


Рисунок 28 – Технологическая схема изготовления ПЛ для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций

3.3.2. Стандартизация и изучение стабильности пленок лекарственных в процессе хранения

Стандартизацию ПЛ для лечения кариеса эмали проводили по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» действующих компонентов, «Микробиологическая чистота», рН и технологическим параметрам: толщина, средняя масса, время растворения и потеря в массе при высушивании ПЛ.

При разработке методик испытания на подлинность и количественного определения за основу взяты методы для определения субстанций, модифицированные с учетом специфики ЛФ [215].

В связи отсутствием стандарта качества на ПЛ как на ЛФ при стандартизации ПЛ опирались на многолетние исследования по разработке составов, технологии и стандартизации ПЛ, на основе которых сформулированы медико-фармацевтические требования к аппликационным ЛФ [18, 47, 133, 146, 158].

Валидация методик испытания на подлинность и количественное определение активных компонентов в пленках лекарственных для лечения кариеса эмали

Стандартизация предусматривает валидационную оценку методик, предназначенных для контроля качества ЛС. Валидация проводилась в соответствии с характеристиками ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Исследовали валидационные характеристики методик испытания на подлинность путем определения их специфичности на модельных смесях известного состава (полный состав ПЛ, пленки плацебо и смеси с чередующимися активными компонентами). На основании проведенного исследования выбраны методики определения подлинности, представленные в разделе 2.2.1., которые характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на модельных смесях

свободных от определяемого компонента и плацебо, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент.

Далее проводили валидацию методик количественного определения кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в ПЛ для лечения кариеса эмали согласно методикам, описанным в разделе 2.2.1. [33]. *Специфичность* исследовали в трех параллелях на модельных смесях с чередующимися компонентами от заявленного состава, результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты исследования специфичности методик количественного определения компонентов ПЛ
(количество содержания компонентов на СТД 0,05 г)

Состав модельной смеси	<i>CaCl₂</i>		<i>K₂HPO₄</i>		<i>NaF</i>	
	заявлено	найдено	заявлено	найдено	заявлено	найдено
ПЛ: <i>CaCl₂</i> , <i>K₂HPO₄</i> , NaF	0,003825 ±0,00015	0,003921 ±0,000153	0,006660 ±0,00038	0,006783 ±0,00039	0,000100 ±0,000003	0,000102 ±0,000003
ПЛ: <i>CaCl₂</i>	0,003825 ±0,00015	0,003810 ±0,000149	-	-	-	-
ПЛ: <i>K₂HPO₄</i>	-	-	0,006660 ±0,00038	0,006664 ±0,00038	-	-
ПЛ: NaF	-	-	-	-	0,000100 ±0,000003	0,000100 ±0,000003
ПЛ: <i>CaCl₂</i> , <i>K₂HPO₄</i>	0,003825 ±0,00015	0,003933 ±0,000154	0,006660 ±0,00038	0,006536 ±0,00037	-	-
ПЛ: <i>CaCl₂</i> , NaF	0,003825 ±0,00015	0,003900 ±0,000152	-	-	0,000100 ±0,000003	0,000101 ±0,000003
ПЛ: <i>K₂HPO₄</i> , NaF	-	-	0,006660 ±0,00038	0,006400 ±0,00036	0,000100 ±0,000003	0,000100 ±0,000003

Доверительные интервалы составили: для кальция хлорида 0,003891±0,000089 г, для калия фосфата двузамещенного 0,006596 ± 0,000262 г и для натрия фторида 0,000101 ± 0,000002 г, что соответствует критериям

приемлемости, следовательно, методики количественного определения активных компонентов ПЛ являются *специфичными*.

Линейность методик исследовалась в трех параллелях на модельных смесях в интервале от 70 % до 130 % от заявленного содержания активных компонентов. Результаты представлены графически на рисунках 28 и 29 в виде зависимости расхода титранта для титриметрических методов анализа и оптической плотности для фотоэлектроколориметрического метода от содержания исследуемого компонента.

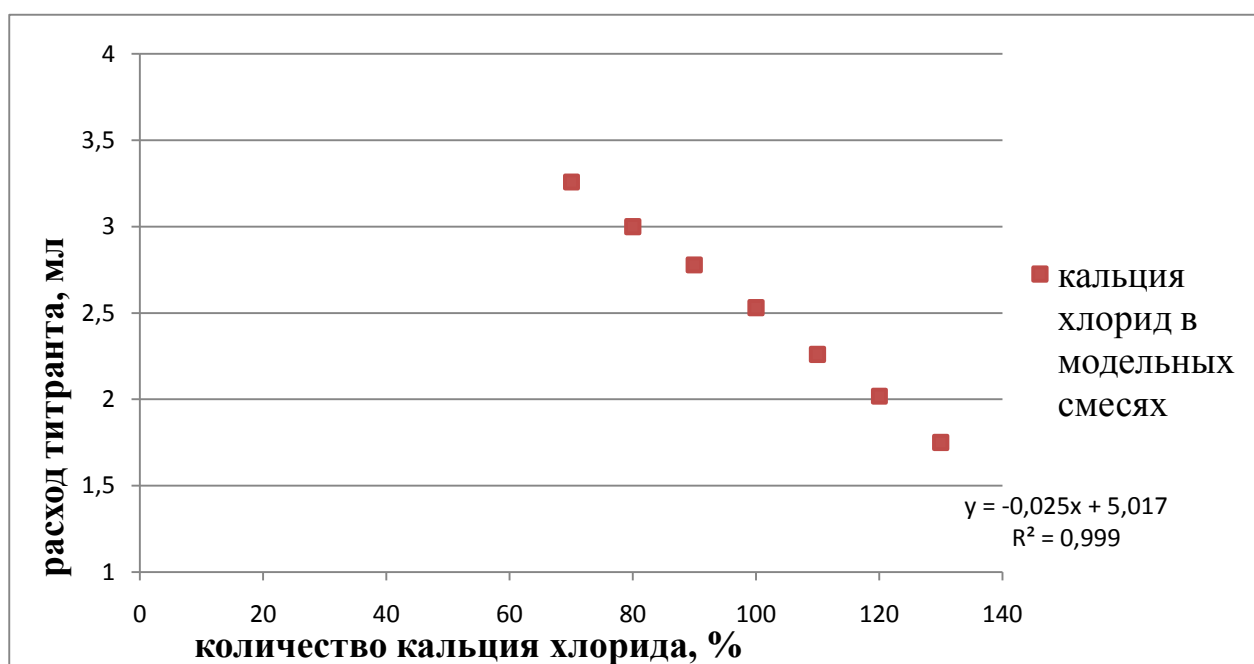


Рисунок 29 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества кальция хлорида в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения

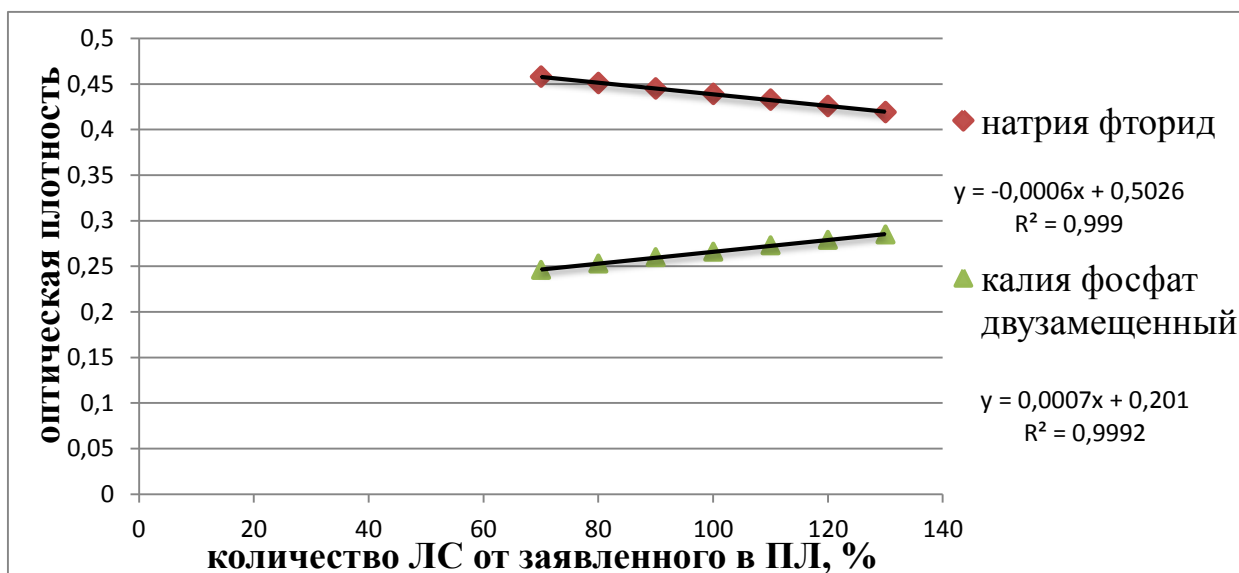


Рисунок 30 – Зависимость оптической плотности от количества натрия фторида и калия фосфата двузамещенного при фотоэлектроколориметрическом определении на модельных смесях
(в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания)

Коэффициент корреляции регрессионного графика R составил: для натрия фторида, кальция хлорида и калия фосфата двузамещенного – 0,999.

На основании полученных результатов можно утверждать, что *соблюдается линейная зависимость* между величинами аналитических сигналов и содержанием исследуемых компонентов в ПЛ для лечения кариеса эмали в интервале 70-130 % от декларируемого количества. Этот интервал можно определить, как аналитическую область методики.

Правильность методик устанавливали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методик представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Оценка правильности методик количественного определения компонентов ПЛ
(количество содержания компонентов на СТД ПЛ 0,05 г)

ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИК									
Кол-во ЛСот заявленного, %	Состав модельной смеси, г			Найдено, г			Z _i , %		
	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>
70	0,0027 ±0,0001	0,0047 ±0,0003	0,000070 ±0,000002	0,0027 ±0,0001	0,0046 ±0,0003	0,000069 ±0,000002	100,0	99,5	98,6
80	0,0031 ±0,0001	0,0053 ±0,0003	0,000080 ±0,000002	0,0031 ±0,0002	0,0053 ±0,0003	0,000081 ±0,000002	100,0	100,2	101,3
90	0,0034 ±0,0001	0,0059 ±0,0003	0,000090 ±0,000003	0,0034 ±0,0002	0,0059 ±0,0003	0,000089 ±0,000003	100,0	99,5	98,9
100	0,0038 ±0,0001	0,0067 ±0,0004	0,000100 ±0,000003	0,0039 ±0,0002	0,0068 ±0,0004	0,000102 ±0,000003	102,6	101,5	102,1
110	0,0042 ±0,0002	0,0073 ±0,0004	0,000110 ±0,000003	0,0043 ±0,0002	0,0074 ±0,0003	0,000108 ±0,000003	102,3	100,7	98,2
120	0,0046 ±0,0002	0,0079 ±0,0005	0,000120 ±0,000003	0,0047 ±0,0002	0,0079 ±0,0005	0,000122 ±0,000003	102,2	99,5	101,7
130	0,0050 ±0,0002	0,0087 ±0,0005	0,000130 ±0,000004	0,0049 ±0,0002	0,0086 ±0,0005	0,000133 ±0,000004	98,0	98,9	102,3

Из результатов, представленных в таблице 20, видно, что отношение «найдено : введено» (Z_i) находится в интервале 98-103 %. Отклонение $\bar{Z}$ от 100 % не превышает доверительный интервал $\delta\% = |0,380952381| \leq 0,984867579$, систематическая погрешность статистически не отличима от нуля, что показывает *удовлетворительную правильность методик*.

Результаты количественного определения действующих веществ в ПЛ для лечения кариеса эмали представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты количественного определения компонентов ПЛ
(количество содержания компонентов на СТД 0,05 г)

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S, г		ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
Кальция хлорид	1	0,00406	0,00407	0,00011		7,692	3,43
	2	0,00419				7,454	
	3	0,00393				7,947	
	4	0,00399				7,827	
	5	0,00417				7,489	
Калия фосфат двузамещенный	1	0,00667	0,00680	0,00015		6,346	2,78
	2	0,00661				6,403	
	3	0,00691				6,125	
	4	0,00694				6,099	
	5	0,00689				6,143	
Натрия фторид	1	0,000100	0,000101	0,000002		4,888	2,17
	2	0,000103				4,746	
	3	0,000099				4,958	
	4	0,000100				4,888	
	5	0,000102				4,793	

Доверительные интервалы составили: для кальция хлорида $0,00407 \pm 0,00014$ г, для калия фосфата двузамещенного $0,00680 \pm 0,00019$ г и для натрия фторида $0,000101 \pm 0,000002$ г, по представленным параметрам (величины стандартного отклонения, доверительный интервал), можно сделать заключение о *прецизионности исследуемых методик под влиянием внутрилабораторных вариаций*. Данные методики могут быть использованы для количественного определения кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в диапазоне концентраций от 70 до 130 % от декларируемого количества.

Валидированные методики в дальнейшем использованы в рамках стандартизации ПЛ для определения показателей «Подлинность» и «Количественное определение».

Испытание на подлинность и количественное определение активных компонентов в пленках лекарственных для лечения кариеса эмали

Подлинность

Методики испытания на подлинность кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в ПЛ описаны в разделе 2.2.1.

Подлинность компонентов ПЛ проводили характерными реакциями на катионы и анионы: на катион кальция использовали реакцию с серной кислотой разведенной 9,8 %; на хлорид ион реакцию с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разведенной 16 %; на катион калия применяли реакцию с натрия кобальтинитрита раствором 10 % в среде уксусной кислоты разведенной 30 %; на фосфат ион использовали реакцию с аммония молибдата раствором 1 % в серной кислоте концентрированной и олова хлорида раствором 1 % в среде серной кислоты раствора 50 %; на катион натрия использовали микрокристаллоскопическую реакцию с калия пироантимоната раствором и на фторид ион реакцию с цирконил-ализариновым комплексом

Количественное определение

Количественное определение проводили по методикам, описанным в разделе 2.2.1. Количественное определение кальция хлорида проводили обратным комплексометрическим методом. Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в ПЛ использовали фотоэлектроколориметрический метод, для получения окрашенного раствора использовали реакцию образования комплекса фосфат-молибдат аммония желто-зеленого цвета, расчет проводили по

рабочему стандартному образцу. Для количественного определения натрия фторида в ПЛ использовали фотоэлектроколориметрический метод, в качестве цветной реакции использовали реакцию с цирконил – ализариновым комплексом, расчет вели по рабочему стандартному раствору. Результаты количественного определения действующих веществ в ПЛ представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты количественного определения действующих веществ в ПЛ для лечения кариеса эмали

(количество содержания компонентов на СТД 0,05 г)

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
Калия Фосфат двузамещенный	1	0,00667	0,00680	0,00015	0,00019	6,346	2,78
	2	0,00661				6,403	
	3	0,00691				6,125	
	4	0,00694				6,099	
	5	0,00689				6,143	
Кальция хлорид	1	0,00406	0,00407	0,00011	0,00014	7,692	3,43
	2	0,00419				7,454	
	3	0,00393				7,947	
	4	0,00399				7,827	
	5	0,00417				7,489	
Натрия фторид	1	0,000100	0,0001007	0,000002	0,000002	4,888	2,17
	2	0,000103				4,746	
	3	0,000099				4,958	
	4	0,000100				4,888	
	5	0,000102				4,793	

Содержание в ПЛ кальция хлорида должно находиться в пределах [0,00304 – 0,00456] г, калия фосфата двузамещенного [0,00536 – 0,00804] г и натрия фторида [0,00008 – 0,00012] г, на массу ПЛСТД 1х2 см (0,05 г).

Исследование технологических и физико-химических параметров пленок лекарственных для лечения кариеса эмали

С целью стандартизации ПЛ проведено определение pH и технологических параметров: средняя масса, размеры и толщина, время растворения, и потеря в массе при высушивании методики определения которых описаны в разделе 2.2.2.

ПЛ представляют собой плоские, однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, без цвета.

В процессе стандартизации ПЛ по технологическим параметрам получены следующие результаты [158, 215].

Толщина ПЛ определяет степень адгезии и равномерный контакт с поверхностью зуба. Определение производили в средней пробе с помощью микрометра марки КМС – 25, толщина не должна превышать 0,5 мм. Толщина ПЛ составила в среднем $0,212 \pm 0,004$ мм. Размеры сторон СТД ПЛ составили $10 \times 20 \pm 0,5$ мм.

Средняя масса ПЛ влияет на точность дозирования, её определяли путем взвешивания образцов ПЛ на аналитических весах. Средняя масса одной ПЛ должна составлять 0,05 г, отклонение в массе допускается ± 10 %. Средняя масса средней терапевтической дозы площадью 10×20 мм составила $0,0520 \pm 0,0001$.

Время растворения определяли путем растворения образца ПЛ в воде очищенной при комнатной температуре и периодическом встряхивании, секундомером измеряли время до полного растворения ПЛ. Время растворения для ПЛ составило $30 \pm 0,02$ мин.

Значение pH водного раствора ПЛ должно находиться в пределах от 6,5 до 7,5, что соответствует оптимальному значению pH слюнной жидкости. Определение pH проводили методом потенциометрии. Изменение этого показателя корректирует баланс минерального равновесия в полости рта и способствует минерализации твердых тканей зуба. Значение pH водного раствора ПЛ составило $7,50 \pm 0,05$.

Потерю в массе при высушивании определяли методом высушивания в течении 5 часов в сушильном шкафу при температуре $100 - 105^\circ \text{C}$. Оптимальные значения находятся в пределах 6-12 %, меньшие значения приводят к хрупкости ПЛ, большие к липкости. Потеря в массе при высушивании для ПЛ составила $7,6 \% \pm 0,4$.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества ПЛ для лечения кариеса эмали по показателям «Подлинность», «Количественное определение» действующих веществ, рН и технологическим параметрам. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ПЛ для лечения кариеса эмали при поэтапном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

Исследование микробиологической чистоты пленок лекарственных для лечения кариеса эмали

Согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота» препараты для местного, наружного применения относятся к категории 2 и должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1,0 г препарата, приотсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Результаты исследования микробиологической чистоты ПЛ для лечения кариеса эмали представлены в таблице 23. Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что ПЛ для лечения кариеса эмали соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0001.15 по показателям общего микробного числа и не содержат бактерии группы кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки и может использоваться как местный препарат.

Таблица 23 – Результаты исследования микробиологической чистоты ПЛ
для лечения кариеса эмали

№ сер ии	Количество колоний в 1,0 г образца		Наличие/отсутствие в 1,0 г образца		
	аэробных бактерий	грибов (дрожжи и плесни)	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
2	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
3	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
4	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
5	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Результаты оценки качества ПЛ для лечения кариеса эмали на пяти сериях по внешнему виду, качественному, количественному анализу, технологическим параметрам и микробиологической чистоте представлены в таблице 24. Полученные данные свидетельствуют о соответствии ПЛ нормируемым требованиям.

Таблица 24 – Результаты стандартизации ПЛ для лечения кариеса эмали

№ сер ии	Описание	Технологические параметры					Подлинность						Количественное определение			Микробиологическая чистота
		толщина, мм	средняя масса, г	время растворения, мин	pH	потеря в массе при высушивании, %	Ca^{+2} с серной кислотой разведенной 9,8 %	Cl^{-} с серебряным нитратом 2 %	K^{+} с натрия кобальтинита раствором 10 %	HPO_4^{-2} с аммония молибдата р-ром в серной кислоте конц. и олова хлорида р-ром 1 %	Na^{+} с калия пиротимоната раствором	F^{-} с цирконий-ализарин новым комплексом	$CaCl_2$ комплексометрический метод	K_2HPO_4 фотоэлектроколориметрический метод	NaF фотоэлектроколориметрический метод	
Нормируемые требования																
	плоские, однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, без цвета	не более 0,5 ±0,004	до 0,1 г±10%	-	6,5-7,5	6-12	кристаллы гипса в виде пучков, звезд или отдельных игл	белый творожистый осадок, Р в аммиака р-ре 10 %	желтый кристаллический осадок	желто-зеленоокрашивание	кристаллы в виде призм	изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой	0,0038±0,000038	0,0067±0,000067	0,0001±0,00002	не более 10 ² 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 ± 0,42	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

Изучение стабильности пленок лекарственных для лечения кариеса эмали в процессе хранения

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° С и относительной влажности не более $60 \pm 5 \%$ в термосвариваемых полиэтиленовых пакетах без вторичной упаковки на 5 сериях ПЛ для лечения кариеса эмали в исследуемой группе.

Сравнительная оценка значений показателей качества ПЛ представлена в таблице 25. Данные представленные в таблице свидетельствуют о корреляции результатов при стабильности физико-химических показателей и количественного определения действующих веществ в ПЛ в течение 2 лет, изменения в количественном содержании активных компонентов в ПЛ находятся в пределах норм допустимых отклонений, что говорит о приемлемости результатов метода долгосрочных испытаний стабильности.

Таблица 25 – Результаты изучения стабильности ПЛ для лечения кариеса эмали

№ сер ии	Срок хран ения	Описание	Технологические параметры					Подлин ность	Количественноеопределение			Микробиол огическая чистота
			толщи на, мм	средняя масса, г	время растворе ния, мин	pH	Потеря в массе при высуш., %		<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	
1	0	плоские,однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, безцвета	0,212 ± 0,004	0,0550 ±0,0001	25 ± 0,02	7,24 ±0,05	7,28 ± 0,30	положит.	0,00418 ±0,00016	0,00730 ±0,00041	0,000105 ±0,000003	соотв.
	6		0,213 ± 0,004	0,0551 ±0,0001	25 ± 0,02	7,24 ±0,05	7,28 ±0,30	положит.	0,00401 ±0,00016	0,00650 ±0,00037	0,000105 ±0,000003	соотв.
	12		0,212 ± 0,004	0,0550 ±0,0001	25 ± 0,02	7,24 ±0,05	7,28 ±0,30	положит.	0,00388 ±0,00015	0,00600 ±0,00034	0,000100 ±0,000003	соотв.
	18		0,212 ± 0,004	0,0550 ±0,0001	25 ± 0,02	7,23 ±0,05	7,27 ±0,30	положит.	0,00385 ±0,00015	0,00590 ±0,00034	0,000100 ±0,000003	соотв.
	24		0,212 ± 0,004	0,0550 0,0001	25 ± 0,02	7,23 ±0,05	7,27 ±0,30	положит.	0,00372 ±0,00015	0,00580 ±0,00033	0,000100 ±0,000003	соотв.
	27		0,212 ± 0,004	0,0551 ±0,0001	25 ± 0,02	7,20 ±0,05	7,26 ±0,30	положит.	0,00304 ±0,00014	0,00530 ±0,00031	0,0000089 ±0,000003	соотв.
2	0	плоские,однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, безцвета	0,205 ± 0,004	0,0515± 0,0001	25 ± 0,02	7,24 ±0,05	7,28 ± 0,30	положит.	0,00367 ±0,00014	0,00700 ±0,00039	0,000101 ±0,000003	соотв.
	6		0,206 ± 0,004	0,0520 ±0,0001	25 ± 0,02	7,24 ±0,05	7,56 ±0,30	положит.	0,00358 ±00014	0,00650 ±0,00037	0,000101 ±0,000003	соотв.
	12		0,205 ± 0,004	0,0515± 0,0001	25 ± 0,02	7,24 ±0,05	7,84 ±0,30	положит.	0,00352 ±0,00014	0,00600 ±0,00034	0,000100 ±0,000003	соотв.
	18		0,205 ± 0,004	0,0515± 0,0001	25 ± 0,02	7,22 ±0,05	7,90 ±0,30	положит.	0,00345 ±0,00013	0,00550 ±0,00031	0,000100 ±0,000003	соотв.
	24		0,205 ± 0,004	0,0515± 0,0001	25 ± 0,02	7,22 ±0,05	8,20 ±0,30	положит.	0,00340 ±0,00013	0,00540 ±0,00031	0,000099 ±0,000003	соотв.
	27		0,204 ± 0,004	0,0513± 0,0001	25 ± 0,02	7,20 ±0,05	8,15 ±0,30	положит.	0,00309 ±0,00012	0,00530 ±0,00031	0,000088 ±0,000003	соотв.
	0	плоские,однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков,	0,197 ±0,004	0,0488± 0,0001	23 ± 0,02	7,15 ±0,05	7,90 ± 0,30	положит.	0,00360 ±0,00014	0,00680 ±0,00039	0,000100 ±0,000003	соотв.
	6		0,197 ±0,004	0,0488± 0,0001	23 ± 0,02	7,15 ±0,05	7,90 ±0,30	положит.	0,00350 ±0,00014	0,00630 ±0,00036	0,000100 ±0,000003	соотв.
3	12	микротрещин, с запахом мяты перечной, безцвета	0,197 ±0,004	0,0488± 0,0001	23 ± 0,02	7,15 ±0,05	7,90 ±0,30	положит.	0,00346 ±0,00014	0,00560 ±0,00031	0,000099 ±0,000003	соотв.
	18		0,197 ±0,004	0,0487± 0,0001	23 ± 0,02	7,14 ±0,05	8,00 ±0,30	положит.	0,00332 ±0,00013	0,00550 ±0,00032	0,000098 ±0,000003	соотв.

	24		0,197 ±0,004	0,0487± 0,0001	23 ± 0,02	7,14 ±0,05	7,89 ±0,30	положит.	0,00310 ±0,00012	0,00540 ±0,00031	0,000097 ±0,000003	соотв.
	27		0,197 ±0,004	0,0486± 0,0001	23 ± 0,02	7,10 ±0,05	7,89 ±0,30	положит.	0,00308 ±0,00012	0,00530 ±0,00031	0,000087 ±0,000003	соотв.
4	0	плоские,однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, безцвета	0,210 ± 0,004	0,0523± 0,0001	24 ± 0,02	7,30 ±0,05	7,56 ± 0,30	положит.	0,00408 ±0,00016	0,00700 ±0,00039	0,000105 ±0,000003	соотв.
	6		0,210 ± 0,004	0,0523± 0,0001	24 ± 0,02	7,30 ±0,05	7,56 ±0,30	положит.	0,00391 ±0,00015	0,00660 ±0,00037	0,000105 ±0,000003	соотв.
	12		0,210 ± 0,004	0,0522± 0,0001	24 ± 0,02	7,30 ±0,05	7,56 ±0,30	положит.	0,00386 ±0,00015	0,00650 ±0,00036	0,000103 ±0,000003	соотв.
	18		0,209 ± 0,004	0,0522± 0,0001	24 ± 0,02	7,29 ±0,05	7,55 ±0,30	положит.	0,00388 ±0,00015	0,00630 ±0,00037	0,000102 ±0,000003	соотв.
	24		0,209 ± 0,004	0,0521± 0,0001	24 ± 0,02	7,29 ±0,05	7,55 ±0,30	положит.	0,00351 ±0,00014	0,00590 ±0,00034	0,000101 ±0,000003	соотв.
	27		0,209 ± 0,004	0,0521± 0,0001	24 ± 0,02	7,28 ±0,05	7,54 ±0,30	положит.	0,00304 ±0,00012	0,00530 ±0,00032	0,00088 ±0,000003	соотв.
5	0	плоские,однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с запахом мяты перечной, безцвета	0,195 ± 0,004	0,0469± 0,0001	24 ± 0,02	7,21 ±0,05	8,53 ± 0,30	положит.	0,00365 ±0,00014	0,00620 ±0,00032	0,000100 ±0,000003	соотв.
	6		0,195 ± 0,004	0,0469 ±0,0001	24 ± 0,02	7,21 ±0,05	8,53 ±0,30	положит.	0,00360 ±0,00014	0,00590 ±0,00034	0,000099 ±0,000003	соотв.
	12		0,195 ± 0,004	0,0469± 0,0001	24 ± 0,02	7,21 ±0,05	8,53 ±0,30	положит.	0,00351 ±0,00014	0,00570 ±0,00033	0,000098 ±0,000003	соотв.
	18		0,195 ± 0,004	0,0468± 0,0001	24 ± 0,02	7,20 ±0,05	8,51 ±0,30	положит.	0,00347 ±0,00014	0,00570 ±0,00033	0,000097 ±0,000003	соотв.
	24		0,194 ± 0,004	0,0468± 0,0001	24 ± 0,02	7,20 ±0,05	8,51 ±0,30	положит.	0,00345 ±0,00013	0,00550 ±0,00032	0,000096 ±0,000003	соотв.
	27		0,194 ± 0,004	0,0467± 0,0001	24 ± 0,02	7,18 ±0,05	8,50 ±0,30	положит.	0,00309 ±0,00012	0,00530 ±0,00031	0,000086 ±0,000003	соотв.

3.4. Обоснование состава, технологии и стандартизация спрея реминерализующего действия

3.4.1. Выбор пленкообразующей основы и разработка технологии спрея

Спреи следует рассматривать как сложный комплекс ЛС с их носителем – основой. Терапевтический эффект спрея зависит от химических, структурно – механических свойств используемых веществ (основных и вспомогательных), их концентрации, агрегатного или дисперсионного состояния, основы, технологических приемов, применяемых при изготовлении препарата, способа нанесения спрея и др. условий. В соответствии с боифармацевтическими представлениями основа и ВВ рассматриваются как активные носители ЛС, резорбцией которых можно управлять в зависимости от назначения ЛФ, в том числе и спрея. Основа является активным компонентом спрея, обеспечивающим 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.). Она должна обеспечивать требуемую консистенцию ЛФ, легко освобождать инкорпорированные вещества, быть химически индифферентной, совместимой с ЛС, хорошо поглощать жидкости, легко удаляться с места нанесения и т.д.

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. Состав изученных спрей – композиций представлен в Таблице 26.

Таблица 26 – Состав растворов пленкообразующих полимеров

1	2	3	4	5	6	7
№	МЦ-35	Клуцел 99- ЕФЕР	Клуцел GFEP	Натросол 250 -6-Pharm	Бланозе 7M8SF	Вода очищенная
1	0,5					До 100,0
2	0,75					До 100,0
3	1,0					До 100,0
4	1,25					До 100,0
5	1,5					До 100,0
6	1,75					До 100,0
7	2,0					До 100,0
8	2,25					До 100,0
9	2,5					До 100,0
10		0,5				До 100,0
11		0,75				До 100,0
12		1,0				До 100,0
13		1,25				До 100,0
14		1,5				До 100,0
15		1,75				До 100,0
16		2,0				До 100,0
17		2,25				До 100,0
18		2,5				До 100,0
19			0,5			До 100,0
20			0,75			До 100,0
21			1,0			До 100,0
22			1,25			До 100,0
23			1,5			До 100,0
24			1,75			До 100,0
25			2,0			До 100,0
26			2,25			До 100,0
27			2,5			До 100,0
28				0,5		До 100,0

29				0,75		До 100,0
30				1,0		До 100,0
31				1,25		До 100,0
32				1,5		До 100,0
33				1,75		До 100,0
34				2,0		До 100,0
35				2,25		До 100,0
36				2,5		До 100,0
37					0,5	До 100,0
38					0,75	До 100,0
39					1,0	До 100,0
40					1,25	До 100,0
41					1,5	До 100,0
42					1,75	До 100,0
43					2,0	До 100,0
44					2,25	До 100,0
45					2,5	До 100,0

В результате проведенных исследований выбраны образцы № 9, 18, 27.

На следующем этапе в отобранные образцы спрей – композиций вводили пластификаторы в различных концентрациях и реминерализующие ЛС. Критерием отбора на данном этапе являлось время образования пленки на гидрофобной подложке. Результаты исследования представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Составы модельных образцов спрей – композиций
с пластификаторами и ЛС

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№ ко мп	МЦ- 35	Клуцел 99- ЕFEP	Клуцел GFEP	ПЭО- 400	Глицер ин	CaCl ₂	K ₂ HPO ₄	NaF	Вода очище нная	Время образова ния 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
6	2,5			2,5	-	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>480
7	2,5			5,0	7,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>480
8	2,5			5,0	5,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>480
9		2,5		2,5	2,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
10		2,5		2,5	3,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
11		2,5		2,5	10,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
12		2,5		1,5	1,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
13		2,5		-	2,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
14		2,5		2,5	-	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
15		2,5		5,0	7,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
16		2,5		5,0	5,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
17			2,5	2,5	2,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
18			2,5	2,5	3,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
19			2,5	2,5	10,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
20			2,5	1,5	1,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600

21			2,5	-	2,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
22			2,5	2,5	-	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
23			2,5	5,0	7,5	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600
24			2,5	5,0	5,0	0,546	0,951	0,014	До 100,0	>600

Как видно из результатов, представленных в таблице 27, лучшее время образования пленки на гидрофобной подложке показали составы № 1, 2, 3, 4, 5.

Таким образом, для дальнейших исследований использовали составы №1, 2, 3, 4 и 5. У отобранных композиций определяли относительную вязкость и pH. На основании полученных результатов проведена статистическая обработка по методу обобщенной функции желательности Харрингтона [55]. Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Выбор состава спрей – композиции
на основании функции желательности

№образца	Время образования пленки, с	Относительная вязкость	pH
1	205	0,1528	6,75
2	243	0,7034	5,9
3	180	0,1662	6,1
4	335	0,6370	6,25
5	480	0,6949	6,45

Обобщенная функция желательности включает расчеты значений частных наиболее значимых показателей желательности отдельных свойств (d) и обобщенную функцию желательности (D) этих показателей. Значение D=0 соответствует абсолютно неприемлемому уровню данного свойства – очень плохое качество, а D=1 – лучшему значению свойства, очень хорошее качество. Суть метода заключается в том, что множество откликов обобщается (свертывается) в единый количественный признак, позволяющий сделать окончательный вывод.

Для определения обобщенной функции желательности рассчитывались значения частного показателя пригодности (Y) каждой композиции по выбранным нами наиболее значимым на данном этапе исследования показателям (рН, время образования пленки, относительная вязкость) по формуле:

$$Y = \frac{2 \cdot y_{\text{факт}} - (y_{\text{max}} + y_{\text{min}})}{y_{\text{max}} - y_{\text{min}}}, \text{ где}$$

Y – частный показатель пригодности;

$y_{\text{факт}}$ – среднее значение выбранного свойства;

y_{max} – максимальное значение выбранного свойства;

y_{min} – минимальное значение выбранного свойства.

На основании полученных значений Y находились частные функции желательности d по формуле:

$$d = e^{-\sqrt[n]{(Y^n)}}, \text{ где}$$

Y – частный показатель пригодности;

N – положительно число, но необязательно целое.

Показатель степени n вычисляли, задавая некоторому свойству Y значение d (предпочтительно в интервале $0,6 < d < 0,9$) по формуле:

$$n = \frac{\ln \ln \frac{1}{d}}{\ln Y}$$

Имея несколько откликов, преобразованных в шкалу d , рассчитывали обобщенную функцию желательности как среднее геометрическое частных функций желательности отдельных свойств:

$$D = \sqrt[q]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_q}, \text{ где}$$

q – количество частных функций желательности. Результаты расчета обобщенных функций желательности приведены таблице 29 и на рис 31.

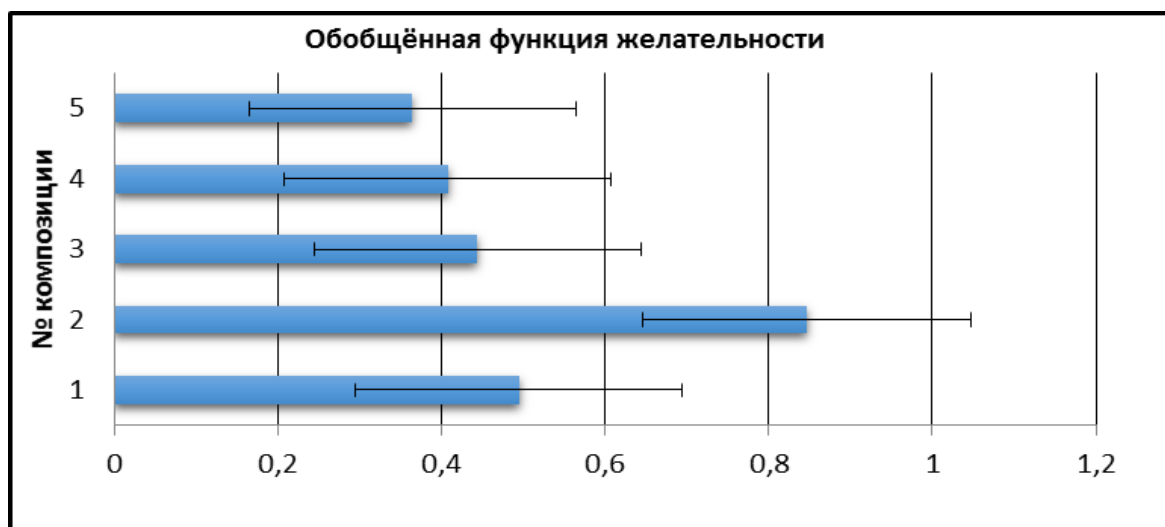


Рисунок 31 – Обобщенные функции желательности спрей-композиций

Таблица 29 – Результаты расчёта обобщенной функции желательности
выбранных спрей-композиций

№п/п	Частные функции желательности по параметрам, d			Обобщенная функция желательности, D
	pH, d ₁	Время образования пленки, d ₂	Относительная вязкость, d ₃	
1	0,49	0,67	0,37	0,495
2	2,99	0,55	0,37	0,847
3	0,41	0,56	0,38	0,444
4	0,49	0,33	0,42	0,408
5	0,73	0,18	0,37	0,365

Из результатов, представленных в таблице 29 и на рис.31, можно сделать вывод, что наибольшее значение D у состава №2.

Таким образом, на основании проведенных исследований выбрана спрей-композиция № 2, имеющая следующий состав: ПЭО – 400 – 2,5, глицерина – 10,0, воды очищенной – до 100,0.

Биофармацевтические исследования спрей - композиции

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 в виде кинетической кривой представлены на рис. 32.

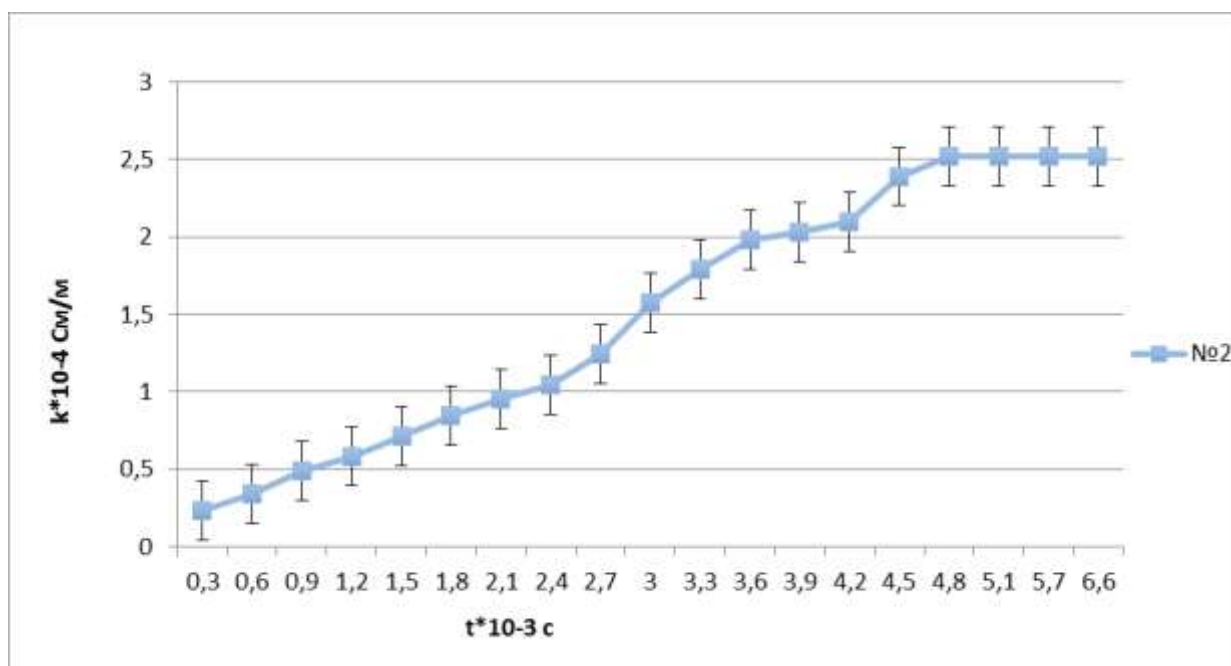


Рисунок 32 – Кинетическая кривая высвобождения ЛС из спрей – композиций

Из результатов, представленных на рис.32 видно, что композиция № 2 обеспечивает оптимальную степень высвобождения ЛС. Установлено, что максимальное высвобождение ЛС из спрей – композиции происходит в течение 80 мин.

Далее определяли константу скорости растворения, которая графически представлена на рис. 33.

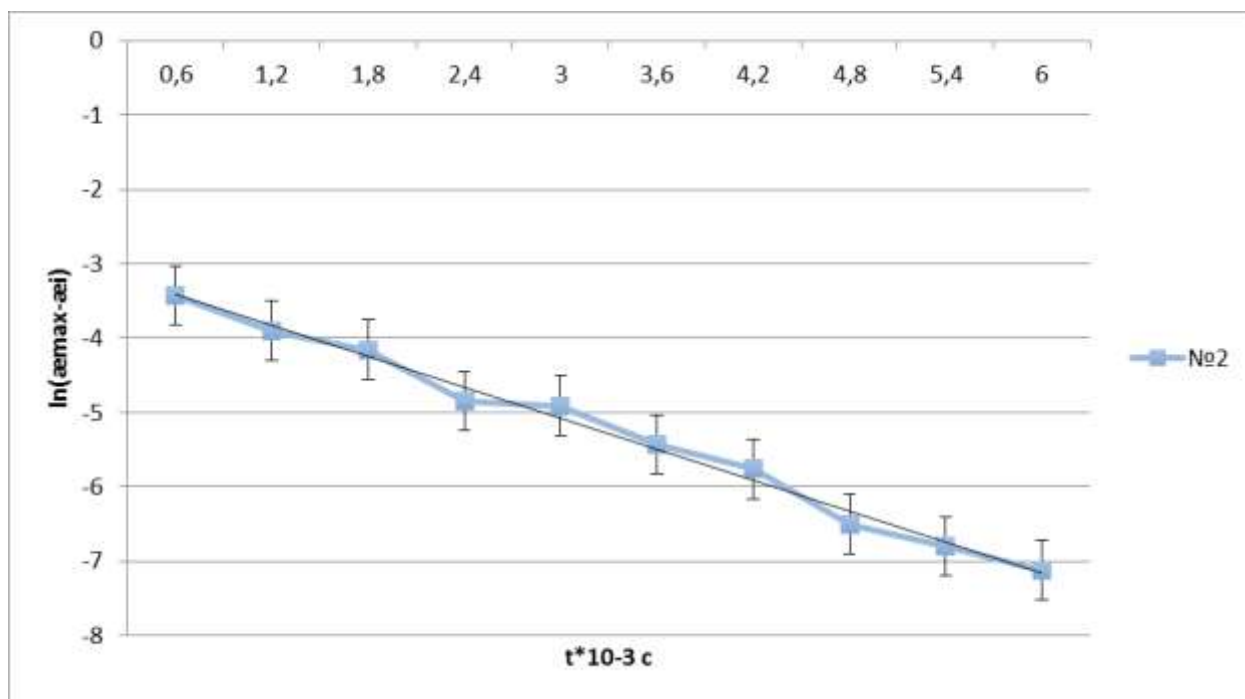


Рисунок 33 – Зависимость $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i)$ от времени (метод диализа)

По полученным экспериментальным данным установлена линейная зависимость $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i) = f(t)$, что указывает на соответствие процесса высвобождения ЛС реакции первого порядка.

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 по уравнению:

$$c(\text{с мембр}) = c_0 \times e^{4,2 \times 10^{-4} t}$$

На основании экспериментальных данных $\alpha = f(t)$, построены зависимости скорости растворения от времени в координатах $\Delta\alpha/\Delta t = f(t_{\text{ср}})$ (дифференциальные кривые растворения). Данные, приведенные на рис. 34, показывают, 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 этих кривых наблюдались случаи взрывного высвобождения ЛС.

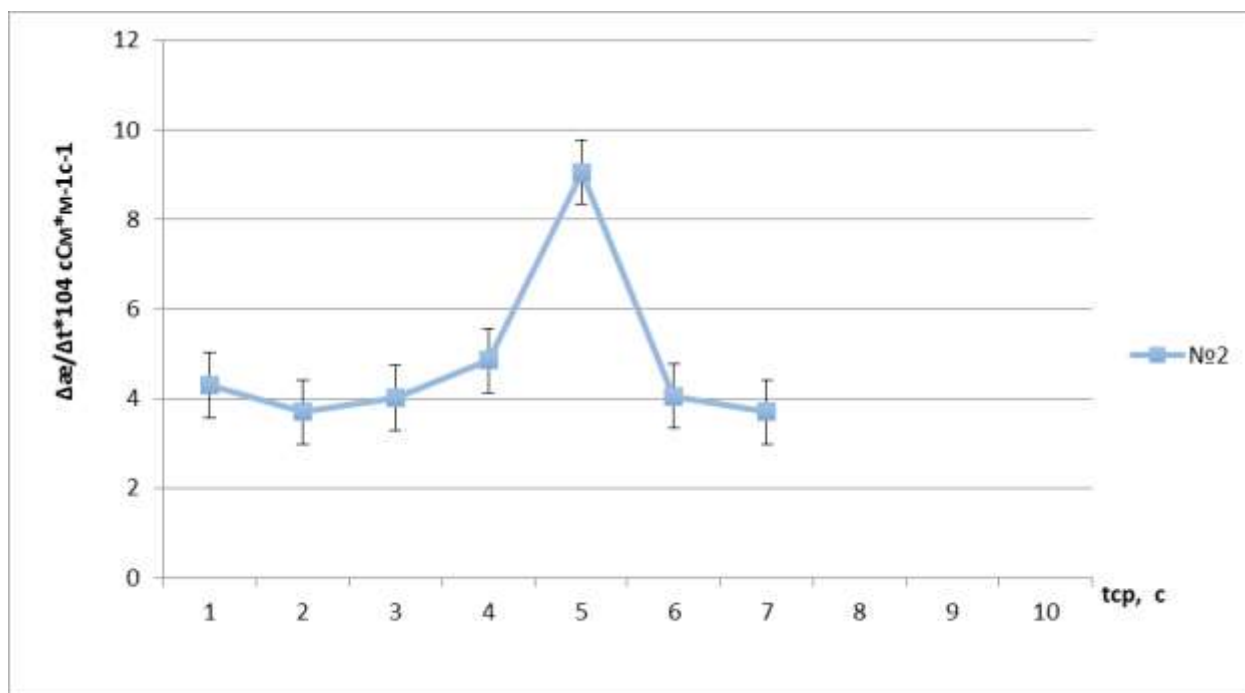


Рисунок 34 – Дифференциальная кривая растворения спрей – композиций

Таким образом, на основании анализа литературных данных, проведенных структурно-механических, биофармацевтических и технологических исследований, а также с учетом основных требований реминерализующей терапии разработан следующий **состав спрея реминерализующего действия:**

Кальция хлорида 0,546 (Ca^{2+} – 0,1 г)

Калия фосфата двузамещенного 0,951 (HPO_4^{2-} 0,4 г)

Натрия фторида 0,014 (F^- 0,006 г)

Метилцеллюлозы – (35) 2,5

Глицерина 3,0

Полиэтиленоксида – (400) 2,5

Воды очищенной до 100,0

В дополнение к пластификатору глицерину в состав спрея введен ПЭО – 400, который выполняет функции антмикробного стабилизатора (поэтому не требуется дополнительного введения консервантов) и пластификатора, снижает высыхаемость спрея и повышает эластичность образуемой на эмали пленки. Свойства ПЭО – 400 описаны в гл. 1.4.

Разработка технологии спрея

Разработана технология производства спрея в промышленных условиях, которая соответствует традиционным подходам и имеет следующие особенности технологических операций. ТП 3. «Изготовление спрей-композиции» - на этой стадии необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации. Есть вероятность нарушения на стадии УМО – 4 «Розлив во флаконы». В таблице 30 представлены критические стадии при изготовлении спрея.

Таблица 30 – Критическиестадии при изготовлении спрея

Стадия	Элементоперации	Наименование
Изготовление спрей-композиции	Перемешивание раствора Гомогенизация	Порядок введения растворов ЛС Скорость перемешивания, об/мин Интервал между введением растворов
Фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции	Розлив раствора во флаконы	Объем спрея во флаконе, мл

Технологическая схема производства спрея включает следующие стадии:

ВР 1. Подготовка воды очищенной.

ВР2. Санитарная подготовка производства. Производство спрея на промышленном предприятии осуществляется в соответствии с правилами GMP и включает стадии вспомогательных работ, в которые входят подготовка воздуха, помещений, оборудования, персонала.

ВР3. Подготовка сырья включают в себя отвешивание активных компонентов, гелеобразователя и пластификаторов. На товарные весы ставят тарированную емкость, в которую из тары поставщика загружают рецептурное количество пленкообразователя МЦ. Рецептурные количества концентрированных растворов ЛС при помощи мерной тары дозируют в промежуточные емкости. Рецептурные количества пластификаторов глицерина и ПЭО – 400 также дозируют в промежуточные емкости с учетом

плотности. Отмеренные и отвешенные порции сырья перевозят тележкой или переносят вручную для загрузки в реактор – смеситель. Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации.

ТП 4. Получение спрея. Растворение гелеобразователя (МЦ) в воде очищенной проводят в реакторе – смесителе (стеклянном, эмалированном или из нержавеющей стали), снабженным рубашкой, змеевиком и якорной мешалкой (до 100 об/мин). В реактор – смеситель из промежуточной емкости вносят отмеренное количество воды очищенной. Содержимое реактора нагревают до температуры 40 – 50° С и включают мешалку. Затем в реактор-смеситель по частям вносят из промежуточной емкости отвешенное количество МЦ, перемешивают содержимое до образования системы с однородной консистенцией. Затем в реактор-смеситель из промежуточных емкостей медленно со скоростью 2 – 3 мл/мин, при постоянном перемешивании с интервалом 10 минут последовательно вносят отмеренные количества раствора калия фосфата двузамещенного раствора 25 %, кальция хлорида раствора 55 % и натрия фторида раствора 2 %. Перемешивают до однородности. К полученному раствору добавляют из промежуточной емкости при перемешивании отмеренное количество глицерина и ПЭО – 400 с учетом плотности. Содержимое реактора-смесителя тщательно гомогенизируют посредством якорной мешалки до образования однородной системы. Деаэрацию спрея для устранения излишней завоздушенности массы проводят путем отстаивания в течении 2 часов с периодическим перемешиванием. После завершения процесса химик отдела контроля качества отбирает образец для проведения контроля нормативных параметров (внешнего вида, цвета, запаха, рН, подлинности и количественного определения компонентов). При положительных результатах анализа содержимое реактора поступает на стадию УМО 5. В

случае установления неоднородности содержимого реактора его подвергают дополнительной гомогенизации.

УМО 5. Фасовка, упаковка. После получения заключения отдела контроля качества о соответствии нормативных параметров спрей машиной для наполнения и укупоривания флаконов PYG (производительность 30 флаконов / мин) дозируют во флаконы стерильные объемом 50 мл. Погрешность наполнения при объеме от 10,0 мл до 50,0 мл $\leq \pm 2 \%$. В процессе работы периодически проводят контроль объема флаконов. При несоответствии фактического объема требованиям НД проводят регулировку дозирующего устройства. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные флаконы и дозирующие устройства собирают в бины (сборники) из нержавеющей стали вместимостью 50 л и затем утилизируют. Наносят штамп с номером партии и датой производства.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению подается на картонажную машину ZH 100 (производительность 30 – 100 коробок / мин). Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90. Маркировку проводят в соответствии с МУ 9467-015-05749470-98 машиной для вертикальной наклейки этикеток SMT – А (производительность 25 м/мин, погрешность нанесения ± 1 мм). На этикетке, флаконе и коробке указывают предприятие – изготовитель, товарный знак и адрес, название препарата на русском языке, состав, объем препарата в мл, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, дату изготовления, срок годности, «Применять согласно инструкции». На пачке указывается штрих-код. На этикетке групповой тары указывают дополнительно количество пачек. Маркировка тары должна соответствовать ГОСТ 14192-96, МУ 9467-015-05749470-98, ГОСТ 17768-90.

Наработку опытных образцов проводили на производственной базе предприятия ОАО «Медисорб». Разработан опытно – промышленный

регламент на производство спрея, утверждённый ОАО «Медисорб» (приложение 3).

Технология производства спрея включает стадии и операции, представленные на рисунке 35.

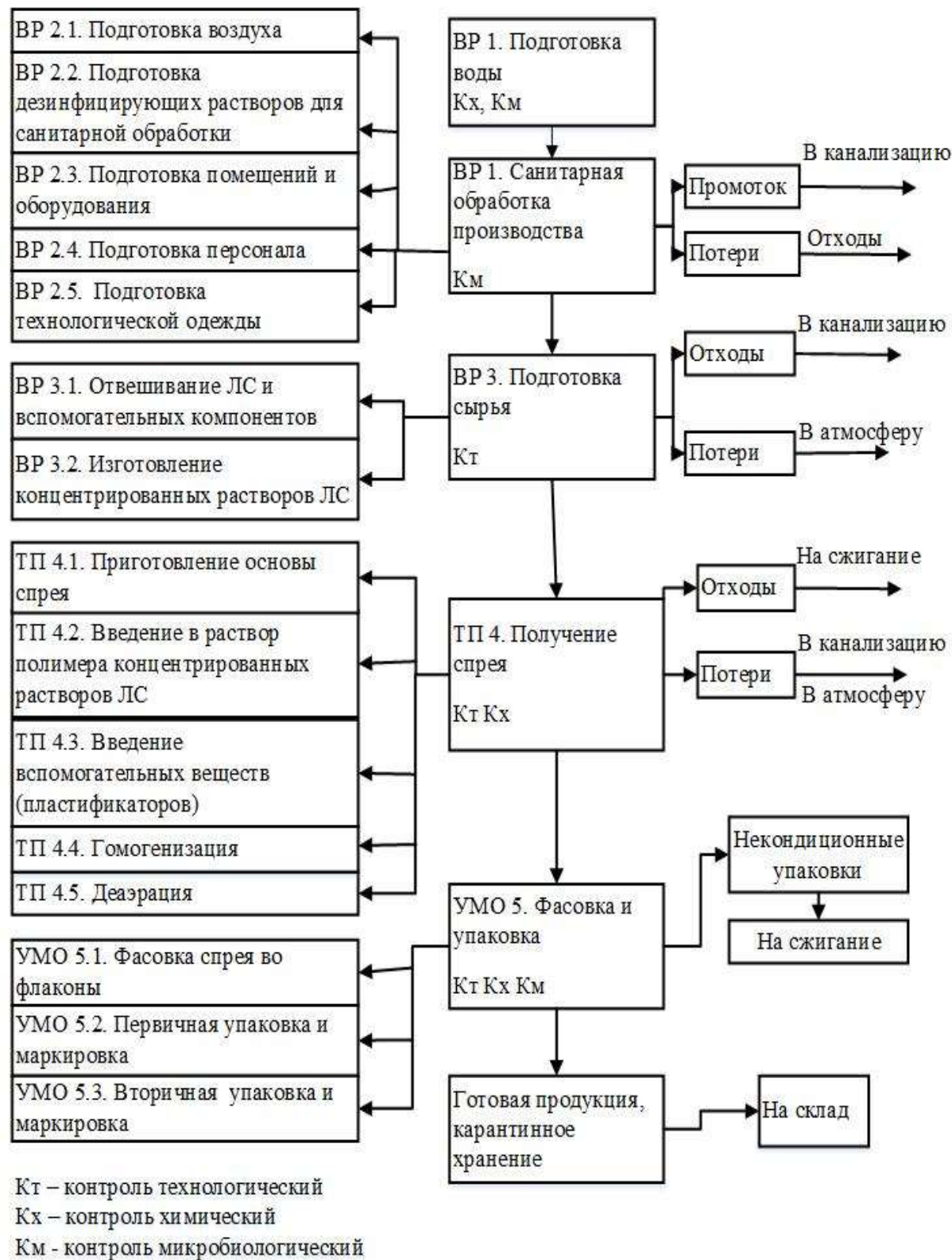


Рисунок 35 – Технологическая схема производства спрея

3.4.2. Стандартизация и изучение стабильности спрея в процессе хранения

Стандартизацию спрея проводили по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» действующих компонентов, «Микробиологическая чистота» и pH, а также проводили валидационную оценку методик, предназначенных для контроля качества ЛП по параметрам, которые могут быть использованы для включения в регистрационные, производственные документы на ЛП и прочую нормативно – техническую документацию.

Валидация методик испытания на подлинность и количественного определения активных компонентов в спрее

Валидация методик испытания проводилась в соответствии с характеристиками ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Исследовали валидационные характеристики методик испытания на подлинность путем определения их специфичности на модельных смесях известного состава (полный состав спрея, плацебо и смеси с чередующимися активными компонентами). На основании проведенного исследования выбраны методики подтверждения подлинности ЛС, представленные в разделе 2.2.1., которые характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на модельных смесях свободных от определяемого компонента и плацебо, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент.

Далее проводили валидацию методик количественного определения кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в спрее согласно методикам, описанным в разделе 2.2.1.

**Результаты изучения валидационных характеристик методик
количественного определения кальция хлорида
в спрее реминерализующего действия**

Для определения кальция хлорида использовался комплексонометрический метод, способ обратного титрования.

Результаты изучения валидационных характеристик методик количественного определения кальция хлорида в спрее реминерализующего действия представлены в таблице 31.

Таблица 31 -Результаты количественного определения кальция хлорида в спрее реминерализующего действия комплексонометрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,524	0,526	0,004	0,005	2,11	0,95
2	0,528				2,11	
3	0,526				2,11	
4	0,531				2,09	
5	0,521				2,13	

Как видно из результатов, представленных в таблице 32, относительная ошибка среднего результата 0,95 %, доверительный интервал $0,526 \pm 0,005$, стандартное отклонение результата отдельного определения 0,004 г. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают *линейную* зависимость расхода титранта (y) от количества кальция хлорида (x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = - 0,0243x + 9,9732$$

Коэффициент корреляции $R = 0,9992$, что свидетельствует о линейной связи между переменными x и y :

– 0,0243 – угловой коэффициент (ε);

– 9,9732 – свободный член (a) – данное значение объясняется обратной зависимостью объема титранта от количества кальция хлорида, т.к. использовался способ обратного титрования.

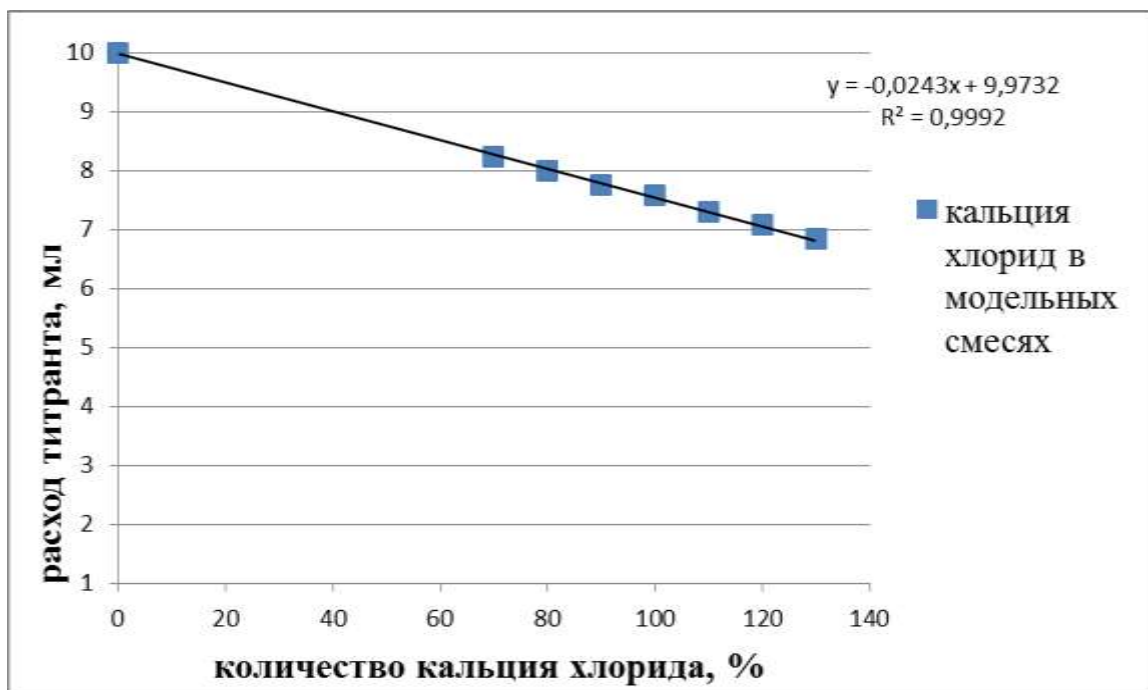


Рисунок 36 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества кальция хлорида в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* применения валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания кальция хлорида в спрее реминерализующего действия от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 32.

**Таблица 32 – Оценка правильности методики
комплексометрического определения кальция хлорида в спрее
реминерализующего действия**

Количество CaCl_2 в модельной смеси, %	Количество CaCl_2 в модельной смеси, г	Количество CaCl_2 , найденное по результатам анализа, г	Количество CaCl_2 , найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
70	0,382	0,385	101
80	0,437	0,44	101
90	0,491	0,49	100
100	0,546	0,53	97
110	0,601	0,58	97
120	0,655	0,64	98
130	0,709	0,69	98

Полученные данные находятся в интервале от 97 % до 101 %, средний результат количественного определения кальция хлорида в модельных смесях составляет 99 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество кальция хлорида в спрее реминерализующего действия в присутствии сопутствующих компонентов.

**Результаты изучения валидационных характеристик методики
количественного определения калия фосфата двузамещенного в спрее
реминерализующего действия**

Определение калия фосфата двузамещенного проводили ацидиметрическим методом, способ прямого титрования.

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения калия фосфата двузамещенного в спрее реминерализующего действия представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Результаты определения калия фосфата двузамещенного в спрее реминерализующего действия ацидиметрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,951	0,936	0,014	0,017	4,09	1,86
2	0,942				4,13	
3	0,945				4,12	
4	0,918				4,24	
5	0,923				4,22	

Как видно из результатов, представленных в таблице 34, относительная ошибка среднего результата 1,86 %, доверительный интервал $0,936 \pm 0,017$, стандартное отклонение результата отдельного определения 0,014 г. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают *линейную зависимость* расхода титранта (y) от количества калия фосфата двузамещенного (x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = 0,0112x - 0,2843$$

Коэффициент корреляции $R = 0,9994$, что свидетельствует о линейной связи между переменными x и y :

- 0,0112 – угловой коэффициент (b);
- 0,2843 – свободный член (a).

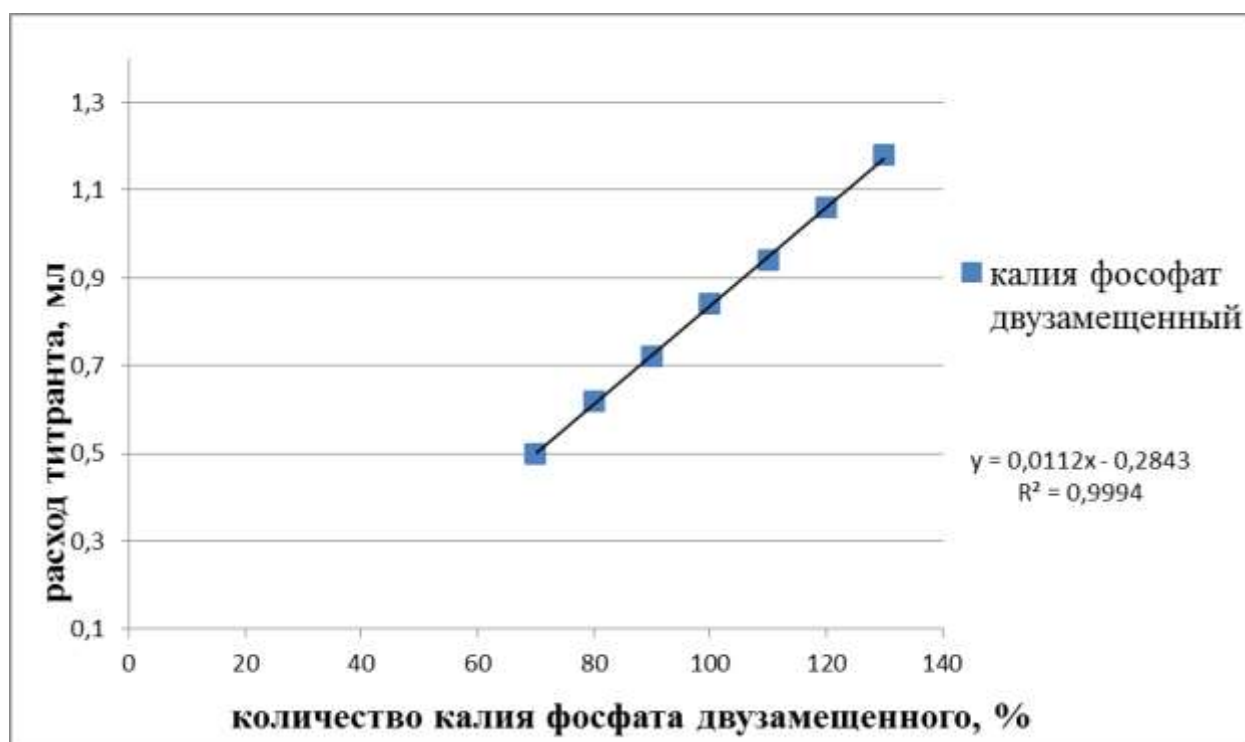


Рисунок 37 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества калия фосфата двузамещенного в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам ацидиметрического определения

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* применения валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания калия фосфата двузамещенного в спрее реминерализующего действия от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Оценка правильности методики
ацидиметрического определения калия фосфата двузамещенного в спрее
реминерализующего действия

Количество K_2HPO_4 в модельной смеси, %	Количество K_2HPO_4 в модельной смеси, г	Количество K_2HPO_4 , найденное по результатам анализа, г	Количество K_2HPO_4 , найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
70	0,666	0,62	93
80	0,761	0,71	93
90	0,856	0,75	88
100	0,951	0,89	94
110	1,05	1,02	97
120	1,141	1,27	111
130	1,24	1,38	111

Полученные данные находятся в интервале от 93 % до 111 %, средний результат количественного определения калия фосфата двузамещенного в модельных смесях составляет 97 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество калия фосфата двузамещенного в спрее реминерализующего действия в присутствии сопутствующих компонентов.

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения натрия фторида в спрее реминерализующего действия

Для определения количественного содержания натрия фторида использовали фотоэлектроколориметрический метод, с применением реакции разрушения цирконилалizarинового комплекса фторид ионами. Расчет проводили по рабочему стандартному образцу натрия фторида.

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения натрия фторида в спрее реминерализующего действия представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Результаты определения содержания натрия фторида в спрее реминерализующего действия фотоэлектроколориметрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,0137	0,0139	0,00016	0,0002	3,16	1,44
2	0,0141				3,12	
3	0,0139				3,16	
4	0,0140				3,14	
5	0,0138				3,19	

Как видно из результатов, представленных в таблице 36, относительная ошибка среднего результата 1,44 %, доверительный интервал $0,0139 \pm 0,0002$, стандартное отклонение результата отдельного определения 0,00016 г. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают линейную зависимость оптической плотности (y) от количества натрия фторида (x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = - 0,0036x + 0,8319$$

Коэффициент корреляции $R = 0,9991$, что соответствует требованиям линейности:

- 0,0036 – угловой коэффициент (b);
- 0,8319 – свободный член (a).

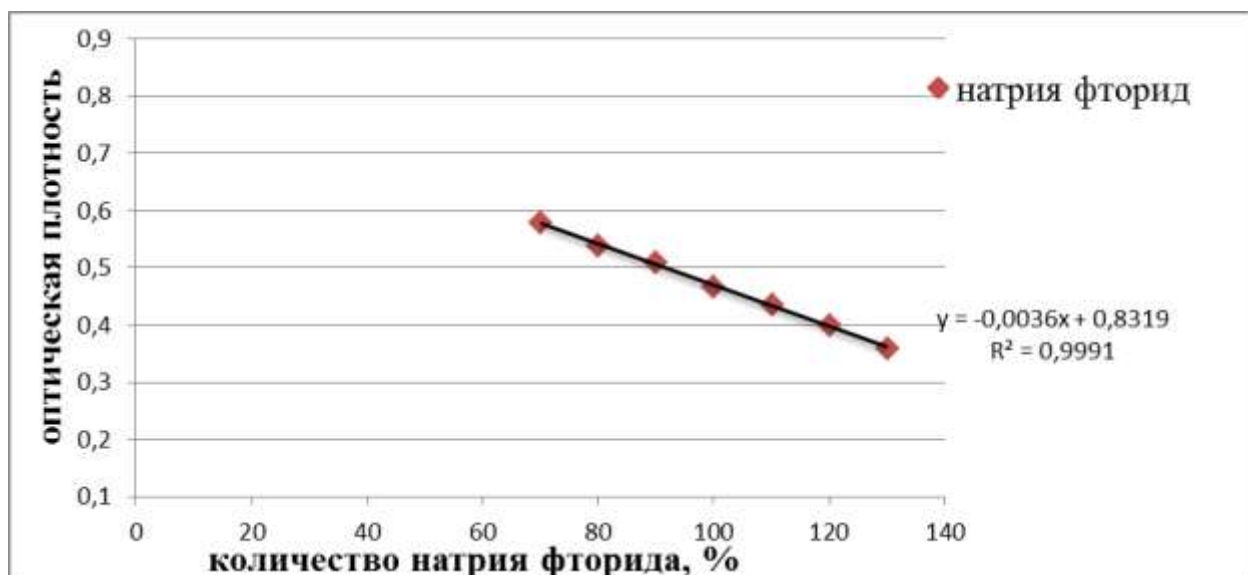


Рисунок 38 – Зависимость оптической плотности от количества натрия фторида в модельных смесях при фотоэлектроколориметрическом определении (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* применения валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания натрия фторида в спрее реминерализующего действия от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Оценка правильности методики определения натрия фторида в спрее реминерализующего действия фотоэлектроколориметрическим методом

Количество NaF в модельной смеси, %	Количество NaF в модельной смеси, г	Количество NaF, найденное по результатам анализа, г	Количество NaF, найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
80	0,0112	0,0110	98
90	0,0126	0,0125	99

100	0,014	0,0144	102
110	0,0154	0,0151	98
120	0,0168	0,0164	98

Полученные данные находятся в интервале от 98 % до 102 %, средний результат количественного определения натрия фторида в модельных смесях составляет 99 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество натрия фторида в спрее в присутствии сопутствующих компонентов.

Валидированные методики в дальнейшем использованы в рамках стандартизации спрея для определения показателей «Подлинность» и «Количественное определение».

Испытание на подлинность и количественное определение активных компонентов в спрее

Подлинность

Методики испытания на подлинность кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида в спрее описаны в разделе 2.2.1.

Подлинность компонентов в спрее проводили характерными реакциями на катионы и анионы: на катион кальция использовали реакцию с аммония оксалата раствором 4 %; на хлорид ион реакцию с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разведенной 16 %; на катион калия применяли реакцию с винной кислоты раствором 20 %, на фосфат ион проводили реакцию осаждения с серебра нитрата раствором 2 % в нейтральной среде; на катион натрия использовали реакцию с раствором калия пирометантата и на фторид ион реакцию с цирконил-ализариновым комплексом.

Количественное определение

Количественное определение проводили по методикам, описанным в разделе 2.2.1. Количественное определение кальция хлорида проводили обратным комплексонометрическим методом. Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в спрее использовали ацидиметрический метод. Содержание натрия фторида в спрее определяли фотоэлектроколориметрическим методом, в качестве цветной реакции использовали реакцию с цирконил-ализариновым комплексом, расчет вели по рабочему стандартному раствору.

Содержание кальция хлорида в спрее реминерализующего действия определяли трилонометрическим методом (раздел 2.2.1.). Результаты исследования приведены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты определения кальция хлорида в спрее трилонометрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,550	0,546	0,0035	0,00435	1,661	0,80
2	0,548				1,657	
3	0,541				1,650	
4	0,544				1,645	
5	0,546				1,637	

Относительная погрешность среднего результата определения содержания кальция хлорида в спрее трилонометрическим методом составляет 0,80 %.

Результаты определения калия фосфата двузамещенного в спрее ацидиметрическим методом

Содержание калия фосфата двузамещенного в спрее реминерализующего действия определяли ацидиметрическим методом (раздел 2.2.1.). Результаты исследования приведены в таблице 38.

Таблица 38 – Результаты определения калия фосфата двузамещенного в спрее ацидиметрическим методом

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
K_2HPO_4	1	0,981	0,967	0,0101	0,0126	2,86	1,30
	2	0,967				2,90	
	3	0,953				2,95	
	4	0,971				2,89	
	5	0,965				2,91	

Относительная погрешность среднего результата определения содержания калия фосфата двузамещенного в спрее ацидиметрическим методом составляет 1,30 %.

***Результаты определения натрия фторида
фотоэлектроколориметрическим методом***

Содержание натрия фторида определяли фотоэлектроколориметрическим методом (раздел 2.2.1.). Результаты количественного определения натрия фторида представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Результаты определения натрия фторида в спрее фотоэлектроколориметрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,0141	0,0141	0,00016	0,0002	3,15	1,42
2	0,0142				3,13	
3	0,0139				3,20	
4	0,0143				3,11	
5	0,0140				3,18	

Относительная погрешность среднего результата определения содержания натрия фторида в спрее фотоэлектроколориметрическим методом составляет 1,42 %.

Апробированные и модифицированные методики определения компонентов пленкообразующего спрея реминерализующего действия могут

быть рекомендованы для включения в нормативную документацию, регламентирующую изготовление и контроль качества разработанной ЛФ.

Исследование физико-химических параметров спрея

По внешнему виду спрей представляет собой опалесцирующий однородный вязко-пластичный раствор. Однородность определялась визуально и свидетельствует об отсутствии расслоения.

Определение pH спрея проводили по методике, описанной в разделе 2.2.2. pH стоматологического спрея должно находиться в пределах 6,5-7,5. pH спрея составило $6,75-6,90 \pm 0,05$.

Определение вязкости проводили по методике, описанной в разделе 2.2.2. Значение вязкости составило $0,6998-0,7032 \pm 0,02$.

Исследование физических параметров

Определение процента выхода содержимого упаковки проводили по методике ГФ XIII ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» описанной в разделе 2.2.3. [164]. Процент выхода содержимого упаковки составил не менее 90 %.

Объем содержимого упаковки устанавливали по ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки» по методике приведенной в разделе 2.2.3. Среднее значение массы содержимого упаковки составило не менее 95 % от указанного объема.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества спрея по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов, pH. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности спрея при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

Исследование микробиологической чистоты спрея

Согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота» препараты для местного, наружного применения относятся к категории 2 и должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1,0 г препарата, приотсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [52, 53].

Результаты исследования микробиологической чистоты спрея представлены в таблице 40. Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что спрей соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0001.15 по показателям общего микробного числа и не содержит бактерий группы кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки и может использоваться как местный препарат.

Таблица 40 – Результаты исследования микробиологической чистоты спрея

№ серии	Количество колоний в 1,0 г образца		Наличие/отсутствие в 1,0 г образца		
	аэробных бактерий	грибов (дрожжи и плесни)	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
2	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
3	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
4	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
5	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Результаты оценки качества спрея на пяти сериях по внешнему виду, качественному и количественному анализу, рН и микробиологической чистоте представлены в таблице 41. Полученные данные свидетельствуют о соответствии спрея нормируемым требованиям.

Таблица 41 – Результаты стандартизации спрея реминерализующего действия

№ серии	Описание	Подлинность						Количественное определение			рН мето д поте нци омет рии	Вязкос ть на капилл ярном вискоз иметре оствал ьда по методи ке ГФ ХIII изд.	МЧ
		Ca^{+2} с аммония оксалата растворо м 4 %	Cl^{-} с серебра нитрата растворо м 2 % в присутств ии азотной кислоты разв. 16 %	K^{+} с винной кислоты растворо м 20 %	HPO_4^{-2} с серебра нитрата растворо м 2 % при рН=7,0	Na^{+} с калия пироант имоната растворо м	F^{-} с циркони л- ализари новым комплек сом	$CaCl_2$ комп лексоно метриче ский метод	K_2HPO_4 ациди метри чески й метод	NaF фото элект роко лори метрич еский метод			
Нормируемые требования													
	опалесциру ющий однородный вязко- пластичный раствор	белый осадок, НР в укусно й к-те, разв. 30 % и аммиака р-ре 10 %, Р в разв. мин. к- тах	белый творожис тый осадок, НР в азотной к- те разв. 16 % и Р в аммиака р-ре 10 %	белый кристал лически й осадок Р в разв. мин. к- тах и р- рах гидрокс идов щелочн ых металло в	желтый осадок, Р в азотной к-те разв. 16 % и аммиака р-ре 10 %	кристал лы в виде призм	изменен ие окраски раствора от красно- фиолето вой до желтой	0,526	0,933	1,39* 10 ⁻²	6,5- 7,5	0,67- 0,71	не более 10 ² КОЕ в 1,0 г

1	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	0,5260 ± 0,0071	0,933 ± 0,018	0,0139± 0,0003	6,75 ± 0,05	0,7030 ±0,020	<100
2	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	0,5410 ± 0,0066	0,761 ± 0,015	0,0126± 0,0002	6,86 ± 0,05	0,7000 ±0,020	<100
3	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	0,5460 ± 0,0073	0,856 ± 0,016	0,014± 0,0003	6,90 ± 0,05	0,7012 ±0,020	<100
4	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	0,5600 ± 0,0088	0,951 ± 0,018	0,0154± 0,0003	6,80 ± 0,05	0,7032 ±0,020	<100
5	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	COOTB.	0,5650 ± 0,0088	1,05± 0,02	0,0168± 0,0003	6,80 ± 0,05	0,7030 ±0,020	<100

Таблица 42 – Спецификации спрея реминерализующего действия

№	Показатели	Методы определения	Нормы
1	Описание	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0001.15 Лекар- ственные формы визуальный	опалесцирующий однородный вязко-пластичный раствор
2	Подлинность	ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с аммония оксалата раствором 4 % (кальций)	белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте, разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разведенной 16 % (хлориды)	белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с винной кислоты раствором 20 % (калий)	белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с серебра нитрата раствором 2 % при pH=7,0 (фосфаты)	желтый осадок, растворимый в азотной кислоте, разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с калия пироантимоната раствором (натрий)	кристаллы в виде призм
		с цирконил-ализариновым комплексом (фториды).	изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой
3	Количественное определение	ГФ XIII ОФС.1.2.3.0015.15 кальция хлорид, метод обратной комплексонометрии	[0,508 - 0,584] г.
		калия фосфат двузамещенный, метод ацидиметрии	[0,894 - 1,008] г.

		натрия фторид, метод фотоэлектроколориметрии	[0,011 - 0,017] г.
4	Микробиологическая чистота	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота»	не более 10^2 КОЕ в 1,0, при отсутствии <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .
5	рН водного извлечения	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»	[6,5-7,5]
6	Определение процента выхода содержимого упаковки	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»	не менее 90 %
7	Относительная вязкость	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0015.15 Вязкость	0,67-0,71
8	Объем содержимого упаковки	ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»	В соответствии с требованиями ОСТ 64-492-85
9	Упаковка	По 50 мл во флаконы полимерные с насадкой распылителем, разрешенные к применению МЗ РФ. На каждый флакон наклеивают этикетку. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89. Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.	
10	Маркировка	В соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"	
11	Хранение	От 8 до 15°C, при относительной влажности не более 60±5%	
12	Срок годности	2 года	

Установленные показатели и нормы качества положены в основу разработанного проекта ФС на спрей (приложение 3).

Сравнительная оценка значений показателей качества спрея представлена в таблице 43. Она 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.

Таблица 43 – Результаты изучения стабильности спрея

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Подлинность	Количественное определение			рН	Вязкость	МЧ
				$CaCl_2$	K_2HPO_4	NaF			
1	0	оплесцирующий однородный вязко-пластичный раствор	положительна	0,526± 0,007	0,9330± 0,0179	0,0139± 0,0003	6,75± 0,05	0,7030± 0,0200	Соотв.
	6		положительна	0,525± 0,007	0,9350± 0,0179	0,0138± 0,0003	6,70± 0,05	0,7030± 0,0200	Соотв.
	12		положительна	0,525± 0,007	0,9340± 0,0179	0,0138± 0,0003	6,68± 0,05	0,7031± 0,0200	Соотв.
	18		положительна	0,524± 0,007	0,9330± 0,0179	0,0137± 0,0003	6,68± 0,05	0,7031± 0,0200	Соотв.
	24		положительна	0,524± 0,007	0,9320± 0,0179	0,0136± 0,0003	6,65± 0,05	0,7032± 0,0200	Соотв.
	27		положительна	0,510± 0,007	0,8990± 0,0179	0,0110± 0,0003	6,60± 0,05	0,7033± 0,0200	Соотв.
2	0	оплесцирующий однородный вязко-пластичный раствор	положительна	0,5210± 0,0066	0,7610± 0,0146	0,0126± 0,0002	6,86± 0,05	0,7000± 0,0200	Соотв.
	6		положительна	0,5190± 0,0066	0,7610± 0,0146	0,0126± 0,0002	6,86± 0,05	0,7000± 0,0200	Соотв.
	12		положительна	0,5140± 0,0066	0,7610± 0,0146	0,0156± 0,0002	6,85± 0,05	0,7001± 0,0200	Соотв.
	18		положительна	0,5120± 0,0066	0,7600± 0,0146	0,0155± 0,0002	6,84± 0,05	0,7001± 0,0200	Соотв.
	24		положительна	0,5100± 0,0066	0,7590± 0,0146	0,0154± 0,0002	6,83± 0,05	0,7002± 0,0200	Соотв.
	27		положительна	0,5080± 0,0066	0,8950± 0,0146	0,0112± 0,0002	6,80± 0,05	0,7004± 0,0200	Соотв.
3	0	оплесцирующий однородный вязко-пластичный раствор	положительна	0,538± 0,007	0,9300± 0,0178	0,0130± 0,0002	6,70± 0,05	0,7012± 0,0200	Соотв.
	6		положительна	0,538± 0,007	0,9300± 0,0178	0,0129± 0,0002	6,70± 0,05	0,7012± 0,0200	Соотв.
	12		положительна	0,536± 0,007	0,9280± 0,0178	0,0128± 0,0002	6,65± 0,05	0,7015± 0,0200	Соотв.

	18		положительна	0,536± 0,007	0,927± 0,0178	0,0128± 0,0002	6,65± 0,05	0,7015± 0,02	Соотв.
	24		положительна	0,534± 0,007	0,926± 0,0178	0,0127± 0,0002	6,60± 0,05	0,7017± 0,02	Соотв.
	27		положительна	0,520± 0,007	0,894± 0,0178	0,0114± 0,0002	6,60± 0,05	0,7017± 0,02	Соотв.
4	0	оплесцирующий	положительна	0,560± 0,008	0,951± 0,0182	0,0154± 0,0003	6,80± 0,05	0,7032± 0,02	Соотв.
	6	однородный	положительна	0,560± 0,008	0,951± 0,0182	0,0154± 0,0003	6,80± 0,05	0,7032± 0,02	Соотв.
	12	вязко-пластичный раствор	положительна	0,560± 0,008	0,951± 0,0182	0,0154± 0,0003	6,80± 0,05	0,7032± 0,02	Соотв.
	18		положительна	0,559± 0,008	0,950± 0,0182	0,0152± 0,0003	6,79± 0,05	0,7033± 0,02	Соотв.
	24		положительна	0,556± 0,008	0,948± 0,0182	0,0151± 0,0003	6,78± 0,05	0,7033± 0,02	Соотв.
	27		положительна	0,522± 0,008	0,895± 0,0182	0,0110± 0,0003	6,70± 0,05	0,7034± 0,02	Соотв.
5	0	оплесцирующий	положительна	0,565± 0,0088	1,05± 0,02	0,0168±0,0003	6,80± 0,05	0,7030± 0,02	Соотв.
	6	однородный	положительна	0,565± 0,0088	1,05± 0,02	0,0168±0,0003	6,80± 0,05	0,7030± 0,02	Соотв.
	12	вязко-пластичный раствор	положительна	0,565± 0,0088	1,05± 0,02	0,0168±0,0003	6,80± 0,05	0,7030± 0,02	Соотв.
	18		положительна	0,563± 0,0088	1,03± 0,02	0,0166±0,0003	6,78± 0,05	0,7031± 0,02	Соотв.
	24		положительна	0,562± 0,0088	1,01± 0,02	0,0164±0,0003	6,76± 0,05	0,7032± 0,02	Соотв.
	27		положительна	0,510± 0,0088	0,899± 0,0182	0,0111±0,0003	6,70± 0,05	0,7033± 0,02	Соотв.

3.5. Разработка ополаскивателя для реминерализации эмали

3.5.1. Обоснование состава и разработка технологии ополаскивателя

Ополаскиватели полости рта являются дополнительными средствами гигиены полости рта. Также к дополнительным средствам гигиены для удаления плотных и минерализованных зубных отложений относятся зубные пасты с высокой абразивностью. Однако регулярное применение таких паст может привести к преждевременному истиранию эмали. 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. Ионы цинка ингибируют образование фосфата кальция, снижая его преципитацию в матрицу зубного налета, подавляют кислотную активность бактерий.

С этой целью в состав ополаскивателя введен **ацизол** (цинка диацетат). Субстанция впервые синтезирована в Иркутском институте органической химии Сибирского отделения академии наук в 1988 году. Исследования, проведенные в Московском государственном медико-стоматологическом университете, показали, что ацизол укрепляет десны, уменьшает их болезненность, нормализует микроциркуляцию, ускоряет репаративные процессы в слизистой оболочке полости рта. Под действием ацизола происходит снижение воспалительных явлений и улучшение тканей пародонта за небольшой период времени, снижается кровоточивость, обусловленная ингибирующим действием цинка, в отношении зубного налета как одного из ключевых факторов возникновения воспалительных заболеваний тканей пародонта. При введении больших доз ацизола не нарушается деятельность основных адаптационных систем организма и активность ферментов. Ацизол не влияет на репродуктивную функцию, не обладает

сенсibiliзирующим и мутагенным действием, безопасен при контакте с кожей и слизистыми оболочками [10, 19, 74, 169, 170].

Для стимуляции реминерализации (катализирование включения минеральных компонентов в эмаль и ускорение кристаллизации гидроксиапатита) в состав введен натрия фторид значение которого в составе ЛП для профилактики и лечения кариеса описано в гл.1.1.

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^- – 0,09 г/иона)

Ацизол 0,1

Глицерин 10,0

Вода очищенная до 100,0

Дополнительно в состав ополаскивателя введены лимонная кислота в концентрации 0,01 %, являющаяся естественным консервантом, хелатирующим агентом [245], ксилит в концентрации 0,2 % – для коррекции вкуса (значение ксилита в составе ЛП для реминерализации эмали описано в гл.1.4.) и ароматизатор «Апельсин» в концентрации 0,5 %.

Разработка технологии ополаскивателя

Разработана технология производства ополаскивателя в условиях фармацевтического предприятия.

Технологическая схема производства ополаскивателя включает следующие стадии:

ВР 1. Подготовка воды очищенной.

ВР2. Санитарная подготовка производства. Производство ополаскивателя на промышленном предприятии осуществляется в

соответствии с правилами GMP и включает стадии вспомогательных работ, в которые входят подготовка воздуха, помещений, оборудования, персонала.

ВР 3. Подготовка сырья включает в себя отвешивание активных компонентов и ВВ. На товарные весы ставят тарированную емкость, в которую из тары поставщика загружают рецептурные количества ЛС и ВВ. Рецептурное количество пластификатора глицерина дозируют в промежуточную емкость с учетом плотности. Отмеренные и отвешенные порции сырья перевозят тележкой или переносят вручную для загрузки в реактор – смеситель. Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации

ТП 3. Изготовление ополаскивателя: растворение ЛС и ВВ в воде очищенной проводят в реакторе-смесителе (стеклянном, эмалированном или из нержавеющей стали), снабженным якорной мешалкой (до 100 об/мин). В реактор-смеситель из промежуточной емкости вносят отмеренное количество воды очищенной. Затем в реактор-смеситель по частям вносят из промежуточной емкости рецептурные количества натрия фторида, ацизола, ксилита, лимонной кислоты, глицерина с учетом плотности и последним капельно вводят ароматизатор. Полученный раствор тщательно перемешивают. После завершения процесса химик отдела контроля качества отбирает образец для проведения контроля нормативных параметров (внешнего вида, цвета, запаха, pH, подлинности и количественного определения компонентов). При положительных результатах анализа содержимое реактора поступает на стадию УМО 5.

УМО 5. Фасовка, упаковка. После получения заключения отдела контроля качества о соответствии нормативных параметров ополаскиватель дозирующим полуавтоматом фасуют во флаконы стерильные объемом 50 мл. Предельные отклонения не должны превышать при объеме от 20,0 мл до 50,0 мл $\pm 5\%$, от объема, указанного на таре. В процессе работы периодически проводят контроль объема флаконов. При несоответствии фактического

объема требованиям НД проводят регулировку дозирующего устройства. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные флаконы и дозирующие устройства утилизируют. Наносят штамп с номером партии и датой производства.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению подается на картонную машину или упаковывается вручную по РД 00001910-6-92 в картонные коробки по ГОСТ 12301. Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90. Маркировку проводят в соответствии с МУ 9467-015-05749470-98. На этикетке, флаконе и коробке указывают предприятие-изготовитель, товарный знак и адрес, название препарата на русском языке, состав, объем препарата в мл, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, дату изготовления, срок годности, «Применять согласно инструкции». На пачке указывается штрих-код. На этикетке групповой тары указывают дополнительно количество пачек. Маркировка тары должна соответствовать ГОСТ 14192-96, МУ 9467-015-05749470-98, ГОСТ 17768-90.

Технология производства ополаскивателя включает стадии и операции, представленные на рисунке 39.

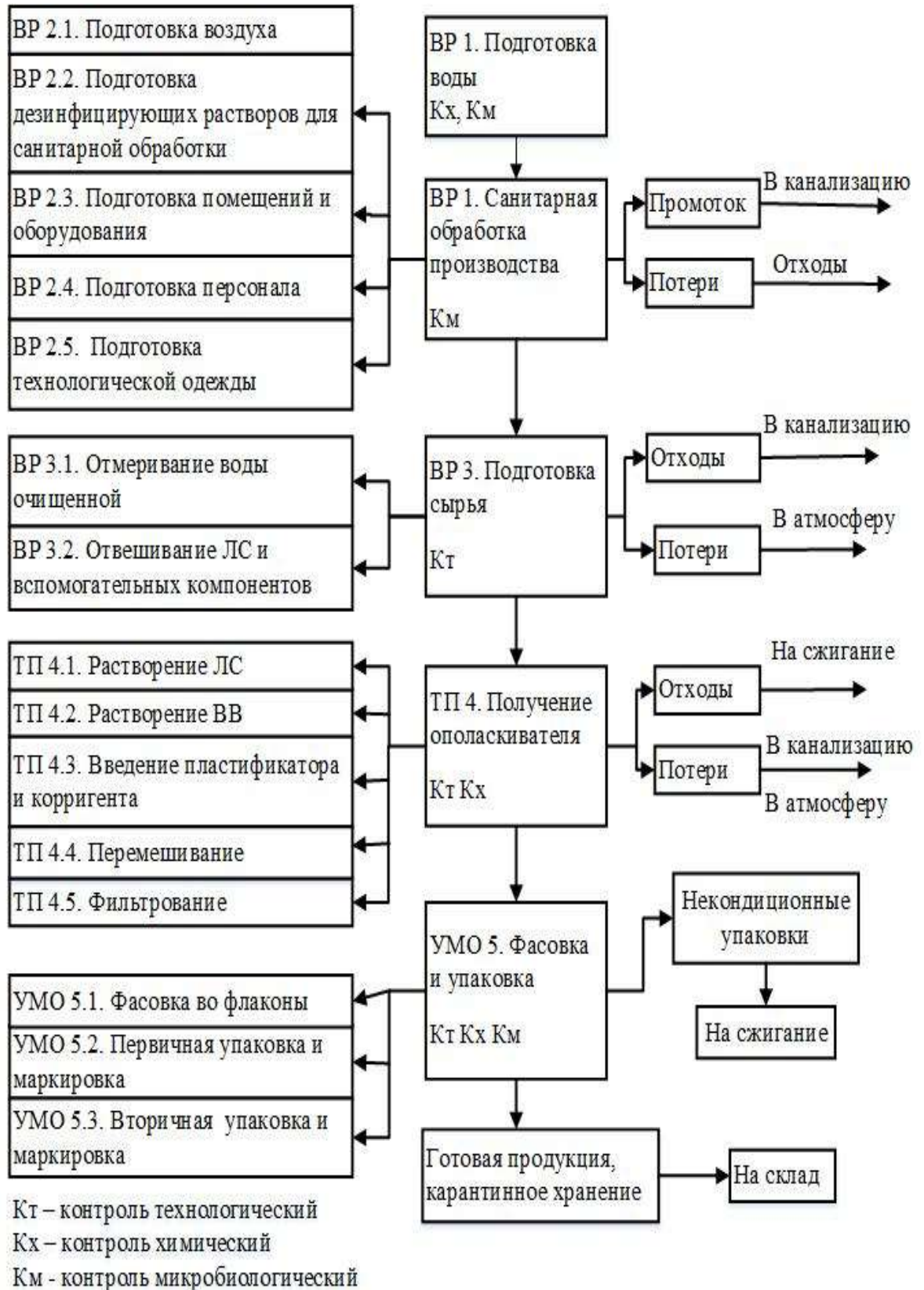


Рисунок 39 – Технологическая схема производства ополаскивателя

Наработку опытных образцов проводили на производственной базе предприятия ООО «Лес». Разработанные ТУ на производство ополаскивателя утверждены ООО «Лес» (приложение 4).

3.5.2. Стандартизация и изучение стабильности ополаскивателя в процессе хранения

Стандартизацию ополаскивателя проводили по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» действующих компонентов, «Микробиологическая чистота» и pH.

Испытание на подлинность и количественное определение активных компонентов в ополаскивателе

Подлинность

Методики определения подлинности приведены в разделе 2.2.1.

Подлинность натрия фторида устанавливали реакциями на соответствующий катион и анион. Определение катиона натрия проводили реакцией с раствором калия пироантимоната. В результате реакции наблюдали под микроскопом кристаллы в виде призм. Определение фторид – иона проводили реакцией с цирконил – ализариновым комплексом. В результате реакции наблюдали изменение окраски раствора от красно–фиолетовой до желтой. *Подлинность ацизола* устанавливали реакцией на катион цинка. Использовали реакцию с натрием сульфида раствором 2 %, наблюдали образование белого осадка сульфида цинка, который не растворяется в уксусной кислоте разведенной 30 % и растворяется в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %.

Количественное определение

Содержание натрия фторида определяли фотоэлектроколориметрическим методом. Результаты количественного определения натрия фторида представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Результаты количественного определения натрия фторида фотоэлектроколориметрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,199	0,200	0,0012	0,0015	1,68	0,75
2	0,200				1,67	
3	0,202				1,65	
4	0,200				1,67	
5	0,199				1,68	

Из результатов, приведенных в таблице 44 видно, что относительная погрешность определения количественного содержания натрия фторида фотоэлектроколориметрическим методом составляет 1,25 %.

Количественное содержание цинка в составе ацизола проводили комплексонометрическим методом. Результаты определения представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Результаты определения ацизола комплексонометрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,101	0,101	0,00087	0,0011	1,68	1,09
2	0,100				1,67	
3	0,101				1,65	
4	0,102				1,67	
5	0,100				1,68	

Из результатов, приведенных в таблице 45 видно, что относительная погрешность определения содержания цинка в составе органического соединения комплексонометрическим методом составляет 1,5 %.

Все методики, апробированы на пяти лабораторных сериях ополаскивателя, получены хорошо воспроизводимые результаты. Разработанные методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию по изготовлению и контролю качества ополаскивателя.

Исследование физико-химических параметров ополаскивателя

По внешнему виду ополаскиватель представляет прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина. Однородность определялась визуально и свидетельствует об отсутствии расслоения.

Определение pH ополаскивателя проводили по методике, описанной в разделе 2.2.2. pH стоматологического ополаскивателя должно находиться в пределах 6,5-7,5. pH составило $6,50 \pm 0,05$.

Исследование физических параметров

Объем содержимого упаковки устанавливали по ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки» по методике, приведенной в разделе 2.2.3. Объем содержимого каждой отдельной упаковки составил не менее 90 % от указанного на этикетке.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества ополаскивателя по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов и pH. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ополаскивателя при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

Исследование микробиологической чистоты ополаскивателя в процессе хранения

Согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота» препараты для местного, наружного применения относятся к категории 2 и должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1,0 г препарата, приотсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [52, 53].

Результаты исследования микробиологической чистоты ополаскивателя представлены в таблице 46. Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что ополаскиватель соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0001.15 по показателям общего микробного числа и не содержит бактерий группы кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки и может использоваться как местный препарат.

Таблица 46 – Результаты исследования
микробиологической чистоты ополаскивателя

№ серии	Количество колоний в 1,0 гобразца		Наличие/отсутствие в 1,0 гобразца		
	аэробных бактерий	грибов (дрожжи и плесни)	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
2	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
3	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
4	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
5	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Результаты оценки качества ополаскивателя на пяти сериях по внешнему виду, качественному и количественному анализу, рН и микробиологической чистоте представлены в таблице 47. Полученные данные свидетельствуют о соответствии ополаскивателя нормируемым требованиям

Таблица 47 – Результаты стандартизации ополаскивателя

№ серии	Описание	Подлинность			Количественноеопределение		pНмет од потен циоме трии	Микро- биолог ическа я чистот а
		Zn ²⁺ с натрия сульфида раствором 2 %	Na ⁺ с калия пироантимоната раствором	F ⁻ с цирконил- ализариновым комплексом	Ацизол комплексомет рическим метод	NaF фото элект роко лори метрически й метод		
Нормируемые требования								
	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	0,1	0,2	6,5-7,5	не более 10 ² КО Е в 1,0 г
1	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,10100±0,00150	0,2004± 0,0025	6,55± 0,05	<100
2	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,10000±0,00150	0,2020± 0,0025	6,55± 0,05	<100
3	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,10100±0,00150	0,2000± 0,0025	6,50± 0,05	<100
4	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,10200±0,00153	0,2030± 0,0025	6,50± 0,05	<100
5	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,10020±0,00150	0,1990± 0,0024	6,52± 0,05	<100

Изучение стабильности ополаскивателя в процессе хранения

Стабильность ополаскивателя определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15° 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, по показателям, представленным в таблице 48.

Таблица 48 – Спецификации ополаскивателя

№	Показатели	Методы определения	Нормы
1	Описание	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0001.15 Лекар- ственные формы визуальный	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина
2	Подлинность	ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с калия пироантимоната раствором (натрий)	кристаллы в виде призм
		с цирконил-ализариновым комплексом (фториды)	изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с натрия сульфида раствором 2 %, (цинк)	белый осадок сульфида цинка, не растворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3 %
3	Количествен- ное определение	ГФ XIII ОФС .1.2.3.0015.15 ацизол, комплексометрический метод	[0,09-0,11] г.
		натрия фторид, метод фотоэлектроколориметрии	[0,18-0,22] г.
4	Микробиологиче- ская чистота	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота»	не более 10^2 КОЕ в 1,0, при отсутствии Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .
5	pH водного извлечения	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»	[6,5-7,5]
6	Объем содержимого упаковки	ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»	В соответствии с требованиями ОСТ 64-492-85
7	Упаковка	По 50,0 и 100,0 мл во флаконы полимерные разрешенные к применению МЗ РФ. На каждый флакон наклеивают этикетку.	

		Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89. Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.
8	Маркировка	В соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"
9	Хранение	От 8 до 15° С, при относительной влажности не более 60±5 %
10	Срок годности	2 года

Установленные показатели и нормы качества положены в основу разработанного ТУ на ополаскиватель (приложение 4).

Сравнительная оценка значений показателей качества ополаскивателя представлена в таблице 49. Она 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.

Таблица 49 – Результаты изучения стабильности ополаскивателя

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Подлинность	Количественное определение		рН	Микробиологиче ская чистота
				Ацизол	NaF		
1	0	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина	положительна	0,10100±0,00150	0,20040±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	6		положительна	0,10100±0,00150	0,20040±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	12		положительна	0,10100±0,00150	0,20040±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	18		положительна	0,10100±0,00150	0,20040±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	24		положительна	0,10090±0,00150	0,20030±0,00250	6,54±0,05	Соотв.
	27		положительна	0,09980±0,00150	0,18010±0,00250	6,52±0,05	Соотв.
2	0	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина	положительна	0,10000±0,00150	0,20200±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	6		положительна	0,10000±0,00150	0,20200±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	12		положительна	0,10000±0,00150	0,20200±0,00250	6,55±0,05	Соотв.
	18		положительна	0,10000±0,00150	0,20190±0,00250	6,54±0,05	Соотв.
	24		положительна	0,09980±0,00150	0,20180±0,00250	6,53±0,05	Соотв.
	27		положительна	0,09970±0,00150	0,18170±0,00250	6,50±0,05	Соотв.
3	0	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина	положительна	0,10100±0,00150	0,20000±0,00250	6,52±0,05	Соотв.
	6		положительна	0,10100±0,00150	0,20000±0,00250	6,52±0,05	Соотв.
	12		положительна	0,10100±0,00150	0,20000±0,00250	6,52±0,05	Соотв.
	18		положительна	0,10090±0,00150	0,19890±0,00250	6,51±0,05	Соотв.
	24		положительна	0,10090±0,00150	0,19890±0,00250	6,51±0,05	Соотв.

	27		положительна	0,09980±0,00150	0,18850±0,00250	6,50±0,05	Соотв.
4	0	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина	положительна	0,10200±0,00153	0,20300±0,00250	6,53±0,05	Соотв.
	6		положительна	0,10200±0,00153	0,20300±0,00250	6,53±0,05	Соотв.
	12		положительна	0,10200±0,00153	0,20300±0,00250	6,53±0,05	Соотв.
	18		положительна	0,10190±0,00153	0,20280±0,00250	6,52±0,05	Соотв.
	24		положительна	0,10190±0,00153	0,20280±0,00250	6,51±0,05	Соотв.
	27		положительна	0,09980±0,00153	0,18250±0,00250	6,50±0,05	Соотв.
5	0	прозрачный бесцветный раствор, с запахом апельсина	положительна	0,10020±0,00150	0,19900±0,00240	6,52±0,05	Соотв.
	6		положительна	0,10020±0,00150	0,19900±0,00240	6,52±0,05	Соотв.
	12		положительна	0,10020±0,00150	0,19900±0,00240	6,52±0,05	Соотв.
	18		положительна	0,10010±0,00150	0,19890±0,00240	6,51±0,05	Соотв.
	24		положительна	0,10000±0,00150	0,19880±0,00240	6,50±0,05	Соотв.
	27		положительна	0,09980±0,00150	0,18860±0,00240	6,50±0,05	Соотв.

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.

Результаты проведенных исследований ЛП для лечения кариеса эмали использованы при составлении:

- «Методических указаний 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; опытно – промышленного регламента на производство геля для лечения кариеса эмали, утвержденного ОАО «Пермфармация» (акт апробации от 16.04.2017); проекта ФС «Гель для лечения начального кариеса эмали» (приложение 1);

- «Методических указаний 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 (приложение 2);

- опытно – промышленного регламента на производство спрея реминерализующего действия, утвержденного АО «Медисорб» (акт апробации от 18.10.2017); проекта ФС «Спрей реминерализующего действия» (приложение 3);

- ТУ на ополаскиватель реминерализующего действия, утвержденных ООО «Лес» г. Пермь (акт апробации от 16.07.2018) (приложение 4).

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3

1. На основании изучения теоретического материала и литературно – патентного обзора, а также поэтапного проведения структурно – механических, биофармацевтических и технологических исследований выбраны минерализующие компоненты для включения в состав ЛП для лечения кариеса эмали с учетом основных требований реминерализующей терапии.

2. Разработан состав, технология и проведена стандартизация геля для лечения кариеса эмали. На основании проведенных структурно – механических исследований установлено, что гель для лечения кариеса эмали является структурированной упруго – вязко-пластичной системой и обладает тиксотропными свойствами, что обеспечивает хорошую намазываемость геля и способность выдавливаться из туб.

В результате проведенных биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения ЛС из геля для лечения кариеса эмали в зависимости от различных факторов с использованием физико – химического метода анализа – кондуктометрии. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения геля – $2,03 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Разработана технология изготовления в условиях аптечных организаций и производства в условиях фармацевтических предприятий геля для лечения кариеса эмали, с учетом свойств, вводимых лекарственных и вспомогательных компонентов.

Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения и интервал между введением активных компонентов, скорость перемешивания полимерного раствора. Проведена стандартизация геля для лечения кариеса эмали на 5 сериях в исследуемой группе по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» действующих веществ, «рН» и «Микробиологическая чистота», включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного

определения основных действующих компонентов. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении геля в алюминиевых тубах с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами температуре от 8 до 15⁰ С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

3. Разработан состав, технология и проведена стандартизация пленок лекарственных для лечения кариеса эмали. На основании проведенных исследований структурно – механических параметров поливочного раствора, установлено, что он является псевдо – пластичным телом, легко перемешивается мешалкой и равномерно без сопротивления наносится на подложку с образованием однородной прозрачной пленки. В результате проведенных биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения ЛС из ПЛ для лечения кариеса эмали в зависимости от различных факторов с использованием физико – химического метода анализа – кондуктометрии. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения ПЛ – $4,17 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$. Разработана технология изготовления ПЛ для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций, с учетом свойств, вводимых лекарственных и вспомогательных компонентов. Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения и интервал между введением активных компонентов, скорость перемешивания полимерного раствора, температура сушки, толщина высушенного полотна, ширина ролика при нарезке, масса ПЛ и масса ПЛ в упаковке. Проведена стандартизация ПЛ на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов, «Микробиологическая чистота», физико – химическим и технологическим параметрам, включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных действующих компонентов. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении ПЛ в полиэтиленовых термосвариваемых пакетах температуре от 15 до 25⁰ С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

4. Разработан состав, технология и проведена стандартизация спрея реминерализующего действия. В результате проведенных биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения ЛС из спрея в зависимости от различных факторов с использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения $4,2 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Разработана технология производства спрея, с учетом свойств вводимых лекарственных и вспомогательных компонентов. Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения и интервал между введением активных компонентов, скорость перемешивания полимерного раствора. Проведена стандартизация спрея на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов, «Микробиологическая чистота», физическим и физико-химическим параметрам, включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных действующих компонентов. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении спрея в полимерных флаконах с насадкой – распылителем температуре от 8 до 15⁰ С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

5. Разработан состав, технология и проведена стандартизация ополаскивателя реминерализующего действия. Разработана технология производства ополаскивателя, с учетом свойств, вводимых лекарственных и вспомогательных компонентов. Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения, скорость перемешивания раствора. Проведена стандартизация ополаскивателя на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов, «Микробиологическая чистота» и физико – химическим параметрам. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении ополаскивателя в полимерных флаконах температуре от 8 до 15⁰ С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

6. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ЛП для лечения кариеса эмали при поэтапном контроле в процессе изготовления и производства, а также при контроле качества готового продукта.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА

4.1. Обоснование выбора действующих веществ при разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина

При разработке состава ЛП для лечения кариеса дентина руководствовались основными требованиями к ЛП для реминерализации дентина, приведенных в разделе 1.3.1.

Для лечения кариозных полостей нами предложен альтернативный метод активной реминерализующей терапия дентина, ведущая роль в котором принадлежит кальций – , фтор – и фосфатсодержащим средствам в виде лечебных прокладок.

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 субстанции значение которых в реминерализующей терапии подробно описано в гл. 1.1. При выборе концентрации минерализующих компонентов учтены соотношения основных ионов, необходимые для активной реминерализации дентина: кальция хлорид 5,5 (Ca^{2+} – 1,0 г/иона), калия фосфат двузамещенный 7,4 (HPO_4^{2-} – 3,1 г/иона) [206, 207].

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 ХГБ. При выборе антимикробного средства учитывали его способность проникать в ткани и создавать в очаге инфекции концентрацию достаточную для

подавления возбудителей. Характеристика ХГБ как антисептика приведена в разделе 1.3.1.

Высокая терапевтическая эффективность ХГБ и при этом сложности его практического применения традиционными способами послужили причиной выбора этого препарата в качестве лечебного компонента в составе новых ЛП – геля и ПЛ в концентрации 0,1 %, свободных от перечисленных недостатков. Выбранная концентрация антисептика подтверждена ранее проведенными экспериментальными исследованиями [47].

4.2. Разработка состава, технологии и стандартизация

геля для лечения кариеса дентина

4.2.1. Выбор основы и разработка технологии геля

Для успеха лечения кариеса дентина важное значение имеет выбор основы для ЛФ. В результате комплекса проведенных структурно – механических и биофармацевтических исследований, описанных в главе 3.2. отобраны композиции на основе натрий – КМЦ и МЦ. Выбор оптимальной основы для геля проводили диализным методом с кондуктометрическим контролем, описанным в разделе 2.2.4. Средняя скорость растворения составила для состава на МЦ $3,7 \cdot 10^{-3}$ г/л*с, а на натрий-КМЦ – $4,1 \cdot 10^{-3}$ г/л*с. Полученные результаты позволяют сделать вывод том, что композиция на МЦ действует более пролонгировано. Т.к. при лечении кариеса дентина необходимо длительное воздействие ЛП на его ткани и пульпу, для геля выбрана основа на МЦ.

Биофармацевтические исследование геля для лечения кариеса дентина

На первом этапе исследования изучена 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, поэтому изучали растворение как геля – плацебо, так и геля с ЛС [194]. Результаты исследования приведены на рис. 40.

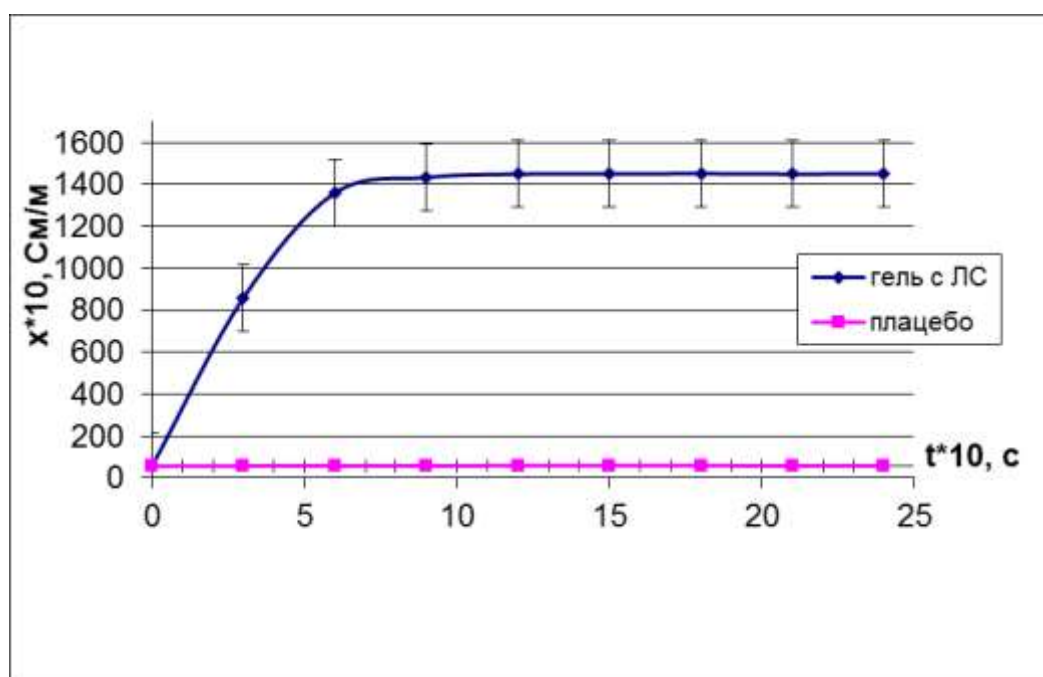


Рисунок 40 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при $t=37^{\circ}\text{C}$ и $V=100$ мл (метод растворения)

С увеличением времени растворения количество высвобождаемых ионов увеличивается, что выражается в увеличении удельной электропроводимости. Средняя скорость растворения составила $2,24 \cdot 10^{-2} \text{г/л} \cdot \text{с}$.

На втором этапе исследования изучено высвобождения ЛС методом диализа через полупроницаемую мембрану. Кинетические кривые приведены на рис. 41.

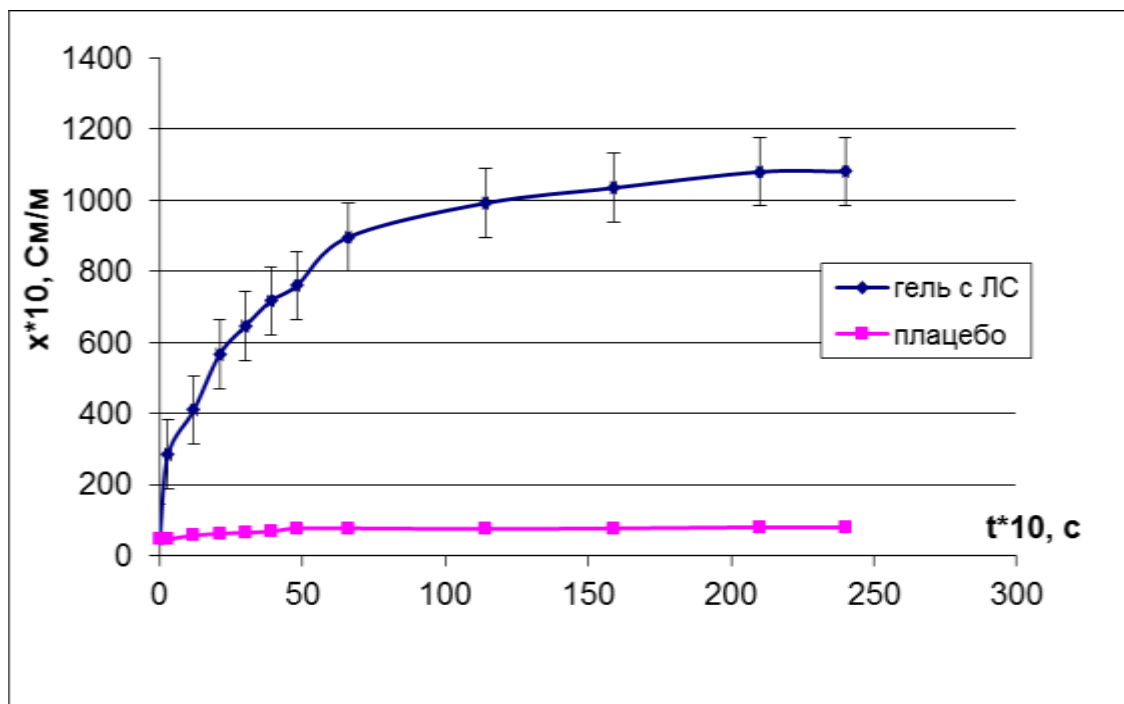


Рисунок 41 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при $t=37^{\circ}\text{C}$ и $V=100$ мл (метод диализа)

Средняя скорость растворения составила $0,21 \cdot 10^{-2} \text{ г/л} \cdot \text{с}$, что значительно ниже, чем средняя скорость высвобождения ЛС при растворении без мембраны. По полученным экспериментальным данным (Рис.42, 43), установлена линейная зависимость $\ln(x_{\text{max}} - x_i) = f(t)$, что указывает на соответствие процесса высвобождения ЛС реакции первого порядка.

Графически определены константы растворения геля (рис.42 и 43).

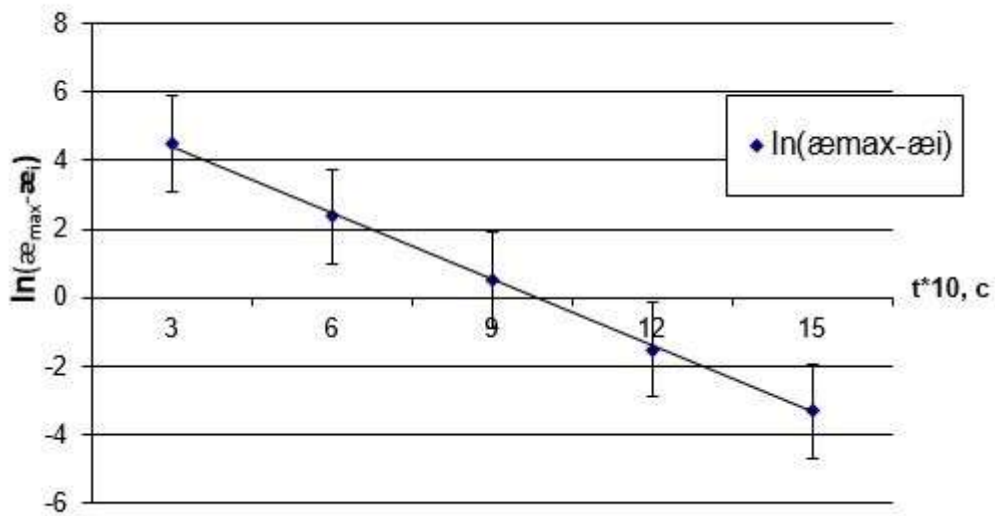


Рисунок 42 – Зависимость $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i)$ от времени (метод растворения)

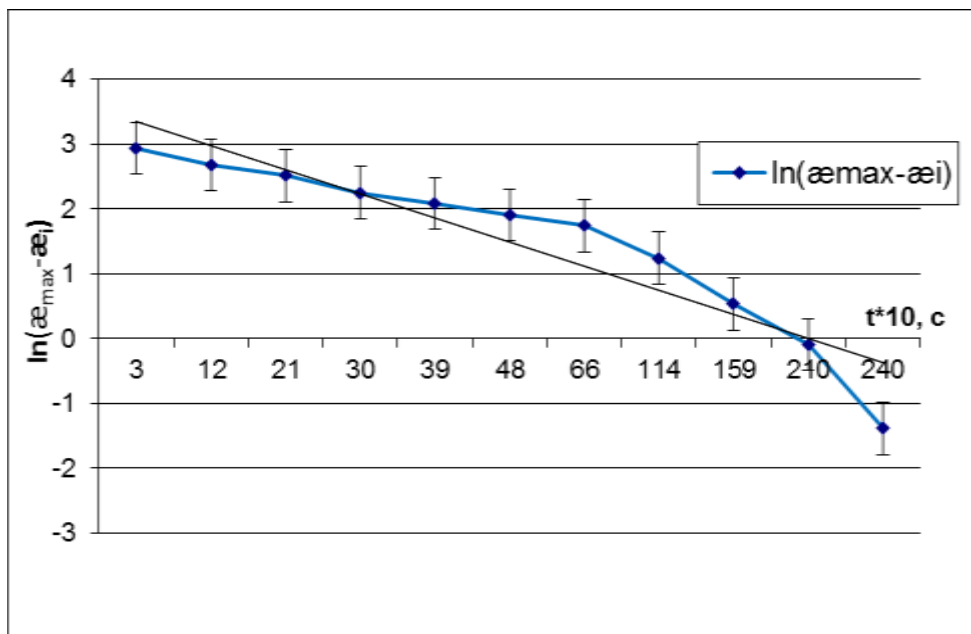


Рисунок 43 – Зависимость $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i)$ от времени (метод диализа)

Значение их составило: $k_{\text{раств}}(\text{без мембраны}) = 5,94 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, и $k_{\text{раств}}(\text{с мембраной}) = 2,57 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$. Зная начальную концентрацию ЛС в геле и константу растворения, можно рассчитать концентрацию ЛС в любой момент времени по уравнениям:

$$C(\text{без мембраны}) = C_0 * e^{5,94 \cdot 10^{-3} t},$$

$$C(\text{с мембраной}) = C_0 * e^{2,57 \cdot 10^{-3} t}$$

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. Температурные зависимости приведены на рис. 44.

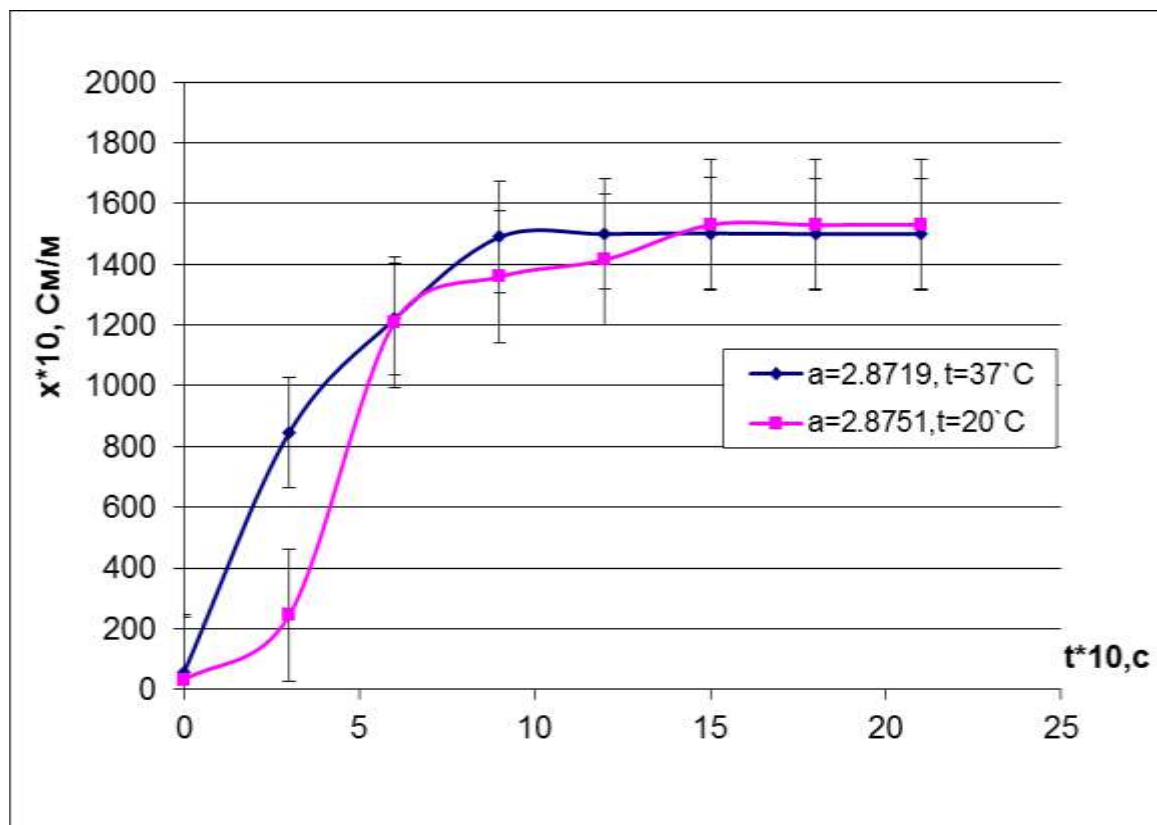


Рисунок 44 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля в зависимости от температуры при $V=100$ мл (метод растворения)

Увеличение температуры с 20°C до 37°C приводит к увеличению средней скорости растворения примерно в 2 раза.

Влияние объема растворителя на высвобождение ЛС представлено на рисунке 45.

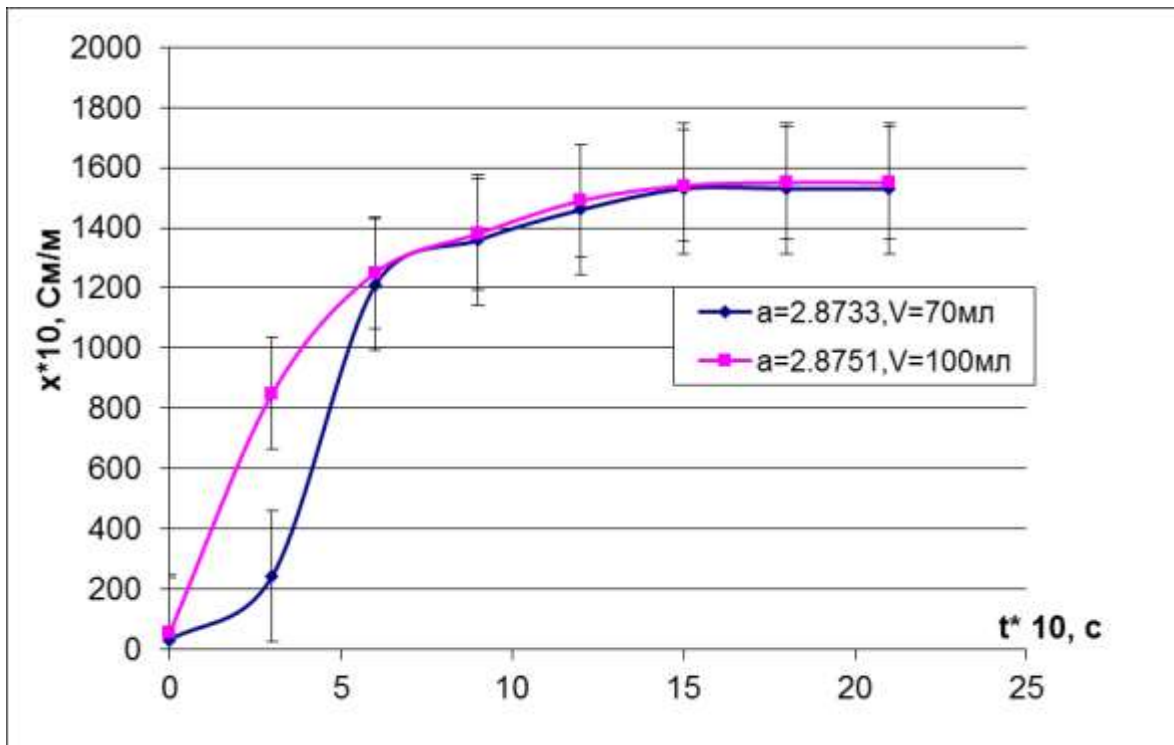


Рисунок 45 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля при $t = 20^{\circ}\text{C}$ в зависимости от V растворителя (метод растворения)

Объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента не влияет на высвобождение ЛС

Чем больше навеска растворенного ЛС, тем большее количество ионов высвобождается в единицу времени, так как растворение происходит на границе раздела фаз, и площадь их соприкосновения значительно увеличивается (рис.46).

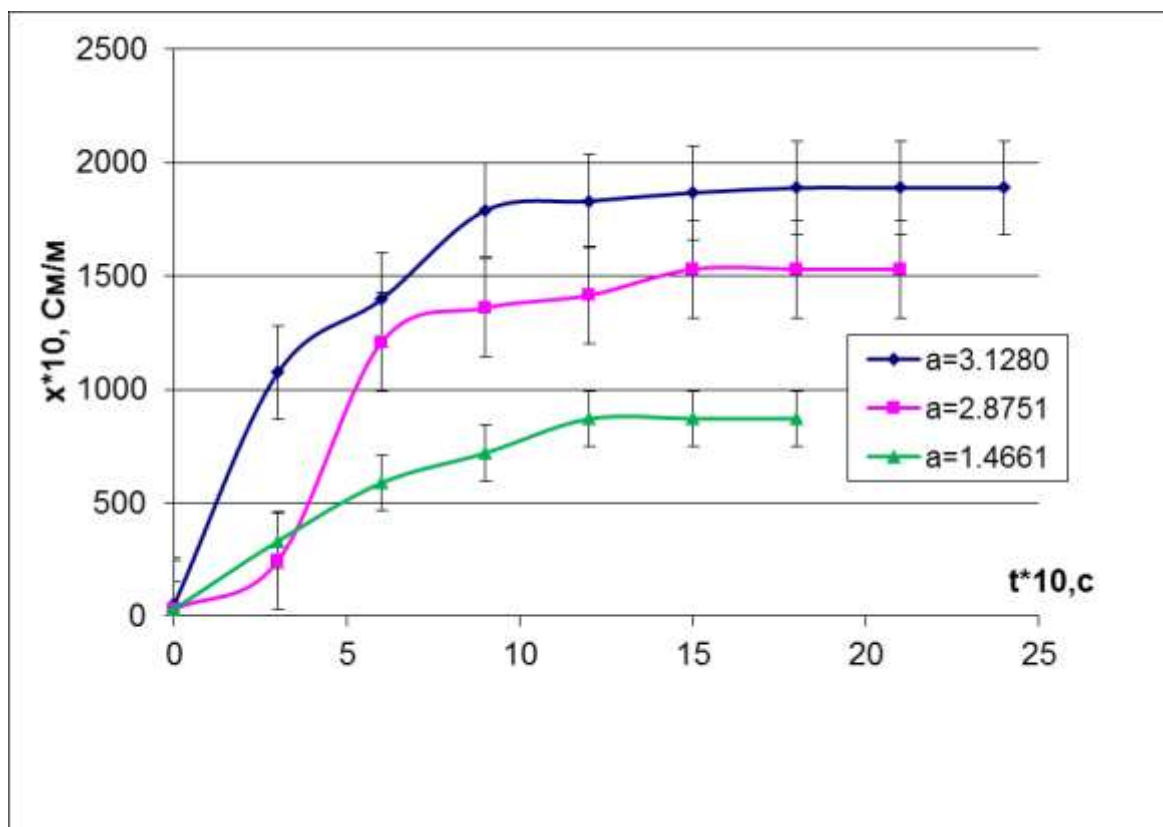


Рисунок 46 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из геля в зависимости от навески при $t = 20^\circ \text{C}$, $V = 100$ мл (метод растворения)

Количество высвобождаемых ионов можно регулировать и меняя концентрацию ЛС в геле. Т.е., регулируя факторы, влияющие на растворение ЛС, можно создавать ЛФ с заданной скоростью дозирования.

Таким образом, на основании анализа литературных данных и проведенных структурно-механических, биофармацевтических и технологических исследований **разработан состав геля для лечения кариеса дентина** с учетом основных требований реминерализующей терапии:

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

Глицерина 10,0

Метилцеллюлозы 4,0

Воды очищенной до 100,0.

Определение высыхаемости геля

С целью выбора оптимального тароупаковочного материала проведено исследование высыхаемости. Исследование высыхаемости проводили по методике, представленной в разделе 2.2.2. Результаты определений представлены на рисунке 47.

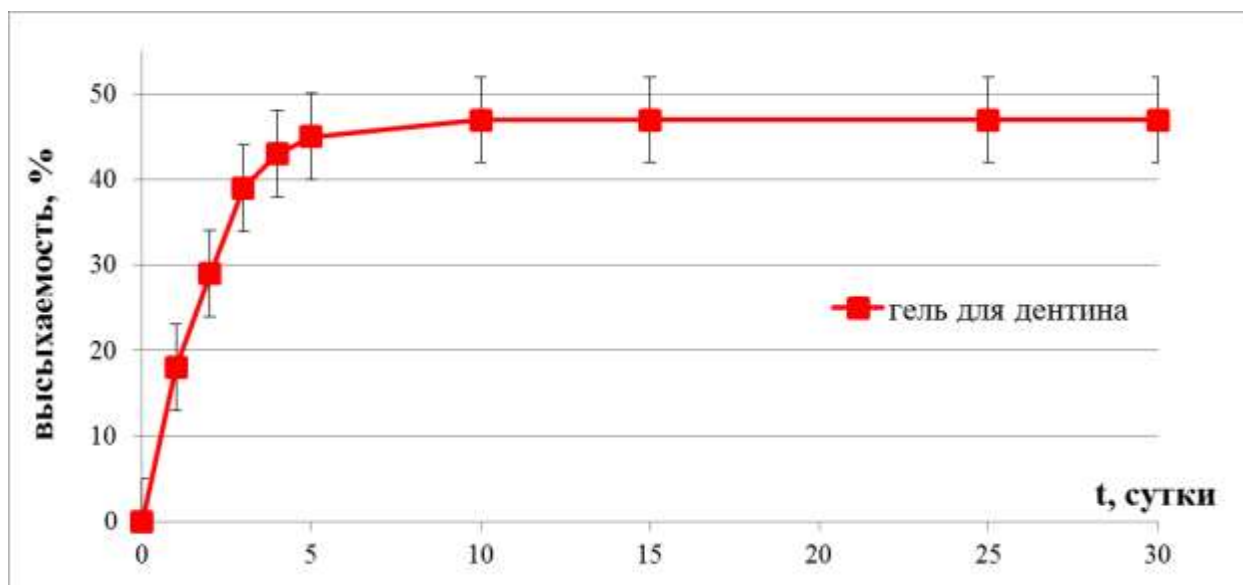


Рисунок 47 – Результаты определения высыхаемости геля
для лечения кариеса дентина

Как видно из рисунка 47, наибольшая потеря влаги происходит в первые пять дней – до 40 %, что связано с уменьшением водной фазы, что позволяет исключить из возможного тароупаковочного материала широкогорлые банки с навинчивающейся крышкой. В качестве тароупаковочного материала можно рекомендовать тубы пластиковые или алюминиевые с лаковым покрытием с пластмассовыми бушонами, так как данная упаковка минимизирует контакт с воздухом и как следствие снижает потерю водной фазы.

Разработка технологии геля для лечения кариеса дентина

В предварительных испытаниях разработана технология изготовления геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций. Технологическая схема изготовления геля соответствует традиционным подходам, но имеет особенности на технологической операции ТП 3. Изготовление геля. На этой стадии необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации.

Изготовление геля в условиях аптечных организаций проводили в соответствии с требованиями санитарного режима, регламентированного нормативной документацией [147].

Технологическая схема изготовления геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций включает следующие стадии:

ВР 1. Санитарная подготовка производства: подготовка оборудования, помещения, персонала и вспомогательного материала, осуществляемая в соответствии с Приказом № 309 от 21.10.1997 «Об утверждении инструкций по санитарному режиму аптечных организаций». Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации.

ВР 2. Подготовительные работы: включают в себя отвешивание активных компонентов, гелеобразователя и пластификатора, изготовление концентрированных растворов активных компонентов.

2.1.1. Изготовление калия фосфата двузамещенного раствора 39,59 %: в 100 мл воды очищенной (точный объем) растворяют 40,0 г калия фосфата двузамещенного, отвешенного на весах с точностью до 0,01 г, перемешивают до полного растворения.

2.1.2. Изготовление кальция хлорида раствора 54,3 %: в мерную колбу вместимостью 100 мл отмеривают воду очищенную в количестве 80 – 90 мл,

добавляют необходимое количество кальция хлорида (примерно 55,0 г), перемешивают и при необходимости доводят водой очищенной до метки

2.1.3 Изготовление натрия фторида раствора 2 %: отвешивают 2,0 г натрия фторида на весах с точностью до 0,010 г и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем до метки водой очищенной и тщательно перемешивают.

2.1.4.Отвешивание гелеобразователя и пластификатора: отвешивают 4,0 г гелеобразователя (МЦ) на весах с точностью до 0,01 г и 10,0 г глицерина.

ТП 3. Изготовление геля: 71 мл воды очищенной нагревают до температуры 40-50° С. Нагретую воду переносят в емкость для изготовления геля, включают мешалку якорного типа и при перемешивании добавляют 0,5 мл (точный объем) ХГБ раствора 20 %, затем добавляют небольшими порциями гелеобразователь, ровно распределяя его по поверхности во избежание образования комков. Полученный раствор гомогенизируют до исчезновения комков. После чего вводят остальные растворы активных компонентов медленно по каплям со скоростью 2 – 3 мл/мин с интервалом 10 минут при непрерывном перемешивании со скоростью 90 – 100 об/мин: 18,7 мл калия фосфата двузамещенного раствора 39,6 %, 10,13 мл кальция хлорида раствора 54,3 %, 2,2 мл натрия фторида раствора 2 %. После 10 мин гомогенизации в гель вводят 10,0 г глицерина с учетом плотности. Гомогенизируют 10 минут. Деаэрацию геля для устранения излишней завоздушенности массы проводят путем отстаивания в течении 2 часов с периодическим перемешиванием.

УМО 4. Фасовка и упаковка готовой продукции.

Гель дозирующим устройством или вручную фасуют в тубы алюминиевые с лаковым покрытием массой 5,0 или 7,0 г, завальцовывают конец туб противоположный горлышку двойным загибом, и наносят штамп с номером партии и датой изготовления и оформляют к отпуску в соответствии с приказом МЗ РФ №751н [148]. В процессе работы периодически проводят

контроль объема туб. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. отбракованные тубы и крышки утилизируют.

Контроль качества осуществляется в соответствии с приказом МЗ РФ №751н.

Технология изготовления геля апробирована в условиях производственной аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Перми (приложение 5).

Кроме этого, разработана **технология производства геля для лечения кариеса дентина в промышленных условиях.**

Технологическая схема производства геля для лечения кариеса дентина включает следующие стадии:

ВР 1. Подготовка воды очищенной.

ВР2. Санитарная подготовка производства. Производство геля на промышленном предприятии осуществляется в соответствии с правилами GMP и включает стадии вспомогательных работ, в которые входят подготовка воздуха, помещений, оборудования, персонала.

ВР3. Подготовка сырья включают в себя отвешивание активных компонентов, гелеобразователя и пластификатора. На товарные весы ставят тарированную емкость, в которую из тары поставщика загружают рецептурное количество гелеобразователя МЦ. Рецептурные количества концентрированных растворов ЛС при помощи мерной тары дозируют в промежуточные емкости. Рецептурные количества пластификатора глицерина также дозируют в промежуточные емкости с учетом плотности. Отмеренные и отвешенные порции сырья перевозят тележкой или переносят вручную для загрузки в реактор – смеситель устойчивый к кислотно – щелочной коррозии AISI316L (с молибденом). Мерная тара и весоизмерительные приборы должны быть проверены соответствующим образом в территориальном государственном центре стандартизации, метрологии, сертификации

ТП 4. Получение геля. Нагревание воды очищенной до температуры 40 – 50° С проводят в реакторе – смесителе, снабженным якорной мешалкой (до 100 об/мин) и обогревом. Нагретую воду переносят в емкость для изготовления геля, включают мешалку якорного типа и из промежуточной емкости вносят при перемешивании рецептурное количество ХГБ раствора 20 %. Затем в реактор – смеситель по частям вносят из промежуточной емкости отвешенное количество МЦ, перемешивают содержимое до образования системы с однородной гелеобразной консистенцией. Затем в реактор-смеситель из промежуточных емкостей медленно со скоростью 2 – 3 мл/мин, при постоянном перемешивании с интервалом 10 минут последовательно вносят отмеренные количества раствора кальция хлорида раствора 54,3 %, калия фосфата двузамещенного раствора 39,6 % и натрия фторида раствора 2%. Перемешивают до однородности. К полученному гелю добавляют из промежуточной емкости при перемешивании отмеренное количество глицерина. Гомогенизируют 10 минут. Деаэрацию геля для устранения излишней завоздушенности массы проводят путем отстаивания в течении 2 часов с периодическим перемешиванием. Содержимое реактора – смесителя тщательно гомогенизируют посредством якорной мешалки до образования однородной системы. Деаэрацию геля для устранения излишней завоздушенности массы проводят путем отстаивания в течении 2 часов с периодическим перемешиванием. После завершения процесса химик отдела контроля качества отбирает образец для проведения контроля нормативных параметров (внешнего вида, цвета, запаха, рН, подлинности и количественного определения компонентов геля). При положительных результатах анализа содержимое реактора поступает на стадию УМО 5. В случае установления неоднородности содержимого реактора его подвергают дополнительной гомогенизации.

УМО 5. Фасовка, упаковка. После получения заключения отдела контроля качества о соответствии нормативных параметров гель дозирующим устройством фасуют в тубы алюминиевые массой 5,0 или 7,0 г

на полуавтоматическом моноблоке фасовки пластиковых и алюминиевых туб «Мастер» с двумя соплами МЗ-400ЕД (автоматически осуществляет процесс позиционирования, наполнения, укупорки и выгрузки готовой продукции, производительность 4000 - -6000 шт/ч). Предельные отклонения по массе не должны превышать при массе от 5,0 до 10,0 г ± 10 %, от массы, указанной на таре. В процессе работы периодически проводят контроль массы туб. При несоответствии фактической массы требованиям НД проводят регулировку дозирующего устройства. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные тубы и крышки утилизируют. Наносят штамп с номером партии и датой производства.

Каждая туба вместе с инструкцией по применению подается на картонажную машину SH 200 и упаковывается в картонные коробки по ГОСТ 12301. Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90. Маркировку проводят в соответствии с МУ 9467-015-05749470-98 с помощью машины для нанесения этикеток (производительность 45 м / мин, погрешность нанесения ± 1 мм). На этикетке, алюминиевой тубе и коробке указывают предприятие-изготовитель, товарный знак и адрес, название препарата на русском языке, состав, массу препарата в граммах, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, дату изготовления, срок годности, «Применять согласно инструкции». На пачке указывается штрих-код. На этикетке групповой тары указывают дополнительно количество пачек. Маркировка тары должна соответствовать ГОСТ 14192-96, МУ 9467-015-05749470-98, ГОСТ 17768-90.

Технология производства геля для лечения кариеса дентина включает стадии и операции, представленные на рисунке 48.

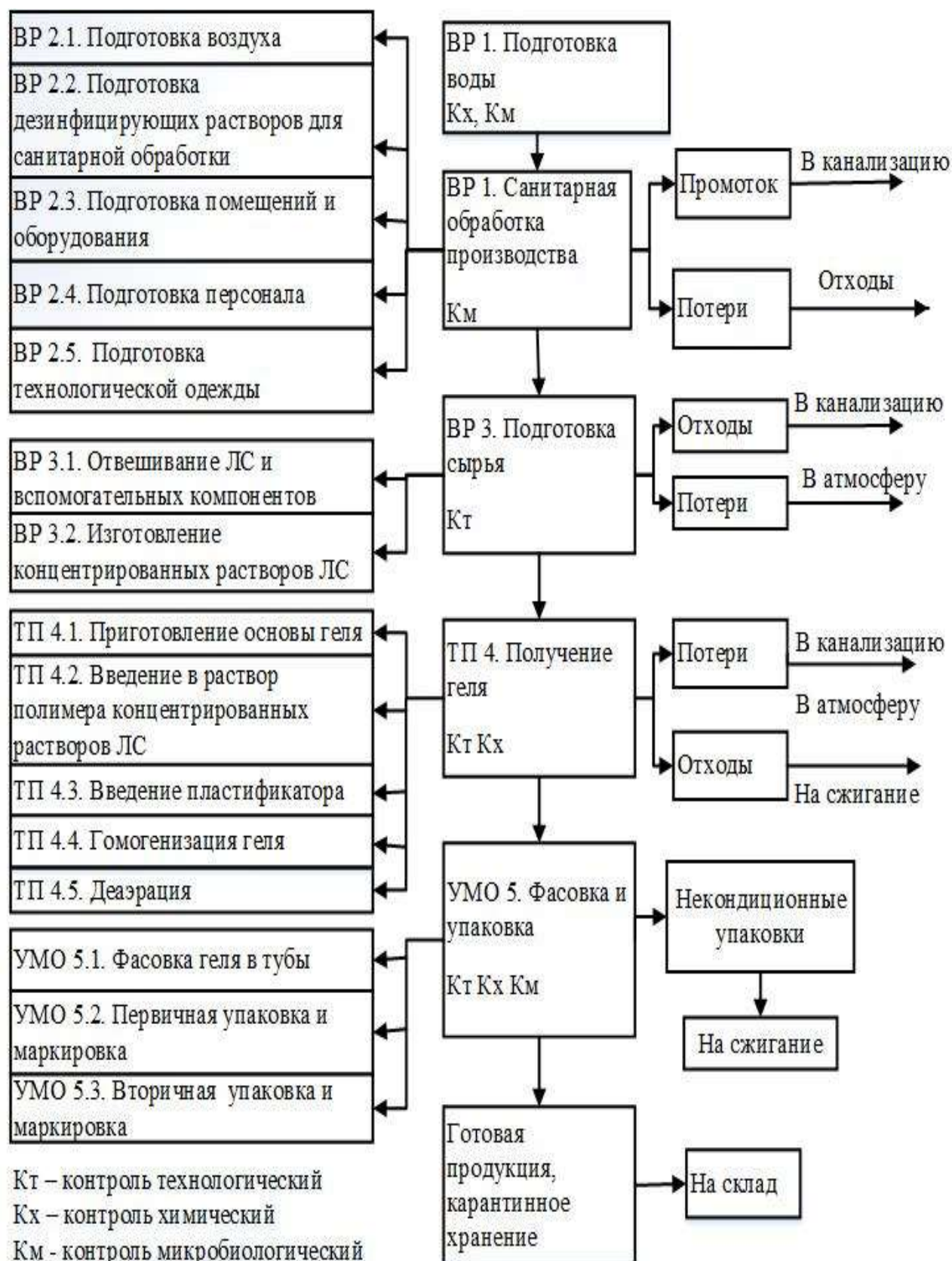


Рисунок 48 – Технологическая схема производства
геля для лечения кариеса дентина

Наработку опытных образцов проводили на производственной базе предприятия ОАО «Пермфармация». Разработан опытно-промышленный регламент на производство геля для лечения кариеса дентина, утверждённый ОАО «Пермфармация» (приложение 5).

4.2.2. Стандартизация и изучение стабильности геля в процессе хранения

Особенности проведения анализа связаны с сочетанием активных компонентов, которые склонны к взаимодействию между собой, и с трудностью выделения активных соединений из полимерной основы, их разделения между собой вследствие их одинаковой растворимости в средах, используемых в анализе.

При разработке методик испытания на подлинность и количественное определение за основу взяты методы для определения субстанций, модифицированные с учетом специфики ЛФ.

Стандартизацию геля для лечения кариеса дентина проводили по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» действующих компонентов, «Микробиологическая чистота» и pH. Она предусматривает валидационную оценку методик, предназначенных для контроля качества ЛС (фармацевтических субстанций и ЛП) по параметрам, которые могут быть использованы для включения в регистрационные, производственные документы на ЛС и прочую нормативно-техническую документацию.

Валидация методик испытания на подлинность и количественного определения активных компонентов геля для лечения кариеса дентина

Валидацию методик испытания проводили в соответствии с характеристиками ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Изучены валидационные характеристики методик испытания на подлинность и количественного определения кальция хлорида, калия

фосфата двузамещенного, натрия фторида и хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина согласно методикам, описанным в разделе 2.2.1.

Специфичность методик испытания на подлинность исследовалась на модельных смесях известного состава (полный состав геля, плацебо гель и смеси с чередующимися активными компонентами от заявленного состава). На основании проведенного исследования выбраны методики определения подлинности, представленные в разделе 2.2.1., которые характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на модельных смесях свободных от определяемого компонента и плацебо, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент.

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения кальция хлорида в геле для лечения кариеса дентина

Для количественного определения кальция хлорида использовался комплексометрический метод, способ обратного титрования. Результаты представлены в таблице 50.

Таблица 50 – Результаты статистической обработки данных, полученных при
определении содержания кальция хлорида в геле для лечения кариеса
дентина трилонометрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	5,445	5,462	0,0598	0,0743	3,05	1,36
2	5,500				3,02	
3	5,502				3,02	
4	5,364				3,10	
5	5,499				3,02	

Как видно из представленных в таблице 50 данных, относительная ошибка среднего результата 1,36 %, доверительный интервал $5,462 \pm 0,0743$, стандартное отклонение результата отдельного определения 0,0598 г или 1,09

%. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают *линейную* зависимость расхода титранта (y) от количества кальция хлорида (x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = -0,0255x + 10,023$$

Коэффициент корреляции $R = 0,9991$, что свидетельствует о линейной связи между переменными x и y :

– 0,0255 – угловой коэффициент (b);

– 10,023 – свободный член (a) – данное значение объясняется обратной зависимостью объема титранта от количества кальция хлорида, т.к. использовался способ обратного титрования.

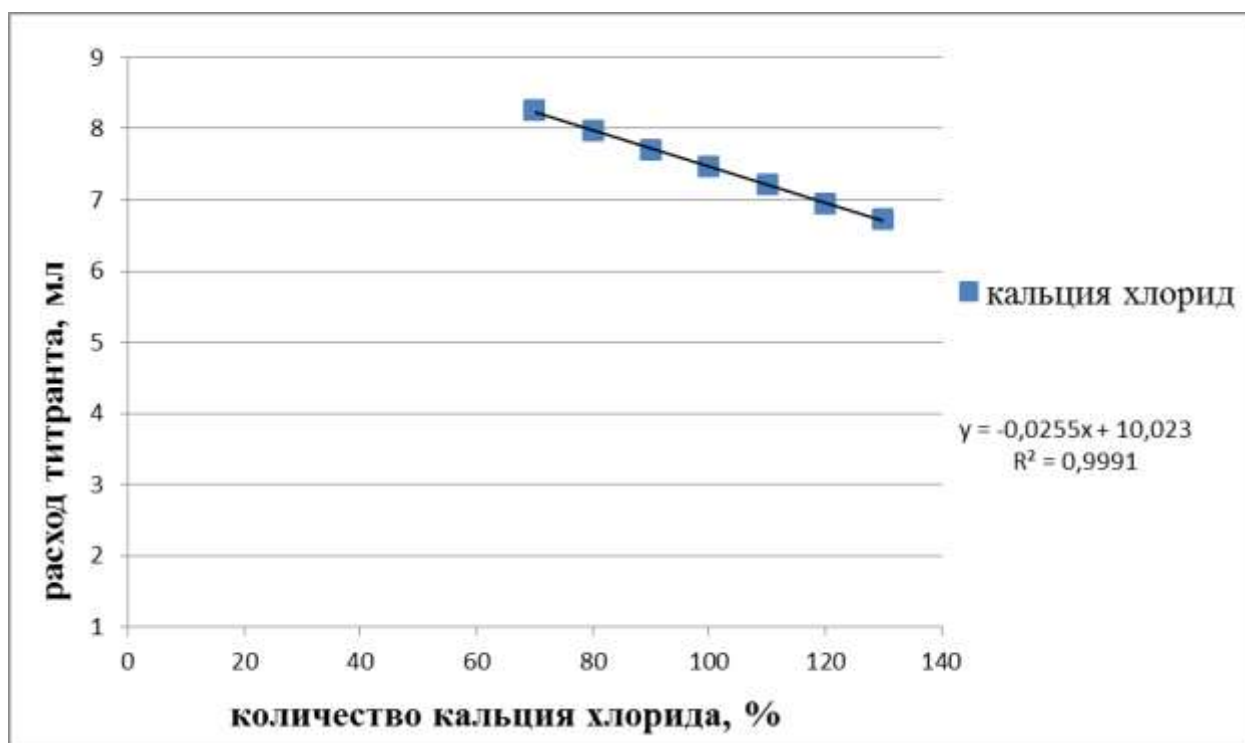


Рисунок 49 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества кальция хлорида в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* применения валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания кальция хлорида в геле для лечения кариеса дентина от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Оценка правильности методики комплексометрического определения кальция хлорида в геле для лечения кариеса дентина

Количество CaCl_2 в модельной смеси, %	Количество CaCl_2 в модельной смеси, г	Количество CaCl_2 , найденное по результатам анализа, г	Количество CaCl_2 найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
70	3,85	3,81	99
80	4,40	4,28	97
90	4,95	5,02	101
100	5,50	5,41	98
110	6,05	6,09	101
120	6,60	6,64	101
130	7,15	7,01	98

Полученные данные находятся в интервале от 97 % до 101 %, средний результат количественного определения кальция хлорида в модельных смесях 99 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество кальция хлорида в геле для лечения кариеса дентина в присутствии сопутствующих компонентов.

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения калия фосфата двузамещенного в геле для лечения кариеса дентина представлены в таблице 52. Определение проводили ацидиметрическим методом, способ прямого титрования.

Таблица 52 – Результаты статистической обработки данных, полученных при определении содержания калия фосфата двузамещенного в геле для лечения кариеса дентина ацидиметрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	7,409	7,347	0,0996	0,1238	3,74	1,69
2	7,200				3,85	
3	7,382				3,75	
4	7,296				3,80	
5	7,449				3,72	

Как видно из результатов, представленных в таблице 52, относительная ошибка среднего результата 1,69 %, доверительный интервал $7,347 \pm 0,1238$, стандартное отклонение результата отдельного определения 0,0996 г или 1,36 %. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают *линейную* зависимость расхода титранта (y) от количества калия фосфата двузамещенного (x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = 0,013x$$

Коэффициент корреляции $R = 1$, что свидетельствует о линейной связи между переменными x и y :

– 0,013 – угловой коэффициент (b);

Свободный член (a), равен нулю, что свидетельствует о том, что методика дает результаты, свободные от систематической ошибки.

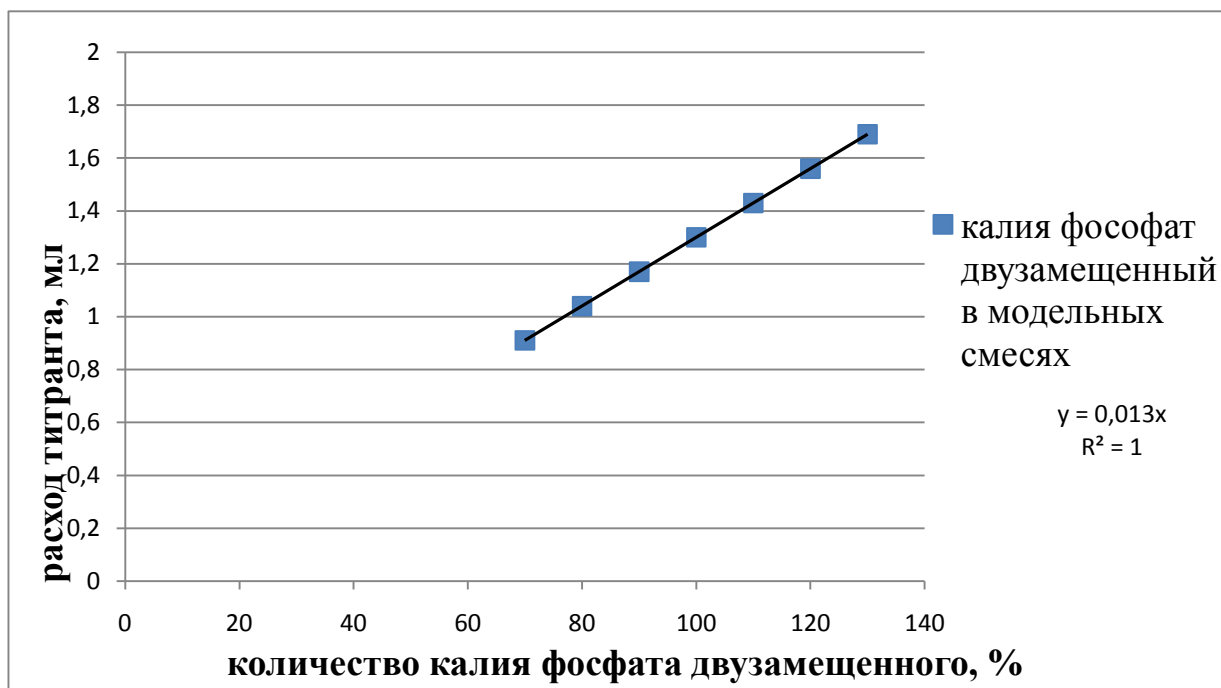


Рисунок 50 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества калия фосфата в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам ацидиметрического определения

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* применения валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания калия фосфата двузамещенного в геле для лечения кариеса дентина от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 53.

Таблица 53 – Оценка правильности методики ацидиметрического определения калия фосфата двузамещенного в геле для лечения кариеса дентина

Количество K_2HPO_4 в модельной смеси, %	Количество K_2HPO_4 в модельной смеси, г	Количество K_2HPO_4 , найденное по результатам анализа, г	Количество K_2HPO_4 , найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
70	5,18	5,00	97
80	5,92	5,71	96
90	6,66	6,40	96
100	7,40	7,43	100
110	8,14	8,14	100
120	8,88	8,80	99
130	9,62	9,53	99

Полученные результаты находятся в интервале от 96 % до 100 %, средний результат количественного определения калия фосфата двузамещенного в модельных смесях составляет 98 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество калия фосфата двузамещенного в геле для лечения кариеса дентина в присутствии сопутствующих компонентов [183].

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения натрия фторида в геле для лечения кариеса дентина представлены в таблице 54. Использовали фотоэлектроколориметрический метод, с применением реакции разрушения цирконилаллизаринового комплекса фторид ионами. Расчет проводили по рабочему стандартному образцу натрия фторида.

Таблица 54 – Результаты статистической обработки данных, полученных при определении содержания натрия фторида в геле для лечения кариеса дентина фотоэлектроколориметрическим методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,045	0,044	0,0013	0,0016	8,03	3,64
2	0,044				8,21	
3	0,042				8,60	
4	0,043				8,40	
5	0,045				8,03	

Как видно из представленных в таблице 54 данных, относительная ошибка среднего результата 3,64 %, доверительный интервал $0,044 \pm 0,0016$, стандартное отклонение 0,0013 г или 2,95 %. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности* (*сходимости*) валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают *линейную* зависимость оптической плотности (y) от количества натрия фторида (x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = - 0,0008x + 0,2211$$

Коэффициент корреляции $R = 0,9993$ что свидетельствуето линейной связи между переменными x и y :

– 0,0008 – угловой коэффициент (b);

– 0,2211 – свободный член (a).

Оптическая плотность имеет обратную зависимость от содержания фторидов.

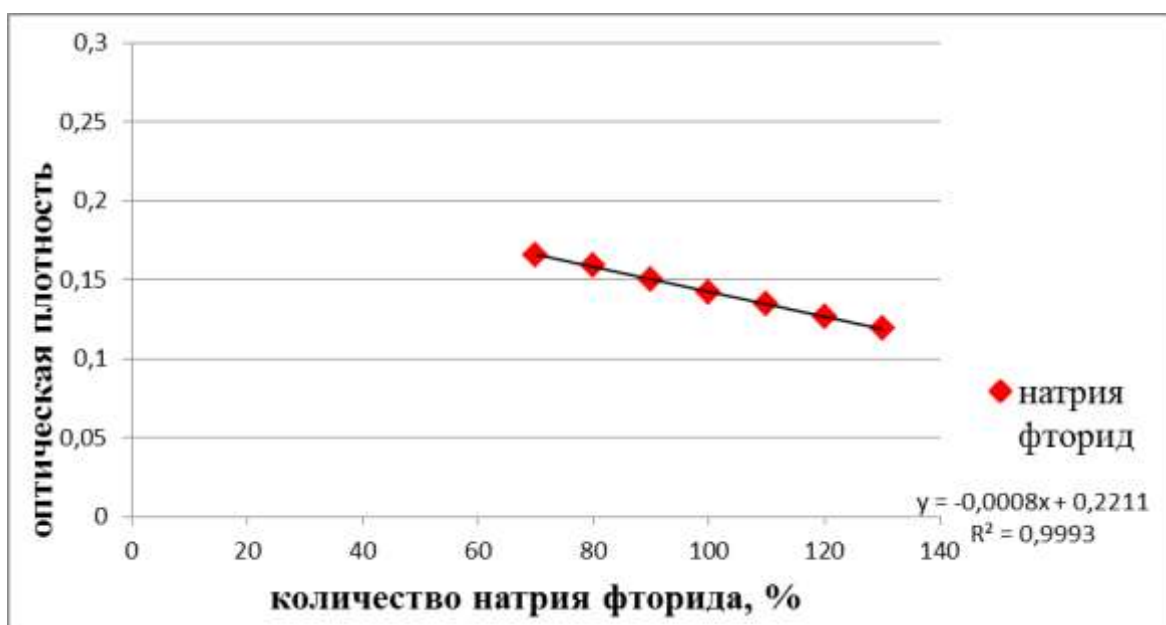


Рисунок 51 – Зависимость оптической плотности от количества натрия фторида при фотоэлектроколориметрическом определении на модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* применения валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания натрия фторида в геле для лечения кариеса дентина от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Оценка правильности методики определения натрия фторида фотоэлектроколориметрическим методом в геле для лечения кариеса дентина

Количество NaF в модельной смеси, %	Количество NaF в модельной смеси, г	Количество NaF, найденное по результатам анализа, г	Количество NaF, найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
80	0,035	0,035	100
90	0,040	0,039	98
100	0,044	0,045	102
110	0,048	0,049	102
120	0,053	0,054	102

Полученные результаты находятся в интервале от 98 % до 102 %, средний результат количественного определения натрия фторида в модельных смесях составляет 101 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество натрия фторида в геле для лечения кариеса дентина в присутствии сопутствующих компонентов.

Результаты изучения валидационных характеристик методики количественного определения хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина представлены в таблице 56. Использовали лаурилсульфатный метод, способ прямого титрования [4, 13].

Таблица 56 – Результаты статистической обработки данных, полученных при определении содержания хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина лаурилсульфатным методом

Серия	Метрологические характеристики					
	X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	0,099	0,100	0,0012	0,0015	3,37	1,50
2	0,100				3,34	
3	0,102				3,27	
4	0,100				3,34	
5	0,099				3,37	

Как видно из результатов, представленных в таблице 56, относительная ошибка среднего результата 1,50 %, доверительный интервал $0,100 \pm 0,0015$, стандартное отклонение результата отдельного определения 0,0012 г или 1,20 %. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики.

Результаты анализа модельных смесей подтверждают *линейную* зависимость расхода титранта (y) от количества хлоргексидина биглюконата

(x) в образце. При обработке данных было выведено следующее уравнение зависимости:

$$y = 0,0116x - 0,29$$

Коэффициент корреляции $R = 0,9994$, что свидетельствует о линейной связи между переменными x и y :

– 0,0116 – угловой коэффициент (ϵ);

– 0,29 – свободный член (a).

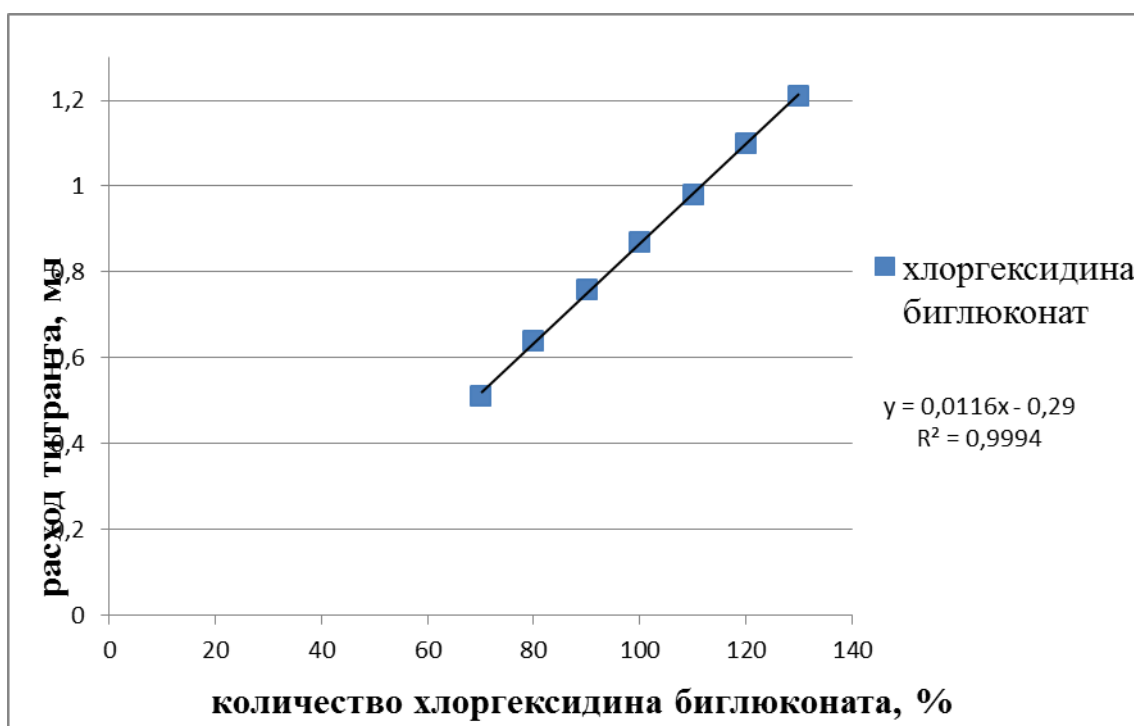


Рисунок 52 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества хлоргексидина биглюконата в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам определения титриметрическим методом лаурилсульфатом натрия

Полученные результаты свидетельствуют о том, что *аналитическая область* использования валидируемой методики находится в интервале от 70 % до 130 % содержания хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина от номинального (по составу).

Правильность методики оценивали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методики представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Оценка правильности методики определения хлоргексидина биглюконата лаурилсульфатным методом в геле для лечения кариеса дентина

Количество ХГБ в модельной смеси, %	Количество ХГБ в модельной смеси, г	Количество ХГБ, найденное по результатам анализа, г	Количество ХГБ, найденное по результатам анализа, % (от введенного в модельную смесь)
70	0,07	0,069	99
80	0,080	0,078	98
90	0,090	0,087	97
100	0,100	0,100	100
110	0,110	0,111	101
120	0,120	0,124	103
130	0,130	0,131	101

Полученные результаты находятся в интервале от 97 % до 103 %, средний результат количественного определения хлоргексидина биглюконата в модельных смесях составляет 100 % от введенного количества, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики.

На основании результатов оценки правильности методики, можно сделать вывод, что валидируемая методика *специфична* и позволяет определить количество хлоргексидина биглюконата в геле для лечения кариеса дентина в присутствии сопутствующих компонентов [13].

Валидируемые методики в дальнейшем использованы в рамках проведения стандартизации геля для определения показателей «Подлинность» и «Количественное определение».

Испытание на подлинность и количественное определение активных компонентов в геле для лечения кариеса дентина

Подлинность

Методики определения подлинности приведены в разделе 2.2.1.

Подлинность кальция хлорида устанавливали реакциями на катион кальция и хлорид ион. Определение катиона кальция проводили реакцией осаждения аммония оксалата раствором 4 %. В результате реакции образовывался белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах. Определение хлорид иона проводили реакцией с серебра нитрата раствором 2 %. Наблюдали белый творожистый осадок, растворимый в аммиака растворе.

Подлинность двузамещенного фосфата калия устанавливали реакциями на катион калия и фосфат анион. Определение катиона калия проводили реакцией с натрия кобальтинитрита раствором 10 % в среде уксусной кислоты разведенной 30 %. Наблюдали образование желтого кристаллического осадка. Определение фосфат иона проводили реакцией с серебра нитрата раствором 2 %. Наблюдали образование желтого осадка, растворимого в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %.

Подлинность натрия фторида устанавливали реакциями на катион натрия и фторид ион. Определение катиона натрия проводили микрокристаллоскопической реакцией с раствором калия приоантимоната. В результате реакции наблюдали под микроскопом кристаллы в виде призм. Определение фторид иона проводили реакцией с цирконил-ализариновым комплексом. В результате реакции наблюдали изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой, т. к. в присутствии фторид ионов цирконил-ализариновый комплекс разрушается вследствие связывания Zr^{4+} в более прочный комплекс с фторидом, и выделяется свободный ализарин.

Подлинность ХГБ устанавливали реакциями на остаток глюконовой кислоты и хлоргексидин. Остаток глюконовой кислоты определяли реакцией с железа (III) хлорида раствором 3 % при нагревании. В результате наблюдали переход окраски из светло – желтой в темно-оранжевую, а после прибавления 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной раствор становился желтым. Определение хлоргексидина проводили реакцией с меди (II) сульфата раствором 10 %. В результате наблюдали появление светлоголубого помутнения, а при нагревании образование осадка в верхней части пробирки.

Количественное определение

Количественное определение активных компонентов проводили по методикам, описанным в разделе 2.2.1. Количественное определение кальция хлорида проводили обратным комплексометрическим методом. Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в геле использовали ацидиметрический метод, вариант вытеснения. Для количественного определения натрия фторида применяли фотоэлектроколориметрический метод, в качестве цветной реакции использовали реакцию с цирконил-ализариновым комплексом, расчет вели по рабочему стандартному раствору. Для количественного определения ХГБ применяли титриметрический метод – лаурилсульфатный.

Результаты количественного определения действующих веществ в геле представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Результаты количественного определения активных компонентов в геле для лечения кариеса дентина (количество содержания компонентов на 100,0 г геля)

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S, г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
$CaCl_2$	1	5,511	5,492	0,01996	0,025	1,01	0,46
	2	5,498				1,01	
	3	5,463				1,02	
	4	5,508				1,01	
	5	5,482				1,01	
K_2HPO_4	1	7,401	7,400	0,0254	0,0316	1,19	0,43
	2	7,442				1,18	
	3	7,398				1,19	
	4	7,379				1,19	
	5	7,381				1,19	
NaF	1	0,046	0,044	0,00158	0,00196	9,55	4,45
	2	0,044				9,98	
	3	0,042				10,46	
	4	0,045				9,76	
	5	0,043				10,21	
ХГБ	1	0,100	0,099	0,00278	0,00346	7,73	3,49
	2	0,098				7,89	
	3	0,095				8,16	
	4	0,101				7,65	
	5	0,099				7,81	

Содержание в геле для лечения кариеса дентина кальция хлорида должно находиться в пределах [5,34 – 5,66] г, калия фосфата двузамещенного [7,18 – 7,62] г и натрия фторида [0,037 – 0,051] г, ХГБ [0,090 – 0,11] г на массу геля 100,00 г.

Исследование физико - химических параметров геля для лечения кариеса дентина

По внешнему виду гель представляет собой белую опалесцирующую однородную вязко – пластично – пружную массу. Однородность определялась визуально и свидетельствует об отсутствии расслоения.

Определение pH геля проводили по методике, описанной в разделе 2.2.2. pH стоматологического геля для лечения кариозных полостей должно находиться в пределах 6,8 – 8,5 [166]. pH геля для лечения кариеса дентина составило $7,60 \pm 0,05$.

Исследование физических параметров геля для лечения кариеса дентина

Герметичность упаковки определяли по методике ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15., описанной в разделе 2.2.3. Не наблюдались подтеки из первых 10 туб.

Массу содержимого упаковки определяли по методике ОФС.1.4.2.0007.15., описанной в разделе 2.2.3. Масса содержимого упаковки составила не менее 90 % от указанной на этикетке.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества геля для лечения кариеса дентина по показателям «Подлинность», «Количественное определение» активных компонентов и pH [213]. Установленные показатели свидетельствуют об удовлетворительном качестве исследуемого геля и могут являться критериями оценки их доброкачественности при поэтапном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

Исследование микробиологической чистоты геля для лечения кариеса дентина в процессе хранения

Согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота» препараты для местного, наружного применения относятся к категории 2 и должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1,0 г препарата, при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [52, 53].

Результаты исследования микробиологической чистоты геля для лечения кариеса дентина представлены в таблице 59. Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что гель для лечения кариеса дентина соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0001.15 по показателям общего микробного числа и не содержит бактерий группы кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки и может использоваться как местный препарат.

Таблица 59 – Результаты исследования микробиологической чистоты геля для лечения кариеса дентина

№ серии	Количество колоний в 1,0 гобразца		Наличие/отсутствие в 1,0 гобразца		
	аэробных бактерий	грибов (дрожжи и плесни)	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
2	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
3	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
4	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
5	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Результаты оценки качества геля для лечения кариеса дентина на пяти сериях по внешнему виду, качественному и количественному анализу, pH и микробиологической чистоте представлены в таблице 60. Полученные данные свидетельствуют о соответствии геля нормируемым требованиям

Таблица 60 – Результаты стандартизации геля для лечения кариеса дентина

№ серии	Описание	Подлинность								Количественноеопределение				рН метод потен циоме трии	Микро биологи ческая чистота
		Ca^{+2} с аммония оксалата раствором 4 %	Cl^{-} с серебра нитрата растворо м 2 % в присутст вии азотной кислоты разв.16 %	K^{+} с натрия кобальт инитрит а растворо м 10 %	HPO_4^{-2} с серебра нитрата раствором 2 % при рН=7,0	Na^{+} с калия пироа нтимо ната раство ром	F^{-} с цирко нил- ализа рино вым комп лек сом	Хлор гекси дина осно вание с меди (II) суль фата р-ром 10 %	Остаток глюконов ой кис лоты с железа (III) хлори да раствором 3 %	$CaCl_2$ комп лекс оном етри ческ ий мето д	K_2HPO_4 ациди метри чес кий метод	NaF фото электро колори метричес кий метод	Хлоргек сидина биглюко нат лаурил сульфат ный метод		
Нормируемые требования															
	белая опалесци рующая однород ная гелеобраз ная масса	белый осадок, НР в уксусной к-те разв. 30 % и аммиака р-ре 10 %, Р в разв. мин. к-тах	белый творо жистый осадок, НР в азотной к-те разв. 16 % и Р в аммиака р-ре 10 %	желтый крист.ос адок	желтыйоса док, Р в азотной к-те разв. 16 % и аммиака р-ре 10 %	крис таллы в виде призм	измене ние окраски р-ра от красно- фиоле товой до желтой	помутне ние светло- голубого цвета, при нагрева нии осадок светло- сирене вого цвета	темно- оранже вое окрашив ание, после прибав ления НСІ конц. р- р стано вится желтым	5,500 ±0,165	7,40 ±0,22	0,044 ±0,007	0,10 ±0,01	6,5-8,5	не более 10 ² 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.

Изучение стабильности геля для лечения кариеса дентина в процессе хранения

Стабильность геля для лечения кариеса дентина определяли методом долгосрочных испытаний стабильности при температуре от 8 до 15° 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 для лечения кариеса дентина в исследуемой группе, по показателям, представленным в таблице 61.

Таблица 61 – Спецификации качества геля для лечения кариеса дентина

№	Показатели	Методы определения	Нормы
1	Описание	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0001.15 Лекар- ственные формы визуальный	белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса
2	Подлинность	ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с аммония оксалата раствором 4 % (кальций)	белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с серебра нитрата раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разведенной 16 % (хлориды)	белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с натрия кобальтнитрита раствором 10 % в среде уксусной кислоты разведенной 30 % (калий)	желтый кристаллический осадок
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с серебра нитрата раствором 2 % при pH=7,0 (фосфаты)	желтый осадок, растворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и аммиака растворе 10 %
		ГФ XIII ОФС.1.2.2.0001.15 с раствором калия пироантимоната (натрий)	кристаллы в виде призм

		ГФ XIII с цирконил-ализариновым комплексом (фториды)	изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой
		ГФ XIII с железа (III) хлорида раствором 3 % при нагревании (остаток глюконовой кислоты)	темно-оранжевое окрашивание раствора, после прибавления хлористоводородной кислоты конц. раствор становится желтым
		с меди (II) сульфата раствором 10 % (на хлоргексидин)	помутнение светло-голубого цвета, при нагревании осадок светло-сиреневого цвета
3	Количественное определение	ГФ XIII кальция хлорид, метод обратной комплексонометрии.	[5,34 - 5,66] г.
		ГФ XIII калия фосфат двузамещенный, метод ацидиметрии	[7,18 до 7,62] г.
		ГФ XIII натрия фторид, метод фотоэлектроколориметрии	[0,037 до 0,051] г.
		ХГБ, титриметрический метод лаурилсульфатом натрия	[0,090 до 0,11] г.
4	Микробиологическая чистота	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота»	не более 10^2 КОЕ в 1,0, при отсутствии Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .
5	pH водного извлечения	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»	[6,8-8,5]
6	Масса содержимого упаковки	ГФ XIII ОФС.1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки»	В соответствии с требованиями ОСТ 64-492-85
	Герметичность упаковки	ГФ XIII ОФС.1.4.1.0008.15	Не наблюдаются подтеки из первых 10 туб или наблюдается подтек только для одной из 30
7	Упаковка	Тубы и бушоны для медицинских мазей по 5,0 и 7,0 ТУ 64-7-678-90	
8	Маркировка	В соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"	
9	Хранение	От 8 до 15°C, относительной влажности не более 60±5%	
10	Срок годности	2 года	

Установленные показатели и нормы качества положены в основу разработанного проекта ФС на гель (приложение 5).

Сравнительная оценка значений показателей качества гелей представлена в таблице 62. Она 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.

Таблица 62 – Результаты изучения стабильности геля для лечения кариеса дентина

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Подлинность	Количественноеопределение				рН	МЧ
				<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	<i>XГБ</i>		
1	0	Белая опалесцирующая однородная	положительна	5,470± 0,091	7,450± 0,159	0,0450± 0,0017	0,1010± 0,0009	7,55± 0,05	Соотв.
	6		положительна	5,470± 0,091	7,450± 0,159	0,0450± 0,0017	0,1010± 0,0009	7,55± 0,05	Соотв.
	12	гелеобразная масса	положительна	5,460± 0,091	7,440± 0,159	0,0440± 0,0017	0,1000± 0,0009	7,55± 0,05	Соотв.
	18		положительна	5,460± 0,091	7,440± 0,159	0,0440± 0,0017	0,1000± 0,0009	7,50± 0,05	Соотв.
	24		положительна	5,440± 0,091	7,420± 0,159	0,0420± 0,0017	0,0998± 0,0009	7,49± 0,05	Соотв.
	27		положительна	5,340± 0,091	7,210± 0,159	0,0380± 0,0017	0,0990± 0,0009	7,48± 0,05	Соотв.
2	0	Белая опалесцирующая однородная	положительна	5,440± 0,091	7,390± 0,158	0,0430± 0,0016	0,103± 0,001	7,45± 0,05	Соотв.
	6		положительна	5,440± 0,091	7,390± 0,158	0,0430± 0,0016	0,103± 0,001	7,45± 0,05	Соотв.
	12	гелеобразная масса	положительна	5,430± 0,091	7,380± 0,158	0,0420± 0,0016	0,102± 0,001	7,44± 0,05	Соотв.
	18		положительна	5,420± 0,091	7,370± 0,158	0,0410± 0,0016	0,102± 0,001	7,44± 0,05	Соотв.
	24		положительна	5,410± 0,091	7,350± 0,158	0,0400± 0,0016	0,101± 0,001	7,43± 0,05	Соотв.
	27		положительна	5,360± 0,091	7,220± 0,158	0,0390± 0,0016	0,0990± 0,0010	7,40± 0,05	Соотв.
3	0	Белая опалесцирующая однородная	положительна	5,510± 0,092	7,430± 0,159	0,0460± 0,0017	0,100± 0,001	7,60± 0,05	Соотв.
	6		положительна	5,510± 0,092	7,430± 0,159	0,0460± 0,0017	0,100± 0,001	7,60± 0,05	Соотв.
	12	гелеобразная	положительна	5,500± 0,092	7,420± 0,159	0,0450± 0,0017	0,1099± 0,0010	7,59± 0,05	Соотв.

	18	масса	положительна	5,500± 0,092	7,420± 0,159	0,0450± 0,0017	0,1099± 0,0010	7,59± 0,05	Соотв.
	24		положительна	5,480± 0,092	7,410± 0,159	0,0440± 0,0017	0,1098± 0,0010	7,57± 0,05	Соотв.
	27		положительна	5,360± 0,092	7,240± 0,159	0,0380± 0,0017	0,0997± 0,0010	7,55± 0,05	Соотв.
4	0	Белая опалесцирующая однородная	положительна	5,430± 0,09	7,460± 0,163	0,0480± 0,0018	0,0990± 0,0009	7,75± 0,05	Соотв.
	6		положительна	5,430± 0,09	7,460± 0,163	0,0480± 0,0018	0,0990± 0,0009	7,75± 0,05	Соотв.
	12	гелеобразная масса	положительна	5,430± 0,09	7,460± 0,163	0,0480± 0,0018	0,0990± 0,0009	7,75± 0,05	Соотв.
	18		положительна	5,420± 0,09	7,440± 0,163	0,0470± 0,0018	0,0990± 0,0009	7,74± 0,05	Соотв.
	24		положительна	5,420± 0,09	7,430± 0,163	0,0470± 0,0018	0,0990± 0,0009	7,73± 0,05	Соотв.
	27		положительна	5,340± 0,09	7,200± 0,163	0,0370± 0,0018	0,0960± 0,0009	7,70± 0,05	Соотв.
5	0	Белая опалесцирующая однородная	положительна	5,490± 0,091	7,44± 0,160	0,0420± 0,0014	0,0950± 0,0009	7,70± 0,05	Соотв.
	6		положительна	5,490± 0,091	7,440± 0,160	0,0420± 0,0014	0,0950± 0,0009	7,70± 0,05	Соотв.
	12	гелеобразная масса	положительна	5,470± 0,091	7,430± 0,160	0,0410± 0,0014	0,0940± 0,0009	7,69± 0,05	Соотв.
	18		положительна	5,460± 0,091	7,420± 0,160	0,0400± 0,0014	0,0940± 0,0009	7,68± 0,05	Соотв.
	24		положительна	5,460± 0,091	7,420± 0,160	0,0370± 0,0014	0,0930± 0,0009	7,66± 0,05	Соотв.
	27		положительна	5,340± 0,091	7,200± 0,160	0,0370± 0,0014	0,0920± 0,0009	7,60± 0,05	Соотв.

4.3. Выбор состава, разработка технологии и стандартизация пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

4.3.1. Обоснование выбора основы и разработка технологии пленок лекарственных

Выбор компонентов основы для ПЛ и результаты структурно – механических исследований поливочного раствора описаны в разделе 3.3.1. Состав матрицы для получения ПЛ включает гидрофильный полимер натрий – КМЦ в концентрации 3 % и пластификатор глицерин в концентрации 2 %.

В ПЛ для лечения кариеса дентина одновременно введены минерализующие компоненты, содержащие ионы – кальция, фосфата и фторида. Благодаря структурированным водным пространствам в ПЛ обеспечивается защитный эффект относительно их взаимодействия. Это позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в дентин. Моделирование состава ПЛ осуществлено по кальциевофосфорному коэффициенту 2:1 с учетом основных требований к ЛП для лечения кариеса дентина, приведенным в разделе 1.3.1. Для повышения эффективности лечения кариеса дентина путем воздействия на микроорганизмы в дентинных канальцах в состав ПЛ введен антисептик – ХГБ, характеристика которого приведена в разделе 1.3.1. [206, 207].

Биофармацевтические исследования пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

Т.к. скорость высвобождения ЛС связана с набуханием полимерной матрицы, проводили определение степени набухания ПЛ через определенные промежутки времени [194, 195]. Кинетику набухания ПЛ исследовали по методике, приведенной в разделе 2.2.2. Определяя степень набухания ПЛ через

определенные промежутки времени, получили кривые, характеризующие кинетику набухания. Результаты представлены на рис. 53.

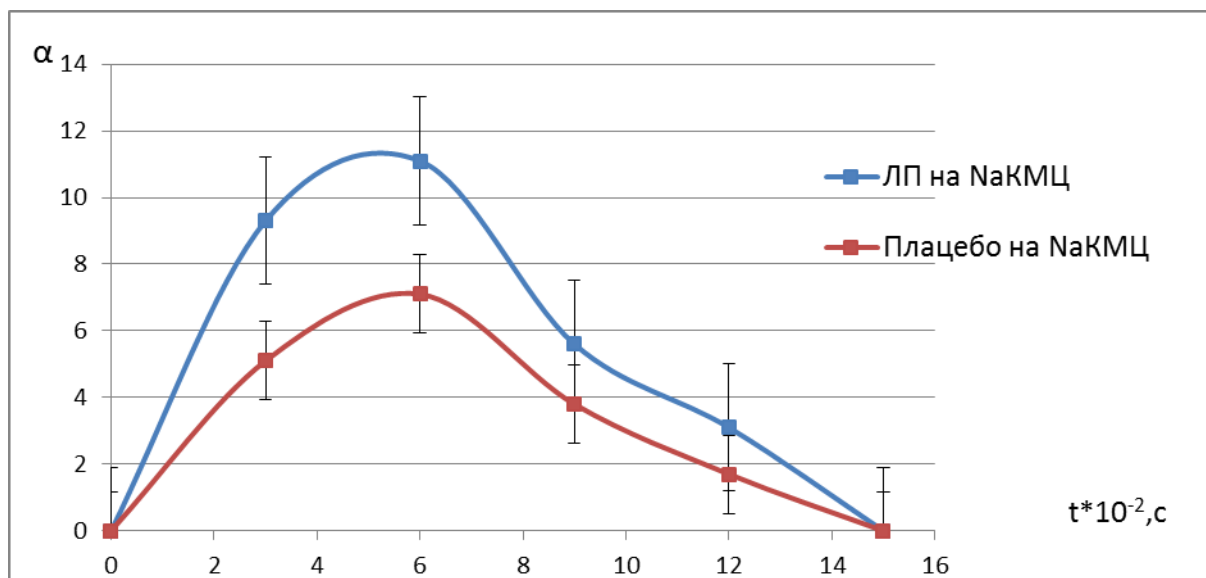


Рисунок 53 – Кинетические кривые набухания ПЛ и плацебо на основе Na-КМЦ

Они имеют вид кривых неограниченного набухания и проходят через максимум. о предельной величине набухания говорить нельзя, так как одновременно процессом набухания идет процесс растворения ПЛ. До значения максимума скорость набухания превышает скорость растворения, после экстремума - наоборот. Скорость набухания матриц можно сравнить по наклону касательных, проведенных к кривым через начало координат.

Изучение кинетики набухания подтверждает, что скорость набухания ПЛ значительно выше скорости набухания плацебо и, что скорость выхода ЛС зависит от набухания полимерных матриц. С увеличением степени набухания улучшается высвобождение ЛС из ПЛ.

Методика исследования кинетики высвобождения ЛС из ПЛ с помощью кондуктометрии приведена в разделе 2.2.4.

Процесс растворения полимерной матрицы является гетерогенным. Отличительной чертой всех гетерогенных процессов является не только их сложность и многостадийность. Скорость любой гетерогенной реакции складывается из скорости самой реакции и скоростей подвода реагирующих веществ к границе раздела и отвода их от нее, главным образом, путем диффузии. Если скорость

одной из последовательных стадий гетерогенного процесса значительно меньше других, то суммарная скорость будет определяться скоростью этой наиболее медленной стадии.

Процесс растворения полимерной матрицы протекает в две стадии. Первая стадия – это взаимодействие матрицы с растворителем, она завершается образованием вокруг пленки насыщенного раствора. Вторая стадия растворения завершается отводом растворенного вещества в объем раствора путем диффузии.

Растворение полимерной матрицы определяется как самим процессом растворения ее, так и диффузией растворенных компонентов в объем раствора через слой, в котором концентрация изменяется от насыщенного раствора на поверхности до концентрации в объеме. При изучении кинетических закономерностей высвобождения ЛС из матричных систем влияние диффузии на кинетику процесса исключают благодаря перемешиванию раствора. Это приводит к уменьшению толщины диффузионного слоя и возрастанию константы скорости диффузии.

При перемешивании выравниваются концентрации в большей части объема, но у самой поверхности раздела всегда остается небольшой слой, не перемещающийся при перемешивании. Выравнивание концентраций через этот слой происходит путем диффузии (диффузионный слой). Если C_0 - концентрация вещества в диффузионном слое, а C - во всем объеме фазы, то скорость диффузии через диффузионный слой будет тем больше, чем больше различие в концентрациях ($C_0 - C$).

Количественно скорость гетерогенного процесса может быть выражена уравнением:

$$\frac{dc}{dt} = k \times S \times (C_0 - C), \text{ где}$$

$\frac{dc}{dt}$ – скорость изменения состава рассматриваемой фазы, K – постоянная, называемая коэффициентом растворения и равная D/δ , где D – коэффициент диффузии; δ – толщина диффузионного слоя; S – величина поверхности соприкосновения данных фаз.

Это уравнение связано с законами Фика, которые описывают диффузионные процессы.

На первом этапе исследования изучена растворимость ПЛ, когда сопротивление мембраны диффузному 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: ионовосновы и ионов ЛС, поэтому изучали растворение как пленок-плацебо, так и пленок с ЛС. Результаты исследования приведены на рис.54.

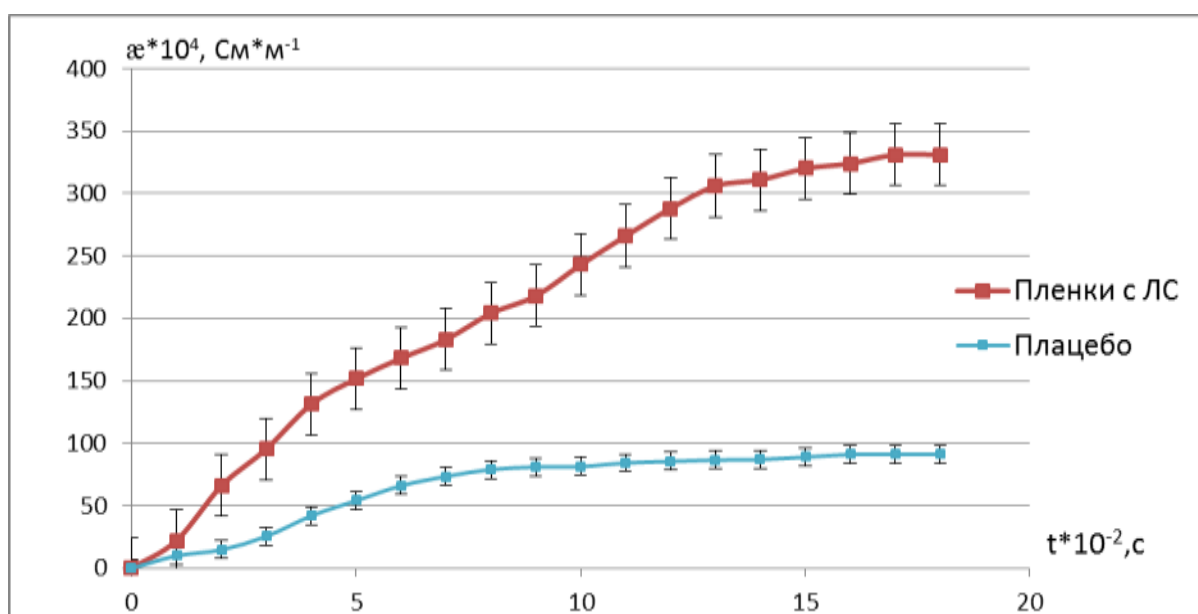


Рисунок 54 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ при $t=298\text{K}$ и $V=100$ мл (метод растворения)

С увеличением времени растворения количество высвобождаемых ионов увеличивается, что выражается в увеличении удельной электропроводимости.

ПЛ «работают» по диффузионному механизму, поэтому на втором этапе изучали диффузионные характеристики. Их определяли методом диализа через полупроницаемую мембрану. Кинетические кривые приведены на рис. 55 .

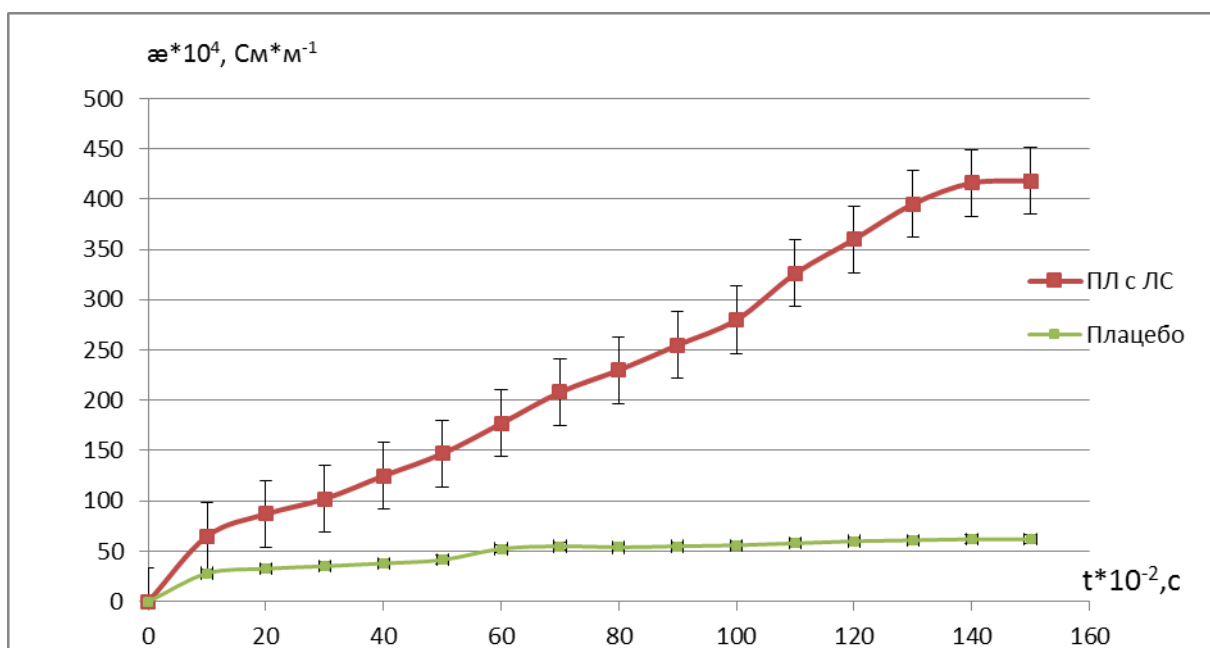


Рисунок 55 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ при $t=310\text{K}$ и $V=100$ мл (метод диализа)

По этим же экспериментальным данным строили дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо в координатах $\Delta\alpha/\Delta t=f(t)$. Результаты представлены на рис.56.

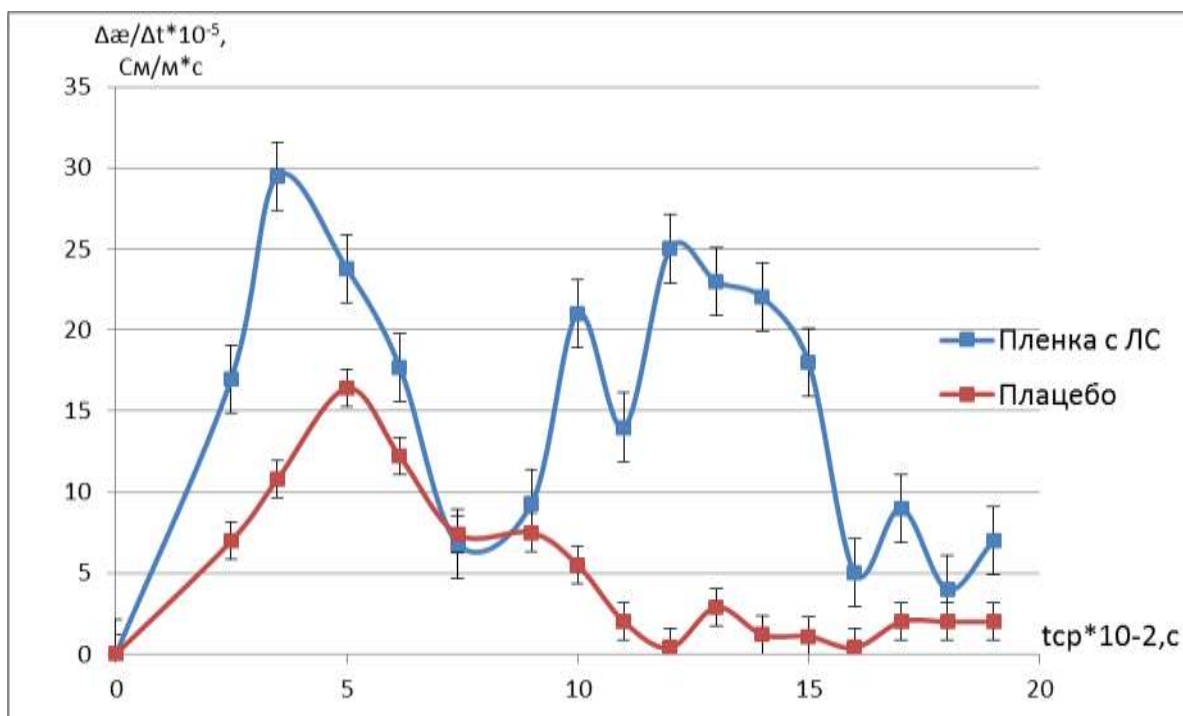


Рисунок 56 – Дифференциальные кривые растворения ПЛ и плацебо

Значение скорости растворения проходит через максимум. При этом резкое увеличение скорости наблюдается 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.

По результатам диализа рассчитывали коэффициенты диффузии по периоду полупревращения.

Таблица 63 – Значения коэффициентов диффузии ($\text{м}^2/\text{с}$)

Т	ПЛ	Плацебо
T=310K	$1,23 \cdot 10^{-14}$	$0,97 \cdot 10^{-14}$

Для определения порядка реакции использовали графический метод. Экспериментальные значения удельной электропроводимости в разные интервалы времени от начала реакции выражали в виде зависимостей $\ln K$; $1/K$; $1/K^2$ от времени. Зависимость была линейная, что соответствует реакции первого порядка (рис. 57, 58). Формально порядок реакции характеризует кинетическую зависимость скорости реакции от концентрации реагирующих веществ.

Дифференциальное уравнение кинетики реакции первого порядка имеет вид:

$$-\frac{dc}{dt} = kc$$

После интегрирования уравнения можно получить выражение для константы скорости реакции первого порядка:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{C_0}{C}$$

где C_0 – начальная концентрация веществ;

C – концентрация веществ в момент времени t от начала реакции.

Уравнение реакции первого порядка можно еще представить в следующем виде:

$$C = C_0 \cdot e^{-kt}$$

Графически определены константы растворения ПЛ и плацебо, как тангенс угла наклона к положительному направлению оси абсцисс (рис. 57, 58).

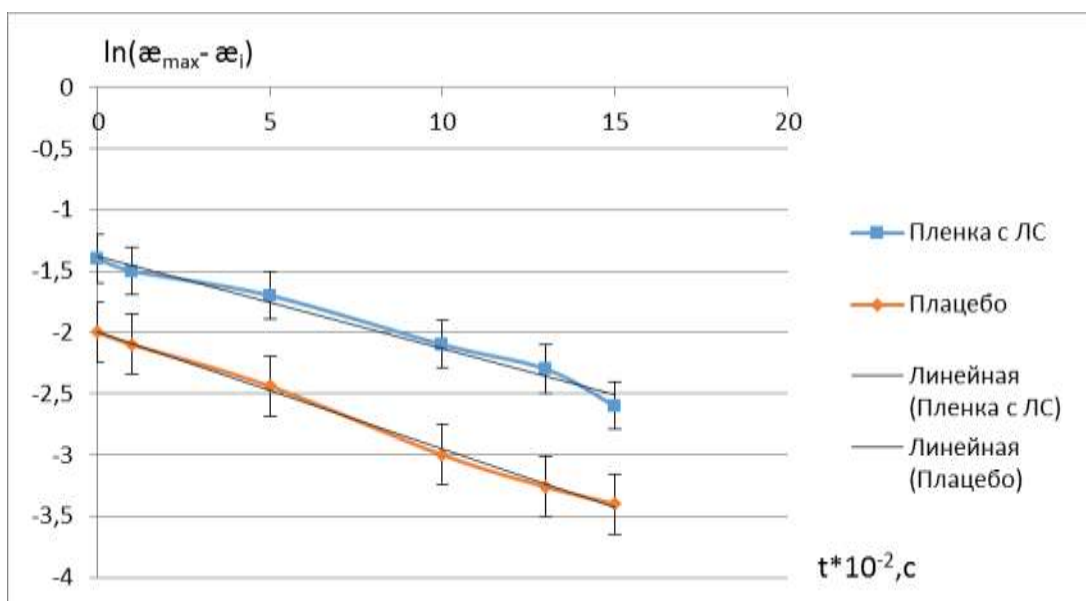


Рисунок 57 – Зависимость $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i)$ от времени (метод растворения), $t=298K$

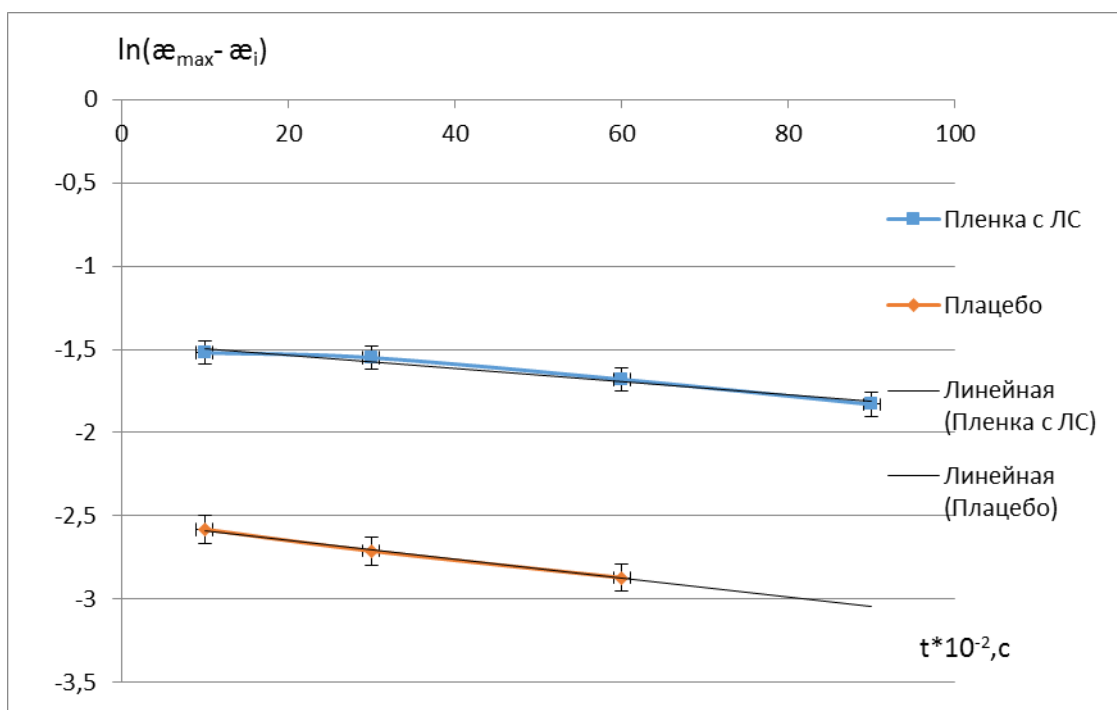


Рисунок 58 – Зависимость $\ln(\alpha_{\max} - \alpha_i)$ от времени (метод диализа), $t=310K$

Таблица 64 Значения коэффициентов растворения (c^{-1})

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

Кинетическое сопротивление гетерогенного процесса, протекающего через ряд последовательных стадий, равно сумме кинетических сопротивлений его стадий:

$$1/k = 1/k_k + 1/k_d, \text{ где}$$

k – константа скорости суммарного процесса;

k_k – константа скорости кинетической стадии процесса;

k_d – константа скорости диффузионной стадии процесса (коэффициент диффузии).

Стадия, имеющая наибольшее кинетическое сопротивление является лимитирующей.

Сравнив константы растворения и диффузии, можно сделать вывод, что скорость процесса растворения лимитируется процессом диффузии, так как значения сопротивления у этого процесса значительно больше.

Для управления процессом динамики высвобождения ЛС из ПЛ и создания системы с заданной скоростью дозирования, изучали влияния таких факторов как температура, объем растворителя, перемешивание и степень дисперсности.

При повышении температуры и постоянных концентрациях реагентов скорость химической реакции увеличивается. Температурная зависимость этой величины выражается уравнением, которое первоначально было эмпирически найдено Аррениусом:

$$d \ln K / dT = E/RT^2, \text{ где}$$

E – энергия активации, Дж/моль;

T – температура, К;

K – константа скорости реакции.

Энергию активации можно определить, как тот избыток энергии по сравнению со средней энергией молекул при данной температуре, которой они должны обладать, чтобы вступить в химическую реакцию.

Если $E \neq f(T)$, то есть энергия активации не зависит от температуры и постоянна на выбранном интервале температур, то после интегрирования уравнения получим:

$$\ln K = -E/RT + \ln A, \text{ где}$$

$\ln A$ – постоянная интегрированная.

Если построить зависимость в координатах ($\ln K - 1/T$), получим прямую. Исходя из всех математических преобразований, энергия активации равна:

$$E = -R * \operatorname{tg} \alpha$$

Потенцируя выражение, получаем:

$$K = A e^{-E/RT}$$

Из уравнения видно, что константами, характеризующими реакцию, являются преэкспоненциальный множитель (предэкспонент A) и энергия активации E . Чем больше значение E , тем меньше (при данном A) скорость химической реакции. Эта теоретическая зависимость позволяет заранее рассчитать скорость реакции при любой температуре, то есть можно прогнозировать влияние температуры на быстроту протекания химической реакции.

Зависимость степени высвобождения вещества от температуры представлена на рис.59.

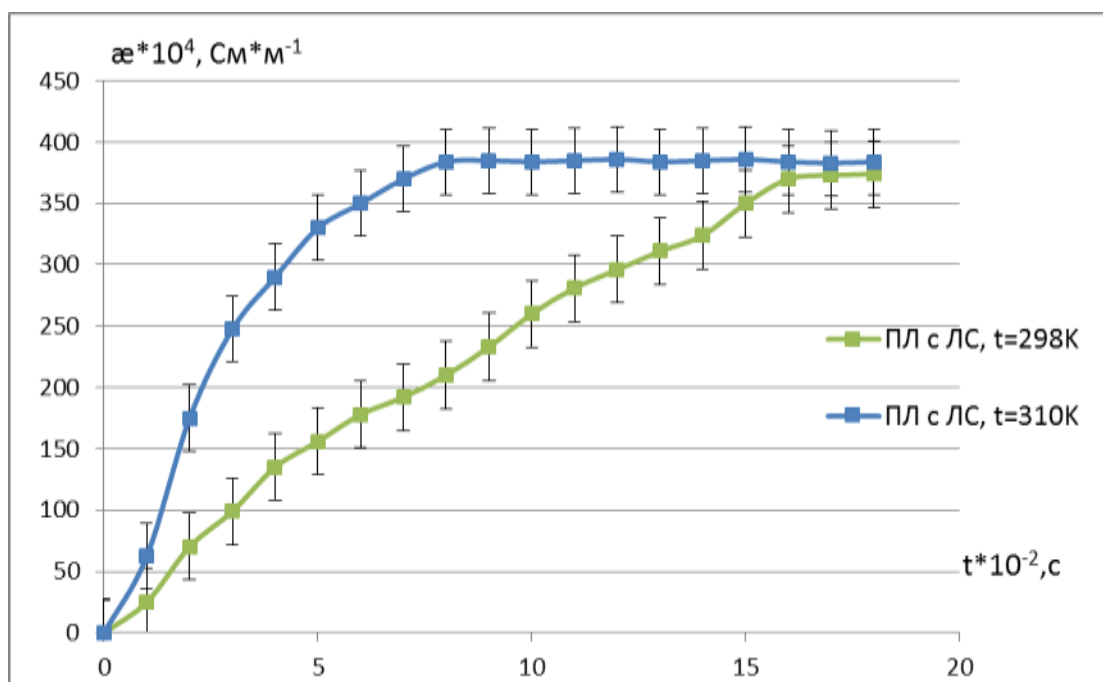


Рисунок 59 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ в зависимости от температуры при $V=100$ мл (метод растворения)

Увеличение температуры с 25°C до 37° С приводит к увеличению средней скорости растворения примерно в 2,5 раза, что также свидетельствует о диффузионном механизме высвобождения ЛС из ПЛ.

По графику зависимости $\lg K = f(1/T)$ определена энергия активации процесса растворения пленки, составляющая 10,92 кДж/моль, что характеризует способность системы к самопроизвольному релизу ЛС из ПЛ и отсутствие необходимости использования активаторов высвобождения.

Объем растворителя в выбранных условиях проведения эксперимента не влияет на высвобождение ЛС. Результаты исследования приведены на рис.60.

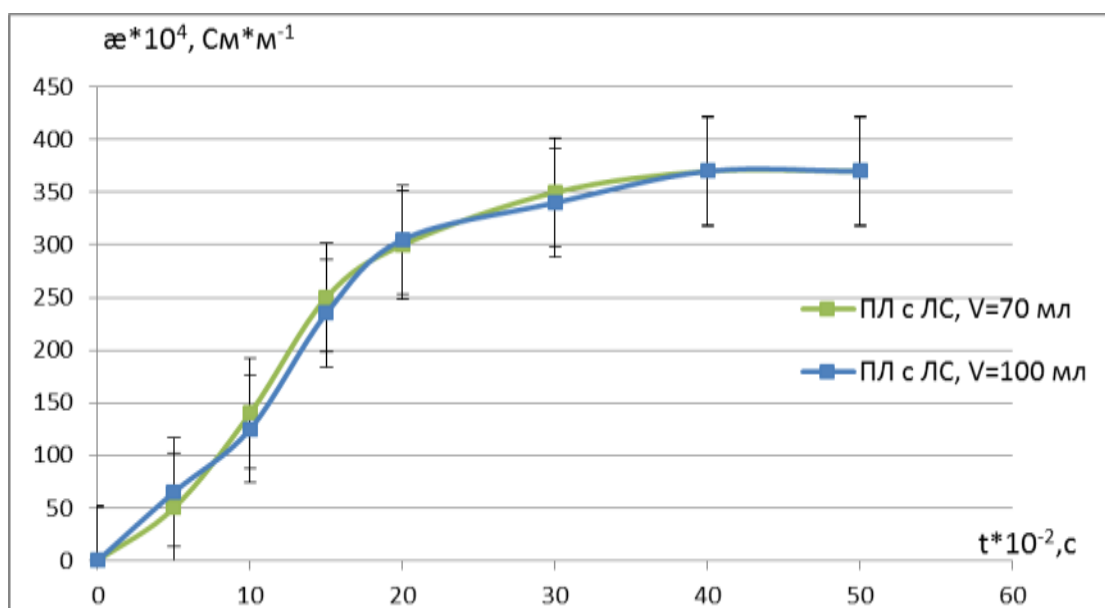


Рисунок 60 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ при $t=298\text{K}$ в зависимости от объема растворителя (метод растворения)

Скорость гетерогенных процессов сильно зависит от перемешивания, так как при этом выравниваются концентрации в большей части объема. Результаты исследования приведены на рис.61.

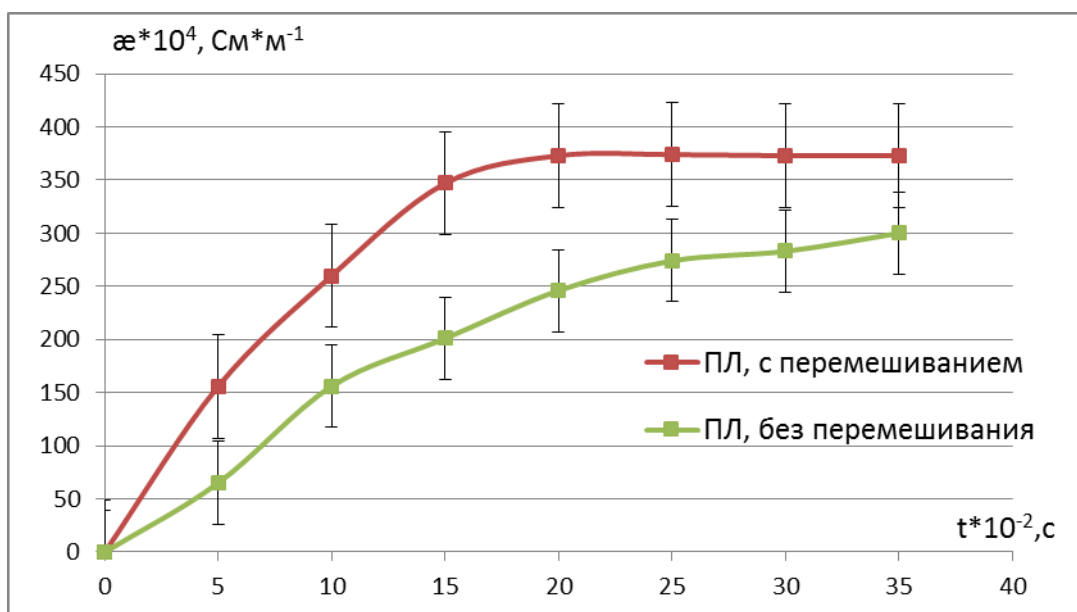


Рисунок 61 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из пленки в зависимости от перемешивания при $t=298\text{K}$, $V=100$ мл (метод растворения)

Графики, представленные на рисунке 61 свидетельствуют, о том, что перемешивание значительно увеличило скорость релиза.

Скорость гетерогенной реакции прямо пропорциональна степени дисперсности реагирующего вещества. От степени измельчения полимера зависит степень набухания. Чем выше дисперсность, тем больше поверхность соприкосновения полимера с растворителем, а, следовательно, и больше возможность проникновения молекул растворителя в данный полимер. Резкое возрастание скорости растворения, особенно в начальный момент времени, наблюдалось у измельченной основы, когда была большая поверхность соприкасающихся фаз. Результаты исследования приведены на рис.62.

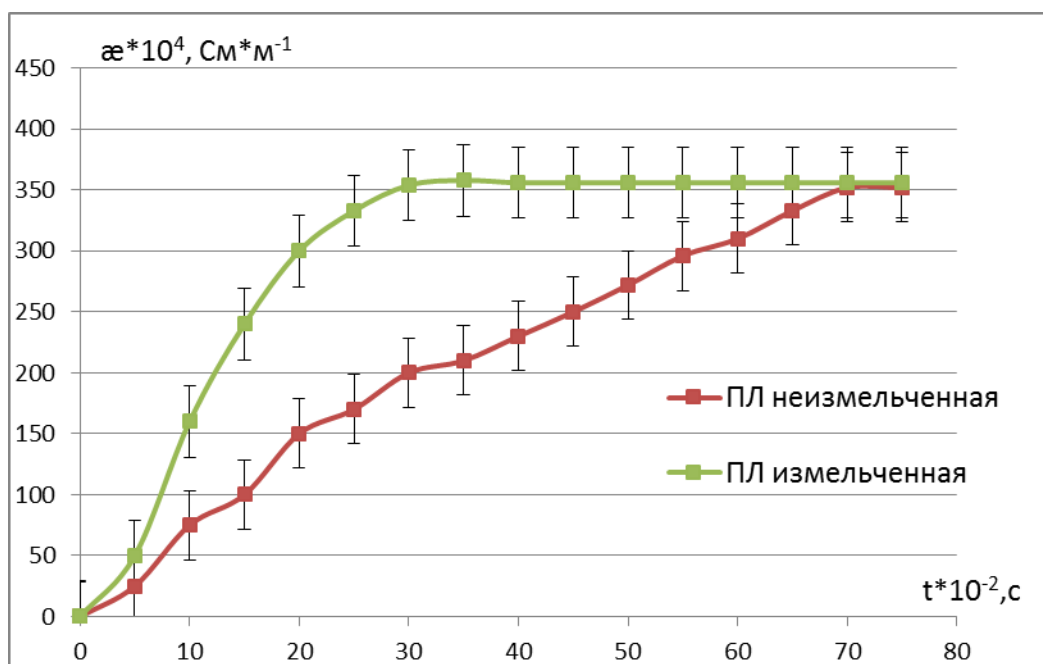


Рисунок 62 – Кинетические кривые высвобождения ЛС из ПЛ в зависимости от степени дисперсности при $t=298\text{K}$, $V=100$ мл (метод растворения)

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 анализа литературных данных и проведенных структурно – механических, биофармацевтических и технологических исследований разработан *состав ПЛ для лечения кариеса дентина* с учетом основных требований реминерализующей терапии:

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

Разработка технологии пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

Разработана технология ПЛ для изготовления в условиях аптечных организаций, Технологическая схема изготовления ПЛ соответствует традиционным подходам и имеет следующие особенности технологических операций. ТП 3 [185]. Изготовление поливочного раствора - на этой стадии необходимо соблюдать последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации. На стадии ТП 4. Получение ПЛ необходимо соблюдать массу и толщину слоя поливочного раствора, время и температуру сушки. В таблице 65 представлены критические стадии при изготовлении ПЛ.

Таблица 65 – Критические стадии при изготовлении пленок лекарственных

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, упаковка и маркировка готовой продукции	Нарезка и фасовка пленок	Ширина ролика при нарезке, мм Масса ПЛ в упаковке, г Масса ПЛ, г

Изготовление ПЛ в условиях аптечных организаций проводили в соответствии с требованиями санитарного режима, регламентированного нормативной документацией [147].

ВР 1. Санитарная подготовка производства. Подготовка оборудования, помещения, персонала и вспомогательного материала, осуществляемая в соответствии с Приказом № 309 от 21.10.97 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций».

ВР 2. Подготовительные работы включают в себя отвешивание кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида, пленкообразователя и пластификатора, изготовление концентрированных растворов ЛС. Изготовление концентрированных растворов проводится по методикам, описанным в гл. 4.2.

Далее последовательно отвешивают пленкообразователь (натрий-КМЦ) и пластификатор на весах с точностью до 0,01 г и 2,0 г глицерина.

ТП 3. Изготовление поливочного раствора. ПЛ готовят методом полива пленочной массы. Технология обеспечивает возможности включения активных компонентов в виде растворов в полимер – носитель натрия – КМЦ и, после удаления растворителя, получение гомогенной пленки. 96 мл воды очищенной нагревают до температуры 50 – 60° С. Воду переносят в емкость для изготовления поливочного раствора, с мешалкой якорного типа и при перемешивании добавляют 0,03 мл (точный объем) ХГБ раствора 20 %, затем добавляют небольшими порциями Na – КМЦ. Полученный раствор гомогенизируют до исчезновения комочков. После набухания полимера и получения однородной массы для пластификации пленочной основы вводят 2,0 глицерина. Растворы ЛС добавляют медленно по каплям со скоростью 2 – 3 мл/мин тщательно гомогенизируя с интервалом 10 минут при непрерывном перемешивании со скоростью 90 – 100 об/мин: 1,25 мл калия фосфата двузамещенного раствора 39,6 %, 0,68 мл кальция хлорида раствора 54,3 %, 0,15 мл натрия фторида раствора 2 %. Тщательно гомогенизируют 10 – 20 минут. Деаэрацию поливочного раствора проводят путем отстаивания смеси в течение 30 – 40 мин при комнатной температуре до исчезновения пузырьков воздуха. При необходимости раствор фильтруют.

ТП 4. Получение ПЛ. Поливочный раствор разливают на сухие, предварительно взвешенные подложки. Подложки заполняют поливочным раствором массой 28 г. Высота поливочного слоя 5мм. Сушку проводят в сушильном шкафу с калорифером и принудительной вентиляцией воздуха при температуре 40 – 45° С в течение 16 часов. Полученная ПЛ легко снимается, не имеет трещин, пузырьков, эластична. Осуществляется отбраковка по внешнему виду ПЛ. Размер ПЛ зависит от области поражения.

УМО 5. Фасовка и упаковка готовой продукции.

ПЛ фасуют в полиэтиленовые пакеты (ГОСТ 10-354-82), запаянные методом термосваривания, по 10 терапевтических доз и наносят штамп с номером

партии и датой изготовления и оформляют к отпуску в соответствии с приказом МЗ РФ №751н [148]. Во время проведения операции проводится визуальный контроль чистоты, качества и герметичности упаковки. Отбракованные упаковки утилизируют.

Контроль качества осуществляют в соответствии с приказом МЗ РФ №751н.

Технологическая схема изготовления ПЛ для лечения кариеса эмали представлена на рисунке 63.

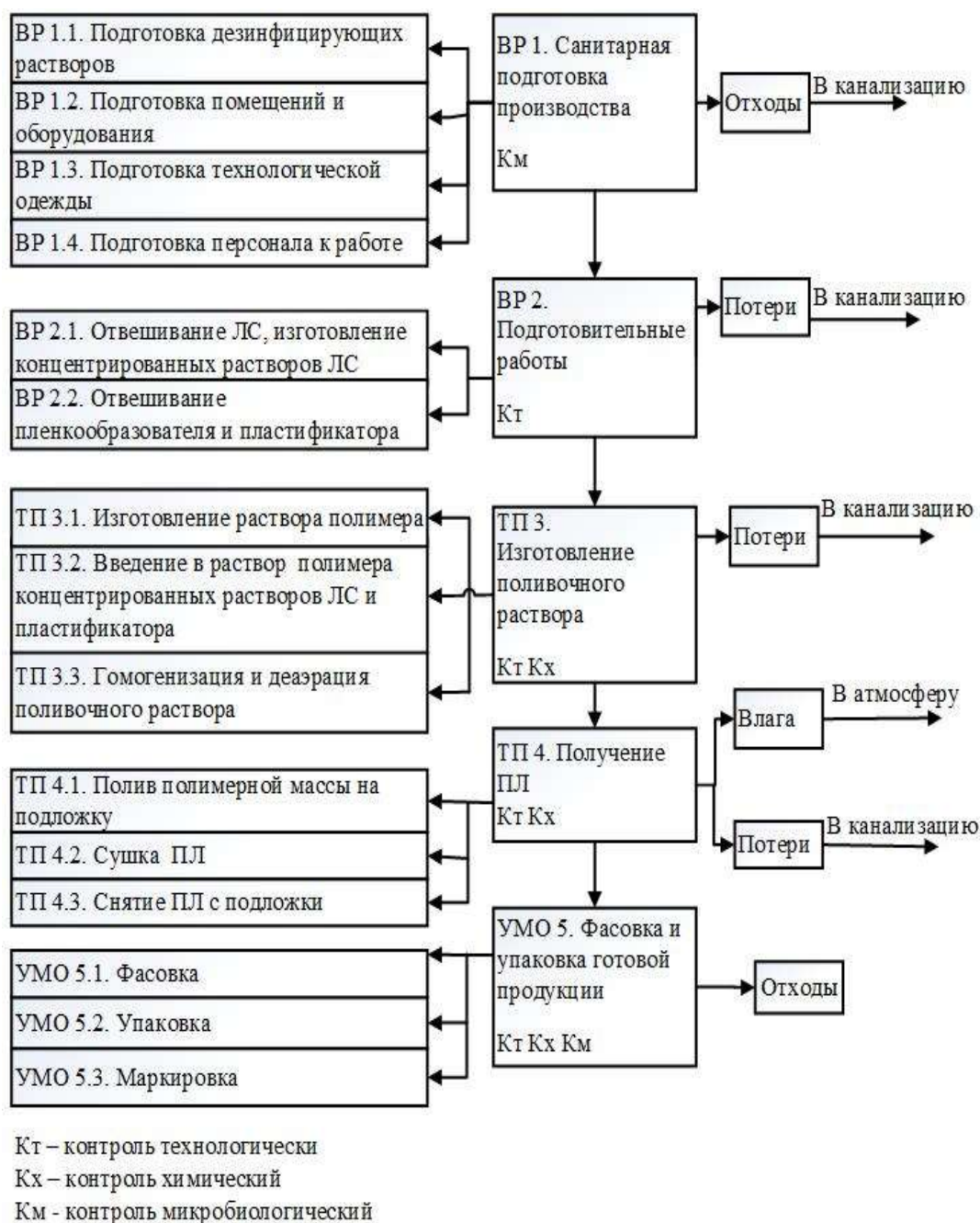


Рисунок 63 – Технологическая схема изготовления ПЛ для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций

Технология апробирована в условиях производственной аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России г. Перми (приложение 6).

4.3.2. Стандартизация и изучение стабильности пленок лекарственных в процессе хранения

Стандартизацию ПЛ для лечения кариеса дентина проводили по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» действующих компонентов, «Микробиологическая чистота», рН и технологическим параметрам: толщина, средняя масса, время растворения и потеря в массе при высушивании ПЛ.

При разработке методик испытания на подлинность и количественного определения за основу взяты методы для определения субстанций, модифицированные с учетом специфики ЛФ.

В связи отсутствием стандарта качества на ПЛ как на ЛФ при стандартизации ПЛ опирались на многолетние исследования по разработке составов, технологии и стандартизации ПЛ, на основе которых сформулированы медико-фармацевтические требования к аппликационным ЛФ.

Валидация методик испытания на подлинность и количественного определения активных компонентов пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

Стандартизация предусматривает валидационную оценку методик, предназначенных для контроля качества ЛС. Валидация проводилась в соответствии с характеристиками ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Исследовали валидационные характеристики методик испытания на подлинность путем определения их специфичности на модельных смесях известного состава (полный состав ПЛ, пленки плацебо и смеси с чередующимися активными компонентами). На основании проведенного исследования выбраны

методики определения подлинности, представленные в разделе 2.2.1., которые характеризуются отрицательным аналитическим сигналом на модельных смесях свободных от определяемого компонента и плацебо, и положительным аналитическим сигналом на модельных смесях различного состава, содержащих определяемый компонент.

Далее проводили валидацию методик количественного определения кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного, натрия фторида и ХГБ в ПЛ для лечения кариеса дентина согласно методикам, описанным в разделе 2.2.1.

Специфичность исследовали в трех параллелях на модельных смесях с чередующимися компонентами от заявленного состава, результаты представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Результаты исследования специфичности методик количественного определения компонентов ПЛ
(количество содержания компонентов на СТД 0,05 г)

Состав модельной смеси	<i>CaCl₂</i>		<i>K₂HPO₄</i>		<i>NaF</i>		ХГБ	
	заявлено	найдено	заявлено	найдено	заявлено	найдено	заявлено	найдено
ПЛ: <i>CaCl₂</i> , <i>K₂HPO₄</i> , NaF ХГБ	0,00275	0,00271	0,00370	0,00368	0,000022	0,000019	0,000049	0,000051
ПЛ: <i>CaCl₂</i>	0,00275	0,00272	-	-	-	-	-	-
ПЛ: <i>K₂HPO₄</i>	-	-	0,00370	0,00365	-	-	-	-
ПЛ: NaF	-	-	-	-	0,000022	0,000021	-	-
ПЛ: ХГБ	-	-	-	-	-	-	0,000049	0,000050
ПЛ: <i>CaCl₂</i> , <i>K₂HPO₄</i>	0,00275	0,00270	0,00370	0,00368	-	-	-	-
ПЛ: <i>CaCl₂</i> , NaF	0,00275	0,00273	-	-	0,000022	0,000020	-	-
ПЛ: <i>K₂HPO₄</i> , NaF ХГБ	-	-	0,00370	0,00367	0,000022	0,000021	0,000049	0,000051

Доверительные интервалы составили: для кальция хлорида $0,003891 \pm 0,000089$ г, для калия фосфата двузамещенного $0,006596 \pm 0,000262$ г и для натрия фторида $0,000101 \pm 0,000002$ г, ХГБ $0,000049 \pm 0,00000196$ г что соответствует критериям приемлемости, следовательно, методики количественного определения активных компонентов ПЛ являются специфичными.

Линейность методик исследовалась в трех параллелях на модельных смесях в интервале от 70 % до 130 % от заявленного содержания активных компонентов. Результаты представлены графически на рисунках 64, 65, 66 и 67 в виде зависимости расхода титранта для титриметрических методов анализа и оптической плотности для фотоэлектроколориметрического метода от содержания исследуемого компонента.

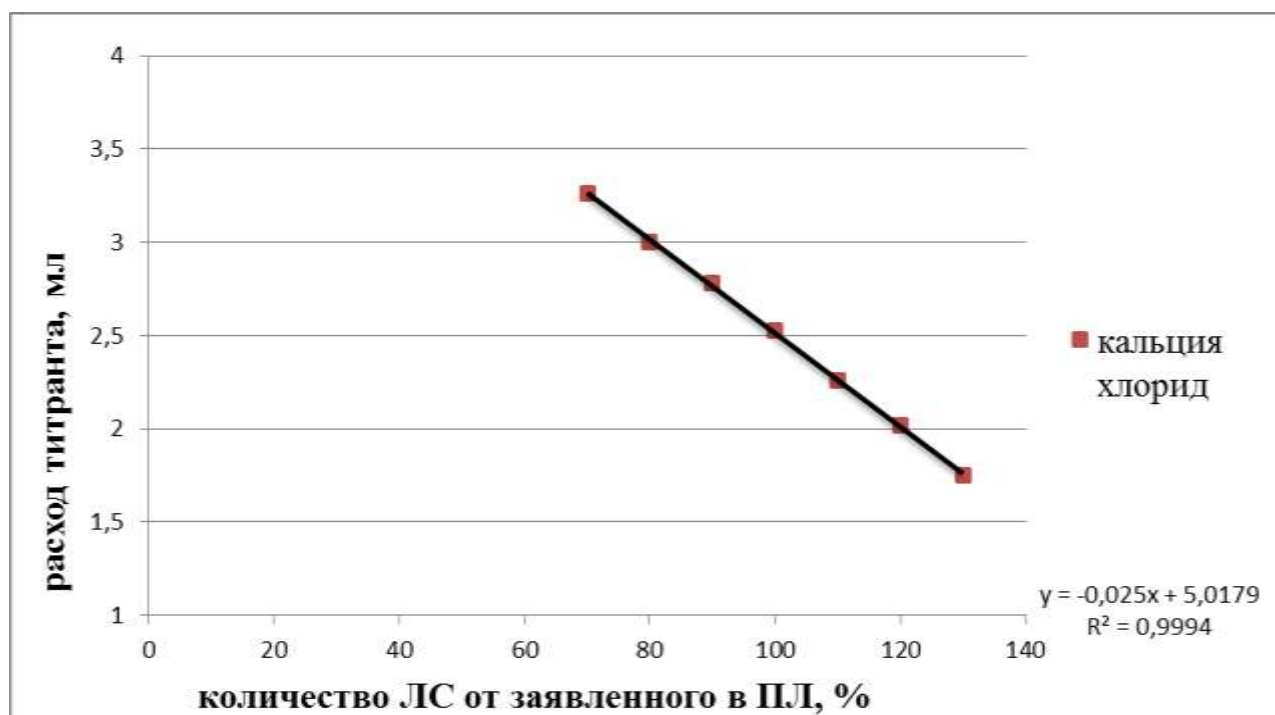


Рисунок 64 – Зависимость расхода титранта (мл) от количества кальция хлорида в модельных смесях (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания) по результатам титриметрического определения

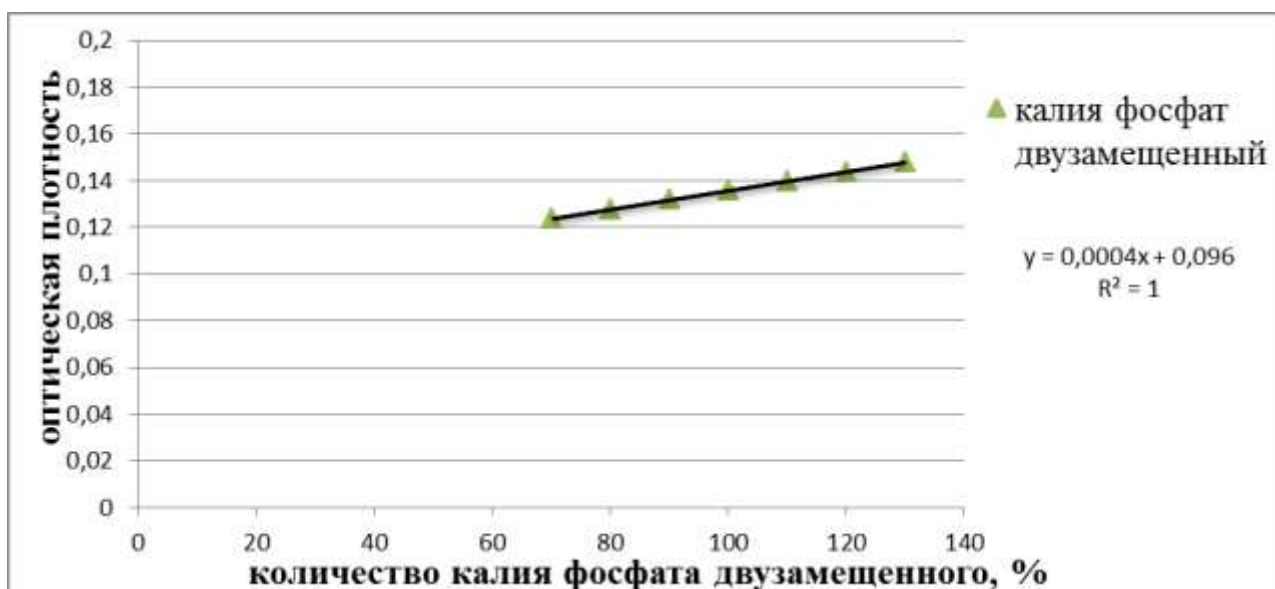


Рисунок 65 – Зависимость оптической плотности от количества калия фосфата двузамещенного в модельных смесях при фотоэлектроколориметрическом определении (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания)

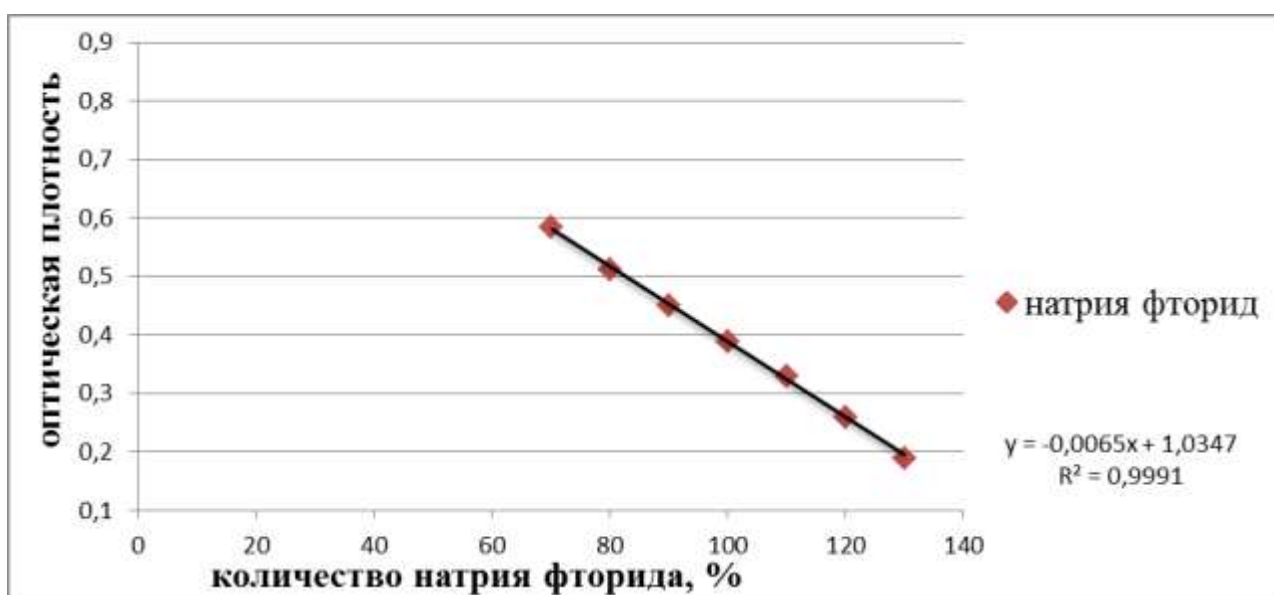


Рисунок 66 – Зависимость оптической плотности от количества натрия фторида в модельных смесях при фотоэлектроколориметрическом определении (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания)

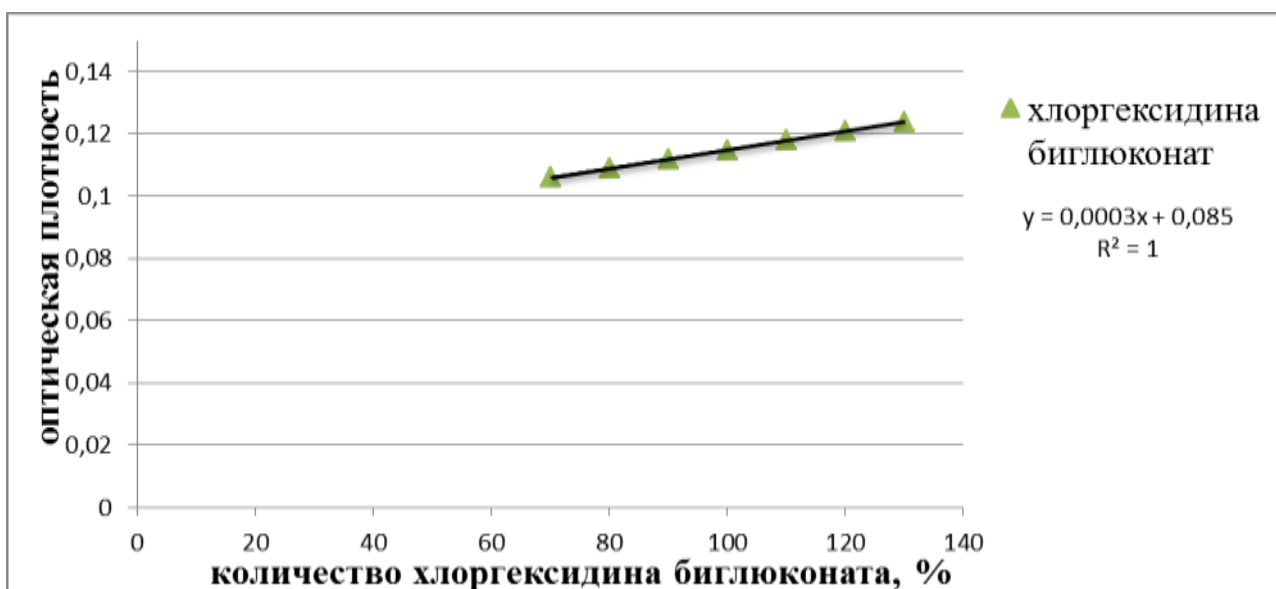


Рисунок 67 – Зависимость оптической плотности от количества хлоргексидина биглюконата в модельных смесях при спектрофотометрическом определении (в диапазоне от 70 до 130 % от заявленного содержания)

Коэффициент корреляции регрессионного графика R составил: для кальция хлорида – 0,999; калия фосфата двузамещенного в пленках – 1,000; натрия фторида – 0,999; хлоргексидина биглюконата – 1,000.

На основании полученных результатов можно утверждать, что соблюдается линейная зависимость между величинами аналитических сигналов и содержанием исследуемых компонентов в ПЛ для лечения кариеса эмали в интервале 70-130 % от декларируемого количества. Этот интервал можно определить, как аналитическую область методики.

Правильность методик устанавливали по результатам анализа модельных смесей в трех параллелях определения для 7 аналитических концентраций в интервале от 70 до 130 % от декларируемого состава. Результаты определения правильности методик представлены в таблице 67.

Таблица 67 – Оценка правильности методик количественного определения компонентов ПЛ
(количество содержания компонентов на СТД ПЛ 0,05 г)

ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИК												
Количество ЛС от заявленного, %	Состав модельной смеси, г				Найдено, г				Z _i , %			
	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	ХГБ	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	ХГБ	<i>CaCl₂</i>	<i>K₂HPO₄</i>	<i>NaF</i>	ХГБ
70	0,00193	0,00259	0,0000154	0,000035	0,00191	0,00256	0,0000150	0,000034	98,96	98,84	97,40	97,14
80	0,00220	0,00296	0,0000176	0,000040	0,00221	0,00300	0,0000172	0,000039	100,45	101,35	97,73	97,50
90	0,00248	0,00333	0,0000198	0,000045	0,00243	0,00330	0,0000196	0,000046	97,98	99,10	98,99	102,22
100	0,00275	0,00370	0,0000220	0,000050	0,00270	0,00381	0,000021	0,000049	98,18	102,97	95,45	98,00
110	0,00303	0,00407	0,0000242	0,000055	0,00300	0,00405	0,0000245	0,000054	99,01	99,51	101,24	98,18
120	0,00330	0,00444	0,0000264	0,000060	0,00326	0,00440	0,0000260	0,000061	98,79	99,10	98,48	101,67
130	0,00358	0,00481	0,0000286	0,000065	0,00356	0,00479	0,0000283	0,000064	99,44	99,58	98,95	98,46

Из результатов, представленных в таблице 67, видно, что отношение «найдено: введено» (Z_i) находится в интервале 97-103 %. Отклонение $\bar{Z}$ от 100 % не превышает доверительный интервал $\delta \% = |0,380952381| \leq 0,984867579$, систематическая погрешность статистически неотличима от нуля, что показывают удовлетворительную правильность методик.

Результаты количественного определения действующих веществ в ПЛ для лечения кариеса эмали представлены в таблице 68.

Таблица 68 – Результаты количественного определения компонентов ПЛ
(количество содержания компонентов на СТД 0,05 г)

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
Кальция хлорид	1	0,00285	0,00274	$0,825 \times 10^{-4}$	$1,026 \times 10^{-4}$	8,05	3,74
	2	0,00271				8,46	
	3	0,00265				8,65	
	4	0,00280				8,19	
	5	0,00269				8,53	
Калия фосфат двузамещенный	1	0,00368	0,00370	$1,046 \times 10^{-4}$	$1,300 \times 10^{-4}$	7,90	3,51
	2	0,00379				7,67	
	3	0,00356				8,17	
	4	0,00381				7,63	
	5	0,00364				7,99	
Натрия фторид	1	0,000022	0,000021	$1,58 \times 10^{-6}$	$1,96 \times 10^{-6}$	24,77	9,33
	2	0,000021				25,95	
	3	0,000023				23,70	
	4	0,000019				28,68	
	5	0,000020				27,25	
ХГБ	1	0,000049	0,000049	$1,58 \times 10^{-6}$	$1,96 \times 10^{-6}$	8,96	4,00
	2	0,000050				8,78	
	3	0,000048				9,15	
	4	0,000047				9,35	
	5	0,000051				8,61	

Доверительные интервалы составили: для кальция хлорида $0,00274 \pm 0,00014$ г, для калия фосфата двузамещенного $0,00370 \pm 0,00019$ г и для натрия фторида $0,000021 \pm 0,000002$ г, ХГБ $0,000049 \pm 0,000002$ г по представленным параметрам (величины стандартного отклонения, доверительный интервал), можно сделать заключение о *прецизионности*

исследуемых методик под влиянием внутрилабораторных вариаций. Данные методики могут быть использованы для количественного определения кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного, натрия фторида и ХГБ в диапазоне концентраций от 70 до 130 % от декларируемого количества.

Валидируемые методики в дальнейшем использованы в рамках проведения стандартизации ПЛ для определения показателей «Подлинность» и «Количественное определение».

Испытание на подлинность и количественное определение активных компонентов пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

Подлинность

Методики испытания на подлинность кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного, натрия фторида и ХГБ в ПЛ описаны в разделе 2.2.1.

Подлинность компонентов ПЛ проводили характерными реакциями на катионы и анионы: на катион кальция использовали реакцию с серной кислотой разведенной 9,8 %; на хлорид ион реакцию с серебряным нитратом раствором 2 % в присутствии азотной кислоты разведенной 16 %; на катион калия применяли реакцию с натрием кобальтинитрита раствором 10 % в среде уксусной кислоты разведенной 30 %; на фосфат ион использовали реакцию с аммонийным молибдатом раствором 1 % в серной кислоте концентрированной и олова хлорида раствором 1 % в среде серной кислоты раствора 50 %; на катион натрия использовали микрокристаллоскопическую реакцию с раствором калия пирометантата и на фторид ион реакцию с цирконил-ализариновым комплексом; на основание хлоргексидина использовали реакцию с танином раствором 0,1 %, на остаток глюконовой кислоты использовали реакцию с железом (III) хлоридом раствором 10 %.

Количественное определение

Количественное определение проводили по методикам, описанным в разделе 2.2.1. Количественное определение кальция хлорида проводили обратным комплексонометрическим методом. Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в ПЛ использовали фотоэлектроколориметрический метод, для получения окрашенного раствора использовали реакцию образования комплекса фосфат-молибдат аммония желто-зеленого цвета, расчет проводили по рабочему стандартному образцу. Для количественного определения натрия фторида в ПЛ использовали фотоэлектроколориметрический метод, в качестве цветной реакции – реакцию с цирконил-ализариновым комплексом, расчет вели по рабочему стандартному раствору. Для количественного определения хлоргексидина биглюконата использовали спектрофотометрический метод, определение проводили при длине волны 253 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, относительно раствора сравнения пленок без ХГБ.

Результаты количественного определения действующих веществ в ПЛ представлены в таблице 69.

Таблица 69 – Результаты количественного определения действующих веществ в ПЛ для лечения кариеса дентина (количество содержания компонентов на СТД 0,05 г)

Активный компонент	Сери я	Метрологические характеристики					
		X , г	$\bar{X}$, г	S , г	$\Delta\bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
Кальция хлорид	1	0,00293	0,00299	$0,667 \times 10^{-4}$	$0,829 \times 10^{-4}$	6,33	2,77
	2	0,00297				6,24	
	3	0,00310				5,98	
	4	0,00295				6,29	
	5	0,00300				6,18	
Калия Фосфат двузаме щенный	1	0,00376	0,00374	$1,063 \times 10^{-4}$	$1,322 \times 10^{-4}$	7,86	3,53
	2	0,00382				7,74	
	3	0,00374				7,90	
	4	0,00368				8,03	
	5	0,00371				7,97	

Натрия фторид	1	0,000018	0,000020	$1,94 \times 10^{-6}$	$2,41 \times 10^{-6}$	29,96	12,05
	2	0,000021				25,68	
	3	0,000023				23,45	
	4	0,000019				28,39	
	5	0,000020				26,97	
ХГБ	1	0,000049	0,0000504	$1,58 \times 10^{-6}$	$1,96 \times 10^{-6}$	8,96	4,00
	2	0,000052				8,78	
	3	0,000047				9,15	
	4	0,000053				9,35	
	5	0,000051				8,61	

Содержание в ПЛ кальция хлорида должно находиться в пределах [0,00267 – 0,00283] г, калия фосфата двузамещенного [0,00359 – 0,00381] г и натрия фторида [0,0000185 – 0,0000255] г, ХГБ [0,000045 – 0,000055] г на массу ПЛ СТД 1х2 см (0,05 г).

Исследование технологических и физико-химических параметров пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

С целью стандартизации ПЛ проведено определение рН и технологических параметров: средняя масса, размеры и толщина, время растворения, и потеря в массе при высушивании методики определения которых описаны в разделе 2.2.2.

ПЛ представляют собой плоские, однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, без цвета.

В процессе стандартизации ПЛ по технологическим параметрам получены следующие результаты [158, 215].

Толщина ПЛ определяет степень адгезии и равномерный контакт с поверхностью зуба. Определение производили в средней пробе с помощью микрометра марки КМС – 25, толщина не должна превышать 0,5 мм. Толщина ПЛ составила в среднем $0,195 \pm 0,004$ мм. Размеры сторон СТД ПЛ составили $10 \times 20 \pm 0,5$ мм.

Средняя масса ПЛ влияет на точность дозирования, её определяли путем взвешивания образцов ПЛ на аналитических весах. Средняя масса

одной ПЛ должна составлять 0,05 г, отклонение в массе допускается $\pm 10\%$. Средняя масса средней терапевтической дозы площадью 10 x 20 мм составила $0,045 \pm 0,0001$.

Время растворения определяли путем растворения образца ПЛ в воде очищенной при комнатной температуре и периодическом встряхивании, секундомером измеряли время до полного растворения ПЛ. Время растворения для ПЛ составило $30 \pm 0,02$ мин.

Значение pH водного раствора ПЛ должно находиться в пределах от 6,8 до 8,5. Определение pH проводили методом потенциометрии. Изменение этого показателя корректирует баланс минерального равновесия в кариозной полости и способствует минерализации дентина. Значение pH водного раствора ПЛ составило $7,2 \pm 0,05$.

Потерю в массе при высушивании определяли методом высушивания в течение 5 часов в сушильном шкафу при температуре $100 - 105^\circ \text{C}$. Оптимальные значения находятся в пределах 6 – 12 %, меньшие значения приводят к хрупкости ПЛ, большие к липкости. Потеря в массе при высушивании для ПЛ составила $6,4\% \pm 0,4$.

В результате проведенных исследований установлены нормы качества ПЛ для лечения кариеса дентина по показателям «Подлинность», «Количественное определение» действующих веществ, pH и технологическим параметрам. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности пленок лекарственных для лечения кариеса дентина при поэтапном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

Исследование микробиологической чистоты пленок лекарственных для лечения кариеса дентина

Согласно ОФС.1.2.4.0001.15 «Микробиологическая чистота» препараты для местного, наружного применения относятся к категории 2 и

должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1,0 г препарата, при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Результаты исследования микробиологической чистоты ПЛ для лечения кариеса дентина представлены в таблице 70. Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что ПЛ для лечения кариеса дентина соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0001.15 по показателям общего микробного числа и не содержат бактерии группы кишечной палочки, золотистого стафилококка и синегнойной палочки и может использоваться как местный препарат.

Таблица 70 – Результаты исследования микробиологической чистоты ПЛ для лечения кариеса дентина

№ серии	Количество колоний в 1,0 гобразца		Наличие/отсутствие в 1,0 гобразца		
	аэробных бактерий	грибов (дрожжи и плесни)	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
2	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
3	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
4	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует
5	<100	<100	отсутствует	отсутствует	отсутствует

Результаты оценки качества ПЛ для лечения кариеса дентина на пяти сериях по внешнему виду, качественному, количественному анализу, технологическим параметрам и микробиологической чистоте представлены в таблице 71. Полученные данные свидетельствуют о соответствии ПЛ нормируемым требованиям.

Таблица 71 – Результаты стандартизации ПЛ для лечения кариеса дентина

№	Описание	Технологические параметры					Подлинность								Количественное определение				микробиологическая чистота	
		толщина, мм	средняя масса, г	время раствора, мин	pH	потеря в массе при высушивании, %	Ca ⁺² с серной кислотой разв. 16 %	Cl ⁻ с серебря нитрата раствором 2 %	K ⁺ с натрия кобаль тинита раствором 10 %	HPO ₄ ⁻² с аммония молибдата р-ром в серной к-те конц. и олова хлорида р-ром 1 %	Na ⁺ с калия пиро анти мона та раствором	F ⁻ с циркон ил-ализар иновым комплексом	Хлор гексидина осно вание с тани на раствором 0,1 %	Остаток глю-коновой кислоты с железа (III) хлорида раство ром 3 %	CaCl ₂ комплексомет-рический метод	K ₂ HPO ₄ фото-электро-колори-метри-ческий метод	NaF фото-электро-колори-метри-ческий метод	Хлоргексидина биглюко-нат спектро-фотомет-рия в УФ-области		
Нормируемые требования																				
	плоские,одно родные, эластичные пластинки без механически х включений, пузырьков, микротрещин , без цвета	не более 0,500 ±0,004	до 0,05 ±10 %	-	6,8-8,5	6-12	кристаллы гипса в виде пучков , звезд или отдельных игл	белый твoro-жистый осадок, Р. в аммиака р-ре 10 %	желтый кристаллический осадок	желто-зеленое окрашивание	кристаллы в виде призм	изменение окраски раствора от красно-фиолетовой до желтой	белый осадок (опалесценция) раство-римый в избытке реактива	темно-оранжевое окрашивание, после прибавления HCl конц. р-р стано вится желтым					не более 10 ² КОЕ в 1,0 г	
1	соотв.	0,196±0,004	0,0452±0,0001	28±0,02	7,18±0,05	6,26±0,41	соотв.	соотв. .	соотв.	соотв.	соотв. .	соотв.	соотв. .	соотв.	2,93×10 ⁻³ ± 0,63 ×10 ⁻⁴	3,76×10 ⁻³ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	1,8×10 ⁻⁵ ± 0,4×10 ⁻⁷	4,98×10 ⁻⁵ ± 0,2×10 ⁻⁵	< 100	
2	соотв.	0,198±0,004	0,0458±0,0001	29±0,02	7,24±0,05	6,28 ±0,42	соотв.	соотв. .	соотв.	соотв.	соотв. .	соотв.	соотв. .	соотв.	2,97×10 ⁻³ ± 0,63 ×10 ⁻⁴	3,82×10 ⁻³ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	2,1×10 ⁻⁵ ± 0,4×10 ⁻⁷	5,00×10 ⁻⁵ ± 0,2×10 ⁻⁵	< 100	
3	соотв.	0,210±0,004	0,0488±0,0001	30±0,02	7,15±0,05	6,90±0,45	соотв.	соотв. .	соотв.	соотв.	соотв. .	соотв.	соотв. .	соотв.	3,10×10 ⁻³ ± 0,63 ×10 ⁻⁴	3,74×10 ⁻³ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	2,3×10 ⁻⁵ ± 0,4×10 ⁻⁷	5,02×10 ⁻⁵ ± 0,2 ×10 ⁻⁵	< 100	

4	COOTB.	0,212± 0,004	0,0493± 0,0001	32± 0,02	7,20± 0,05	6,56± 0,43	COOTB.	COOTB .	COOTB.	COOTB.	COOTB .	COOTB.	COOTB .	COOTB.	2,95× 10 ⁻³ ± 0,63 ×10 ⁻⁴	3,68× 10 ⁻³ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	1,9× 10 ⁻⁵ ± 0,4× 10 ⁻⁷	4,97× 10 ⁻⁵ ± 0,2× 10 ⁻⁵	< 100
5	COOTB.	0,220± 0,004	0,0498± 0,0001	34± 0,02	7,16± 0,05	6,03± 0,46	COOTB.	COOTB .	COOTB.	COOTB.	COOTB .	COOTB.	COOTB .	COOTB.	3,00× 10 ⁻³ ± 0,63 ×10 ⁻⁴	3,71× 10 ⁻³ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	2,0× 10 ⁻⁵ ± 0,4× 10 ⁻⁷	5,08× 10 ⁻⁵ ± 0,2× 10 ⁻⁵	< 100

Изучение стабильности пленок лекарственных в процессе хранения

Стабильность ПЛ для лечения кариеса дентина 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° С и относительной влажности не более $60 \pm 5 \%$ в термосвариваемых полиэтиленовых пакетах без вторичной упаковки на 5 сериях ПЛ для лечения кариеса дентина в исследуемой группе.

Сравнительная оценка значений показателей качества ПЛ представлена в таблице 72. Данные представленные в таблице свидетельствуют о корреляции результатов при стабильности физико-химических показателей и количественного определения действующих веществ в ПЛ в течение 2 лет, изменения в количественном содержании активных компонентов в ПЛ находятся в пределах норм допустимых отклонений, что говорит о приемлемости результатов метода долгосрочных испытаний стабильности.

Таблица 72 – Результаты изучения стабильности ПЛ для лечения кариеса дентина

№ сер ии	Срок хран ения	Описание	Технологические параметры					Подлин ность	Количественное определение				МЧ
			толщи на, мм	средняя масса, г	время растворе ния, мин	pH	Потеря в массе при высуш., %		$CaCl_2$	K_2HPO_4	NaF	XTB	
1	0	плоские,однородные, эластичные пластинки	0,196 ± 0,004	0,0452± 0,0001	28 ±0,02	7,18± 0,05	6,26 ±0,41	положит.	$2,93 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,76 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,8 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$4,98 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	6	без механических включений, пузырьков,	0,196 ± 0,004	0,0452± 0,0001	28 ±0,02	7,18± 0,05	6,26 ±0,41	положит.	$2,93 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,76 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,8 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,98 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	12	микротрещин, без цвета	0,196 ± 0,004	0,0452± 0,0001	28 ±0,02	7,18± 0,05	6,26 ±0,41	положит.	$2,91 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,75 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,8 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,98 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	18		0,195 ± 0,004	0,0451 ±0,0001	29 ±0,02	7,16± 0,05	6,25 ±0,41	положит.	$2,91 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,74 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,8 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	24		0,195 ± 0,004	0,0451± 0,0001	30 ±0,02	7,16± 0,05	6,25 ±0,41	положит.	$2,90 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,71 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,79 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	27		0,193 ± 0,004	0,0450± 0,0001	31 ±0,02	7,145 0,05	6,24 ±0,41	положит.	$2,89 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,69 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,78 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,93 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	0	плоские, однородные, эластичные пластинки	0,198 ± 0,004	0,0458± 0,0001	29 ±0,02	7,24± 0,05	6,28 ± 0,42	положит.	$2,97 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,82 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,1 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$5,00 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	6	без механических включений, пузырьков,	0,198 ± 0,004	0,0458 ±0,0001	29 ±0,02	7,24± 0,05	6,28 ± 0,42	положит.	$2,97 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,82 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,1 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$5,00 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.

2	12	микротрещин, без цвета	0,198 ± 0,004	0,0458 ±0,0001	29 ±0,02	7,24± 0,05	6,28 ± 0,42	положит.	$2,97 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,81 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,1 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$5,00 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	18		0,197 ± 0,004	0,0458± 0,0001	30 ±0,02	7,23± 0,05	6,27 ± 0,42	положит.	$2,96 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,80 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$5,00 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	24		0,196 ± 0,004	0,0457± 0,0001	31 ±0,02	7,23± 0,05	6,27 ± 0,42	положит.	$2,94 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,78 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$4,99 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	27		0,195 ± 0,004	0,0455± 0,0001	31 ±0,02	7,23± 0,05	6,26 ± 0,42	положит.	$2,93 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,76 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,8 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	0	плоские,однородные, эластичные пластинки	0,210 ±0,004	0,0488 ±0,0001	30± 0,02	7,15± 0,05	6,90 ±0,45	положит.	$3,10 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,74 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,3 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$5,02 \times 10^{-5}$ ± 0,2 × 10 ⁻⁵	соотв.
	6	без механических включений, пузырьков,	0,210 ±0,004	0,0488 ±0,0001	30± 0,02	7,15± 0,05	6,90 ±0,45	положит.	$3,10 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,74 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,3 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,02 \times 10^{-5}$ ± 0,2 × 10 ⁻⁵	соотв.
3	12	микротрещин, без цвета	0,210 ±0,004	0,0488 ±0,0001	30± 0,02	7,15± 0,05	6,90 ±0,45	положит.	$2,99 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,74 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,3 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,02 \times 10^{-5}$ ± 0,2 × 10 ⁻⁵	соотв.
	18		0,209 ±0,004	0,0487 ±0,0001	31± 0,02	7,14± 0,05	6,89 ±0,45	положит.	$2,99 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,72 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,2 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,02 \times 10^{-5}$ ± 0,2 × 10 ⁻⁵	соотв.
	24		0,209 ±0,004	0,0486 ±0,0001	31± 0,02	7,14± 0,05	6,89 ±0,45	положит.	$2,98 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,71 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,1 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,00 \times 10^{-5}$ ± 0,2 × 10 ⁻⁵	соотв.

	27		0,208 ±0,004	0,0485 ±0,0001	31± 0,02	7,14± 0,05	6,88 ±0,45	положит.	$2,95 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,98 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,0 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
4	0	плоские, однородные, эластичные пластинки	0,212 ±0,004	0,0493 ±0,0001	32 ±0,02	7,20± 0,05	6,56 ±0,43	положит.	$2,95 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,68 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	6	без механических включений, пузырьков,	0,212 ±0,004	0,0493 ±0,0001	32 ±0,02	7,20± 0,05	6,56 ±0,43	положит.	$2,95 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,68 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	12	микротрещин, без цвета	0,212 ±0,004	0,0493 ±0,0001	32 ±0,02	7,20± 0,05	6,56 ±0,43	положит.	$2,95 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,68 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	18		0,211 ±0,004	0,0491 ±0,0001	33 ±0,02	7,19± 0,05	6,55 ±0,43	положит.	$2,93 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,66 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,89 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,97 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	24		0,210 ±0,004	0,0490 ±0,0001	33 ±0,02	7,19± 0,05	6,55 ±0,43	положит.	$2,91 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,65 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,88 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,96 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	27		0,208 ±0,004	0,0489 ±0,0001	33 ±0,02	7,19± 0,05	6,55 ±0,43	положит.	$2,89 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,62 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,86 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$4,92 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	0	плоские, однородные, эластичные пластинки	0,220 ± 0,004	0,0498 ±0,0001	34 ±0,02	7,16± 0,05	6,03±0,46	положит.	$3,00 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,71 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,0 \times 10^{-5}$ ± 0,4×10 ⁻⁷	$5,08 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	6	без механических включений, пузырьков,	0,220 ± 0,004	0,0498 ±0,0001	34 ±0,02	7,16± 0,05	6,03±0,46	положит.	$3,00 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,71 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$2,0 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,08 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.

5	12	микротрещин, без цвета	0,220 ± 0,004	0,0498 ±0,0001	34 ±0,02	7,16± 0,05	6,03±0,46	положит.	$3,00 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,70 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,08 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	18		0,219 ± 0,004	0,0497 ±0,0001	34 ±0,02	7,15± 0,05	6,03±0,46	положит.	$3,00 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,69 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,07 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	24		0,219 ± 0,004	0,0496 ±0,0001	35 ±0,02	7,15± 0,05	6,02±0,46	положит.	$2,98 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,68 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,9 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,07 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.
	27		0,216 ± 0,004	0,0494 ±0,0001	35 ±0,02	7,15± 0,05	6,01±0,46	положит.	$2,96 \times 10^{-3}$ ± 0,63×10 ⁻⁴	$3,65 \times 10^{-3}$ ± 0,135 ×10 ⁻⁴	$1,8 \times 10^{-5}$ ± 0,4× 10 ⁻⁷	$5,00 \times 10^{-5}$ ± 0,2× 10 ⁻⁵	соотв.

Разработанные ЛП для лечения кариеса дентина позволят пломбировать кариозные полости без лечебных прокладок и могут быть рекомендованы на начальном этапе терапии кариеса дентина для восстановления уровня минерального обмена и стимуляции репаративных процессов за счет диффузии кальция в дентинные каналы, а также накопления ионов кальция и фосфора и включения их в минеральную структуру околопульпарного дентина.

Результаты проведенных исследований ЛП для лечения кариеса дентина использованы при составлении:

– «Методических указаний 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; опытно-промышленного регламента на производство геля для лечения кариеса дентина, утвержденного ОАО «Пермфармация» (акт апробации от 16.04.2017); проекта ФС «Гель для лечения кариеса дентина» (приложение 5);

– «Методических указаний 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 (приложение 6).

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4

1. На основании изучения основных подходов при лечении кариеса дентина и с учетом основных требований реминерализующей терапии выбраны минерализующие компоненты и антисептик ХГБ для включения в состав ЛП.

2. Обоснован состав, разработана технология и проведена стандартизация геля для лечения кариеса дентина. По результатам проведенных исследований структурно – механических параметров установлено, что гель для лечения кариеса дентина является структурированной упруго – вязко-пластичной системой и обладает тиксотропными свойствами, что обеспечивает хорошую намазываемость геля и способность выдавливаться из туб. Проведенными биофармацевтическими исследованиями с использованием физико – химического метода анализа – кондуктометрии установлены кинетические закономерности высвобождения ЛС из геля для лечения кариеса дентина в зависимости от различных факторов. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения геля – $2,57 \cdot 10^{-3} \text{с}^{-1}$. Исходя из свойств, вводимых ЛС и ВВ разработана технология изготовления в условиях аптечных организаций и производства в условиях фармацевтических предприятий геля для лечения кариеса дентина. Определены критические стадии при изготовлении, учитывающие порядок введения и интервал между введением активных компонентов, скорость перемешивания полимерного раствора. Проведена стандартизация геля для лечения кариеса дентина на 5 сериях в исследуемой группе по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» действующих веществ, «рН» и «Микробиологическая чистота», включая валидацию методик испытания на подлинность и количественного определения основных действующих компонентов. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении геля в алюминиевых тубах с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами температуре от 8 до 15⁰ С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

3. Обоснован состав, разработана технология и проведена стандартизация пленок лекарственных для лечения кариеса дентина. По результатам

исследований структурно – механических параметров поливочного раствора установлено наличие структуры в нем. В результате проведенных биофармацевтических исследований методом кондуктометрии изучены кинетические закономерности высвобождения ЛС из ПЛ для лечения кариеса дентина в зависимости от различных. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения ПЛ – $4,03 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$. Разработанная технология изготовления ПЛ для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций учитывает критические стадии и свойства, вводимых лекарственных и вспомогательных компонентов. На качество и потребительские характеристики ПЛ существенное влияние оказывает: порядок введения и интервал между введением активных компонентов, скорость перемешивания поливочного раствора, температура сушки, толщина высушенного полотна, ширина ролика при нарезке, масса ПЛ и масса ПЛ в упаковке. Проведена стандартизация ПЛ на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» активных компонентов, включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных действующих компонентов, «Микробиологическая чистота», физико-химическим и технологическим параметрам. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении ПЛ в полиэтиленовых термосвариваемых пакетах температуре от 15 до 25⁰ С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

4. Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ЛП для лечения кариеса дентина при поэтапном контроле в процессе изготовления и производства, а также при контроле качества готового продукта.

ГЛАВА 5. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА

Доклинические исследования разработанных ЛП для лечения кариеса эмали и дентина проводили путем оценки острой токсичности и фармакологической активности по проявлению реминерализующей, противовоспалительной и антимикробной активности.

5.1. Исследование острой токсичности разработанных лекарственных препаратов

В соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» при внедрении в клиническую практику ЛП в рамках доклинических исследований обязательно определение их острой токсичности. Доклинические исследования острой токсичности направлены на выявление и оценку выраженности токсических эффектов, возникающих при взаимодействии фармакологических веществ с организмом лабораторных животных в условиях кратковременного применения и позволяют получить данные, достаточные для определения возможности и риска проведения клинических испытаний ЛС.

Исследование острой токсичности *геля и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина* проводилось на белых мышах при пероральном введении водных растворов гелей и ПЛ согласно методике, описанной в разделе 2.2.6.

В результате экспериментального исследования острой токсичности установлено, что после перорального введения водных растворов гелей и ПЛ в суммарной суточной дозе от 500 до 1500 мг/кг все животные были подвижны, признаков интоксикации не наблюдалось, ни одно животное в группе не погибло в течении 14 суток.

После введения водных растворов ЛП в дозе от 1800 до 3800 мг/кг, наблюдалось общее угнетенное состояние, симптомов интоксикации не выявлено,

летальность составила 40 % в течение 14 дней. Клиническое состояние выживших животных характеризовалось как удовлетворительное.

На основании проведенного исследования установлено, что ЛД₄₀ геля для лечения кариеса эмали составила 1800 мг/кг, ЛД₄₀ ПЛ для лечения кариеса эмали – 2800 мг/кг; ЛД₄₀ геля для лечения кариеса дентина составила 2300 мг/кг, ЛД₄₀ ПЛ для лечения кариеса эмали – 3800 мг/кг [227].

При экстраполяции экспериментальных данных результатов токсикологических исследований на мышах, установлено, что расчетный безопасный курс для двухнедельной схемы применения геля для лечения кариеса эмали составляет 234 дня (индекс безопасности при этом равен 17), расчетный безопасный курс для двухнедельной схемы применения ПЛ для лечения кариеса эмали – 606 дней (индекс безопасности 43).

У геля для лечения кариеса дентина расчетный безопасный курс составляет 523 дня (индекс безопасности при этом равен 523), у ПЛ для лечения кариеса дентина – 864 дня (индекс безопасности при этом равен 864).

Установленные данные позволяют отнести гель и ПЛ для лечения кариеса эмали и дентина к III классу малотоксичных (малоопасных) ЛП согласно классификации ЛП для клинического применения (ИБ > 5).

Исследование острой токсичности спрея проводилось на белых нелинейных мышах при пероральном введении спрея согласно методике, описанной в разделе 2.2.6. Результаты исследования представлены в таблице 73.

Таблица 73 – Результаты исследования острой токсичности спрея

Введенная доза, мг/кг	Количество погибших животных / Общее количество животных
1580,0	0/2
2000,0	0/2
2500,0	2/2
3160,0	2/2

Средняя летальная доза составляет 2240,0 (1900,0 - 2500,0) мг/кг массы животного. При экстраполяции экспериментальных данных результатов токсикологических исследований на мышах, установлено, что расчетный

безопасный курс для двухнедельной схемы применения спрея составляет 8207 дней, индекс безопасности при этом равен 586. Установленные данные позволяют отнести спрей к III классу малотоксичных (малоопасных) ЛП согласно классификации ЛП для клинического применения ($ИБ > 5$).

5.2. Исследование антимикробной активности разработанных лекарственных препаратов

Исследование антимикробной активности геля и ПЛ для лечения кариеса эмали проводилось методом диффузии в агар, модифицированным с учетом специфики ЛФ согласно методике, описанной разделе 2.2.5. Результаты исследования антимикробной активности геля и ПЛ представлены в таблице 74.

Таблица 74 – Исследование антимикробной активности геля и ПЛ для лечения кариеса эмали

№ серии	Вид ЛФ	Наименование штамма	Диаметр зоны задержки, мм
1	Гель	<i>S. aureus</i> 6538P ATCC/ <i>E.Coli</i> 25922 ATCC/ <i>C. albicans</i> ATCC 885-653	8,0/7,0/34,6±0,5
2			10,6/7,0/30,0±0,9
3			7,0/7,0/20,3±0,2
1	ПЛ	<i>S. aureus</i> 6538P ATCC/ <i>E. coli</i> 25922 ATCC/ <i>C. albicans</i> ATCC 885-653	9,6/7,0/25,0±0,7
2			10,6/7,0/17,3±0,5
3			7,0/7,0/15,6±0,3
Положительный контроль	Р-р диоксидина 1% (препарат сравнения)	<i>S. aureus</i> 6538P ATCC/ <i>E. coli</i> 25922 ATCC	45,6/58,6±0,5
Отрицательный контроль	Стерильная питательная среда		н /а

В результате проведенного исследования установлена высокая противогрибковая активность геля для лечения кариеса эмали и средняя противогрибковая активность ПЛ в отношении *Candida albicans*. Установлена низкая антибактериальная активность геля и ПЛ в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia Coli* [205].

Исследование антимикробной активности на представителей индигенной микрофлоры полости рта относительно тест – штаммов *Lactobacillus plantarum* при оценке выживаемости и активности кислотообразования проводились согласно методике, описанной в разделе 2.2.5. для ПЛ, на базе отделения препаратов для бактериотерапии Пермского НПО «Биомед» под руководством д.ф.н., доцента Несчисляева В.А.

По результатам подсчёта выросших колоний в исследовании выживаемости лактобактерий на плотной питательной среде МРС – 4 получены данные, представленные в таблице 75.

Таблица 75 – Концентрация бактериальных клеток

Образец	Количество колоний, шт			Числовой показатель	Количество клеток	
	6	6	7		КОЕ/мл	lg
контроль	252	256	14	17,9	$17,4 \times 10^8$	9,24
	240	252	15	16,9		
ПЛ	244	272	32	18,3	$16,0 \times 10^8$	9,22
	192	196	22	13,7		

Установлено, что ПЛ не влияют на выживаемость лактобактерий, статистически значимых отличий нет. t-критерий Стьюдента опытных образцов не превышал 1 по сравнению с контролем.

Результаты исследования кислотообразующей активности лактобактерий (пробиотической активности) представлены в таблице 76.

Таблица 76 – Кислотообразующая активность лактобактерий

Показатель		Контроль	ПЛ
рН	Исходные	$6,25 \pm 0,05$	$6,26 \pm 0,05$
	После инкубации	$3,84 \pm 0,05$	$3,81 \pm 0,05$
Кислотообразующая активность	Исходные	$44,67 \pm 0,02$	$54,82 \pm 0,02$
	После инкубации	$212,45 \pm 0,03$	$230,46 \pm 0,01$
Коэффициент стимуляции кислотообразования			$1,05 \pm 0,01$

Исследования показали, что ПЛ не оказывают кислотостимулирующего влияния на лактобактерии по сравнению с контролем, так как коэффициент стимуляции опытных образцов не превышал 1,2.

По результатам проведённого исследования ПЛ установлено, их индифферентное действие на представителей индигенной микрофлоры полости рта, в связи с отсутствием положительных результатов антимикробной активности ПЛ в отношении *Lactobacillus plantarum*, исследование специфичной антимикробной активности геля признано не целесообразным.

Исследование антимикробной активности проводилось методом диффузии в агар, модифицированным с учетом специфики ЛФ согласно методике, описанной в разделе 2.2.5. Результаты исследования антимикробной активности геля и ПЛ представлены в таблице 77.

Таблица 77 – Результаты определения антимикробной активности геля для лечения кариеса дентина

№ серии	Вид ЛФ	Наименование вида/штамма микроорганизма	Диаметр зоны задержки роста, мм
1	Гель	<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC / <i>P.aeruginosa</i> 9027 ATCC / <i>C.albicans</i> ATCC 885-653	27,3/10,0/10,8/10,0±0,5
2		<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC / <i>P.aeruginosa</i> 9027 ATCC / <i>C.albicans</i> ATCC 885-653	25,0/14,5/10,0/10,0±0,3
3		<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC / <i>P.aeruginosa</i> 9027 ATCC / <i>C.albicans</i> ATCC 885-653	22,8/16,8/10,0/10,2±0,7
Положительный контроль	Раствор диоксида 1 % (препарата сравнения)	<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC	45,6/58,6±0,5
Отрицательный контроль	Стерильная питательная среда		н/а

Установлена низкая ПМА гелей в отношении изученных штаммов грамотрицательных бактерий и *C.albicans*. В отношении исследуемого штамма золотистого стафилококка образцы проявили среднюю ПМА [78].

Таблица 78 – Результаты определения антимикробной активности ПЛ
для лечения кариеса дентина

№ серии	Вид ЛФ	Наименование вида/штамма микроорганизма	Диаметр зоны задержки роста, мм
1	Пленки лекарственные	<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC / <i>P.aeruginosa</i> 9027 ATCC / <i>C.albicans</i> ATCC 885-653	22,0/10,0/10,0/10,0±0,7
2		<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC / <i>P.aeruginosa</i> 9027 ATCC / <i>C.albicans</i> ATCC 885-653	21,3/10,0/10,0/10,0±0,5
3		<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC / <i>P.aeruginosa</i> 9027 ATCC / <i>C.albicans</i> ATCC 885-653	25,5/10,0/10,0/10,4±0,2
Положительный контроль	Раствор диоксида 1% (препарата сравнения)	<i>S.aureus</i> 6538P ATCC / <i>E.coli</i> 25922 ATCC	45,6/58,6±0,5
Отрицательный контроль	Стерильная питательная среда		н/а

Установлена низкая ПМА ПЛ в отношении изученных штаммов грамотрицательных бактерий и *C.albicans*. В отношении исследуемого штамма золотистого стафилококка образцы проявили среднюю ПМА.

По результатам проведённого исследования установлено, что у разрабатываемых геля и ПЛ для реминерализации дентина присутствует слабо выраженный противогрибковый эффект, выявлена низкая антибактериальная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но отмечено более выраженное противомикробное действие в отношении представителей рода *Staphylococcus*.

Определение антимикробной активности ополаскивателя и спрея проводили методом разведений в жидкой питательной среде по методике указанной в разделе 2.2.5. В качестве отрицательного контроля использован фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном (pH = 7,0), не проявляющий антимикробной активности.

Результаты определения антимикробной активности ополаскивателя и спрея представлены на рис.63 и таблице 79.

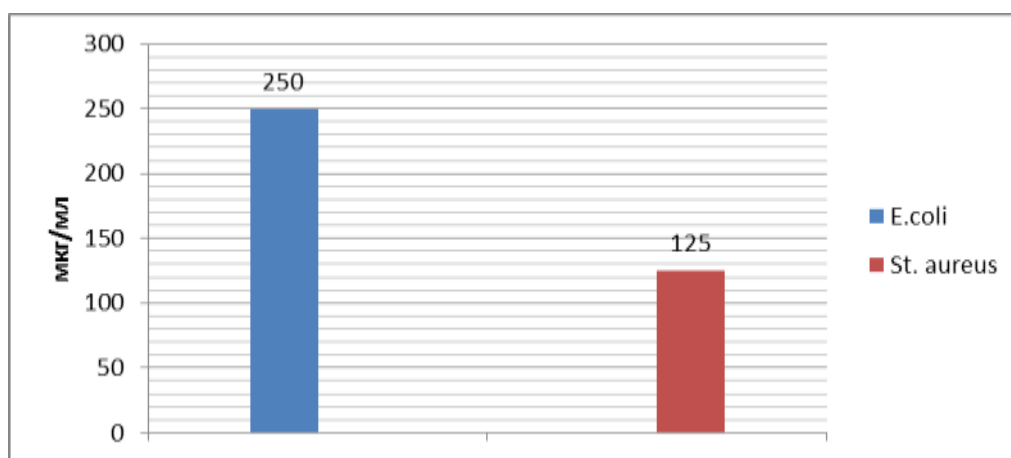


Рисунок 67 – Результаты определения антимикробной активности ополаскивателя для реминерализации эмали

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.

Таблице 79 – Результаты исследования антимикробной активности спрея

№ серии	Наименование вида/штамма микроорганизма	Соотношение при разведении ЛП
1	<i>S.aureus</i> ATCC 6538P / <i>E.coli</i> ATCC 25922 / <i>C. albicans</i> ATCC 885-653	н/а / 1:4 / 1:2
2		н/а / 1:4 / 1:2
3		н/а / 1:4 / 1:2

Установлено, что образцы спрея обладают низкой антибактериальной активностью в отношении изученного штамма *E.coli* и низкой противогрибковой активностью в отношении изученного штамма *C. albicans*.

5.3. Исследование противовоспалительной активности разработанных лекарственных препаратов

Исследование противовоспалительной активности геля и ПЛ для лечения кариеса эмали проводили по модели каррагенинового отёка на крысах при пероральном введении и при наружном нанесении тестируемых препаратов в суточной дозе согласно методике, описанной в разделе 2.2.6. Выраженность воспалительной реакции оценивали онкометрически, определяя объём воды, вытесненной из полностью заполненного сосуда лапой животного.

Данные исследования оценки противовоспалительной активности при пероральном введении и наружном нанесении представлены в таблице 80 и 81 соответственно.

Таблица 80 – Противовоспалительная активность геля и ПЛ
при пероральном введении

Экспериментальные группы	Абсолютные значения объема, мл		Изменение объема, мл	% торможения отека к контролю
	Фон	ч/з 3 часа после индукции воспаления		
Опытная группа ПЛ	1,03 ± 0,17	1,87 ± 0,24	0,84 ± 0,19	10,1
Опытная группа гель	1,05±0,27p2<0,001	1,6±0,32 p2<0,001	0,54±0,17 p2<0,001	42,1 p2<0,001
Контрольная группа плацебо ПЛ	1,05 ± 0,12	2,04 ± 0,30	0,82 ± 0,27	12,1
Контрольная группа плацебо гель	1,03 ± 0,17	1,7 ± 0,43	0,81 ± 0,18	13,4
Диклофенак	1,17±0,25p1<0,01	1,77±0,28 p1<0,01	0,56±0,17 p1<0,01	45,9 p1<0,01
Контроль	0,94 ± 0,19	1,87 ± 0,26 p<0,05	0,93 ± 0,23	-
Примечание: p< 0,05 достоверность по отношению к интакту; p1 < 0,01 достоверность по отношению к группе сравнения; p2 < 0,001 достоверность по отношению к группе контроля				

Таблица 81 – Противовоспалительная активность геля и ПЛ
при наружном применении

Экспериментальные группы	Абсолютные значения объема, мл		Изменение объема, мл	% торможенияотека к контролю
	Фон	ч/з 3 часа после индукции воспаления		
Опытная группа ПЛ	1,13 ± 0,15	1,94 ± 0,14	0,82 ± 0,27	12,3

Определение противовоспалительной активности геля и ПЛ для лечения кариеса дентина проводили согласно методике, описанной в разделе 2.2.6. Методика основана на оценке прироста объема воспаленной, путем введения флогогенного агента, стопы крыс. Результаты определения противовоспалительной активности представлены в табл.84.

Группа	Доза мг/кг , п/о	Прирост объема стопы, %			Торможение объема отека (к контролю), %		
		1 ч.	3 ч.	5 ч.	1 ч.	3 ч.	5 ч.
Гель	50	27,40± 3,77 p>0,05	54,37± 3,97 p<0,05	71,05 ±2,78 p<0,05	25,38	25,08	32,64*
ПЛ		34,05± 2,56 p>0,05	60,18± 2,34 p<0,05	73,59 ±2,56 p<0,05	7,27	17,07	30,23*
Контроль		36,72± 3,97	72,57± 3,14	105,48±3,64			
Достоверность отличий по сравнению с контролем p<0,05							
* - различие достоверно по сравнению с контролем							

Введение флогогенного агента вызывало увеличение объема стопы животных, которое получило максимальное развитие к пятому часу наблюдения. Прирост объема стопы у крыс при этом достигал 105,48 % и был принят за контрольную величину.

ПЛ для лечения кариеса дентина к пятому часу наблюдения уменьшали прирост объема стопы у крыс по сравнению с контрольными результатами до 73,59%, т.е. в 1,43 раза; при использовании геля этот показатель снизился до 71,05%, т.е. в 1,48 раза. Таким образом, уменьшение прироста объема стопы было статистически достоверным по сравнению с контрольным показателем ($p < 0,05$).

На фоне предварительного введения плацебо пленок и плацебо геля для дентина в период максимального развития воспалительной реакции антифлогистическое действие выявить не удалось. Прирост объема стопы у крыс соответствовал контрольному уровню.

Выраженность торможения воспалительной реакции оценивалась на момент максимального ее развития. Результаты оценки воспалительной реакции представлены в табл.83.

Таблица 83 – Торможение на момент максимального развития воспалительной реакции под влиянием геля и пленок для лечения кариеса

№	Вещество	Торможение воспалительной реакции по отношению к контролю, %
1	Гель	32,64*
2	ПЛ	30,23*
3	Плацебо гель для дентина	0
4	Плацебо ПЛ для дентина	11,15
5	Диклофенак	68,1*

* - различие достоверно по сравнению с контролем

Гель для лечения кариеса дентина обеспечивал торможение развития воспалительного отека на 32,64 %, применение ПЛ – на 30,23 %, что можно рассматривать как положительный результат, хотя по отношению к препарату сравнения диклофенаку эффект оказался в 2 раза меньше. Плацебо гель и ПЛ не

проявили антифлогистического действия. Уровень торможения воспалительной реакции при этом составил 0 % и 11,15 % соответственно [77].

Таким образом, было установлено, что и пленки, и гель для лечения кариеса дентина обладают достаточно выраженным противовоспалительным эффектом, обнаруженным на модели каррагенинового отека. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения дальнейших фармакологических исследований и дают возможность рекомендовать гель и ПЛ в качестве эффективного реминерализующего средства на начальном этапе терапии кариеса дентина.

Исследование противовоспалительной активности спрея реминерализующего действия проводили согласно методике, описанной в разделе 2.2.6. Методика основана на оценке прироста объема воспаленной, путем введения флогогенного агента, стопы крыс.

Введение флогогенного агента вызывает увеличение объема стопы животных, которое получило максимальное развитие к третьему часу наблюдения. Прирост объема стопы у крыс при этом достигал 66,1 % и был принят за контрольную величину. Использование препарата сравнения диклофенака вызывало статистически достоверное по сравнению с контрольным показателем уменьшение прироста объема стопы у крыс до 33,9 %, т.е. торможение воспаления составило в этом случае 68,1 %.

Применение спрея пленкообразующего для эмали в период максимального развития воспалительной реакции не проявило антифлогистического действия. Он блокировал развитие отека тканей лишь на 13,46 %. Аналогичные результаты показал и плацебо спрей. Прирост объема стопы у крыс при его применении соответствовал контрольному уровню. Результаты исследования представлены в таблице 84.

**Таблица 84 – Противовоспалительная активность спрея
при пероральном введении**

Вещество	Исходный объем стопы, мл	Прирост объема стопы через 3 часа,		Торможение реакции через 3 часа, %
		мл	%	
Плацебо спрей	1,13±0,14	1,61±0,06	65,45±19,16 p> 0,05	0,98
Спрей пленкообразую- щий для эмали	0,92±0,08	1,45±0,15	57,2±5,93 p> 0,05	13,46
Диклофенак	0,74±0,02	0,98±0,03	33,9±6,8* p< 0,05	68,1
Контроль	0,95±0,07	1,56±0,98	66,1± 6,7	

5.4. Исследование реминерализующей активности разработанных лекарственных препаратов

Реминерализующее действие является основным терапевтическим эффектом разрабатываемых ЛП. Оно заключается в насыщении эмали минеральными компонентами и ее восстановлении.

Исследование реминерализующей активности проводили методом определения кальция и фосфора в золе эмали согласно методике, описанной в разделе 2.2.6. со статистической обработкой полученных результатов согласно ГФ РФ XIII издания. Результаты исследования реминерализующей активности методом *in vitro* представлены в таблице 85.

**Таблица 85 – Содержание кальция и фосфора (%) в золе эмали до и после лечения
гелем и ПЛ для лечения кариеса эмали**

Препарат	Содержание кальция в золе, %		Содержание фосфора в золе, %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гель	37,39±2,17 p<0,05	38,21±2,72 p<0,05	23,88±0,78 p<0,05	24,70±0,45 p<0,05
	36,57±1,32 p<0,05	40,67±3,14 p<0,05	25,92±0,96 p<0,05	27,25±0,62 p<0,05
	32,81±1,54 p<0,05	36,08±1,11 p<0,05	24,77±0,64 p<0,05	26,90±1,37 p<0,05
	34,42±1,53 p<0,05	37,25±2,07 p<0,05	26,05±0,89 p<0,05	27,48±0,96 p<0,05

	36,17±2,23 p<0,05	39,02±2,52 p<0,05	25,59±0,37 p<0,05	27,13±1,05 p<0,05
ПЛ	36,57±0,98 p<0,05	39,03±1,56 p<0,05	29,12±1,06 p<0,05	29,45±0,39 p<0,05
	38,21±2,30 p<0,05	39,03±2,98 p<0,05	23,28±0,18 p<0,05	25,15±0,98 p<0,05
	31,16±1,62 p<0,05	39,6±2,45 p<0,05	26,38±0,71 p<0,05	26,68±0,59 p<0,05
	35,12±1,44 p<0,05	38,06±1,17 p<0,05	25,68±0,67 p<0,05	26,72±0,41 p<0,05
	37,39±2,01 p<0,05	38,21±2,27 p<0,05	23,88±0,65 p<0,05	24,70±0,54 p<0,05
Примечание: p<0,05 достоверность выборки результатов				

Средние величины прироста кальция и фосфора в золе эмали представлены на рисунках 68 и 69.

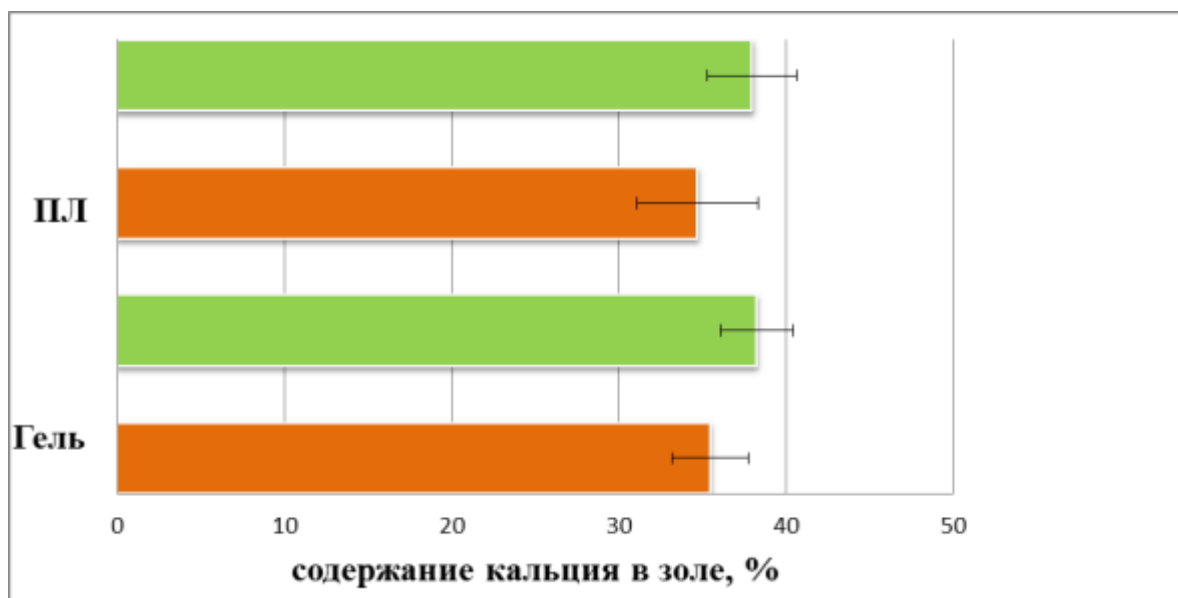


Рисунок 68 – Содержание кальция (%) в золе эмали до и после лечения гелем и ПЛ для лечения кариеса эмали

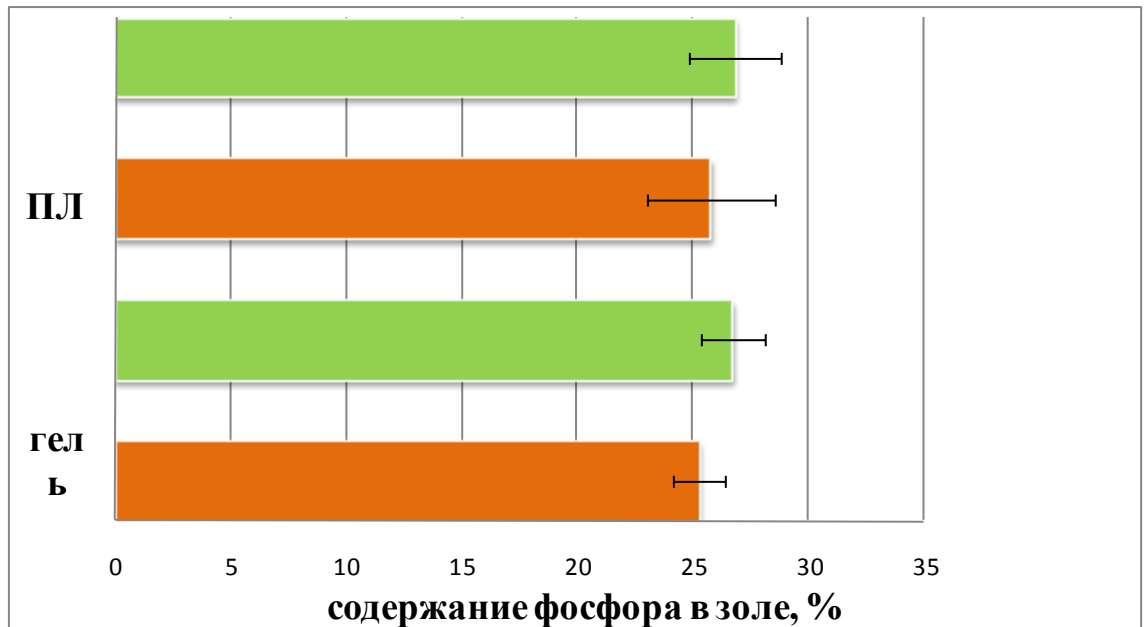


Рисунок 69 – Содержание фосфора (%) в золе эмали до и после лечения гелем и ПЛ для лечения кариеса эмали

На основании представленных данных установлено, что гель и ПЛ для лечения кариеса эмали, достоверно повышают содержание кальция и фосфора в эмали зуба [80].

Гистологическое исследование проводили согласно методике, описанной в разделе 2.2.6. Результаты изучения морфологического строения эмали до и после лечения гелем и ПЛ представлены на рисунках 70 и 71 соответственно.

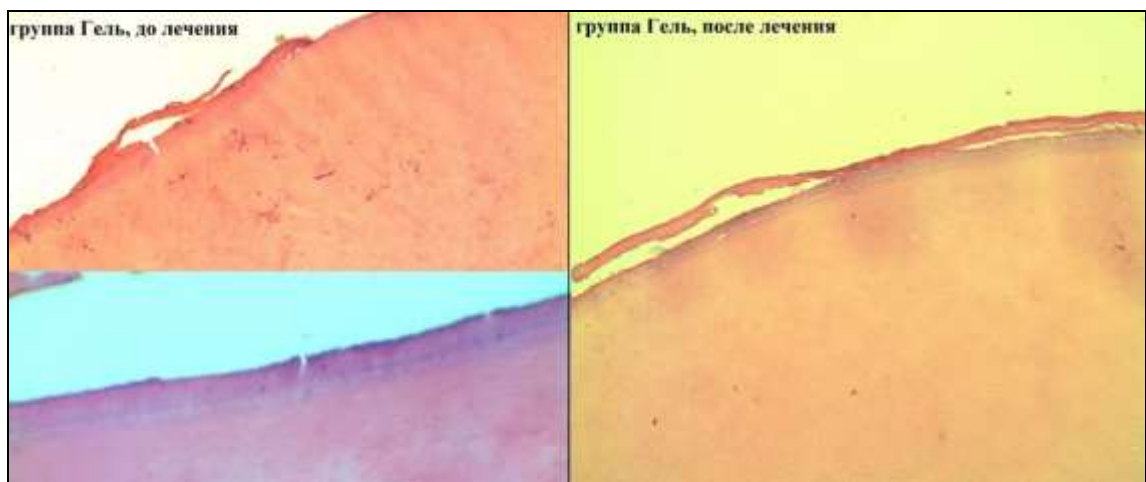


Рисунок 70 – Изображения срезов гистологических образцов группы геля для лечения кариеса эмали *40. Окраска гематоксилином и эозином

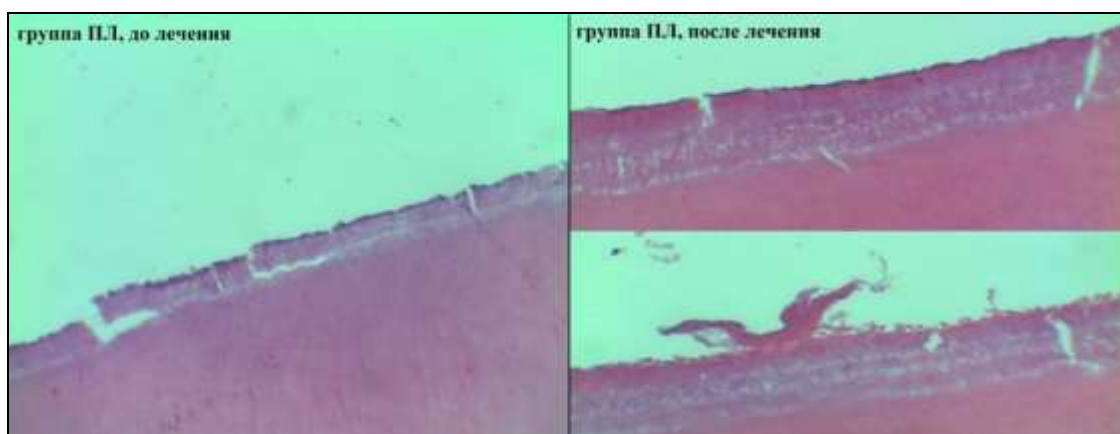


Рисунок 71 – Изображения срезов гистологических образцов группы ПЛ для лечения кариеса эмали*40. Окраска гематоксилином и эозином

При изучении гистологических образцов контрольных зубов группы геля и ПЛ, не поддававшихся лечению, установлено, что эмаль отсутствует на значительном протяжении на уровне жевательной поверхности и частично сохранена в области боковых поверхностей. Слой эмали разрыхлен, окрашен неравномерно, с наличием участков просветления, линейных трещин, расположенных перпендикулярно, достигающих слоя дентина, часто разрушен, гомогенизирован. В участках, лишенных эмали, на поверхности зубной коронки видны неравномерно выраженные буроватые глыбки. Эмалево – дентинная граница неровная, местами слой эмали отделен от дентина. На уровне шейки зуба сохранены волокнистые структуры на уровне эмали (связочный аппарат).

При изучении гистологических образцов зубов, прошедших курс лечения гелем и ПЛ, установлено, что эмаль расположена практически непрерывным слоем и наиболее хорошо видна на уровне боковых поверхностей зуба, эмаль группы ПЛ расположена более протяженным, компактным и более широким слоем. В слое эмали видны небольшие щелевидные дефекты линейной формы, редко достигающие слоя дентина и расположенные более поверхностно. Эмалево – дентинная граница относительно ровная, слой эмали местами отстаёт от дентина. При исследовании слоя дентина, расположенного непосредственно под слоем эмали, отмечена его большая плотность и компактность.

В результате проведенного гистологического исследования установлено, что после прохождения курса лечения гелем и ПЛ наблюдается частичное восстановление эмали, сокращается количество и глубина распространения разрывов и линейных трещин в структуре эмали, выравнивается эмалево-дентинная граница, отслоения эмали не наблюдается, 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 лечения гелем и ПЛ, результаты представлены в таблице 86.

Таблица 86 – Значения толщины слоя эмали гистологических образцов до и после лечения гелем и ПЛ

№ образца	Толщина слоя эмали, мкм			
	группа гель		группа ПЛ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	164,46±12,01	187,68±20,27	103,62±10,24 p<0,05	393,08±47,76
2	149,62±8,53	175,13±36,43	83,64±8,81	356,25±43,43
3	152,15±15,53 p<0,05	218,69±44,98	105,67±16,09 p<0,05	386,15±16,68
4	157,28±9,61	182,56±37,46	78,64±12,03	402,19±30,97
5	169,23±12,11	199,27±11,92	99,57±9,99 p<0,05	421,62±53,21
Примечание: p<0,05 достоверность по отношению к контролю (до лечения), толщина эмали здорового зуба составляет до 2000 мкм.				

На основании данных представленных в таблице 86, установлено, что толщина слоя эмали при лечении ПЛ значительно возрастает, превышает контрольные образцы в 4 раза. При этом следует учитывать, что эмаль в контрольной группе значительно истончена и повреждена при развитии патологического процесса. При лечении гелем также наблюдается увеличение слоя эмали, но менее интенсивно.

В результате проведенных гистологических, морфометрических исследований и исследований методом *in vitro* установлено, что разработанные ЛП оказывают реминерализующий эффект – насыщают зубную эмаль ионами

кальция и фосфора, повышая ее кислотоустойчивость, увеличивают толщину слоя эмали зубов и улучшают ее структуру, что позволяет рекомендовать гели и ПЛ для повышения эффективности профилактики и лечения начального кариеса эмали.

Результаты клинико - электрометрической оценки эффективности применения реминерализующего геля при лечении кариеса дентина

При первичном обследовании все пациенты предъявляли жалобы на кратковременную болевую реакцию зубов при действии механических и термических (холод) раздражителей, наличие кариозной полости, застревание пищи. Уровень гигиены полости рта пациентов соответствовал критериям «хороший» и «удовлетворительный». Для максимального терапевтического воздействия реминерализующего геля на дентин зуба необходим определенный промежуток времени тесного контакта, что определяется как время активного лечения. Критериями позитивного результата лечения являлись отсутствие жалоб пациента, клинических проявлений заболевания, нормализация показателей электрометрической оценки состояния пульпы и герметичности реставраций. На этапах лечения пациенты не предъявляли жалоб. Через 2 недели в 98,3 % наблюдений отмечено исчезновение чувствительности при зондировании, а при осмотре определено значительное уплотнение дентина дна кариозной полости.

Электрометрические исследования показали, что применение реминерализующего геля способствовало нормализации состояния пульпы по показателям ЭВП и существенному (в 2 – 3 раза) повышению степени минерализации надпульпарного дентина по показателю ЭПД (таблица 87).

Таблица 87 – Динамика электрометрических показателей
при лечении глубокого кариеса

Сроки наблюдения	До лечения	Через 2 нед	Через 1 мес.	Через 6 мес.
Показатели				
ЭВП в мкА кариес глубокий n=35	12,9±2,29	8,36±0,75*	8,5±0,58*	8,73±0,92*
ЭПД в мкА кариес глубокий n=35	28,4±1,05	13,50±2,24*	12,9±2,63*	-----
ЭВП в мкА кариес средний n=28	10,1±2,03	6,3±0,91*	5,9±1,02*	5,6±0,98*
ЭПД в мкА кариес средний n=28	15,2±1,94	5,4±0,78*	5,2±0,6	-----

Примечание: * – достоверность отличий показателей по сравнению с исходными

Через месяц после удаления временной пломбы электропроводность дентина дна кариозной полости достоверно не отличалась от соответствующей величины в срок 2 недели. Эти сведения позволяют говорить о том, что время активного лечения с использованием реминерализующего геля составляет 2 недели. Через 6 месяцев на фоне хорошего клинического состояния пациентов наблюдали отсутствие нарушения краевого прилегания реставрации, показатель ЭП на границе пломба – зуб был от 0 до 1,3 мкА, а показатели ЭВП свидетельствовали о витальности пульпы. Через год пациенты жалоб не предъявляли, все реставрации находились в хорошем состоянии, герметичны, показатели ЭП на границе зуб–пломба были в пределах нормальных значений. При рентгенологическом исследовании зубов изменения в периапикальных тканях не выявлены. Таким образом, у всех пациентов получены хорошие результаты лечения. Эффективность лечения через 2 недели по показателю ЭПД при глубоком кариесе составила 52,5 %, а при среднем кариесе – 64,5%. Под действием реминерализующего геля достигается интенсивная минерализация дентина, нормализация состояния пульпы и создаются условия для герметичности

пломбы. Применения кальцийфосфатфор-содержащего геля показано для лечения кариеса дентина, особенно при остром течении процесса и показателях ЭПД выше 20-25 мкА. Об эффективности реминерализующего действия геля можно судить по снижению показателей ЭПД, которые уменьшаются вдвое, что позволяет пломбировать глубокие кариозные полости без лечебной подкладки [206, 207]. Проведенные исследования по использованию реминерализующего геля при лечении кариеса дентина зуба дают возможность рекомендовать его в качестве эффективного реминерализующего средства на начальном этапе терапии кариеса дентина.

Результаты клинико - электрометрической оценки эффективности применения пленок для лечения кариеса эмали

Предварительный осмотр пациентов выявил наличие на вестибулярной поверхности зубов фронтальной группы очаговую деминерализацию эмали (ОДЭ) с различной интенсивностью поражения. При зондировании установлено, что эмаль в области очагов деминерализации имела матовую и шероховатую поверхность. В 41,1 % наблюдений очаги деминерализации эмали составили от 1,5 до 2 мм, средняя степень окрашивания от 4 до 5 баллов и средняя величина окрашивания - $4,6 \pm 0,21$ мм. В 58,9 % случаях выявлены более крупные очаги деминерализации эмали размером от 3 до 4 мм (3 пациента имели ДЭ более 4,5 мм). В этих случаях отмечена и более высокая степень окрашивания от 6 до 10 баллов со средней величиной окрашивания $7,9 \pm 0,18$ мм. Жалобы на повышенную чувствительность зубов в области ДЭ на химические и температурные раздражители предъявляли 5 пациентов.

В результате курсового применения ПЛ в течение 30 дней у всех пациентов отмечена тенденция к уменьшению интенсивности поражения поверхностного слоя эмали. В 26,7 % наблюдений (12 пациентов) окрашивание эмали отсутствовало, в 44,4 % наблюдений (20 пациентов) выявлена низкая степень окрашивания, в 28,9 % случаях (13 пациентов) отмечена средняя степень окрашивания. Значительно сократились размеры ДЭ с 4,5 мм до 2,5 – 3 мм.

Очаги деминерализации со степенью окрашивания 6 баллов и более не обнаружены. После прохождения курса лечения пациенты не предъявляли жалоб на повышенную чувствительность, также чувствительность эмали отсутствовала при зондировании очага деминерализации, что является важным критерием проявления реминерализующей активности ПЛ. При дальнейшем применении ПЛ наблюдалось уменьшение размеров очагов деминерализации и их полное исчезновение. Также у части пациентов исчезла матовость и шероховатость поверхности эмали в области очаговой деминерализации, поверхность стала гладкой и блестящей.

Электрометрические исследования свидетельствуют о том, что применение ПЛ способствовало снижению электропроводности эмали и повысило степень минерализации эмали в 1,5 – 2 раза. При исходном обследовании области ДЭ ЭПЭ составляла от 3,6 мкА до 2,5 мкА, а спустя 30 дней после лечения ЭПЭ снизилась до 1,7 – 1,5 мкА. При более продолжительном лечении очаговой деминерализации эмали ЭПЭ уменьшилась до 1,15 – 0,2 мкА.

Исходя из выше представленных результатов проведенного электрометрического исследования, можно сделать заключение о благоприятном воздействии ПЛ на эмаль зуба. В частности, реминерализующая эффективность пленок лекарственных подтвердилась повышением твердости структуры эмали, уменьшением интенсивности окрашивания пятен ДЭ, снижением чувствительности зубов к раздражителям различной природы до ее полного исчезновения. Таким образом разработанные ПЛ можно рекомендовать к использованию в качестве лечебно-профилактического средства, способствующего улучшению состояния твердых тканей зуба.

ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5

1. В результате исследования острой токсичности установлено, что ЛП для лечения кариеса эмали и дентина являются практически нетоксичными при пероральном применении в дозировке, которая превышает терапевтическую в 10 раз и более, что свидетельствует о высокой безопасности ЛП.
2. 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 (СТД ПЛ $50 \pm 10\%$ мг) исходя из курса применения ПЛ на все зубы. ПЛ обладают менее выраженной по сравнению с гелем для лечения кариеса эмали противовоспалительной активностью, но достоверно превышающей контрольные показатели. 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 и ПЛ на дно кариозной полости. *Спрей для реминерализации эмали* в период максимального развития воспалительной реакции не проявил антифлогистического действия.
3. Установлена высокая противогрибковая активность геля для лечения кариеса эмали и средняя противогрибковая активность ПЛ в отношении *Candida albicans*. Установлена низкая антибактериальная активность геля и ПЛ в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia Coli*. Образцы спрея обладают низкой антибактериальной активностью в отношении изученного штамма *E.coli* и низкой противогрибковой активностью в отношении изученного штамма *C. albicans*. *Ополаскиватель* обладает умеренной антимикробной активностью в отношении изученных штаммов микроорганизмов. У *геля и ПЛ для лечения кариеса дентина* присутствует слабо выраженный противогрибковый эффект, выявлена низкая антибактериальная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но отмечено более выраженное противомикробное действие в отношении представителей рода *Staphylococcus*.

4. В результате проведённых гистологических, морфометрических исследований и исследований методом *in vitro* установлено, что разработанные ЛП для лечения кариеса эмали оказывают реминерализующий эффект в дозах 2,5 г геля (средний объем капли) и 1,5 г ПЛ (30 ПЛ, СДД 1 ПЛ $0,05 \pm 10\%$ г) с учетом аппликации на все зубы в ротовой полости в течении 14 дней. ЛП насыщают зубную эмаль ионами кальция и фосфора, повышая ее кислотоустойчивость, увеличивают толщину слоя эмали зубов и улучшают ее структуру, что позволяет предотвратить развитие кариеса.

5. Результаты, полученные при проведении клинико – электрометрической оценки эффективности применения геля при лечении кариеса дентина и пленок для лечения кариеса эмали свидетельствуют об их эффективности. Показатели ЭПД после применения геля снизились в 2 раза, что позволяет пломбировать глубокие кариозные полости без лечебной подкладки. Применение ПЛ способствовало снижению электропроводности эмали и повысило степень минерализации эмали в 1,5 – 2 раза.

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 – пластичной системой и обладают тиксотропностью. По результатам исследования структурно – механических параметров поливочного раствора для ПЛ, установлено, что он является псевдо – пластичным 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 и 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 течении 14 дней. Результаты клинко – электрометрической оценки эффективности применения геля при лечении кариеса дентина свидетельствуют о снижении показателей ЭПД в 2 раза, при применении ПЛ для эмали - снижении ЭПЭ также в 2 раза, что свидетельствует о минерализации дентина и эмали.

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 спрея, 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 фармацевтических предприятий и экстенпоральное изготовление аптечных организаций. Разработанные ЛП могут быть зарегистрированы с целью расширения ассортимента ЛП для проведения реминерализующей терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты могут являться экспериментальным обоснованием для проведения дальнейших

доклинических токсикологических исследований, в частности оценке хронической токсичности, в проведении клинических испытаний специфической реминерализующей (фармакологической) активности ЛП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСР	– amorphous calcium phosphate
СРР	– Casein Phospho Peptide
ЕАДР	- European Archives of Paediatric Dentistry
FDA	– Foodand Drug Administration
Натрий-КМЦ	– натрий карбоксиметилцеллюлоза
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
ВМС	– высокомолекулярные соединения
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ГФ	– государственная фармакопея
ГОСТ	– государственный стандарт
ДМСО	– диметилсульфоксид
ЕЭС	– европейское экономическое сообщество
ЖСГПР	– жидкие средства гигиены полости рта
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
ЛФ	– лекарственная форма
МЗ	– министерство здравоохранения
МУ	– методические указания
МЦ	– метилцеллюлоза
МФ	– международная фармакопея
НД	– нормативный документ
ОФС	–общая фармакопейная статья
ПЛ	– пленки лекарственные
РИЦ	- региональный испытательный центр
СОПР	– слизистая оболочка полости рта
СТД	– средняя терапевтическая доза
РСО	– рабочий стандартный образец
РФ	– Российская Федерация
ТУ	– технические условия

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФС – фармакопейная статья

ХГБ – хлоргексидина биглюконат

ЦНИИ –центральный научно-исследовательский институт

ЭПД – электропроводность дентина

ЭПЭ – электропроводность эмали

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеева, Г. Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 51 - 53.
2. Алексеева, И. В. Комплексные исследования с целью создания лекарственных форм для лечения раневых и воспалительных процессов на основе местноанестезирующего средства: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Алексеева Ирина Владимировна. – Пермь, 2009. – 314 с.
3. Алексеева, И. В. Разработка состава, технологии и стандартизация мазей анилокаина: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01, 15.00.02 / Алексеева Ирина Владимировна. – Пермь, 1999. – 143 с.
4. Анализ растворов хлоргексидина биглюконата в условиях аптеки / Л. А. Чекрышкина, Н. И. Эвич, Е. С. Березина, А. А. Киселева // Новая аптека. Эффективное управление. – 2009. – №3. – С. 49 - 51.
5. Аналитическая химия. Химические методы анализа / под ред. О. М. Петрухина. - Москва: Химия, 1992. – 400 с.
6. Антанян А.А. Гидроокись кальция в эндодонтии: обратная сторона монеты. Критический обзор литературы // Эндодонтия today. – 2007. – № 1. – С. 59 - 69.
7. Ассортимент и характеристики трансмукозальных лекарственных форм (ассортимент лекарственных пленок) / Н.В. Шестаков, С.О. Лосенкова, Е. В. Акалюкина, Э. Ф. Степанова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 2 (19). – С. 52 - 57.
8. Атежанов, Д. О. Профилактика кариеса зубов у детей дошкольного возраста с применением отечественного стоматологического средства «Ремин» / Д.О. Атежанов // Вестник Казахского нац. мед. ун-та. – 2016. – № 1. – С. 298 - 301.
9. А트равматичное лечение кариеса зубов / В. В. Чуев, Л. А. Лягина, В. Ф. Посохова [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 9. – С. 44 - 46.

- 10.Бабаниязов, Х. Х. Опыт изучения фармакологических свойств ацизола в эксперименте и клинике / Х. Х. Бабаниязов, Б. А. Трофимов, И. С. Бобр // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 5А (28). – С. 7 - 11.
- 11.Баранова, И. И. Изучение структурно-механических и физико-химических свойств гелевых основ с ксантаном / И. И. Баранова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №5(50). – С. 106 - 108.
- 12.Барера, Г. М. Рациональная фармакотерапия в стоматологии / Г. М. Барер, Е. В. Зорян. – Москва: Литтерра, 2006. – 568 с. – (Рациональная фармакотерапия. Сер. рук. для практикующих врачей. Т. 11).
- 13.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. – № 04 (58), Ч. 4. – С. 133 - 135.
- 14.Березина, Е. С. Разработка методик качественного и количественного определения фторидов в геле реминерализующего действия / Е. С. Березина, А. Л. Голованенко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/106-7410> (дата обращения: 13.11.2012).
- 15.Биофармацевтические исследования геля и пленок лекарственных для лечения кариеса эмали / 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> (дата обращения: 22.07.2015).
- 16.Бир, Р. Иллюстрированный справочник по эндодонтологии: пер. с нем. / Р. Бир, М. А. Бауманн, М. Киельбаса; под ред. Е. А. Волкова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с.
- 17.Бирагова, А. К. Клинико-экспериментальные аспекты лечения глубокого кариеса и острого очагового пульпита с использованием комбинированных лекарственных паст: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / А. К. Бирагова ; [Ставроп. гос. мед. акад.]. – Ставрополь, 2011. – 24 с.

- 18.Блинова, О. А. Стандартизация хвойного хлорофиллина натрия, разработка составов, технологии лечебных и лечебно-профилактических средств на его основе: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02, 15.00.01 / Блинова Ольга Алексеевна. – Пермь, 1998. – 156 с.
- 19.Бобр, И. С. Применение ацизола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / И. С. Бобр // Труды XXIX итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ, 13-16 марта 2007 г. – Москва, 2007. – С. 43 - 44.
- 20.Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. - Москва: Медицинская книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
- 21.Боровский, Е. В. Клиническая стоматология / Е. В. Боровский. - Москва: Медицина, 2004. – 640 с.
- 22.Боровский, Е. В. Лечение кариеса в стадии белого пятна у детей методом глубокого фторирования / Е. В. Боровский, Т. Г. Завьялова // Стоматология. – 2002. – № 9. – С. 52 - 54.
- 23.Боровский, Е. В. Содержание кальция и фосфора в эмали в различные периоды после прорезывания зуба / Е. В. Боровский, Е. В. Позюкова // Стоматология. – 1985. – Т. 64, № 5. – С. 29 - 31.
- 24.Боровский, Е. В. Содержание кальция, фосфора и фтора в поверхностном слое эмали при кариесе и сходных с ним поражениях зубов / Е. В. Боровский, Л. Н. Максимовская // Стоматология. – 1982. – № 3. – С. 32 - 34.
- 25.Бритова, А. А. Состав и свойства микрофлоры кариозного дентина зубов при воспалении пульпы / А. А. Бритова // Эндодонтия Today. – 2007. – № 1. – С. 18-21.
- 26.Булкина, Н. В. Ультрамикроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации эмали / Н. В. Булкина, Е. А. Пудовкина, А. М. Захаревич [и др.] // Стоматология. – 2012. – № 3. – С. 11 - 14.

27. Бутвиловский, А. В. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов / А. В. Бутвиловский, Е. В. Барковский, И. С. Кармалькова // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 138.
28. Быков, В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека / В. Л. Быков. – Изд. 2-е, испр. – Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1998 – 248 с.
29. Быковский, С. Н. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / С. Н. Быковский // Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. – Москва : Перо, 2014. – 656 с.
30. Быстрорастворимые пленки – инновационный способ доставки лекарственных средств / А.С. Егорова, М.Б. Сапожкова, Ю.А. Обидченко [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2013. – № 3. – С. 100 - 105.
31. Вавилова, Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская. – Москва: БИНОМ, 2014. – 312 с.
32. Валидация аналитических методик: теория и практика. Ч. 1. Теория / П. Носырев, М. Носырева, Т. Рассказова, Н. Корнеева // Ремедиум. – 2003. – № 11 – С. 62 - 65.
33. Валидация методик количественного определения компонентов в пленках лекарственных для лечения кариеса эмали / Е.В. Третьякова, Е.С. Березина, А.Л. Голованенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. - URL: <http://www.science-education.ru/121-19155> (дата обращения: 19.05.2015).
34. Власова, М. И. Изучение микроэлементного состава твердых тканей зубов человека по данным ИСП масс-спектрометрии с лазерной абляцией / М. И. Власова, Д. В. Киселева // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 6. – С. 4 - 7.

35. Влияние буферной системы на реминерализацию твердых тканей зуба / М. Н. Митропанова, О. А. Павловская, М. С. Знейбат, Н. С. Сеницына // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 69 - 75.
36. Волчкова, Л. В. Применение альгипора для лечения пульпита / Л. В. Волчкова // Стоматология. – 1986. – № 5. – С. 28 - 29.
37. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) : обзор / О. А. Семкина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 9. – С. 45 - 48.
38. ВФС 42 – 3160 – 98. Раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% / М – во здрав. РФ. – Взамен ФС 42. – 2945 – 93; введ. с 13.05.1998.
39. Выживаемость бифидобактерий и лактобактерий в условиях *in vitro* в желудочном соке и дуоденальном содержимом людей / И.Ю. Чичерин, И.В. Дармов, И.П. Погорельский [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 57 - 59.
40. Галынкин, В. А. Фармацевтическая микробиология / В. А. Галынкин, В. И. Кочеровец, А. Э. Габидова; под ред. В. А. Галынкина, В. И. Кочеровца. - 2 изд., доп. и перераб. - Москва: Арнебия, 2015. – 240 с.
41. Гемонов, В. В. Атлас по гистологии и эмбриологии органов ротовой полости и зубов / В. В. Гемонов, Э. Н. Лаврова, Л. И. Филин. – Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
42. Гигиенист стоматологический – специалист по профилактике стоматологических заболеваний у населения / А. М. Хамадеева, Д. А. Трунин, Ю. А. Шухорова [и др.]; под ред. проф. А. М. Хамадеевой. – Самара: Офорт, 2012. – 166 с.
43. Гилязева, В. В. Оценка эффективности димефосфона, ксимедона и их сочетания в профилактике кариеса зубов: автореф. дис.... канд. мед. наук / Гилязова В. В. – Казань, 2000. – 19 с.
44. Гистология, цитология и эмбриология органов ротовой полости / С. А. Кащенко, И. В. Бобрышева, М. И. Моисеева, А. А. Захаров. - Луганск, 2011. – 126 с.

45. Глубокое фторирование твердых тканей зубов: механизм действия, показания к применению / А. В. Бутвиловский, Ж. М. Бурак, Д. Н. Наумович [и др.] // Современная стоматология. – 2010. – № 1. – С. 30 - 33.
46. Голованенко, А. Л. Использование комбинированных лекарственных паст для лечения кариеса дентина / А. Л. Голованенко // Стоматология для всех. – 2016. – № 3. – С. 6 - 11.
47. Голованенко, А. Л. Исследование по разработке состава, технологии и стандартизации стоматологических пленок анестезирующего действия: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Голованенко Анна Леонидовна. – Пермь, 2000. – 158 с.
48. 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.
49. 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.
50. Гомеостаз после прорезывания зуба. Резистентность эмали зуба к кариозному повреждению. Воздействие на процессы формирования, минерализацию и созревание эмали с целью профилактики кариеса. - Режим доступа: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/stomat_ter_dit/lectures_stud/ru/stomat/ntn/профилактика%20стоматологических%20заболеваний/3%20курс/05.%20Гомеостаз%20зуба%20после%20прорезывания.htm
51. ГОСТ 23268.18 – 78. Воды минеральные питьевые лечебные, лечебно-столовые и природные столовые. Методы определения фторид-ионов. - Москва: Изд-во стандартов, 2003. – С. 8.
52. Государственная Фармакопея РФ [Электронный ресурс]. – 13-е изд. – Т. 1. - Москва, 2015. – 1470 с. - Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>.

53. Государственная Фармакопея РФ [Электронный ресурс]. – 13-е изд. – Т. 2. – Москва, 2015. – 1004 с. - Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>.
54. Громова, С. Н. Влияние современных средств гигиены на микробный, кислотно-основной и минеральный баланс в полости рта (слепое контролируемое исследование) / С. Н. Громова, В. А. Румянцев // Стоматология. – 2012. – № 2. – С. 16-19.
55. Грошовый, Т. А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии / Т. А. Грошовый, Е. В. Маркова, В. Л. Головнин. – Киев, 1992. – С. 2-25.
56. Грудянов, А. И. Изучение эффективности отечественного препарата на основе метронидазола и Хлоргексидина в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко // Маэстро стоматологии. – 2015. – № 4(60). – С. 79 – 82.
57. Губин М. М. Особенности технологии производства новой лекарственной формы - Каметон-спрей / М. М. Губин, Г. В. Азметова // Ремедиум. – 2007. – № 3-4. – С. 70 – 73.
58. Дедова, Л. Н. Слюна: современный взгляд стоматолога / Л. Н. Дедова, О. С. Городецкая // Стоматолог. – 2011. – С. 79 – 82. – 2011. – № 2. – С. 15 - 20.
59. Демина, Н. Б. Разработка научных и экспериментальных основ получения лекарственных препаратов с использованием высокомолекулярных соединений: дис. д-ра фарм. наук / Демина Наталья Борисовна. - Москва, 2003. – 288 с.
60. Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 896 с.
61. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний / В. И. Яковлева, Е. К. Трофимова, Т. П. Давидович, Г. Л. Просверяк. - Минск, 1994. – С. 137 - 170.

- 62.Дмитриева, Л. А. Изменение проницаемости дентина для микроорганизмов при лечении кариеса / Л. А. Дмитриева, Л. А. Елизова, Г. Г. Орлова // Стоматология. – 1992. – № 3-6. – С. 21 - 23.
- 63.Дмитриева, Л.А. Клинико - морфологическое обоснование применения лизоцимсодержащей пасты для сохранения жизнеспособности пульпы зубовпри пульпите / Л. А. Дмитриева, И. А. Денисова, А. Г. Барабаш // Стоматология. – 1988. – № 2. – С. 19 - 21.
- 64.Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) : [Электронный ресурс]. – Страсбург, 1986. – 18 марта. – Режим доступа: <http://conventions.coe.int/Treaty/RUS/Treaties/Html/123.htm>. – (Дата обращения: 16. 04. 2014).
- 65.Ерофеева, Л.Н. Принципы создания лекарственных форм продленного действия на основе полимеров для лечения и диагностики ЛОР – заболеваний: автореф.дис. ... д-ра фарм. наук / Л. Н. Ерофеева. – Москва, 2000. – 45 с.
- 66.Жаркова, О. А. Реминерализирующая терапия с использованием GC Tooth Mousse / О. А. Жаркова, О. С. Лобкова // Совр. стоматология. – 2011. – № 2. – С. 42 - 45.
- 67.Закон «О защите прав и достоинств человека в биомедицинских исследованиях в государствах участниках СНГ» принят 18.11.2005 на 26 пленарном заседании Международной парламентской Ассамблеи государств участников СНГ. Ст.18 «Информированное согласие» и Анкета «Информированного добровольного согласия на исследование удаленных зубов».
- 68.Золотова, Л. Ю. Влияние глубокого фторирования на динамику реминерализации дентина у пациентов с различными уровнями резистентности зубов к кариесу Л. Ю. Золотова, А. П. Коршунов // Клиническая стоматология. – 2003. – № 3. – С. 56 - 57.

- 69.Зорян, Е. В. Медикаментозная терапия в консервативной стоматологии / Е. В. Зорян // Клиническая стоматология. – 2004. – № 3. – С. 36 - 39.
- 70.Иванова, Л.А. Коллаген в технологии лекарственных форм / Л. А. Иванова, И. А. Сыченкова. - Москва: Медицина, 1984. – 112 с.
- 71.Изменение морфологии поверхности дентина после обработки пастами с гидроксиапатитом и с наногидроксиапатитом кальция / Н. В. Булкина, Е. А. Пудовкина, А. В. Акулович [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 1. –С. 11 - 15.
- 72.Изучение поверхностно-активных и реологических свойств некоторых структурообразователей / Р. Д. Дильбарханов, Г. С. Башура, И. Ф. Белконь, Ф. Я. Сайфутдинова // Фармация. – 1980. – № 3. – С. 25 - 28.
- 73.Изучение физико-химических и технологических характеристик натрий карбоксиметилцеллюлозы с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой / Е. Т. Жиликова, Н. Н Попов, М. Ю. Новикова [и др.] // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99), вып. 13/2. – С. 146 - 153.
- 74.Изучение эффективности ацизола при заболеваниях пародонта / М. С. Некрасов, З. Х. Бабаниязова, С. П. Нечипоренко, И. С. Бобр // Научные труды XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2006. – С. 224 - 225.
- 75.Ипполитов, Ю.А. Функциональная морфология эмали человеческого зуба / Ю. А. Ипполитов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 56 - 58.
- 76.Использование «R.O.C.S. Medical Minerals» в стоматологической практике / Е. Р. Сарап [и др.] // Совр. стоматология. – 2007. – № 1. – С. 35 - 37.
- 77.Исследование противовоспалительной активности новых лекарственных форм для лечения кариеса дентина / А. Л. Голованенко, И. П. Рудакова, И. В. Алексеева [и др.] // Журнал разработка и регистрация ЛС. – 2018. – №2 (23). – С.58-60.

78. 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.
79. Исследование реминерализация поверхности эмали: разное действие биомиметических апатитных нанокристаллов и фторидных ионов [Электронный ресурс] / Норберто Ровэри, Элиза Батистелла, Клаудиа Летиция Бианки [и др.]. – 2008. – Trans Tech Publications, Швейцария. – Режим доступа: <https://med-indigo.ru/education/article/statja-issledovanie-remineralizacija-poverhnosti-jemali/>.
80. 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.
81. Калинина, Н. А. Новый стоматологический лечебно-изолирующий подкладочный материал – изодент: клинико-экспериментальное исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Н. А. Калинина ; Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2000. – 16 с.
82. Калинина, О. В. Роль средств гигиены полости рта в профилактике кариеса зубов / О. В. Калинина, С. Б. Улитовский, А. И. Хари // Стоматологическое образование и наука. – 2011. – № 1. – С. 7 - 9.
83. Калинин, И. П. Новый справочник химика и технолога. Аналитическая химия. Ч.1. / И. П. Калинин; под общ. ред. И. П. Калинина. – Санкт-Петербург: Мир и Семья, 2002. – 964 с.
84. Камина, Т. В. Выбор реминерализирующего препарата вопрос серьезный / Т. В. Камина // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1(104), Вип. 4. —С. 53 - 56.
85. Кедик, С.А. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Перспективные синтетические и природные полимеры / С. А. Келик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев //

- Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 4. – С. 22 – 35.
86. Кириллова, Е. В. Изучение эффективности реминерализующего геля с ксилитом в комплексном лечении кариеса зубов у детей раннего возраста / Е. В. Кириллова // Сборник материалов Первой научно-практической конференции молодых ученых “Инновационная Наука – эффективная практика”/ ЦНИИС. - Москва, 2010. – С. 43 - 46.
87. Клинические возможности применения современных реминерализующих составов у взрослых / Ю. А. Федоров, В. А. Жрожжина, С. К. Матело, С. А. Туманова // Клиническая стоматология. – 2008. – № 3. – С. 32 - 34.
88. Кнаппвост, А. Влияние ионов фтора на физиологический и патологический обмен кальция: кариес, остеопороз, атеросклероз / А. Кнаппвост // Маэстро стоматологии. – 2000. – № 1. – С. 57 - 59.
89. Князькова, А. С. Технологические аспекты создания быстрорастворимых пленок / А. С. Князькова, Ю. А. Обидченко, О. А. Семкина // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 2. – С. 176 - 177.
90. Кобиясова, И. В. Опыт применения аппликационного геля «R.O.C.S. Medical Minerals» профилактики и лечении кариеса в стадии пятна / И. В. Кобиясова // Клин. стоматология. – 2009. – № 2. – С. 72 - 74.
91. Колесник, А. Г. Эффективное и безопасное применение фторида в стоматологии / А. Г. Колесник. - Москва, 2008. – 132 с.
92. Комплексные исследования по выбору оптимального состава спрея для профилактики заболеваний пародонта / Е. В. Морозова, В. А. Морозов, М. С. Макиева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-119-123>.
93. Конова, Е. Ю. Сравнение эффективности применения реминерализующих средств на основе фосфата кальция после использования брекет-систем / Е. Ю. Конова, А. А. Бурцев // Школа-конференция студентов и молодых ученых «Практическая биомеханика в

- стоматологии», посвящ. Всемирному дню стоматологического здоровья (WOHD - 2017). – Режим доступа : <https://medconfer.com/node/12129>.
94. Коренман, И. М. Микрорентгенография / И. М. Коренман. – Москва: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1955. – 432 с.
 95. Короленкова, М. В. Щадящий метод лечения кариеса зубов у детей дошкольного возраста / М. В. Короленкова // Стоматология. – 2015. – № 4. – С. 91 - 94.
 96. Корпачев, В. В. Сахара и сахарозаменители / В. В. Корпачев. – Киев: Книга плюс, 2004. – 320 с.
 97. Костромская, Н. Н. Лечебные и изолирующие прокладки в стоматологии / Н. Н. Костромская, О. Н. Глотова. - Нижний Новгород: НГМА, 2001. – 80 с.
 98. Кривонос, Н. К. Саногенетические аспекты применения альтернативных вариантов лекарственных композиций у пациентов с кариесом дентина: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Н. К. Кривонос ; [Иркут. гос. мед. ун-т]. – Иркутск, 2008. – 19 с.
 99. Кузнецов, А. В. Корригенты вкуса в производстве лекарств / А. В. Кузнецов, А. А. Кузнецов // Фармация. – 2011. – № 2. – С. 53 - 56.
 100. Кузнецов, И. А. Биосовместимость пломбировочных материалов с тканями зуба при восстановительном лечении среднего кариеса / автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / И. А. Кузнецов. – Иркутск, 2004. – 23 с.
 101. Кузнецов, С. Л. Гистология, цитология и эмбриология / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкамбаров. – Москва: Мед. книга, 2007. – 600 с.
 102. Кузнецова, О. Ю. Современные представления о трансдермальных терапевтических системах / О. Ю. Кузнецова, Л. Ф. Давлятова // Биофармацевтический журнал. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 12 - 20.
 103. Кузьмина Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Э. М. Кузьмина. – Москва, 2001. – 496 с.
 104. Кузьмина, Э. М. Современные подходы к профилактике кариеса зубов / Э. М. Кузьмина // Dental Forum. – 2011. – № 2. – С. 2 - 9.

105. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твердых тканей зубов. Распространенность зубочелюстных аномалий. Потребность в протезировании / Э. М. Кузьмина. - Москва : МГМСУ, 2009. – 236 с.
106. Курбанов, О. З. Заболеваемость и оценка стоматологической помощи по основным показателям распространенности кариеса и пародонтита / О. З. Курбанов, С. И. Абакиров, В. М. Гринин // Рос. стоматол. журн. – 2006. – № 6. – С. 45 - 46.
107. Курякина, Н. В. Терапевтическая стоматология детского возраста / Н. В. Курякина. – Москва: Мед. книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 744 с.
108. Куцевляк, В. Ф. Сравнительная характеристика лечебных прокладок на основе гидроокиси кальция при лечении глубокого кариеса / В. Ф. Куцевляк, М. Р. Сурмина // Вестник стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 58 - 62.
109. Лебединец, О. В. Изучение ряда реопараметров гелевой основы с гидроксиэтилцеллюлозой / О. В. Лебединец, И. И. Баранова, И. М. Грубник // Актуал. питання фармац. і мед. науки та практики: науково - практичний журнал. – 2010. – Вип. 23, N 1. – С. 55 - 57.
110. Леонтьев, В. К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии: метод. пособие / В. К. Леонтьев, Ю. А. Петрович. – Омск, 1976. – 89 с.
111. Леонтьев, В. К. Кариес зубов – сложные и нерешенные проблемы / В. К. Леонтьев // Новое в стоматологии. – 2003. – № 6. – С. 6-7.
112. Леонтьев, В. К. Кариес и процессы минерализации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. К. Леонтьев. – Москва, 1979. – 38 с.
113. Леонтьев, В. К. Механизмы кислотного растворения эмали / В. К. Леонтьев, О. И. Вершинина // Стоматология. – 1982. – № 1. – С. 4 - 7.
114. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – Москва, 2006. – 416 с.

115. Леонтьев, В. К. Электрометрическая диагностика поражений твердых тканей зубов / В. К. Леонтьев, Г. Г. Иванова, Т. Н. Жорова // Стоматология. – 1990. – № 5. – С. 19 - 24.
116. Леонтьева, Е. Ю. Реминерализующая терапия с использованием Tooth Mousse и MI Paste (GS) / Е. Ю. Леонтьева, О. Е. Ткачук, И. Б. Нектаревская // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 31 - 35.
117. Леус, П. А. Коммунальная стоматология / П. А. Леус. – Брест: Брестская типография, 2000. – 284 с.
118. Леус, П. А. Клинико-экспериментальное исследование патогенеза, патогенетической консервативной терапии и профилактики кариеса зубов: дис. ... д-ра мед. наук / Леус Петр Андреевич. – Москва, 1977. – 366 с.
119. Леус, П. А. Методы и программы массовой профилактики болезней пародонта у детей / П. А. Леус // Dental Forum. – 2009. – №3(31). – С. 2 - 16.
120. Леус, П. А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное значение / П. А. Леус. – Москва: STBOOK, 2008. – 88 с.
121. Лидман, Г. Ю. Комплексная морфологическая оценка тканей зуба при кариозном поражении / Г. Ю. Лидман, П. М. Ларионов, С. В. Савченко // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2009. – Т. 24, № 3, вып. 1. – С. 67 - 72.
122. Лидман, Г. Ю. Исследование структуры твердых тканей зубов в норме и при кариесе с использованием лазерно-индуцированной флюоресценции и рентгенспектрального анализа: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.01, 14.01.14 / Г. Ю. Лидман. – Барнаул, 2010. – 20 с.
123. Лобко, С. С. Фторсодержащие зубные пасты и здоровье полости рта / С. С. Лобко, О. А. Шульга // Медицинские новости. – 2015. – № 3. – С. 29 - 31.
124. Логинова, Н. К. Физиология эмали и дентина / Н. К. Логинова, А. Г. Колесник, В. С. Бартенев // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 40 - 68.

125. Луцкая, И. К. Временные пломбы. Герметичные повязки, лечебные и изолирующие подкладки / И. К. Луцкая // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 23 - 27.
126. Луцкая, И. К. Принципы эстетической стоматологии / И. К. Луцкая. – Москва : Мед. лит., 2012. – 224 с.
127. Максимовская, Л. Н. Лекарственные средства в стоматологии / Л. Н. Максимовская, П. И. Рощина. - Москва, 2000. – 240 с.
128. Малахов, А. В. Клинико-лабораторное обоснование применения стеклоиономерных прокладочных материалов при лечении кариеса дентина зубов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. В. Малахов. – Москва, 2008.
129. Манукян, А. А. Сравнительный анализ эффективности лечения деминерализованных очагов с применением глицерофосфата кальция и пластин «ЦМ2 с кальцием» / А. А. Манукян, М. М. Маркарян // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 3-4. – С. 118-121. – Режим доступа: <http://euroasia-science.ru/medicinskie-nauki/sravnitelnyj-analiz-effektivnosti-lecheniya-demineralizovannyx-ochagov-s-primeneniem-glicerofosfata-kalciya-i-plastin-cm2-s-kalciem/#sthash.Tl7KnEm9.dpuf>.
130. Мартынов, А. А. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность / А. А. Мартынов, Е. В. Спиридонова, М. М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 1. – С. 21 – 27.
131. Международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ-10. – 3-е изд. – ВОЗ, 1997 – 105 с.
132. Международная Фармакопея. – Т.4. – 3-е изд. – Женева, 1990. – С.190, 196, 228.
133. Мельникова, Т. Н. Разработка состава, технологии и стандартизация стоматологических лекарственных пленок реминерализирующего действия:

- дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01, 15.00.02 / Мельникова Татьяна Николаевна. – Пермь, 1996. – 142 с.
134. Меркурьева, Г. Ю. Подбор основы для стоматологических пленок / Г. Ю. Меркурьева, С. С. Камаева, А. Х. Фатихова // Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, вып. 2. – С. 855 - 856.
 135. Мизина, П. Г. Фитопленки в фармации и медицине / П. Г. Мизина // Фармация. – 2002. – № 5–6. – С. 38 - 40.
 136. Микробиологическое состояние биоплёнки зуба при применении хлоргексидина и ксилита при лечении кариеса у детей / Л. П. Кисельникова, Е. В. Кириллова, В. Н. Царев, В. О. Артемова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – № 12. – С. 4- 7.
 137. Минимально-инвазивные методы лечения кариеса зубов / Л. М. Ломиашвили, Д. В. Погадаев, М. Б. Елендо, С. Г. Михайловский // Клиническая стоматология. – 2010. – № 1. – С. 30 - 33.
 138. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов; под ред. А. Н. Миронова. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
 139. Михальченко, А. В. Сравнительная эффективность применения фторидов при профилактике и лечении патологии твердых тканей зубов / А. В. Михальченко, С. В. Гаврикова, Д. Ю. Дьяченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 2 (50). – С. 54 - 58.
 140. Михальченко, В. Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика кариеса зубов и его осложнений / В. Ф. Михальченко, Л. И. Рукавишникова, Н. Н. Триголос. - Москва: Джангар, 2006. – 104 с.
 141. Мониторинг стоматологической заболеваемости населения Самарской области с 1986 по 2008 годы / А. М. Хамадеева, Н. В. Ногина, О. А. Багдасарова [и др.] ; под ред. проф. А. М. Хамадеевой. – Самара: Офорт, 2011. – 59 с.

142. Надежная изоляция пульпы – это важно! Подкладочные материалы фирмы «ВЛЭДМиВа» / Л. А. Лягина, В. П. Чуев, Л. Л. Галочкина, В. В. Чуев // Стоматолог-практик. - 2010. - № 4. – С. 16 - 18.
143. Нечаева, А. А. Влияние хлоргексидина и мирамистина на активность ацидогенной микрофлоры полости рта / А. А. Нечаева, М. В. Юсуфова, Н. С. Гаврилова // Современная стоматология – эффективность профилактики и лечения. Нанотехнологии в стоматологии. [Электронный ресурс]: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию деятельности стомат. фак. Тверской гос. мед. акад. на Тверской земле / под ред. М. Н. Калинкина, В. А. Румянцева, И. А. Жмакина [и др.]. – Тверь, 2014. – С. 205 - 208. - Режим доступа: <http://repo.tvergma.ru>.
144. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. - Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 547 с.
145. Николаевский, В. В. Ароматерапия: справочник [Электронный ресурс] / В. В. Николаевский. – Режим доступа: <http://library.aromazona.ru/nikolaevskyi/page/158.html>.
146. Новая адресная иммобилизованная лекарственная форма – лекарственные желатиновые пленки / В. Н. Ананьев, Ю. Т. Новиков, Е. А. Фурина [и др.]. – Москва: Медицинская книга, 2004. – 215 с.
147. Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек): приказ Минздрава РФ от 21.10.1997 № 309 (ред. от 24.04.2003)
148. Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н.
149. Обидченко, Ю. А. Разработка инновационной трансбуккальной лекарственной формы на основе пептидов российского производства: дис.

- ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Обидченко Юлия Анатольевна. – Москва, 2015. – 160 с.
150. Общие требования и показатели качества ЛФ - пленки лекарственные / Н. В. Триус, В. Е. Чичиро, А. В. Суранова [и др.] // Сборник докладов межреспуб. конф., посвящ. 20-летию создания ГНИИКЛС МЗ СССР “Проблемы стандартизации и контроля качества ЛС”. – Москва, 1991. – Т. 1, Ч. 1. – С. 60 - 61.
 151. Овруцкий, Г. Д. Прогнозирование и донозологическая диагностика кариеса зубов / Г. Д. Овруцкий, М. П. Водолацкий, А. М. Водолацкая. - Ставрополь, 1990. – С. 37 - 72.
 152. Окушко, В. Р. Легенда о кариесной инфекции / В. Р. Окушко // Новое в стоматологии. – 2003. – № 1. — С. 41 - 42.
 153. Окушко, В. Р. О нерешенных вопросах кариесологии / В. Р. Окушко // Новое в стоматологии. – 2009. – № 6. – С. 1 - 4.
 154. Окушко, В. Р. Физиология эмали и проблема кариеса зубов. / В. Р. Окушко. - Кишинев, 1989. – 78 с.
 155. Олешко, Л. Н. Биорастворимые лекарственные пленки - перспективное средство для использования в детской стоматологии / Л. Н. Олешко, Е. Ю. Симановская, В. Е. Барон // Хим.-фармц. производство. – 1995. – № 1. – С. 25 - 30.
 156. Олешко, Л. Н. Новый аппликационный метод обезболивания в стоматологии / Л. Н. Олешко, Е. Ю. Симановская, М. Ф. Болотова // Пермский медицинский журн. – 1996. – Т. XIII, № 4. – С. 20 - 23.
 157. Орехова, Л. Ю. Практический опыт использования бальзамов серии «Весна плюс» / Л. Ю. Орехова, С. Б. Улитовский, А. В. Лукавенко // Пародонтология. – 2002. – № 4(25). – С. 28 - 35.
 158. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных / 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> (дата обращения: 07.03.2012).
159. Основные принципы разработки стоматологических лекарственных форм / В. И. Погорелов, Т. Ф. Маринина, Л. Н. Савченко [и др.] // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции: матер. 58-й межрегион. конф. по фармации и фармакологии: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2003. – С. 148 - 150.
 160. Особенности формирования мотивации врачей-стоматологов и пациентов к применению микроинвазивного лечения кариеса в стадии пятна / И. А. Хощевская [и др.]. // Клин. стоматология. – 2012. – № 3(63). – С. 4 - 7.
 161. ОФС 1.1.0012.15. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/.
 162. ОФС 1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/.
 163. ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность [электронный ресурс] // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – С. 666 – 670. - Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/.
 164. ОФС.1.4.1.0002.15. Аэрозоли и спреи. Взамен ст. ГФ XI «Аэрозоли». // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1_html/HTML/.
 165. Оценка эффективности средств для реминерализующей терапии / О. В. Сысоева, О. В. Бондаренко, С. И. Токмакова, Е. Г. Дударева // Оценка Проблемы стоматологии. – 2013. – № 3. – С. 32 - 35.

166. Павлова, Г. А. Сравнительная оценка методов лечения глубокого кариеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. А. Павлова. - Пермь, 1989. – 18 с.
167. Павлова, Т. В. Сравнительная оценка минерального состава и ультрамикроструктуры тканей зуба в норме и при кариесе / Т. В. Павлова, Т. Ю. Бавыкина // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 12. —С. 15 - 18.
168. Панкрушева, Т. А. Экспериментально-теоретическое обоснование создания мягких лекарственных форм на полимерных основах – производных целлюлозы : автореф. дис. ... д-ра. фарм. наук / Т. А. Панкрушева. – Москва, 1995. – 39 с.
169. Пат. 2245710. Российская Федерация. Способ профилактики кариеса. – Заявл. 25.12.2001; опубл. 10.02.2005.
170. Пат. 2301062. Средство для лечения заболеваний пародонта / М. С. Некрасов, Х. Х. Бабаниязов, С. П. Нечипоренко [и др.]. – № 2005128615/14 ; заявл. 14.09.2005 ; опубл. 20.06.2007. – 10 с.
171. Пат. 2356530. Средство для полоскания полости рта при протезном стоматите и пародонтите. – Заявл. 11.01.2008, опубл. 27.05.2009.
172. Пашков, К. А. Зубоврачевание и стоматология в России: основные этапы и направления развития (IX–XX век): монография / К. А. Пашков; под ред. А. В. Тополянского. – Казань: Центр инновационных технологий, 2011. – 304 с.
173. Пиминов, А. Ф. Теоретические и технологические аспекты разработки новых лекарственных форм для стоматологии: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Пиминов Александр Фомич. – Харьков, 1990. – 47 с.
174. Подходы к разработке готовой лекарственной формы - стоматологического геля для лечения заболеваний полости рта (обзорная статья) / А. А. Новотоцких, Д. О. Шаталов, С.А. Кедик [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2016. – Т.8, № 5. – С. 3 - 8.

175. Положенцева, А. И. Влияние эколого-гигиенических и социально-демографических факторов на стоматологическую заболеваемость населения / А. И. Положенцева, В. А. Ширинский // Экология человека. – 2012. – № 6. – С. 48 - 53.
176. Попруженко, Т. В. Консультации по питанию на стоматологическом приеме. Способы и методы снижения кариесогенных эффектов сладких продуктов [Электронный ресурс] / Т. В. Попруженко, Т. Н. Терехова. – Режим доступа: <http://medbe.ru/materials/profilaktika-v-stomatologii/konsultatsii-po-pitaniyu-na-stomatologicheskom-prieme-sposoby-i-metody-snizheniya-kariesogennykh-eff/>.
177. Попруженко, Т. В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т. В. Попруженко, Т. Н. Терехова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
178. Применение пленки «Диплен Ф» при лечении кариеса в стадии меловидного пятна / С. Д. Арутюнов [и др.] // Стоматолог Инфо. – 2008. – № 1. – С. 45 - 47.
179. Принципы коррекции вкуса пероральных гелей с синтетическими лекарственными веществами / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, Н. В. Пятигорская, О. М. Ямбикова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 4 (11). – С. 15 - 20.
180. Проблемы внедрения фторидной профилактики кариеса зубов в Волгоградской области / Е. Е. Маслак [и др.] // Лекарственный вестник. 2013. – Т. 7, № 2(50). – С. 26 - 31.
181. Профессиональная профилактика в практике стоматолога: атлас по стоматологии / Ж.-Ф. Руле, С. Циммер; пер. с нем. Т. Н. Тереховой и Т. В. Попруженко под общ. ред. С. Б. Улитовского, С. Т. Пыркова. - Москва: МЕДпресс-информ, 2010. – С. 47.
182. Пупыкина, К.А. Разработка и стандартизация растительной композиции «Экзофит» и масляного экстракта на ее основе: дис. ... канд. фармац. наук / К.А. Пупыкина // Башкир. гос. мед. ин-т. - Уфа, 1995. - 145 с.

183. Разработка лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Т. А. Панкрушева [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2003. – № 2. – С. 214 - 219.
184. Разработка методик определения фосфатов в лекарственных пленках реминерализующего действия / Е. С. Березина, А. Л. Голованенко, И. В. Алексеева, Е. В. Третьякова // Фармация. – 2015. – № 1. – С. 7 - 9.
185. Разработка технологии пленок лекарственных реминерализующего действия / А. Л. Голованенко, Е. В. Третьякова, И. В. Алексеева, Е. С. Березина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 138 - 141.
186. Распространенность осложнений кариеса зубов / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Е. Б. Ольховская [и др.] // Стоматология. – 2014. – № 1. – С. 19 - 20.
187. Расулов, Г. М. Обоснование клинической эффективности применения Er:YAG лазера при лечении глубокого кариеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Г. М. Расулов ; Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. – Москва, 2004. – 25 с.
188. Решетин, А. Г. Лечение глубокого кариеса с использованием кальцийсодержащих средств и бондинговых систем / А. Г. Решетин. – Москва, 2005 – 136 с.
189. Руководство ВОЗ по надлежащей практике организации производства (требованиям GMP). Ч. 2. Валидация [Электронный ресурс]. – 1999. – 166 с. – Режим доступа: http://uphiq.org/templates/files/docs/voz_www624.pdf.
190. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации / В. Л. Багирова, А. И. Гризодуб, Т. Х. Чибиляев [и др.]; под ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна [и др.]. - Москва: Спорт и Культура – 2000, 2007. – 192 с.
191. Руководство по качеству воды для применения в фармации: метод. рекомендации. / Руководитель ред. группы: Н. В. Юргель, Москва, 2009. – 27 с.

192. Руле, Ж. Ф. Профессиональная профилактика в практике стоматолога: атлас по стоматологии / Ж. Ф. Руле, С. Циммер; пер. с нем. Т. Н. Тереховой и Т. В. Попруженко; под общ. ред. С. Б. Улитовского, С. Т. Пыркова. - Москва: МЕДпресс-информ, 2010. – 367 с.
193. Русакова, И. В. Оценка состояния стоматологического здоровья населения Свердловской обл. и факторов, влияющих на развитие основных стоматологических заболеваний : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / И. В. Русакова. – Екатеринбург, 2008. – 22 с.
194. Рюмина, Т. Е. Биофармацевтические исследования пленок лекарственных анестезирующего и реминерализирующего действия / Т. Е. Рюмина, А. Л. Голованенко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/101-5430> (дата обращения: 02.02.2012).
195. 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.
196. Рюмина, Т. Е. Использование кондуктометрического метода анализа в фармакокинетических исследованиях биорастворимых лекарственных пленок «Крона» / Т. Е. Рюмина, Л. Н. Олешко, О. А. Блинова // Фармация. – 2001. – № 3. – С. 22 - 24.
197. Садиков, Р. А. Морфологическое предпосылки лечения твердых тканей зубов при основных стоматологических заболеваниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. А. Садиков. – Санкт-Петербург, 2000. – 18 с.
198. Садовский, В. В. Корреляционная связь между интенсивностью кариеса и показателями минерализующего потенциала ротовой жидкости у детей разного возраста / В. В. Садовский, И. К. Новицкая // Российская Стоматология. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 54 - 56.
199. Сампиев, А. М. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, А.

- В. Соповская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2-3. – С. 293 - 297.
200. Сарап, Л. Р. Сравнительные клинические исследования зубных паст, содержащих аминфторид и фторид натрия / Л. Р. Сарап, Е. А. Подзорова, Н. В. Терентьева // Стоматология детского возраста и профилактика – 2005. – Т. 4, № 3-4. – С. 84 - 87.
201. Селина, О. Б. Изменение минерального обмена твердых тканей зуба в рамках индивидуальной профилактики кариеса / О. Б. Селина // Морфофункциональные аспекты заболеваний твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта: сб. науч тр. — Воронеж, 2004. – С. 77 - 82.
202. Семенова, Е. Ф. Влияние эфирных масел на микроорганизмы различной таксономической принадлежности в сравнении с современными антибиотиками. Сообщение II: действие мятного масла различного компонентного состава на некоторые грамотрицательные бактерии / Е.Ф. Семенова, Н.Н. Маркелова, Е.Б. Шульга [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. - 2014. – № 4(8). – С. 5 - 18.
203. Сирак, А. Г. Оценка состояния надпульпарного дентина после применения разработанной поликомпонентной лечебной пасты при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита / А. Г. Сирак, С. В. Сирак // Фундаментальные исследования. – Москва: Академия Естествознания. – 2013. – № 7-3. – С. 646 - 650.
204. Сливкин, А. И. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине / А. И. Сливкин; под ред. И. И. Краснюка (ст.). - Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 560 с.
205. 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.

206. 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.
207. Создание рациональной лекарственной формы для лечения кариеса дентина / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Р. Г. Першина, А. Л. Голованенко // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 71 - 75.
208. Соповская, А. В. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей [Электронный ресурс] / А. В. Соповская, А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18828> (дата обращения: 18.07.2018).
209. Способы диагностики, лечения и профилактики фиссурного кариеса постоянных зубов у детей / В. В. Миронова, В. В. Горячева, Т. А. Покручина, В. К. Залалдинова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 54 - 59.
210. Сравнительное изучение антимикробной активности препаратов, используемых для антисептической обработки корневых каналов зубов / Н. А. Дмитриева, Е. К. Кречина, Ярыгина Л. Б. [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 5. – С. 9 - 11.
211. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль. - Режим доступа: <http://pharmspray.vipsmed.ru/publikacii/sravnitelnyj-analiz-lekarstvennyh-form/>.
212. Средства, влияющие на обмен веществ в твердых тканях зуба [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://studbooks.net/68162/meditsina/sredstva_vliyayushchie_obmen_veschestv_tverdyh_tkanyah_zuba.
213. 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.

214. 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.
215. 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.
216. Стоматологическая профилактика у детей / В. Г. Сунцов, В. К. Леонтьев, В. А. Дистель, В. Д. Вагнер. – Москва: Мед.книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 344 с.
217. Стоматология детей и подростков: пер. с англ. / под ред. Р. Е. МакДональда, Д. Р.Эйвери. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2003. – 636 с.
218. Сурменко, Е. Л. Исследование элементного состава эмали зуба и зубного камня методом LIBS / Е. Л. Сурменко, В. В. Тучин, Т. Н. Соколова // Лазерная медицина. – 2007. – Т.11, вып.2. – С. 44 - 48.
219. Тверскова, В. Ю. Влияние хлоргексидина на микробный состав дна отпрепарированной кариозной полости / В. Ю. Тверскова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – №5. – Т. 4. – С. 768 - 769.
220. Терапевтическая стоматология / под ред. Е. В. Боровского. – 2-е изд. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. – 798 с.
221. Терапевтическая стоматология / Е. В. Боровский, В. С. Иванов, Ю. М. Максимовский, Л. Н. Максимовская. – Москва: Медицина, 2001. – С. 54 - 66.
222. Терехова, Т. Н. Профилактика стоматологических заболеваний / Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко. Минск: Беларусь, 2004. – С. 75–82.
223. Тимофеева, А. А. Эффективность эндогенных средств в профилактике основных стоматологических заболеваний у подростков: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.14 / Тимофеева Анна Антоновна. – Ижевск, 2016. – 149 с.
224. Тиунова, Н. В. Оптимизация лечения сухости полости рта при стомалгии и кандидозе / Н. В. Тиунова, М. Л. Жданова, Е. В. Китаева //

- Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-lecheniya-suhosti-polosti-rta-pri-stomalgii-i-kandidoze>.
225. Тихомиров, А. А. Методология использования эфирных масел для медицинских целей. [Электронный ресурс] / А. А. Тихомиров // Никитский ботанический сад - Национальный научный центр, Ялта. – Режим доступа: <https://www.korolevpharm.ru/dokumentatsiya/efirnie-masla/primenenie-efirnykh-masel-v-meditsine.html>.
226. Торгашина, А. Г. Исследование чувствительности кариесогенной микрофлоры к антисептикам, используемым на стоматологическом приеме, *in vitro* / А. Г. Торгашина // Бюллетень мед. Интернет-конф. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 129.
227. 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.
228. Тронстад, Л. Клиническая эндодонтия: пер. с англ. / Л. Тронстад; под общ. ред. проф. Т. Ф. Виноградовой. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – 288 с.
229. Улитовский, С. Б. Практическая гигиена полости рта / С. Б. Улитовский. — Москва: Новое в стоматологии, 2002. – 328 с.
230. Фатталъ, Р. К. Сравнительная оценка клинической эффективности современных препаратов для реминерализующей терапии / Р. К. Фатталъ, Ж. В. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 327.
231. Федеральная государственная программа первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России. Проект. Стоматологическая ассоциация России. - 2011. – 68 с.
232. Физиологические основы профилактики стоматологических заболеваний / В. В. Колпаков, А. В. Брагин, А. Л. Иванова, А. В. Старикова

- // Материалы IX и XI Всероссийских и научно-практических конференций и Труды VIII съезда Стоматологической Ассоциации России. – Москва, 2003. – С. 313 - 315.
233. Фрумина, Н. С. Аналитическая химия кальция / Н. С. Фрумина, Е. С. Кручкова, С. П. Муштакова. – Москва: Наука, 1974. – 252 с.
234. ФС.2.2.0013.15 Натрия фторид. МЗ РФ. Вводится впервые. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том 3. – Москва, 2015. – С. 1294.
235. ФС 42-1297-79. Калия фосфат (двузамещенный) / МЗ РФ. – Взамен ФС 42-420-72; введена с 09.10.1979. – С. 4.
236. ФС 42-2567-00. Кальция хлорид / МЗ РФ. – Взамен ФС 42-2567-94; введена с 16.05.2000 до 16.05.2005. – С. 4.
237. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев; под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2005. – 832 с.
238. Харенко, Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21 - 29.
239. Харьков, М. Д. Эффективность кариеспрофилактики в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды : автореф. дис. ... канд. мед наук / М. Д. Харьков. - Минск, 1998. – 15 с.
240. Хельвиг, Э. Терапевтическая стоматология / Э. Хельвиг, Й. Клибек, Т. Аттин; под ред проф. А. М. Политун, проф. Н. И.Смоляр. пер с нем. - Львов: ГалДент, 1999. – 409 с.
241. Хидирбегишвили, О. Э. Современная кариесология / О. Э. Хидирбегишвили. - Москва: Мед. книга, 2006. – С. 134.
242. Хидирбегишвили, О. Э. Современные аспекты использования прокладок / О. Э. Хидирбегишвили, М. А. Гогиберидзе // Маэстро стоматологии. – 2005. – № 4. – С. 28 - 32.

243. Хидирбергишвили, О. Научное обоснование использования адгезивных систем и подкладок / О. Хидирбегишвили // Современная стоматология. – 2002. – № 10. – С. 28 - 29.
244. Хишова, О. М. Вспомогательные вещества в производстве мазей / О. М. Хишова, Т. В. Бычковская, А. А. Яремчук // Вестник фармации. – 2009. – № 4 (46). – С. 97 - 104.
245. Хоменко, Л. А. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л. А. Хоменко, Н. В. Биденко, Е. И. Остапко. - Киев: Книга Плюс, 2001. — 208 с.
246. Хрустюк, В. С. Усовершенствование способа дезинфекции глубокой кариозной полости / В. С. Хрустюк, М. А. Князева // Стоматолог. – 2013. – № 7-3. – С. 646 - 650.
247. Царев, В. Н. Местное антимикробное лечение в стоматологии / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. – 136 с.
248. Чуев, В. П. «Белгель» — высокоэффективное средство реминерализации эмали и профилактики кариеса / В. П. Чуев, Л. А. Колченко // Стоматолог. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/100matolog/archive/2001/5/art_39.htm.
249. Чуйкин, С. В. Гигиена полости рта – метод профилактики стоматологических заболеваний [Электронный ресурс] / С. В. Чуйкин. - Режим доступа: www.vmk-med.com/konserv/698.
250. Чупрунова, И. Н. Зависимость кариеса зубов от уровня гигиены полости рта у детей первого класса Нижнего Новгорода / И. Н. Чупрунова, Г. В. Кривулина, Е. Д. Пятова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7 №1 (приложение). – С. 323 - 325.
251. Шаковец, Н.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии / Н.В. Шаковец, Е.В. Лихорад // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.7 - 11.

252. Шварценбах, Г. Комплексометрическое титрование / пер. с нем. Г. Шварценбах, Г. Флашка. – Москва: Химия, 1970. – 360 с.
253. Шлепова, А. И. Применение адгезивных (биополимерных) лекарственных пленок в пародонтологии: обзор наиболее распространенных представителей на аптечном рынке / А. И. Шлепова, В. А. Румянцев [Электронный ресурс] // Современная стоматология – эффективность профилактики и лечения. Нанотехнологии в стоматологии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию деятельности стомат. факультета Тверской гос. мед. акад. на Тверской земле / под ред. М. Н. Калинкина, В. А. Румянцева, И. А. Жмакина [и др.]. – Тверь, 2014. – С. 326 - 332. – Режим доступа: <http://repo.tvergma.ru> – Загл. с экрана.
254. Штильман, М. И. Полимеры в лекарственных системах (краткий обзор) / М. И. Штильман // Биофармацевтический журнал. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 5 - 14.
255. Шумский, А. В. Дифференцированный подход в лечении глубокого кариеса / А. В. Шумский, В. А. Елин // Клиническая стоматология. – 2004. – № 3. – С. 28 - 34.
256. Эльмар, Хельвиг. Фториды: механизм действия и рекомендации по применению [Электронный ресурс] / Эльмар Хельвиг, Иоахим Климек, Адриан Люсси // Schweizer monatschrift fur zahnmedizin. -2012. - № 11. - С. 1037 - 1042. – Режим доступа: <https://dentalmagazine.ru/science/ftoridy-mexanizm-dejstviya-i-rekomendacii-po-primeneniyu.html>.
257. Эфирные масла - древнейшее лечебное средство [Электронный ресурс] / С. С. Солдатенко, В. В. Николаевский, Е. С. Кироленко [и др.]. – 12 с. – Режим доступа: <http://litlife.club/bd/?b=51778>.
258. Юдина, Н. А. Коммунальные программы профилактики и тенденции стоматологических заболеваний / Н. А.Юдина, Л. А. Казеко, О. С. Городецкая. – Минск: БГМУ, 2004. – 32 с.

259. Ярова, С. П. Микротвердость и химический состав твердых тканей зубов в зависимости от глубины микротрещин эмали / С. П. Ярова, И. И. Заболотная // Стоматолог. – 2013. – №2 (9). – С. 17 - 22.
260. Ярова, С. П. Современные принципы лечения начального кариеса / С. П. Ярова, В. В. Саноян // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 2. – С. 108 - 111.
261. Al-Dlaigan, Y. H. Dental erosion in a group of British 14-year-old, schoolchildren— part I: prevalence and influence of differing socioeconomic backgrounds / Y. H. Al-Dlaigan, L. Shaw, A. Smith // British Dental Journal. – 2001. – V. 190, N. 3. – P. 145 – 149.
262. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / V Loyd [et al.] // Lippincott Williams & Wilkins. – 2005. – P. 276-297.
263. Anstice, A. M. Studies of light-cured glass-ionomer cement / A. M. Anstice, J. W. Nisholson // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 1992. – Vol. 3. – P. 447-451.
264. Atabek, D. Maturogenesis of an Early Erupted Immature Permanent Tooth: A Case Report With 7-Year Follow-Up / D. Atabek., H. Sillelioglu, C. Cinar, A. Ölmez // J. Clin Pediatr Dent. – 2015. № 39(3). – P. 262-267.
265. Bader, J.D. Design of the Xylitol for Adult Caries Trial (X-ACT) / J.D. Bader, D.A. Shugars, M.V. William, M.G. Gullion, G.H. Gilbert, B.T. Amaechi, J.P. Brown // BMC Oral Health. – 2010. – P. 10 - 22.
266. Baehni P.C., Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases // Oral Dis. – 2003. – № 9. – P. 23.
267. Banomyong, D. Two-year clinical study on postoperative pulpal complications arising from the absence of a glass-ionomer lining in deep occlusal resin-composite restorations / D. Banomyong, H. Messer // J. Investig Clin Dent. – 2013. № 4(4). – P. 265-270.
268. Bansal, K. Development of satranidazol mucoadhesiv gel for the treatment of periodontitis / Bansal K. [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2009. – V. 10, № 3. – P. 716 - 723.

269. Baroni C., Marchionni S. MIH Supplementation Strategies: Prospective Clinical and Laboratory Trial // J. of Dental Research. 2010. Vol. 90, № 3. P. 371-376.
270. Bawazir O.A., Al-Shammari B. Clinical evaluation of root canal obturation methods in primary teeth // Pediatr. Dent. 2006. Vol. 28. P. 39-47.
271. Bawazir O.A., Salama F.S. Apical microleakage of primary teeth root canal filling material // J. of Dent. for Child. 2007. Vol. 74. P. 46-51.
272. Bhumika Badiyani Role of Saliva in Dental Practice – A Review Research and Reviews / Bhumika Badiyani, Amit Kumar, Viral Pravin Maru // Journal of Dental Sciences. – 2013. – Vol. 1. Issue 1.
273. Casagrande, L. Randomized clinical trial of adhesive restorations in primary molars. 18-month results / L. Casagrande, D.M. Dalpian, T.M. Ardenghi, F.B. Zanatta, C.E. Balbinot, F. García-Godoy, F.B. De Araujo // Am J. Dent. – 2013. № 26 (6). – P.351-355.
274. Christine A Riedy A surrogate method for comparison analysis of salivary concentrations of Xylitol-containing products/ Christine A Riedy // BMC Oral Health. – 2008. -8:5.
275. Chung-Wen C., Chia-Tze K., Tsui-Hsien H. Comparison of the biocompatibility between two endodontic filling materials for primary teeth // Chin. Dent. J. 2005. Vol. 24.
276. Cochrane N. J. [etc]. New Approaches to Enhanced Remineralization of Tooth Enamel // J. of Dental Research. 2010. № 89. P. 1187.
277. Costa, C.C. Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice / C.C. Costa, I.C. Almeida, L.C. Costa Filho // International Journal of Paediatric Dentistry. -2006. - V. 16, N. 3. - P. 174 – 180.
278. Couve, E. Reactionary Dentinogenesis and Neuroimmune Response in Dental Caries [Text] / E. Couve, R. Osorio, O. Schmachtenberg // J. Dent Res. – 2014. № 13. – P. 788-793.

279. Deery, C. The prevalence of dental erosion in a United States and a United Kingdom sample of adolescents / C. Deery, M.L. Wagner, C. Longbottom, R. Simon, Z. J. Nugent // *Pediatric Dentistry*. – 2000. – V. 22, N. 6. – P. 505 –510.
280. Dugmore C.R. The prevalence of tooth erosion in 12-year-old children / C.R. Dugmore, W.P. Rock // *British Dental Journal*. – 2004. – V. 196, N. 5. - P. 279 - 282.
281. Eric C Reynolds Calcium phosphate-based remineralization systems: Scientific evidence? [Электронный ресурс] Eric C Reynolds// Australian Dental Journal. – 2008. – 53(3): 268 - 73. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/23248073_Calcium_phosphate-based_remineralization_systems_Scientific_evidence.
282. Erol, S. Evaluation of caries dentin using light-induced fluorescence: a case report [Text] / S. Erol, H. Kamak, H.Erten // *J. Clin Diagn Res*. – 2014. № 8 (1). – P. 297 -298.
283. Eubanks, D.L. The basics of saliva / D.L. Eubanks, K.A. Woodruff / Eubanks D.L. // *J. Vet. Dent*. – 2010. – V. 27,4. – P. 266 - 267.
284. European Food Safety Authority «Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request Journal of Nanomaterials 9 from the Commission related to the tolerable upper intake level of fluoride»/ *The EFSA Journal*. –2005. – Vol. 192. – P. 1 – 65.
285. Farges, J.C. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries [Text] / J.C. Farges, B.Alliot-Licht, E.Renard, M. Ducret, A.Gaudin, A.J.Smith, P.R.Cooper // *Mediators Inflamm*. – 2015.
286. Ferda Dogan Effect of different fluoride concentrations on remineralization of demineralized enamel: an in vitro pH-cycling study/ Ferda Dogan, Arzu Civelek, Inci Oktay Istanbul, Turkey // *OHDMBSC*. –2004. – Vol. III, N 1.
287. Franz-Montan M. Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia of human oral mucosa/ Michelle Franz-Montan, André LR Silva, Karina Cogo, Cristiane de C Bergamaschi, Maria C Volpato, José Ranali, Eneida

- de Paula, Francisco C Groppo // *Jornal of Liposome Research*. – 2013. – Vol. 23 (1). – P. 54 – 60.
288. Guideline on Fluoride Therapy [Электронный ресурс] / Clinical practice guidelines. – Vol. 37. – N. 6. –15/16. – Режим доступа: <http://www.pdf-ges.com/preview/2vBLD8T45nywDMDlD5g3MjBsWrqtuQSJ9p223fqdYaA,/Guideline-on-Fluoride-Therapy-aapd-org.html?query=Safe-drinking-water-interventions-for-home-and>.
289. Gupta H. Singh RM, pH- induced In-situ gel for periodontal anesthesia. / H. Gupta // *Indian J Pharm Sci*. 2008. – Vol. 70 (6). – P. 776 - 778.
290. Gutknecht, N. The Bactericidal Effect of 2780 and 940 nm Laser Irradiation on *Enterococcus faecalis* in Bovine Root Dentin Slices of Different Thicknesses [Text] / N. Gutknecht, T.S. Al-Karadaghi, M.A.Al-Maliky, G.Conrads, R.Franzen // *Photomed Laser Surg*. – 2015.
291. Hauman C.H.J., Love R.M. Биосовместимость стоматологических материалов, используемых в современном эндодонтическом лечении: обзор. Ч. 1. Внутриканальные лекарства и вещества // *Эндодонтия today*. – 2003. – № 1–2. – С. 78 - 88.
292. Kavitha R. Clinical and radiographic evaluation of pulpectomies using zinc oxide eugenol with iodoform, Calcium hydroxide with iodoform, zinc oxide eugenol and Calcium hydroxide with iodoform. – Dissertation to the degree of Master of Dental Surgery. 2005.
293. Kiet A Ly. Xylitol gummy bear snacks: a school-based randomized clinical trial / Kiet A Ly. // *BMC Oral Health*. – 2008. – 8:20.
294. Kitchens, M. Effect of carbonated beverages, coffee, sports and high-energy drinks, and bottled water on the in vitro erosion characteristics of dental enamel / M. Kitchens, B. M. Owens // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2007. – V. 31, N. 3. – P. 153 – 159.
295. Klinke, T.H. Induction of caries-like lesions by *Candida albicans* in an artificial mouth/ T.H. Klinke, W. Klimm // *Caries Res*. – 2002. – 36:3. – (Abstrs.195 - 196).

296. Laurence J. Walsh Contemporary technologies for remineralization therapies: A review/ Laurence J. Walsh // International Dentistry Sa. – 2009. – V. 11, N. 6.– P. 6 - 16.
297. Laurylene Cesar de Souza Vasconcelos Minimum Inhibitory Concentration of Adherence of Punica granatum Linn (pomegranate) Gel Against S. mutans, S. mitis and C. albicans/ Laurylene Cesar de Souza Vasconcelos, Fabio Correia Sampaio, Maria Carmelia Correia Sampaio, Maria do Socorro Vieira Pereira, Jane Sheila Higino, Maria Helena Pereira Peixoto // Braz Dent J. –2006. – 17(3). – P. 223 - 227.
298. Lehmann, M. Dentin caries activity in early occlusal lesions selected to receive operative treatment: findings from the Practitioners Engaged in Applied Research and Learning (PEARL) Network [Text] / M. Lehmann, A. Veitz-Keenan, A. G. Matthews, D. Vena, A. Grill, R. G. Craig, F. A. Curro // J Am Dent Assoc. 2012 Apr; 143(4):377-85.
299. Luss, A. Erosive tooth wear: diagnosis, risk factors and prevention/ A. Lussi, E. Hellwig, D. Zero, T. Jaeggi // American Journal of Dentistry. –2006. – V. 19, N. 6. – P. 319 - 325.
300. Lussi, A. The role of diet in the etiology of dental erosion/ A. Lussi, T. Jaeggi, D. Zero// Caries Research. – 2004. – V. 38, supplement 1. – P. 34 – 44.
301. Makarem, A. Efficacy of barberry aqueous extracts dental gel on control of plaque and gingivitis / A. Makarem, N. Khalili, R. Asodch // Acta Medica Iranica. – 2007. – V. 45, № 2. – P. 91 - 94.
302. Mortazavi M., Mesbahi M. Comparison of zinc oxide and eugenol, and Vitapex for root canal treatment of necrotic primary teeth // Int. J. Paediatr. Dent. 2004. Vol. 14. P. 417-424.
303. Nikawa, H. In vitro cariogenic potential of Candida albicans / H. Nikawa, H. Yamashiro, S. Makihiro, M. Nishimura, H. Egusa, M. Furukawa, D. Setijanto, T. Hamada //Mycoses. – 2003 –V. 46. – P. 471 - 478.
304. Prakash Sapra Development and optimization of in situ periodontal gel containing levofloxacin for the treatment of periodontal diseases / Prakash Sapra,

- Dhaval Patel, Moinuddin Soniwala, Jayant Chavda // Journal of scientific and innovative research. – 2013. – V. 2 (3). – P. 608 - 627.
305. Rajeshwari H. R. [etc]. Evaluation and Comparison of Desensitizing Potential of Novamin Containing Dentifrice and Gallium Aluminum Arsenide Diode Laser (GaAlAs) in the Treatment of Dentinal Hypersensitivity // International Journal of Health Sciences & Research. 2015. Vol. 5, № 9.
306. Ricci, H.A. Wettability of chlorhexidine treated non-cariou and caries-affected dentine [Text] / H.A. Ricci, D.L. Scheffel, C.A. de Souza Costa, F.J. dos Santos, M. Jr. Jafelicci, J. Hebling // Aust Dent J. – 2014. № 59(1). – P.37-42.
307. Robinson, C. Эффективность фторидов в лечении патологий зубов // Caries Research. 2004. Vol. 38. P. 268-276.
308. Rosendahl R. Эндодонтическое лечение молочных зубов. Обзор // Квинтэссенция. 2002. № 2. С. 49-64.
309. Schafer E., Bossmann K. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and two calcium hydroxide formulations against *Enterococcus faecalis* // JOE. 2005. Vol. 31. P. 53-56.
310. Schuhmacher, A Peppermint oil exhibits antiviral activity against herpes simplex viruses type 1 and 2, including an acyclovir resistant strain of HSV-1/A Schuhmacher, J Reichling, P Schnitzler // Phytomedicine. – 2003 – V.10 (6 - 7). – P. 504 - 10.
311. Stockleben, C. Клиническое применение системы HealOzone в стоматологии [Текст] // Эндодонтия Today. – 2004. – № 3/4. – С. 44-49. – ISSN 1683-2981.
312. Vahid Golpayegani M., Sohrabi A., Biria M., Ansari G. Remineralization Effect of Topical NovaMin Versus Sodium Fluoride (1.1%) on Caries-Like Lesions in Permanent Teeth // J. Dent (Tehran). 2012. Vol. 9(1). P. 68-75.
313. Wiegand, A. Occupational dental erosion from exposure to acids—a review/ A. Wiegand, T. Attin // Occupational Medicine. – 2007. – V. 57, N. 3. – P. 169 - 176.

314. Wolfgang H Arnold Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization/Wolfgang H Arnold, Andreas Dorow, Stephanie Langenhorst // BMC Oral Health. – 2006. – 6:8.
315. Yasuo Miake Remineralization effects of xylitol on demineralized enamel / Yasuo Miake//Journal of Electron Microscopy. – 2003. – V. 52(5). – P. 471 - 476.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего образования
 «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
 КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ФДПО И ФЗО

Утверждено
 Ректор



А.Ю. Туркина

2017 г.

Согласовано

Руководитель РИЦ «Фарматест»

Г.Д. Малахова



2017 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ПЕЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ЭМАЛИ В УСЛОВИЯХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Пермь, 2017

Утверждено
Ректор ФГБОУ ВО ИГФА Минздрава
России

А.Ю. Туркин

30 мая 2017 г.

Акт апробации

Предмет апробации: «Разработка методик контроля качества геля для лечения кариеса эмали по показателям «Подлинность» и «Количественное определение».

Разработчики, адрес исполнителя: доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.И., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО Березина Е.С., к.ф.н., аспирант кафедры фармацевтической технологии Третьякова Е.В. федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Крупской 46, (342)2825865.

Цель апробации: воспроизведение предлагаемых методик в условиях лаборатории с целью включения их в Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса эмали.

Результат апробации: установлено, что методики являются специфичными для определения содержания активных компонентов в геле, характеризуются удовлетворительной точностью, аналитическая область применения от 80% до 120% подтверждена линейной зависимостью количественных характеристик.

Вывод: представленные материалы имеют практическую значимость для контроля качества лекарственного средства, методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию.

Руководитель РИЦ «Фармагест»
ФГБОУ ВО ИГФА Минздрава России

Т.Л. Малкова

Подпись
инициалы

Малкова Т.Л.
Александров



УТВЕРЖДАЮ



Зав. энтокой МСЧ № 140 ФГБУЗ
ПКЦ ФМБА России

Л.А.Иванова
(подпись) расписаться подписи
«06» июля 2016г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научных исследований,
выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и химии
ФДГО и ФЗО
ГОУ ВПО ПГФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Голованенко А.Л., доц. Березина Е.С., асп. Третьякова Е.В.
Место использования	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества геля могут быть использованы для внутриаптечного изготовления и контроля указанной лекарственной формы
Когда внедрено	Июль 2016
Эффективность внедрения	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества позволяют изготовить и провести химический контроль качества геля для лечения кариеса эмали

Ответственный за внедрение: *Степанов Александр Александрович*
(должность, фамилия, подпись) *Корсаков Александр Александрович*



Иванова Л.А. и Третьякова Е.В.

Степанов Александр Александрович



Согласовано
Ректор ФГБОУ ВО «Пермская
государственная фармацевтическая
академия» Минздрава России

А.Ю. Турышев

« 16 »

апреля

2017 г.



Утверждено
Директор ООО «Пермфармация»

Труханов В.Г.

« 16 »

апреля

2017 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство геля для лечения кариеса эмали
ОПР №

Пермь, 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ОАО «Пермфармация»

Грухачев В.Г.
« 16 апреля » 2017 г.**АКТ**

**апробации в производственных условиях
результатов научно-исследовательской работы сотрудников кафедры
фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Минздрава России**

1. Наименование предложения для внедрения.

Разработка состава и технологии геля для лечения кариеса эмали.

2. Разработчик предложения.

От ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» – доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.Л. и аспирант кафедры фармацевтической технологии Третьякова Е.В.

От ОАО «Пермфармация» – руководитель Производственной службы Л.П. Венажнинцев.

3. Где использовано предложение.

Предлагаемый состав и технология геля для лечения кариеса эмали апробированы в ОАО «Пермфармация».

Руководитель
Производственной службы
ОАО «Пермфармация»

Л.П. Венажнинцев

проект

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС 42-

Гель для лечения
кариеса эмали

Вводится впервые

Состав (мас. %):

Кальция хлорида	7,68
Калия фосфата двузамещенного	13,32
Натрия фторада	0,2
Натрий - КМЦ	4,0
Ксилита	0,2
Ганглерина	10,0
Масло мяты перечной	0,2
Воды очищенной	до 100,0

Описание. Белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса, с запахом мяты перечной.

Подлинность.

1,0 г геля растворяют в 10 мл очищенной воды (раствор А).

1) 1 мл раствора А дает характерную реакцию А на кальций (ГФ XIII, Т. 1, ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность»).

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ФДПО и ФЗО

Утверждено
Ректор

А.Ю. Турнышев

2017 г.

Согласовано

Руководитель РИЦ «Фармацевт»

Т.Л. Малкова

2017 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КАРИЕСА ЭМАЛИ В УСЛОВИЯХ АПТЕЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ**

Пермь, 2017

Ректор ФГБОУ
России

А.Ю. Гурьшес

2 июня 2017 г.

АКТ апробации

Предмет апробации: «Разработка методики контроля качества пленок лекарственных для лечения кариеса эмали по показателям «Плотность» и «Количественное определение».

Разработчики, адрес исполнителя: доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.А., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФДНО и ФЗО Березина Е.С., к.ф.н., аспирант кафедры фармацевтической технологии Третьякова Е.В. федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Круниковой 4б, (342)2825865.

Цель апробации: воспроизведение предлагаемых методик в условиях лаборатории с целью включения их в Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариев эмали.

Результат апробации: установлено, что методики являются специфичными для определения содержания активных компонентов в пленках лекарственных, характеризуются удовлетворительной прецизионностью, аналитическая область применения от 80% до 120% подтверждена линейной зависимостью количественных характеристик.

Заключение: представленные материалы имеют практическую значимость для контроля качества лекарственного средства. Методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию.

Руководитель РИЦ «Фарматест»:
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России

L.I. Matkova

УТВЕРЖДАЮ



Зав. аптекой МСЧ № 140 ФГБУЗ
ПКЦ ФМБА России

Л.А.Иванова
(подпись) расшифровать подпись
«06» июня 2016г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научных исследований,
выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и химии
ФДПО и ФЗО
ГОУ ВПО ПГФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения карисса эмали и условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Голованенко А.Л., доц. Березина Е.С., асп. Третьякова Л.В.
Место использования	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества пленок лекарственных могут быть использованы для внутриаптечного изготовления и контроля указанной лекарственной формы
Когда внедрено	Июнь 2016
Эффективность внедрения	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества позволяют изготовить и провести химический контроль качества пленок лекарственных для лечения карисса эмали

Ответственный за внедрение:
(должность, фамилия, подпись)



Иванова Л.А.
Насадкина С.В.

Старший протектор
В.В.Сидорова
Сидорова В.В.

**«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)**

Белгородский наб., 90, комн. 1. Москва, Г-59, ГСП-А, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 551-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЁМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

26.04.2017	025770	2017114825
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

[illegible]

7436015

28 APR 2017

012 417

Общее количество документов в листах	35	Лито, зарегистрированное документы Сергеева Н.Н.
Из них: - количество листов комплекта изображений изданий (для промышленного образца)	0	
Количество и вложенных документов	1	

Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются на сайте ФРИС по адресу «www.fris.ru» в разделе «Информационные ресурсы / Открытые реестры»



Согласовано
Ректор ФГБОУ ВО «Пермская
государственная фармацевтическая
академия» Минздрава России

А.Ю. Турышев
А.Ю. Турышев

« 18 » октября 2017 г.

Утверждено
Директор АО «Медисорб»



В.Г. Фотеев
Фотеев В.Г.

« 18 » октября 2017 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство сырья реминерализующего
действия
ОПР №

Пермь, 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Технический директор
УК ООО «Медисорб Групп»

« 18 »

Халамов Г.В.

2017 г.



**АКТ
апробации
результатов научно-исследовательской работы**

Предложение для апробации:

«Разработка состава и технологии спрея реминерализующего действия».

Разработчик, адрес исполнителя: Доцент кафедры фармацевтической технологии Головапенко А.Л., кандидат фармацевтических наук.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614070, Пермский край, г. Пермь, ул. Крупской 46, (342)2825830.

Цель апробации: Воспроизводимость предложенной технологии спрея реминерализующего действия и возможность ее использования в промышленных условиях.

Результат апробации: Предлагаемый состав и технология спрея реминерализующего действия апробированы в промышленных условиях участка спрея цеха 2 АО «Медисорб».

Заключение: Разработанная технология может быть рекомендована для составления опытно-промышленного регламента и включения в нормативную документацию.

Ответственный за апробацию
от АО «Медисорб»,
начальник цеха 2
Баяндин О.Я.



Тюгисса Валерия В.В. 3.9.2017

Мессерер по пересмотру 20.10.2017.

проект

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС 42-

Спрей
реминерализующего действия

Вводится впервые

Состав (мас. %):

Кальция хлорида	0,546
Калия фосфата двузамещенного	0,951
Натрия фторида	0,014
Метилцеллюлозы (35)	2,5
Глицерина	3,0
Полиэтиленоксида – 400	2,5
Вода деионизованная	до 100,0

Описание. Оценсцирующлй однородный вязко-пластичный раствор.**Подлинность.**

2 мл спрея растворяют в 10 мл очищенной воды (раствор А).

1. 1 мл раствора А даст характерную реакцию А на калий (ГФ XIII, Т. 1, ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность»).
2. 2 мл раствора А даст характерную реакцию на хлориды (ГФ XIII, Т. 1, ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность»).

Ина. № подл.	Подл. и дата	Взам.н	Ина. № дубл.	Подпись, дата

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ЛЕС»
ООО «ЛЕС»

ОКПД-2 20.42.18.190

Группа Р14
ОКС (11.120.10
У1.100.70)

УТВЕРЖДАЮ:
генеральный директор
ООО «Лес»
А.И. Федюков
«16» июля 2018 г.



**ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ
РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ЭМАЛИ**

Технические условия

ТУ 20.42.18-03-02557149-2018

Введены впервые

Дата введения в действие:
«16» июля 2018 г.

РАЗРАБОТАНО:
доцентом кафедры фармацевтиче-
ской технологии ФГБОУ ВО ИФФ
Минздрава России канд. фарм. наук,
доцентом
А.И. Головановско
«16» июля 2018 г.

г. Пермь.
2018

УТВЕРЖДАЮ:
 генеральный директор ООО «Лес»
 А.П. Федюков
 «16» ноября 2018 г.

АКТ

апробации в производственных условиях результатов научно-исследовательской работы сотрудника кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ИФФА Минздрава России

1. Наименование предложения внедрения.

Разработка состава и технологии ополаскивателя для реминерализации эмали.

2. Разработчики предложения.

От ФГБОУ ВО ИФФА Минздрава России доцент кафедры фармацевтической технологии Голубовченко А.Л.

От ООО «Лес» - генеральный директор Федюков А.П.

3. Где использовано предложение.

Предлагаемый состав и технология ополаскивателя для реминерализации эмали апробированы в ООО «Лес».

генеральный директор
 ООО «Лес»



А.П. Федюков

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Термекская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ФДПО И ФЗО



Утверждено

Ректор

А.Ю. Турлышев

2017 г.



Согласовано

Руководитель РИЦ «Фармацевт»

Т.Л. Мамкина

2017 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА
В УСЛОВИЯХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ**

Пермь, 2017

России

26 MAR 2017

Предмет апробации: «Разработка методик контроля качества геля для лечения карпаса дентина по показателям «Голдинность» и «Количественное определение».

Разработчики, адрес исполнители: доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.Д., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФДЮ и ФЗО Березина Е.С., к.ф.н. федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Крупской 46, (342)2825865.

Цель апробации: воспроизведение предлагаемых методик в условиях лаборатории с целью включения их в Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса dentine.

Результаты апробации: установлено, что методики являются специфичными для определения содержания активных компонентов в геле, характеризуются удовлетворительной прецизионностью, аналитическая область применения от 80% до 120% подтверждена линейной зависимостью количественных характеристик.

Заключение: представленные материалы имеют практическую значимость для контроля качества лекарственного средства, методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию.

Руководитель РИЦ «Фарматест»
ФГБОУ ВО ПГФА Митздрава России

Т.Л. МАТКОВА

Инициалы
фамилии Майоров Л. Л.
Подпись Майора Л. Л.

УТВЕРЖДАЮ



Зав. аттесткой МСЧ № 140 ФГБУЗ
ПКЦ ФМБА России

Л.А.Иванова
(подпись) расшифровать подпись
«06» 11.07.2016 2016г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научных исследований,
выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и химии
ФЛЦО и ФЗО
ГОУ ВПО ЛГФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Голованенко А.Л., доц. Березина Е.С., асп. Третьякова Е.В.
Место использования	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества геля могут быть использованы для внутриаптечного изготовления и контроля указанной лекарственной формы
Когда внедрено	Июль 2016
Эффективность внедрения	Приложенная технология изготовления и методики контроля качества позволяют изготовить и провести химический контроль качества геля для лечения кариеса дентина

Ответственный за внедрение:
(должность, фамилия, подпись)



Врач-стоматолог А.А. Голованенко
Зав. кафедрой А.А. Голованенко
Зав. кафедрой Е.С. Березина



Согласовано
Ректор ФГБОУ ВО «Пермская
государственная фармацевтическая
академия» Минздрава России

А.Ю. Турышев

« 16 » апреля

2017 г.



Утверждено
Директор ООО «Пермфармация»

Труханов В.Г.

« 16 » апреля

2017 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство геля для лечения кариеса дептина
ОПР №

Пермь, 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ОАО «Пермфармация»

Трухачев В.Г.
« 18 » _____ 2017 г.**АКТ**

**апробации в производственных условиях
результатов научно-исследовательской работы сотрудника кафедры
фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Минздрава России**

1. Наименование предложения для внедрения.

Разработка состава и технологии геля для лечения кариеса дентина.

2. Разработчики предложения.

От ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» - доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.Л.

От ОАО «Пермфармация» - руководитель Производственной службы Л.П. Вепажкидзе.

3. Где использовано предложение.

Предлагаемый состав и технология геля для лечения кариеса дентина апробированы в ОАО «Пермфармация».

Руководитель
Производственной службы
ОАО «Пермфармация»

Л.П. Вепажкидзе

проект

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС 42-

Гель для лечения
карнеса леггиня

Вводится впервые

Состав (мас. %):

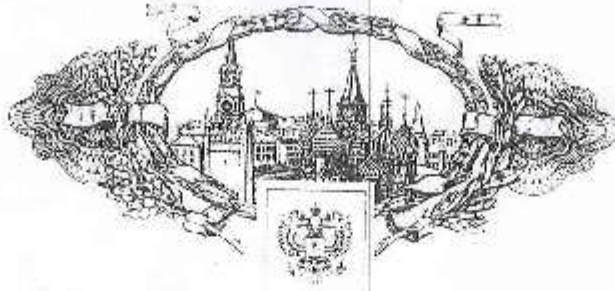
Кальция хлорида	5,5
Калия фосфата двузамещенного	7,4
Натрия фторида	0,044
Раствора хлорэкендина бифлюконата	0,1
МЦ	4,0
Глицерина	10,0
Воды очищенной	до 100,0

Описание. Белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса.**Подлинность.**

1,0 г геля растворяют в 10 мл очищенной воды (раствор А).

1. 1 мл раствора А дает характерную реакцию А на кальций (ГФ XIII, Т. 1, ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность»).
2. 2 мл раствора А дают характерную реакцию на хлориды (ГФ XIII, Т. 1, ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность»).

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕЩЕНИЕ

№ 2560680

СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА

Патентообладатель(и): *государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМ)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014124760

Приоритет изобретения 17 июня 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 22 июля 2015 г.

Срок действия патента истекает 17 июня 2034 г.

*Заместитель руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Курый



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ФДПО и ФЗО

Утверждено

Ректор

А.Ю. Турчипев

2017 г.

Согласовано

Руководитель РИЦ «Фармагес»

Л.Н. Мамедова

2017 г.



**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ПО ИЗГОТОВЛЕНИЮ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КАРИЕСА ДЕНТИНА В УСЛОВИЯХ АПТЕЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ**

Пермь, 2017

Утверждено
Ректор ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава
России

А.Ю. Турышев

6 июня 2017 г.

Акт апробации

Предмет апробации: «Разработки методик контроля качества пеленок лекарственных для лечения кариеса дентина по показателям «Подлинность» и «Количественное определение».

Разработчики, адрес исполнителя: доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.Л., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО Березина Е.С., к.ф.н. федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Крупской 46, (342)2825865.

Цель апробации: воспроизведение предлагаемых методик в условиях лаборатории с целью включения их в Методические указания по изготовлению и контролю качества пеленок лекарственных для лечения кариеса дентина.

Результат апробации: установлено, что методики являются специфичными для определения содержания активных компонентов в пеленках лекарственных, характеризуются удовлетворительной прецизионностью, аналитическая область применения от 80% до 120% подтверждена линейной зависимостью количественных характеристик.

Заключение: представленные материалы имеют практическую значимость для контроля качества лекарственного средства, методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию.

Руководитель РИЦ «Фарматест»
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России

Т.Л. Малкова

Л.А. Малкова
Л.А. Малкова



УТВЕРЖДАЮ

Печать

Зав. аптекой МСЧ № 140 ФГБУЗ
ПКЦ ФМБА РоссииТ.А.Иванова
(подпись) расшифровать подпись

06 июня 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научных исследований,
выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и химии
ФЦТО и ФЗО
ГОУ ВПО ИТФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса корня зуба в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Голованенко А.Л., доц. Березина Е.С., асп. Третьякова Е.В.
Место использования	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества пленок лекарственных могут быть использованы для внутриаптечного изготовления и контроля указанной лекарственной формы
Когда внедрено	Июнь 2016
Эффективность внедрения	Предложенная технология изготовления и методики контроля качества позволяют изготовить и провести химический контроль качества пленок лекарственных для лечения кариеса корня зуба

Ответственный за внедрение:
(должность, фамилия, подпись)



Старший протидор Л.Б.
Борисович Л.Б.
Голованенко А.Л.
Березина Е.С.
Третьякова Е.В.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач стоматологической больницы
клинического многофункционального
медицинского центра ФГБОУ ВО
Пермского государственного медицинского
университета им. акад. Е.А. Вагнера
Минздрава России

Поздеева О.В. Поздеева О.В.
« 19 » *ноябрь* 2017 г.

АКТ

внедрения в практическую деятельность результатов диссертационной работы на соискание
ученой степени доктора фармацевтических наук А.Л. Голованенко «Основные принципы
создания реминерализующих средств для местного лечения и профилактики кариеса»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заведующей
терапевтическим отделением стоматологической больницы клинического
многофункционального медицинского центра ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера
Минздрава России, врача высшей категории И.Л. Купц, членов комиссии: доцента кафедры
стоматологии ФДПО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, врача высшей категории Г.А. Павловой,
доктента кафедры стоматологии ФДПО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, врача высшей категории
Р.Г. Пермяной, удостоверяем, что результаты исследования диссертационной работы на
соискание ученой степени доктора фармацевтических наук А.Л. Голованенко «Основные
принципы создания реминерализующих средств для местного лечения и профилактики
кариеса» используются для повышения эффективности профилактики и лечения начального
кариеса эмали и кариеса дентина у детей школьного возраста и взрослых пациентов, данных
информированное согласие на данный метод лечения.

Председатель

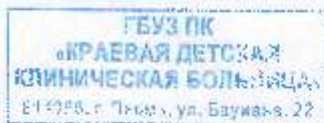
И.Л. Купц

Члены комиссии

Г.А. Павлова

Р.Г. Пермяна





Утверждено
Зав. патологоанатомической
лабораторией
ГБУЗ ПК «Красная детская
клиническая больница»
подпись *Е.С. Патлусова*
«08» 02 20 18 г.
(подпись)

Акт апробации

Предмет апробации: исследование реминерализующей активности лекарственных форм для лечения начального кариеса эмали гистологическим и морфометрическими методами.

Разработчик, адрес исполнителя: доцент кафедры фармацевтической технологии Голованенко А.Л. каф. федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Крупской 45, (342)2825830

Цель апробации: воспроизведение методик в условиях лаборатории с целью установления строения и определения структуры ткани зуба до и после лечения лекарственными формами для лечения начального кариеса эмали.

Результат апробации: в результате проведенного гистологического исследования установлено, что после прохождения курса лечения лекарственными формами наблюдается восстановление эмали, сокращается количество разрывов и дилейных трещин в структуре эмали, выправляется эмалево-дентинная граница, отслоенная эмаль не наблюдается. Морфометрическим методом установлено, что толщина слоя эмали при лечении лекарственными формами значительно возрастает, превышает контрольные образцы в 4 раза.

Заключение: полученные результаты имеют практическую значимость и позволяют рекомендовать лекарственные формы для повышения эффективности профилактики и лечения начального кариеса эмали.

Ответственный за апробацию: Патлусова Е.С. / подпись

Зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ ПК КДКБ (должность лица, проводившего исследование образцов).

Подпись зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ ПК КДКБ Патлусовой Е.С. завершено. Вед. специалист ОК Н.И. Игнатьева

Утверждаю
 проректор по последипломному образованию
 и внебюджетной деятельности
 проф.  Солодовникова А.В.
 «02» декабря 2013 г.



АКТ внедрения

в учебный процесс результатов научных исследований,
 выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и
 фармацевтической химии ФДПО и ФЗО
 ГБОУ ВПО ПНХА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для реминерализации эмали в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Березина Е.С., доц. Голованенко А.И., асп. Третьякова Г.В.
Место использования	Предложенные технология и методики контроля качества геля используются в обучающем симуционном курсе в литературе по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия»
Когда внедрено	02.12.2013
Эффективность внедрения	Предложенные технология и методики контроля качества позволяют провести изготовление и оценку качества геля для реминерализации эмали в условиях аптечных организаций

Ответственный за внедрение:
 Зав. каф. фармацевтической химии ФДПО и ФЗО,
 проф.

 А.А. Гекрызинская

Утверждаю
 проректор по последипломному образованию
 и внебюджетной деятельности
 проф.  Солопина А.В.
 «08» декабря 2014 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс результатов научных исследований,
 выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и
 фармацевтической химии ФДПО и ФЗО
 ГБОУ ВПО ИИХА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок для лечения карнеса эмали в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Берзина Н.С., доц. Голованченко А.П., асп. Третьякова Е.В.
Место использования	Предложенные технология и методики контроля качества пленок используются в обучающем симуляционном курсе в интернатуре по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия»
Когда внедрено	08.12.2014
Эффективность внедрения	Предложенные технология и методики контроля качества позволяют провести изготовление и оценку качества пленок для лечения карнеса эмали в условиях аптечных организаций

Ответственный за внедрение:

Зав. каф. фармацевтической химии ФДПО и ФЗО,
 проф.

Л.А. Чекрышкина

Подпись
 печать

Утверждаю
 проректор по дополнительному образованию
 и внебюджетной деятельности
 проф. Соловьева А.В.
 «05» декабря 2015 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс результатов научных исследований,
 выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и
 фармацевтической химии ФДПО и ФЗО
 ГБОУ ВПО ИГФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кармеса дефтина в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Березина Е.С., доц. Головаченко А.П., студ. 54 гр. ФОО Бадер М.А.
Место использования	Предложенные технология и методики контроля качества геля используются в обучающем симуляционном курсе в интерпатуре по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия»
Когда внедрено	05.12.2015
Эффективность внедрения	Предложенные технология и методики контроля качества позволяют провести изготовление и оценку качества геля для лечения кармеса дефтина в условиях аптечных организаций

Ответственный за внедрение:

Зав. каф. фармацевтической химии ФДПО и ФЗО,
 проф.

Л.А. Чекрышкина

Л.А. Чекрышкина

Исполнители:
Чернышова Л.А.
Голова А.П.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс результатов научных исследований,
выполненных на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО ФЭО
и фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО ИФГА Минздрава России

Предложение для внедрения	Результаты изучения стабильности лекарственных средств для лечения кармеса дегтя в зависимости от упаковки, температурного режима и срока хранения.
Разработчик	доц. Березина Е.С., доц. Голышеник А.Л., студентка 5 курса ФЭО Лычкова А.А.
Место использования	Практическое занятие «Обеспечение хранения лекарственных средств в зависимости от физико-химических свойств» в интернатуре по специальности «Фармацевтическая химия и фармакология»
Когда внедрено	21.09.2016
Эффективность внедрения	Предложение для внедрения имеет основу на основе дипломной работы по изучению стабильности лекарственных форм для лечения кармеса дегтя в процессе хранения, выполненной студенткой А.А. Лычковой. Изучены влияние упаковки и температурного режима при различных сроках хранения. В процессе проведения исследований контролировалось качественное содержание ингредиентов, pH, влажность, средняя масса одной терзетической дозы (для таблеток лекарственных). Результаты работы позволяют проследить общие закономерности влияния упаковки, упаковки, упаковки на одну терапевтическую дозу, позволяя сохранять качество таблеток лекарственных и обеспечивать стабильность для дальнейшего использования. Также способствуя сохранению стабильности. Хранение в прохладном месте позволяет избежать возникновения лекарственных форм и поддерживать химические процессы. Данный материал, содержащий информацию о лекарственных средствах и способствует формированию профессиональной компетентности специалистов, деятельность которых связана с обращением лекарств.

Ответственный за внедрение:

доц. каф. фармацевтической химии ФГБОУ ВО ФЭО,
проф.

Чирашенко
(подпись)

А.А. Чирашенко



Утверждаю
проректор по УВР
Курбатов Е.Р.
«09» декабря 2016 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс результатов научных исследований,
выполненных на кафедрах фармацевтической технологии и
фармацевтической химии ФДЦО и ФЗО
ФГБОУ ВО ИГФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций
Разработчики	доц. Березина Е.С., доц. Голубовченко А.Л.,
Место использования	Предложенные технология и методики контроля качества пленок используются в обучающем симуляционном курсе в литературе по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия»
Когда внедрено	09.12.2016
Эффективность внедрения	Предложенные технология и методики контроля качества позволяют провести изготовление и оценку качества пленок для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций

Ответственный за внедрение:

зав. каф. фармацевтической химии ФДЦО и ФЗО,
проф.

Д.А. Чекрышкина



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-воспитательной работе

Курбатов Е.Р.

«24» мая 2017г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

методики проведения биофармацевтических исследований с применением кондуктометрического метода
выполненной на кафедрах фармацевтической технологии
и общей и органической химии
ФГБОУ ВО ПГФА им. Л.П. Эрмачева России

Предложение для внедрения

Методика проведения биофармацевтических исследований с применением кондуктометрического метода

Разработчики

Студентка 5 курса ФОО Селица А.А.,
доц. Рюмина Т.Е., доц. Голованенко А.Л.

Место использования

Предложенная методика проведения биофармацевтических исследований с применением кондуктометрического метода используется на практическом занятии обучающихся по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации «Биофармацевтические аспекты фармацевтической технологии».

Когда внедрено

15 апреля 2017 года

Эффективность внедрения

Данная методика проведения биофармацевтических исследований с применением кондуктометрического метода позволит оптимизировать процесс обучения в ВУЗе и создать условия для достижения необходимого уровня современного образования.

Ответственные за внедрение:

Зав.каф. общей и органической химии, д.х.н., проф. В.Л. Гейн

Зав.каф. фармацевтической технологии, Д.ф.н., проф. Н.А. Пулина

Ирина В.А. Пулина
Зав.каф. фармацевтической технологии



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебно-воспитательной работе
Курбатов Е.Р.
«20» декабря 2017 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс результатов научных исследований
выполненных на кафедре фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО ИИФА Минздрава России

Предложение для внедрения	Результаты исследования по разработке состава и технологии ополаскивателя реминерализующего действия
Разработчики	доц. Голованенко А.Л., доц. Березина Е.С.
Место использования	Результаты исследования по разработке состава и технологии ополаскивателя реминерализующего действия используются в обучении студентов 5 курса ФОО по дисциплине "Современные аспекты технологии лечебно-косметических средств" на лекциях по теме "Средства по уходу за зубами и полостью рта"
Когда внедрено	20.12.2017
Эффективность внедрения	Результаты исследования по разработке состава и технологии ополаскивателя реминерализующего действия позволят оптимизировать процесс обучения в ВУЗе и создать условия для достижения необходимого уровня современного образования.

Ответственная за внедрение:

зав. каф. Фармацевтической технологии, д.фар.н., проф. Н.А. Пулина



Подпись
инициаторов
Сидорова Н.В.
(два экземпляра)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ
для специалистов медицинских и фармацевтических организаций
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА

Пермь – 2018

Информационные материалы подготовлены доцентом кафедры фармацевтической технологии Голубяненко А.Л.

Рецензент: доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО ПГМУ им. П.А. Вачера Чершина Р.Г.

Информационные материалы для специалистов медицинских и фармацевтических организаций Использование лекарственных препаратов реминерализующего действия для профилактики и лечения кариеса / А.Л. Голубяненко.- ПГФА.- Пермь, 2018.-31 с.

Одобрено ЦМС Пермской государственной фармацевтической академии, протокол № 6 от «15» мая 2018 года.