

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО

Факультет суспільного благополуччя та здоров'я людини

Кафедра фармації та біології

Кваліфікаційна робота

за ОС «Магістр»

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СПРЕЮ З ЛЮФІЛІЗОВАНИМ
ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ

Виконала студентка: 5 курсу, очної форми навчання

(термін навчання для очної форми навчання)

спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

(код і найменування)

Єрмаченко Анна Олегівна

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Науковий керівник: к. фарм. н., доцент Федін Р.М.

(наук. ступінь, вчене звання/посада, прізвище та ініціали)

(підпис)

Рецензент: к. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології,
пародонтології та стоматології ФПДО, ЛНМУ імені Данила Галицького

Гонта З.М.

(наук. ступінь, вчене звання/посада, прізвище та ініціали)

(підпис)

Львів – 2025

ЗМІСТ

Анотація.....	3
Вступ.....	5
Розділ 1. Характеристика сучасних лікувально-профілактичних засобів для терапії запальних захворювань пародонту з використанням фітопрепаратів.....	6
Розділ 2. Матеріали і методи досліджень складу та технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської.....	17
2.1. Отримання ліофілізованого екстракту шавлії лікарської	17
2.2. Характеристика лікарських і допоміжних речовин.....	21
2.3. Методики дослідження спреїв.....	25
Розділ 3. Результати власних досліджень.....	28
3.1. Обґрунтування складу та технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської.....	28
3.2. Опрацювання складу і технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської.....	34
3.3. Якісний та кількісний аналіз лікарських і допоміжних речовин у спреї.....	39
3.3.1. Ідентифікація ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської та інших складників спрею.....	39
3.3.2. Кількісне визначення діючих речовин у вихідній сировині (листі), ліофілізованому екстракті листя шавлії лікарської та в спреї.....	41
Висновки.....	45
Список використаної літератури.....	47

АНОТАЦІЯ

Робота складається з вступу, 3 розділів, висновків, списку використаної літератури, який включає 40 джерел - українською (36) та англійською (3) мовами. Матеріали досліджень викладено на 50 сторінках, що включають 7 таблиць, 2 рисунки, 1 схему.

Метою роботи було наукове обґрунтування і розробка складу і технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської, отриманим раніше групою науковців удосконаленим способом для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести пошук і вивчення літературних джерел з розробки сучасних лікувальних та профілактичних засобів для терапії запальних захворювань пародонту до складу яких входять фітопрепарати;
- за результатами органолептичних, фізико – хімічних, аналітичних досліджень розробити склад і технологію спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської;
- опрацювати технологічну схему виробництва спрею для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту.

Матеріали і методи. Для дослідження вибрано активний фармацевтичний інгредієнт, ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської одержаний колективом науковців способом ліофілізації за допомогою сублімаційного апарату КС-30. Екстракт за зовнішнім виглядом це сухий, аморфний, гігроскопічний порошок світло-коричневого кольору із специфічним запахом шавлії лікарської, солодкувато-терпкого смаку. Кількісний вміст основних діючих речовин (дубильних речовин) в екстракті становить 38,8%. Ліофілізований екстракт забезпечує протизапальну, в'язучу, антисептичну, кровоспинну, капіляротонізуювальну активність. В процесі розробки складу і

технології спрею були використані різні допоміжні речовини і зокрема гліцерин, пропіленгліколь, макрогол 400, коригенти смаку і запаху – ксилітол, гліцирам, олія м'яти перцевої, розчинники – етанол 96%, спирт ізопропіловий, вода очищена із сталим вмістом сухого ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської. Для досліджуваних спреїв вивчали органолептичні, фізико-хімічні властивості згідно з ДФ України та ДСТУ 4186: 2003. Зокрема, проводили опис, ідентифікацію, кількісний вміст діючих речовин, рН середовища, стабільність в процесі зберігання протягом 12 місяців при кімнатній температурі.

Анотація. В результаті вивчення органолептичних та фізико-хімічних властивостей експериментальних спреїв встановлено, що усім вимогам ДФ України та ДСТУ 4186: 2003 відповідає спрей, до складу якого входить 1% ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської, пропіленгліколь, ксилітол, етанол 96%, олія м'яти перцевої та вода очищена. Дозу лікарської речовини і кількості допоміжних та корегуючих речовин спрею вибрано згідно з довідковими даними літератури та врахуванням їх сумісності.

Для запропонованого нами складу спрею опрацьовано технологічну схему виробництва в лабораторних умовах, проведено специфічні якісні реакції на лікарські та допоміжні речовини, видозмінено перманганатометричну методику кількісного визначення ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської (за вмістом дубильних речовин) у спреї. Відносна похибка кількісного визначення дубильних речовин становить $\pm 5,28\%$.

Завдяки якісному і кількісному підбору інгредієнтів, що забезпечують антимікробну, протизапальну, ранозагоювальну, капілярозміцнювальну, антиоксидантну, активність, спрей можна використовувати в стоматології з лікувально-профілактичною метою при запальних захворюваннях пародонту.

Ключові слова: ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської, спрей, склад, технологія.

ВСТУП

Лікування та профілактика запальних захворювань пародонту до сьогодні є актуальною проблемою стоматології, що потребує не тільки пошуку нових, але й вдосконалення вже існуючих лікарських засобів. Доступним джерелом отримання ефективних і безпечних засобів є фітопрепарати з лікарської рослинної сировини. В медичній практиці широко використовується добре відома лікарська рослина шавлія лікарська, яка виявляє протизапальну, в'язучу, антисептичну, ранозагоювальну, капілярозміцнювальну, інтерфероніндукуючу активність і часто застосовується у різних лікарських засобах в стоматологічній практиці.

На фармацевтичному ринку України використовуються різні лікарські форми, що вміщують настойки або екстракти листя шавлії лікарської, отримані з використанням цінного екстрагенту – 70% етанолу, який частково або повністю видаляється шляхом нагрівання. Переважно це спиртові розчини, еліксири, льодяники, спреї, сиропи, збори, настойки і майже зовсім відсутні рідкі лікарські засоби, зокрема спреї вітчизняного виробництва.

Серед відомих різних лікарських засобів спреї володіють низкою переваг, зокрема вони легко наносяться на слизову оболонку, ясна, пародонтальні кишені, швидко і рівномірно розподіляються на поверхні слизової оболонки рота, не виявляють побічних ефектів, забезпечують стерильність і місцевість дії, не створюють дискомфорту, оскільки забезпечують рН середовища таке ж як у ротовій порожнині.

Враховуючи вказані переваги та недостатню кількість стоматологічних спреїв вітчизняного виробництва, метою роботи було опрацювання складу і технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської для лікування і профілактики запальних захворювань пародонту.

Розділ 1. Характеристика сучасних лікувально-профілактичних засобів для терапії запальних захворювань пародонту з використанням фітопрепаратів.

З метою лікування та профілактики запальних захворювань пародонту використовується широкий арсенал лікарських засобів, однак і досі цю проблему остаточно не вирішено. За результатами обстеження населення 53 найбільш розвинутих країн світу, встановлено, що найвищий рівень таких захворювань спостерігається в осіб віком 35-44 роки (від 65 до 98%), 15-19 років (від 55 до 80%), а у 70% усіх дітей діагностується гінгівіт (дані ВООЗ).

В Україні частота цих захворювань у людей до 40 років становить 50-60%, в старших за 40 років - майже 100%. Захворювання пародонту супроводжується складними і глибокими порушеннями біохімічних реакцій, імунологічними і ендокринними змінами, зокрема руйнуються тканини пародонту, збільшується рухливість та передчасне випадання зубів, розвиваються запальні процеси в поєднанні з дистрофічними видозмінами, виникають пухлини та пухлиноподібні утворення [2,20].

Комплексне лікування захворювань пародонту є найбільш раціональним, яке включає в себе етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію. Етіотропне лікування передбачає вплив як на місцеві так і загальні фактори сприяння розвитку пародонту. Завданням місцевої терапії є видалення зубної бляшки і усіх чинників, які сприяють її накопиченню, що дозволяє підтримувати тканини пародонту у здоровому стані за наявності травматичних перенавантажень. Усунення травматичного перенавантаження та поліпшення оклюзійних співвідношень приводять до регресії запального процесу, надання тканинам пародонту стійкості до дії зубних відкладень, щільності кістковій тканині, зникнення пародонтальних кишень. Загальне лікування хвороб пародонту передбачає усунення інтоксикації організму, активізації захисних механізмів, стимуляції репаративних процесів у пародонті [6,20].

Для ефективного лікування захворювань пародонту, етіотропна терапія вважається найбільш прогресивним методом, однак її не завжди можна застосовувати. Значно частіше проводиться патогенетична терапія, яка передбачає вплив на процес розвитку пародонту з метою його зупинки чи ослаблення. Така терапія передбачає антибактеріальну, протизапальну, антиоксидантну терапію, вітамінотерапію, імунотерапію, лікування порушень мікроциркуляції та ін. Лікування симптоматичне спрямоване на усунення кожного симптому хвороби, зокрема кровоточивості, болю, гіперестезії і ін. Окремо цей вид терапії застосовується при важкому перебігу пародонтиту, коли неможливо здійснити етіотропне та патогенетичне лікування. Відповідно до сучасних поглядів на етіологію і патогенез стоматологічних захворювань основним чинником, що зумовлює їх розвиток є патогенна і умовно патогенна мікрофлора порожнини рота. Вона є основним фактором формування зубного нальоту, який механічно ізолює емаль зуба від захисної дії слини [33, 35, 37].

Довготривале ігнорування гігієнічними процедурами по догляду за порожниною рота призводить до проникнення анаеробних мікроорганізмів у ясенні заглиблення, в результаті чого виникає ясенна кровотеча. Коли запальний процес не зупиняється то наліт поступово поширюється вниз по поверхні кореня зуба, що приводить до відділення зуба від оточуючої альвеолярної кістки (періодонтит). В утвореній зубоясенній кишені може бути до 108 видів грамнегативних анаеробних бактерій. Поширення періодонтиту донизу вздовж кореня зуба призводить до поступового його розхитування і випадання. Щоб уникнути згаданих негативних явищ необхідно дотримуватись основних принципів гігієнічного етапу лікування пародонтиту, зокрема усунення зубних відкладень та інактивації інфекції у пародонтальних кишенях. Це зменшить кількість мікроорганізмів до нижньої межі і дасть можливість організму самостійно боротися з бактеріальною атакою [3,5,31,37].

В стоматологічній практиці широко використовуються фітопрепарати, ефективні лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини і зокрема шавлії лікарської у вигляді різних лікарських форм.

Шавлія лікарська, *Salvia officinalis* - напівкущова рослина родини губоцвітих. Стебла прямі, розгалужені, 20-70 см заввишки, майже круглясті, білувато-шерстисті від довгих хвилястих волосків. Стеблові листки супротивні, черешкові, шкірясті, яйцевидно-довгасті або видовжено-еліптичні, при основі округлі або неглибоко серцевидні, на верхівці тупі або загострені, по краю дрібнозубчасті, з обох боків сірувато шерстисті, засіяні рясними крапчастими залозками. Квітки двостатеві, неправильні, утворюють несправжні 4-8-квіткові, розсунуті кільця. Плід складається з чотирьох однонасінних горішкоподібних часток. Цвіте у червні-липні. Батьківщина шавлії лікарської - Середземномор'я. На території України, переважно в південних районах, її культивують як ефіроолійну лікарську і декоративну рослину (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Шавлія лікарська - *Salvia officinalis*, Labiatae.

З лікувальною метою використовують листя шавлії, воно містить ефірну олію (до 2,5%), конденсовані дубильні речовини (4%), тритерпенові кислоти (урсолова і олеанолова), дитерпени, смолисті (5-6%) і гіркі речовини, флавоноїди, кумарин ескулетин і інші сполуки. До складу ефірної олії входять цинеол (до 15%), туйон, пінен, сальвен, борнеол, камфора, сесквітерпен, цедрен і інші терпеноїди. Шавлія лікарська має багатосторонню дію. Галенові препарати шавлії виявляють в'яжучу, протизапальну, дезинфікуючу, відхаркувальну, естрогенну і гіпоглікемічну дію, зменшують потовиділення, збуджують виділення шлункового соку, мають слабковиражену антисептичну дію, впливають кровоспинно на ушкоджені капіляри кровоносних судин, зміцнюючи їх стінки. У науковій медицині їх застосовують в основному зовнішньо: полоскання ротової порожнини і горла при стоматиті, гінгівіті, виразках у роті, паротиті, ангіні, при катарах верхніх дихальних шляхів. Препарат сальвін (ацетоновий екстракт із листя шавлії) застосовують при катаральних і виразково-некротичних гінгівітах, гострих і хронічних афтозних стоматитах, пародонтозі 1-3-го ступенів; хронічному і гострому періодонтиті, аденофлегмонах, абсцесі (після розкриття). Листя шавлії входить до складу інгредієнтів для виготовлення грудних чаїв, пом'якшувальних чаїв, шлункового чаю. Користуючись препаратами шавлії, слід пам'ятати про існування великої різниці між активністю водних та спиртових екстрактів шавлії, що пов'язано із ступенем розчинності діючих речовин. Внутрішньо вживають настій (1 столова ложка сировини на 400 мл окропу настояти 1 годину, процідити) по півсклянки 3 рази на день до їди; настойку (готують на 70% спирті у співвідношенні 1:10) по 20 крапель 3 рази на день. Зовнішньо призначають сальвін у вигляді 0,1-0,2% спиртового розчину, який готують із 1% спиртового розчину розведенням (в 4-10 разів) дистильованою водою або ізотонічним розчином натрію хлориду; полоскання, примочки і обмивання настоєм (10 г, або 2 столові ложки сировини на 200 мл окропу); полоскання настойкою, яку перед вживанням розводять (1 чайну ложку настойки розводять у склянці води). [4,9,17].

Добре знаним виробником з Німеччини «Др.Тайсс Натурварен ГмбХ», виробляються таблетки «Екстракт шавлії з вітаміном С Др.Тайсс», що містять екстракт з листя шавлії густий, олію шавлії, вітамін С та допоміжні речовини - стабілізатор, кислоту лимонну, глюкози сироп, сахарозу, воду очищену, які застосовуються при інфекційно-запальних захворюваннях дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем та бронхітом [11, 16].

Розробці складу та технології препарату «Бронхофіт» із сировини рослинного походження присвячена дисертація кандидата фармацевтичних наук Ю.Г.Пісковацького в якій запропоновано раціональний склад і технологію збору з різних рослинних інгредієнтів що також містить листя шавлії лікарської. Багатокомпонентний збір містить в комплексі біологічно активні сполуки, забезпечуючи протизапальний, протикашльовий, бронхолітичний, секретолітичний, спазмолітичний, бактерицидний, ефекти і використовується для терапії захворювань бронхів та легень. Сукупність біологічно активних речовин (флавоноїди, полісахариди, ефірні олії, слизи, сапоніни, алкалоїди, тетреноїди, органічні кислоти, вітаміни, цукри, смоли, мінеральні солі та ін.) у відповідному співвідношенні забезпечують препарату виражений терапевтичний ефект [30].

Смоктальні таблетки які вміщують сухий екстракт шавлії лікарської 12,5 мл, олію шавлії 2,4 мг а також допоміжні речовини - кислоту яблучну, кислоту аскорбінову, сорбітол, аспартам, стеарат магнію, діоксин кремнію, барвник і ароматизатор, що виробляє «Natur Produkt France», Франція, присутні на фармацевтичному ринку України і використовуються в терапії запальних захворюваннях ротової порожнини, глотки та верхніх дихальних шляхів: стоматитів, гінгівітів, бронхітів [12, 19].

Запропонований високоякісний засіб на основі рослинної сировини «Сальвігол» у формі таблеток від торгової марки «Фарси Фарм» ООО «Медвестснаб», виявляє загальнозміцнюючий ефект, зменшує надмірне потовиділення, регулює шлунково-кишкові розлади, нормалізує гормональний

баланс та менструальний цикл у жінок, забезпечує профілактику простудних захворювань. Наявність у складі таблеток сухого екстракту шавлії лікарської в кількості 100 мг зумовлює протизапальні, антимікробні, властивості по відношенню до грампозитивних штамів бактерій. Рослинний антибіотик сальвін не тільки затримує розмноження золотистого стафілококу, але й інактивує його атоксин, пригнічує гемолітичні та дерматонекротичні властивості [38].

Польська фірма-виробник «Фітофарм Кленка» налагодила виробництво розчину для полоскання ротової порожнини рослинного походження «Стоматофит» до складу якого на 100 г розчину входять: рідкий екстракт (0,65:1) із суміші сировини: квіток ромашки - 13 г, кори дуба – 13 г, а також шавлії листя - 13 г, трави арніки - 6,5 г, кореневища айру - 6,5 г, трави м'яти перцевої - 6,5 г, трави чебрецю звичайного - 6,5 г, екстрагент етанол 70% (м/м). Засіб може використовуватися пацієнтами віком від 6 років в якості антибактеріального, дезінфікуючого протизапального, і в'яжучого засобу для терапії запальних процесів слизової оболонки порожнини рота та горла, гінгівітах та стоматитах при пародонтозі [16, 39].

Також ця фірма пропонує розчин для порожнини рота «Стоматофит А», що містить діючі речовини – 50 г рідкого екстракту (0,65:1) із суміші сировини: квіток ромашки - 6,5 г, кори дуба - 6,5 г також листя шавлії -6,5 г, трави арніки - 3,25 г, кореневища айру - 3,25 г, трави м'яти перцевої – 3,25 г, трави чебрецю звичайного - 3,25 г, анестезину 2 г; екстрагент етанол 70% (м/м); допоміжні речовини: гліцерин, гідроксиетилцелюлоза, етанол 96% та вода очищена. Препарат разом з бактерицидною, протизапальною, в'яжучою дією, завдяки анестезину виявляє також знечулюючий ефект [10,16].

Компанія Фітофарм Кленка, Польща також виробляє спрей «Стоматофит Ейр» у флаконах по 30 мл, №1 до складу якого входять екстракти шавлії, арніки, ромашки, м'яти перцевої, чебрецю, дубової кори та калгану.

Застосовується спрей для гігієни ротової порожнини, особливо при підвищеній чутливості, подразненнях, мікропошкодженнях, після стоматологічних процедур. Має антибактеріальну, заспокійливу дію, сприяє відновленню ясен та підтримує свіжий подих [16].

Виробником Флорі Спрей, Україна запропоновано «Ангіфлор спрей. Ромашка + шавлія», 30 мл, до складу якого входить ромашка, шавлія, календула, м'ята та евкаліпт. Рекомендується для лікування горла та порожнини рота, сприяє загоюванню ран та тріщин в ротовій порожнині [16].

Для лікування захворювань порожнини рота, горла і верхніх дихальних шляхів, які проявляються болями в горлі, захрипністю, сухим кашлем, запаленням ясен, ангіною, фарингітом, ларингітом, бронхітом, стоматитом гінгівітом досить ефективним засобом є багатокомпонентні таблетки «Ангінал з мальвою, ромашкою і шавлією». До їх складу входять: сухий екстракт квітів мальви лісової 8 мг, сухий екстракт квітів ромашки 8 мг, сухий екстракт листя шавлії лікарської 4 мг, аскорбінова кислота 30 мг, цетилпіридинію хлорид 1,5 мг, ментол 5 мг, евкаліптова олія 0,5 мг, та допоміжні речовини сорбітом, кремнію оксид колоїдний, гідроксипропілметилцелюлоза, магнію стеарат [12,40].

Настойку шавлії лікарської на 70% етанолі у співвідношенні 1:5 виробляє АТ «Лубнифарм», Полтавська область, Україна, яка застосовується для лікування запальних захворювань слизових оболонок порожнини рота, ясен (стоматит, гінгівіт, пародонтоз), глотки, мигдаликів (фарингіт, тонзиліт), верхніх дихальних шляхів, інфікованих ран, порізів, опіків шкіри. Листя шавлії містить біологічно активні речовини (ефірну олію, дубильні речовини, сапоніни, фітонциди, смоли) забезпечуючи протимікробну, протизапальну, в'язучу, дезінфікуючу дію [10,16,40].

З метою антисептичної обробки ротової порожнини колективом науковців запропоновано еліксир «Шалфейний» у вигляді спирто-водної композиції, що виявляє антимікробну і протизапальну активність в склад якого входить

екстракт шавлії 1,5%, натрію бензоат 0,5%, ментол 0,04%, етанол 35,5% та вода очищена до 100% [24].

Одержання відомого лікарського засобу із листя шавлії лікарської «Сальвін» для лікування гострих та хронічних запальних захворювань порожнини рота, катаральних і виразково-некротичних гінгівітів, стоматитів, періодонтитів, парадонтозів 1-3 ступенів передбачає екстрагування сировини ацетоном з наступним його видаленням і розчиненням густого екстракту в 96% етанолі для одержання 1% спиртового розчину, який призначають після розведення водою очищеною в співвідношенні 1:10 у вигляді зрошень, намазування, аплікацій, змочування турунд та введення в ясенні кишені [40].

Запропонований гель «Салган» для лікування та профілактики запальних захворювань пародонту містить ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської, ліофілізований екстракт коренів перстачу прямостоячого, вітамін Е, вітамін В₂, олію м'яти перцевої, олію аїру, натрійкарбоксиметилцелюлозу, та воду очищену у відповідному їх кількісному співвідношенні. Фітогель виявляє антимікробну, ранозагоювальну, протизапальну, капіляророзміцнювальну, інтерфероніндукуючу, антиоксидантну, активність, попереджає виникнення запальних хвороб пародонту, не викликаючи жодних побічних ефектів [26].

Науковцями ЛНМУ імені Данила Галицького отримано патент на лікувально-профілактичний гель для локальної терапії дистрофічно-запальних захворювань пародонту до складу якого входить ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської та допоміжні інгредієнти. Гель виявляє антимікробну, протизапальну, ранозагоювальну, протинабрякову, капіляророзміцнювальну, антиоксидантну, інтерфероніндукуючу активність, активізує регенерацію кісткової тканини, запобігає проявам та розвитку дистрофічних і запальних захворювань пародонту [29].

Удосконалений спосіб одержання антимікробного засобу з листя шавлії лікарської запропоновано колективом авторів, що включає екстракцію рослинної сировини 96% етанолом або етилацетатом при співвідношенні

сировини і екстракту 1:3-1:20 з подальшим очищенням шляхом додавання трьохкратної кількості гексану або бензин-калоші і 4% розчину сульфату міді, упарювання та висушування. Отриманий екстракт являє собою густу, в'язку рідину темно-зеленого кольору, яка при зберіганні висихає. Перевагою даного способу є те, що використовується екстрагент етанол або етилацетат, а для очистки замість токсичного бензолу беруть гексан або бензин-калошу [25].

Фірма-виробник «Др. Мюллер Фарма» (Чеська Республіка) виробляє комбінований сироп «Ангінал з вітаміном С» в складі якого поєднано відповідні інгредієнти (у 6,5 г сиропу): рідкий екстракт листків шавлії лікарської (1:10) 0,26 г, рідкий екстракт квітів ромашки (1:10) 0,195 г, рідкий екстракт квітів і листя мальви лісової (1:10) 0,195 г, вітамін С 0,0195 г, олія евкаліптова 0,0065 г, олія м'ятна 0,0065 г та допоміжні речовини калію сорбат сахароза, полісорбат-80, макрогол 400, вода очищена. Даний сироп використовується для лікування і профілактики запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини, горла і мигдаликів. Оптимально поєднання комплексу лікарських рослин у сиропі є визначальним для забезпечення протизапальної, антимікробної, знеболюючої, обволікаючої, спазмолітичної ефективності [40].

Ця фірма також пропонує спрей «Ангінал спрей з шавлією» по 30 г у флаконах, до складу якого (на 100 г) входять такі інгредієнти: рідкий екстракт листя шавлії лікарської (1:10) 4,0 г, рідкий екстракт трави материнки звичайної (1:10) 2,0 г, рідкий екстракт квітів і трави мальви лісової (1:10) 2,0 г, рідкий екстракт квітів календули лікарської (1:10) 2,0 г, олії евкаліптової 0,1 г, олії м'яти перцевої 0,05 г та допоміжних речовин - етанолу 96%, калію сорбату, полісорбату 20, макроголу 400, мальтиту (Е 965), води очищеної до 100,0 г. Основні симптоми до застосування спрею, інфекційно-запальні захворювання порожнини рота, горла і верхніх дихальних шляхів, які проявляються болем в горлі, сухим кашлем, запаленням ясен і слизової оболонки порожнини рота: ангіна, фарингіт, стоматит [40].

Компанією «Herbapol» The Cracow Herb Company S.A., Польща, випускається спрей «Тимсал» у флаконах № 1 по 30 г, який містить екстракт тим'яну рідкий 21,0 г, настою шавлії 9,0 г, та 96% спирт етиловий як допоміжну речовину. Засіб призначений для лікування і профілактики гострих запальних захворювань горла та ротової порожнини (стоматитів, запалень ясен для дорослих і дітей від п'яти років). [40].

Фірмою «Др. Тайсс Натурварен ГмбХ», Німеччина запропоновано розчин для ротової порожнини по 250 мл у флаконах № 1. Розчин містить рідкий екстракт листя шавлії лікарської (1:1) 1,0 г, екстракт ромашки аптечної (4:1) 2,0 г, а також допоміжні речовини: воду очищену, сорбіту розчин, що не кристалізується 70 %, гліцерин 85 %, ментол рацемічний, олію гвоздики, олію рицинову, ПЕГ-40, натрію хлорид, калію сорбіт, кислоту лимонну, моногідрат. Засіб застосовується при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота, горла і верхніх дихальних шляхів [40].

Цією ж фірмою виробляється спрей у 100 г якого містяться такі діючі речовини: рідкий екстракт листя шавлії лікарської (1:1) 2,0 г, екстракт ромашки аптечної (4:1) 2,0 г, настойка календули (1:10) 6 г; допоміжні речовини: вода очищена, розчин сорбіту, що не кристалізується 70%, гліцерин 85%, ментол рацемічний, олія гвоздики, олія рицинова, ПЕГ-40, натрію хлорид, калію сорбіт. Спрей використовується при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота, горла і верхніх дихальних шляхів [40].

З огляду сучасних літературних джерел можна зробити висновок, що на фармацевтичному ринку України використовується значна кількість різних лікарських форм для внутрішнього і зовнішнього застосування до складу яких входить шавлія лікарська. Вони широко використовуються переважно для місцевої терапії запальних процесів слизових оболонок рота, ясен (стоматит, гінгівіт, пародонтоз), горла, мигдаликів (фарингіт, ангіна), інфікованих ран, порізів, опіків та ін.

Однак серед них лише незначна кількість спреїв вітчизняного виробництва, які мають ряд переваг перед аерозолями та іншими лікарськими формами, що стало для нас підставою щодо розробки складу і технології комбінованого стоматологічного спрею для лікування і профілактики запальних захворювань пародону та інфекційно-запальних процесів слизової оболонки порожнини рота. Недоліком комбінованих спреїв та інших лікарських форм закордонного і вітчизняного виробництва є те, що до їх складу входять настойки або екстракти листя шавлії лікарської, для одержання яких часто використовується в якості екстрагенту 70% етанол або шкідливі органічні розчинники які після екстрагування відганяють шляхом нагрівання. Відмінність отриманого нами спрею полягає у тому, що сухий ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської, одержаний за допомогою дешевого та не шкідливого екстрагенту - води очищеної. Окрім того ліофільне висушування водних витяжок забезпечує зменшення руйнівного впливу на біологічно активні речовини та збільшення кількісного вмісту діючих речовин у ліофілізованому екстракті. Саме тому для розробки складу і технології лікарського спрею в якості активного фармацевтичного інгредієнту нами вибрано ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської.

Розділ 2. Матеріали і методи досліджень складу та технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської.

2.1. Отримання ліофілізованого екстракту шавлії лікарської.

У фармацевтичній практиці промислового виробництва лікарських засобів з лікарської рослинної сировини, для висушування відповідних витяжок усе частіше використовується сублімаційне висушування, яке базується на вилученні вологи із замороженого матеріалу. При цьому волога із замороженої витяжки переходить у газовий стан обминаючи рідкий. Такий спосіб висушування позбавлений ряду недоліків притаманних високотемпературній сушці, зокрема втратою комплексу біологічно активних речовин, зменшенням біологічної активності і доступності. Перевагою сублімаційного сушіння є те, що матеріал постійно знаходиться при температурі $-15 -30^{\circ}\text{C}$, а процес проводиться при дуже низькому тиску (50-150 Па), в результаті цього на матеріал не впливає ні тепло ні кисень повітря. Принцип роботи вакуум сублімаційної установки періодичної дії схематично наведеної на рисунку 2.1, полягає в наступному: у сублімаційній камері 1 розташовані плити 2, на яких встановлені кювети (або флакони після пристінкового заморожування) 3. Деякі технології передбачають попереднє заморожування матеріалу і завантаження його в кювети у подрібненому стані. Камеру герметизують, вмикають холодильну машину ХМ-1, яка прокачує холодоносій крізь плити 2. Розчин перетворюється на шар льоду. Розсіл від холодильної машини спрямовують в змійовик, занурений у рідину ємкості 7 з метою охолодження цього розсолу до потрібної температури, яка вища за температуру сублімації. Сублімаційну камеру з'єднують з конденсатором 4, в якому розташований змійовик або інший теплообмінний пристрій з великою поверхнею 5. Від холодильної машини ХМ-2 до змійовика подають розсіл з температурою нижчою, ніж температура замороженого матеріалу (температура сублімації). Вмикають вакуум-насос 6 і створюють глибоке розрідження у конденсаторі і в сублімаційній камері (15-150 Па).

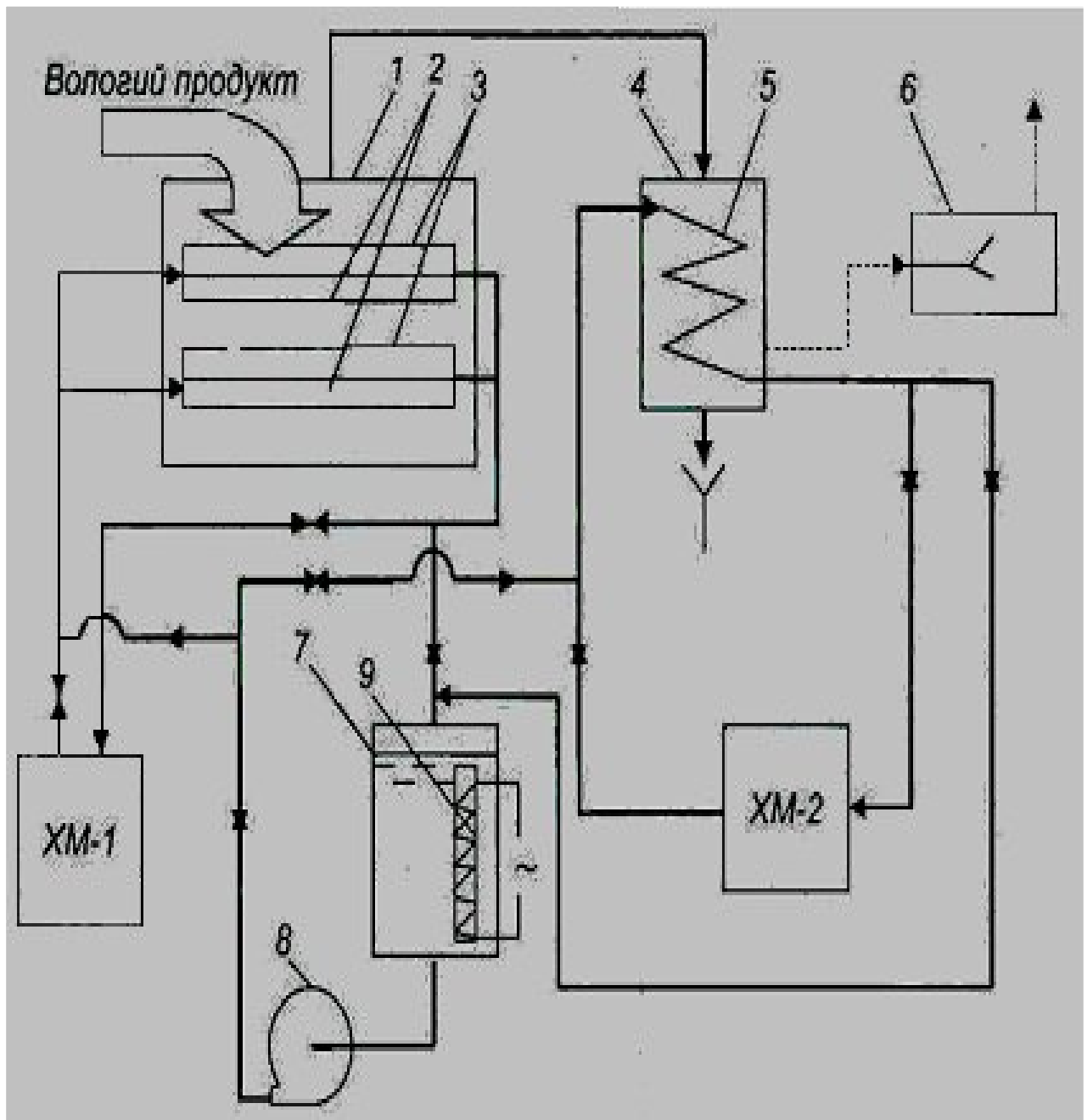


Рис. 2.1. Принципова схема вакуум-сублімаційної установки періодичної дії.

Розсіл з ємкості 7 насосом 8 починають прокачувати крізь плити. Оскільки температура розсолу вища за температуру замороженого матеріалу, то відбувається сублімація льоду, однак його температура при цьому не змінюється. Охолоджений розсіл повертається до ємкості 7, де його підігрівають трубчастими електронагрівачами 9. Водяна пара з субліматора надходить до конденсатора 4. Оскільки температура в конденсаторі нижча за температуру в субліматорі, то водяна пара утворює на поверхні теплообмінного пристрою 5 шар льоду. Після закінчення процесу сушіння температуру розсолу, що циркулює через ємність 7, піднімають і доводять температуру висушеного матеріалу до нормальної або дещо вищої. Вимикають вакуум-насос і холодильну машину ХМ-2. Апаратуру повністю з'єднують з атмосферою, через змійовик 5, за допомогою насоса 8 прокачують теплий розсіл і розморожують шар льоду на поверхні змійовика 5. Воду з конденсатора зливають в каналізацію. З сублімаційної камери вивантажують висушений матеріал, установку готують до наступного технологічного циклу [1,15, 18, 32,34].

Для отримання ліофілізованого екстракту попередньо проводили подрібнення сухого листа шавлії лікарської та відбирали фракції з розміром частинок 1-3 мм після просіювання суміші. Екстрагування сировини проводили водою очищеною при температурі 90-95° С у співвідношенні (сировина-екстрагент) 1:15-1:20 упродовж 30-45 хвилин 3-4 рази. Об'єднанні витяжки відстоювали протягом 8-10 годин при температурі 8-10° С і фільтрували. Фільтрат заливали у флакони ємністю 250 мл до 1/3 загального об'єму і піддавали пристінковому заморожуванню на установці НЗ 12/50 при - 40° С протягом 10-20 хвилин. Принцип роботи установки для пристінкового заморожування полягає у безперервному рівномірному обертанні флаконів з витяжкою за допомогою обертального пристрою у ванні заповненій охолодженим до - 45° С 95% етанолом. Обертальний пристрій морозильної ванни знімається, що дозволяє контролювати вміст флаконів. При заморожуванні флакони можуть бути розміщені вертикально, горизонтально чи нахилені під кутом з таким

розрахунком, щоб максимально заповнити поверхню флакона та збільшити цим самим поверхню випаровування. Після пристінкового заморожування флакони поміщали в субліматор. Сублімаційну сушку здійснювали на установці LZ-30. Одержаний ліофілізований екстракт являє собою аморфний, гігроскопічний порошок світло-коричневого кольору з характерним запахом шавлії лікарської, солодкувато-терпкого смаку. Вихід готового продукту становить 25,7-29,3%. Вміст основних діючих речовин (дубильних речовин) у ліофілізаті складає 38,8%, що в півтора рази більше від сухого екстракту отриманого з використанням 70% етанолу і високотемпературного висушування [27].

Використання вакуум-сублімаційної установки дало можливість запропонувати оптимальні умови екстрагування і отримання ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської, завдяки чому збільшено вміст біологічно активних речовин у півтора рази порівняно з сухим екстрактом одержаним із застосуванням термічної сушки та екстрагенту 70% етанолу.

2.2. Характеристика лікарських і допоміжних речовин.

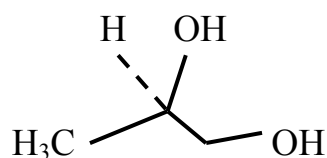
Ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської - аморфний порошок світло-коричневого кольору із своєрідним запахом шавлії лікарської, солодкувато-терпкий на смак. Екстракт містить комплекс біологічно активних речовин і зокрема дубильні речовин в кількості 38,8%. Він виявляє в'язучу, протизапальну, антисептичну, кровоспинну, капіляротонізуювальну, інтерфероніндукуючу активність і може використовуватися як лікувально-профілактичний засіб при виразково-некротичних гінгівітах, гострих і хронічних афтозних стоматитах, пародонтозі 1-3 ступенів, періодонтиті, аденофлегмонах, абсцесі [27].

Сахарин – штучний підсолоджувач, що практично не містить харчової енергії. Він приблизно в 300-400 разів солодший за сахарозу, але має гіркий або металевий присмак, особливо у високих концентраціях. Використовується для підсолоджування таких продуктів, як напої, цукерки, зубні паста, жувальні гумки, печиво та ліки [16].

Ксилітол (ксило-пентан- 1,2,3,4,5-пентол)

Ксилітол - це речовина природнього походження, використовується в якості заміни цукру. Речовина в невеликих кількостях присутня в овочах і фруктах: кукурудзі, цвітній капусті, полуниці і малині. Рекордсменом за кількістю ксиліту є березова деревина, саме тому його часто називають "деревним цукром". Ксиліт виробництва Голден-Фарм є оригінальним і сертифікованим продуктом, що імпортується з Фінляндії. Рекомендується як природний замінник цукру при діабеті, зайвій вазі, ожирінні, алергічних реакціях, холециститі. Використовується як альтернативне джерело енергії при підвищених фізичних навантаженнях і заняттях спортом. Регулярне споживання ксиліту допомагає доглядати за зубами, він зменшує ймовірність утворення карієсу і темних плям на емалі [13,39].

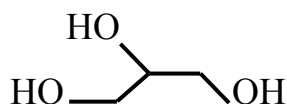
Пропіленгліколь - (пропан-1,2-діол)



М.м. 76,1

Пропіленгліколь – в'язка, прозора безбарвна, гігроскопічна рідина. Змішується з водою і етанолом 96%, ацетоном і хлороформом, не змішується з жирними оліями, ефіром. Температура кипіння від 184°C до 189°C. Густина від 1035 до 1040 кг/м³. Показник заломлення від 1,431 до 1,433. Має добру проникаючу здатність через слизові оболонки та шкіру. Використовується в складі різних косметичних засобів зокрема дитячих лосьйонах, зубних еліксирах, лосьйонах для гоління, спреях та ін.[8].

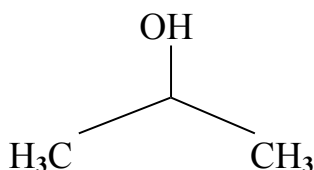
Гліцерин, Cilycerolum (пропан -1,2,3-тріол)



М.м. 92.10

Гліцерин (ДФУ,1-ше вид., С. 353-355) – сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна, прозора, гігроскопічна рідина. Змішується з водою і 96% етанолом у будь-яких співвідношеннях, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, жирних і ефірних оліях. Густина гліцерину – 1260,4 кг/м³, температура плавлення – 17,9°C, температура кипіння – 290° С, показник заломлення від 1,470 до 1,475. Застосовується гліцерин в складі косметичних лікарських засобів, мазях, кремах, лініментах та інших лікарських формах [13].

Спирт ізопропіловий (пропан-2-ол)



М.м. 60.1

Спирт ізопропіловий (ДФУ, 1-ше вид., С. 450-452) - безбарвна, прозора рідина з характерним запахом. Змішується з водою, етанолом, ефіром у різних співвідношеннях. Відносна густина спирту - 785-789 кг/м³. Показник заломлення його становить 1,376-1,379. Застосовується як розчинник, замітник етанолу в косметології. Зберігається у захищеному від світла місці [13].

Макрогол – 400



М.м. 375-450 при n = 8-10

Макрогол – 400 (ДФУ, 1-ше вид., дод.1, С. 393-395) – прозора, в'язка, безбарвна, гігроскопічна рідина. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом, 96% етанолом, метиленхлоридом, практично не розчинний в диетиловому ефірі, жирних оліях і мінеральних маслах. Густина - 1120 кг/м³, в'язкість 105-130 мПаС. Застосовується як компонент основ для мазей, гелів, кремів і супозиторіїв. Зберігається у щільно закупореному контейнері в сухому прохолодному місці [13].

Етанол 96% (Ethanolum)



М.м. 46,0

Етанол 96 містить не менше 95,1% (об/об) (92,6% (м/м) і не більше 96,9% (об/об) (95,2% (м/м) при температурі 20° С, розрахований із відносних густин із використанням алкоголеметричних таблиць. Прозора, безбарвна, летка, легкозаймиста рідина. Змішується з водою і метиленхлоридом. Горить блакитним, бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78° С. Відносна густина від 0,805 до 0,812. Оптична густина не більше 0,40 за довжини хвилі 240 нм, 0,30 за довжини хвилі між 250 нм і 260 нм. Використовується у виробництві різних лікарських засобів і як консервант [8].

Олія м'яти перцевої (ДФУ, 2 вид. доп. 2, С. 184-186) – ефірна олія, яку одержують перегонкою з водяною парою листя м'яти перцевої. Рухлива прозора

рідина, безбарвна або легко забарвлена з характерним м'ятним запахом, розчинна в 95% етанолі. Густина олії становить 900-910 кг/м³, показник заломлення 1.459-1.470, кислотне число 1,30. Використовується антисептичний, протизапальний засіб, також як коригент запаху у косметичних засобах

Вода очищена, Aqua purificata

H₂O М.м. 18.02

Воду очищену «in bulk» – одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном зворотнім осмосом або будь-яким іншим підходящим способом. Для води очищеної при зберіганні та у мережі дистрибуції мають бути створені умови, що запобігають росту мікроорганізмів і дозволяють уникнути будь-якого іншого забруднення. Вміст загального органічного вуглецю має бути не більше 0,5 мг/л. Вода очищена - це безбарвна прозора рідина. Вміст нітратів не більше 0,00002%. Вміст алюмінію не більше 0,000001%. Вміст важких металів не більше 0,00001%. Вміст бактеріальних ендотоксинів менше 0,25 МО/мл. Вміст солей амонію не більше 0,00002%. Вміст сухого залишку не більше 0,001%. Мікробіологічна чистота не більше 100 КУО/мл. Питома електропровідність води очищеної при кімнатній температурі 20° С має становити 4,3 мкСм•см⁻¹ [8,13].

2.3. Методи дослідження спреїв

В процесі розробки складу та технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської нами проводились органолептичні, фізико-хімічні, аналітичні дослідження згідно з вимогами ДФУ, 2 вид. 1 том зокрема, статей «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування», «Контейнери» (3.1, 3.2), а також ДСТУ 4093- 2002 «Лосьйони та тоніки косметичні».

Для досліджуваних експериментальних спреїв одразу під час їх приготування та після 12 місяців зберігання при температурі 20° С нами контролювались відповідні показники їх якості згідно вомог ДФУ, зокрема такі: *ідентифікація, опис, рН середовища, об'єм вмісту контейнера, кількісне визначення діючих речовин, об'ємна частка етанолу. мікробіологічна чистота або стерильність.*

Опис – означає органолептичний контроль а саме колір, запах, зовнішній огляд. Розчин може містити допоміжні речовини для забезпечення необхідного значення рН, в'язкості, покращення розчинності діючих речовин т стабільності в при зберігання. Розчин має відповідати запаху і кольору компонентів спрею.

Ідентифікація – має на меті якісний контроль ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської та інших компонентів спрею відповідно до методик чутливих реакцій для них (пункті 3.3.1).

рН спрею – контролювали потенціометричним методом за ДФУ, 2 вид. 1 том. та використовували для цього прилад «рН-метр 150 МІ». Вимірювання проводили з використанням індикаторного скляного електрода та стандартного електрода порівняння за температури 20° С [7].

Вміст розчину в контейнері – вимірювали за методикою ДФУ, 2 вид. 1 том. Після заповнення контейнера з нього виливали розчин і спостерігали значення об'єму у відповідно відкаліброваному скляному циліндрі. Об'єм розчину в циліндрі має відповідати вмісту флакона зокрема не менше 25 мл [7].

Дослідження мікробіологічної чистоти спрею. До складу опрацьованого нами спрею в якості консерванта входить антисептик спирт етиловий в

концентрації 30%, який повністю забезпечує антимікробну дію, тому досліджувати показник стерильності у всьому обсязі немає необхідності. Однак потрібно притримуватись відповідних правил безпеки нормативного документу ДСанПіН 2.2.9.027-99 яким мають відповідати спреї [14].

У відповідності з вказаним нормативним документом норми безпеки для спреїв вказані в таблицях 2.1 і 2.2.

Таблиця 2.1. Безпечність і токсиколого-гігієнічні показники спреїв

Назва показника	Норма
Індекс гострої токсичності за нанесення на шкіру, не більше	0
Індекс шкіроподразнювальної дії, не більше	0
Індекс подразнювальної дії на слизову оболонку очей, не більше	1
Індекс шкірорезорбтивної дії, не більше	0
Індекс гострої токсичності за потрапляння в шлунок, не більше	1
Індекс хронічної токсичності за нанесення на шкіру, не більше	0
Індекс сенсibiliзуючої дії, не більше	0

Таблиця 2.2. Мікробіологічні показники безпечності спреїв

Назва показника	Одиниці вимірювання	Норма
Кількість аеробних мікроорганізмів	КУО/см ³	1000
Бактерії родини Enterobacteriaceae	1 см ³	Відсутні
Staphylococcus aureus	1 см ³	Відсутні
Pseudomonas aeruginosa	1 см ³	Відсутні
Кількість дріжджів та пліснявих грибів, не більше	КУО/см ³	100

Об'ємну частку етанолу у спреї – визначали за температурою кипіння (ДФУ, 2 вид. 2 том). Для цього 40 мл випробовуваного розчину поміщають у

круглодонну колбу і для рівномірного кипіння додають декілька кусочків пемзи, скла або прожареного фарфору. Термометр поміщають у приладі таким чином, щоб ртутна кулька виступала над рівнем рідини на 2- 3 мм. Вміст колби нагрівають на термостійкій підставці з використанням електроплитки. Після 5 хвилин від початку закипання, якщо температура досягне постійного значення або її відхилення становитиме $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$, записують показник термометра. Отримане значення перераховують для нормального атмосферного тиску. Коли показники тиску відрізняються від 1011 гПа (760 мм. рт. ст.), необхідно внести поправку різниці між спостережуваним та нормальним тиском $0,04^{\circ}\text{C}$ для 1,3 гПа (1 мм. рт. ст.). При тиску нижчому за 1011 гПа, поправку додають до визначеної температури, при вищому тиску за 1011 гПа – поправку віднімають. Визначення вмісту етанолу у розчині проводять за допомогою стандартної таблиці 2.9.10-2 в об'ємних відсотках [8].

Кількісний аналіз ліофілізованого екстракту листя шавлії у спреї (дубильні речовини) проводили перманганатометричним методом (за ДФ, 11 вид., вип. 1, С.286). Таким самим методом аналізували кількісний вміст дубильних речовин у сировині (сухе листя шавлії) та сухому ліофілізованому екстракті шавлії (методики описані у підпункті 3.3.2).

Досліджуваним розчином наповнювали багатодозові скляні флакони на 25 мл і нагвинчували на них полімерні розпилювачі насосного типу для спрею. Флакони мають бути виготовлені із затемненого нейтрального скла класу І, мати достатню гідролітичну стійкість, та відповідати усім вимогам ДФУ, 2 вид. 1 том [7].

Усі вимірювання і розрахунки фізико-хімічних показників проводились у відповідності з міжнародною системою одиниць СІ.

Розділ 3. Результати власних досліджень

3.1. Обґрунтування складу та технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської

З метою лікування і профілактики запальних захворювань пародонту найчастіше використовуються рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування. В стоматологічній практиці такі засоби в основному розфасовані у звичні флакони і лише незначна кількість у флаконах для спреїв.

Згідно з «Класифікатором лікарських форм» затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 червня 2002 р. № 235 спреї відносяться до групи «Лікарські форми, що розпилюються». За визначенням класифікатора **спреї** - це лікарська форма, що складається з балона, клапано-розпилюючої системи та вмісту різної консистенції. В склад спреїв можуть входити діючі і допоміжні речовини. До допоміжні речовин належать – емульгатори, солюбілізатори, розчинники, диспергуючі, а також ковзкі речовини, що зменшують закупорювання клапана. У порівнянні з аерозолями тиск створюваний у спреї для видачі лікарської речовини, досягається за допомогою механічного пристрою. Досягнення необхідного тиску відбувається за рахунок розпилювача насосного типу а також за рахунок стискання полімерного балона. В залежності від призначення спреї класифікують на очні, назальні, стоматологічні, вушні. За принципом роботи клапани спреїв поділяються на спреї дозуючої та безперервної видачі. Флакони можуть містити в основному розчини, суспензії із значним вмістом твердих дисперсних речовин, плівкоутворюючі заоби, піни та ін. [21].

Асортимент спреїв на фармацевтичному ринку швидко зростає завдяки ряду переваг цієї лікарської форми:

- у складі спреїв можуть бути інгредієнти, розчинні у воді та етанолі, олії з емульгаторами, водні і спиртові витяжки з лікарської рослинної сировини;
- спреї часто містять етанол, завдяки чому вони є мікробіологічно стабільними і не потребують додаткового введення консервантів;

- для них характерна висока біологічна доступність лікарських речовин;
- їх можливо використовувати на великих поверхнях шкіри, а також на волосяних покривах, на слизових оболонках та важкодоступних місцях;
- на відміну від м'яких лікарських форм спреї для зовнішнього застосування, зручно наносяться на шкіру, швидко сохнуть і не забруднюють її;
- спреї не потребують змивання, тому їх зручно використовувати в дорожніх та інших умовах;
- впродовж усього терміну використання спреї стерильні та гігієнічні оскільки вони щільно закупорені;
- на відміну від аерозолів спреї не містять фторвуглеводнів, які забруднюють навколишнє середовище руйнуючи озоновий шар довкола Землі;

Важливою умовою при розробці складу та технології спреїв, є сумісність лікарських і допоміжних речовин, фізико-хімічна, хімічна та мікробіологічна стабільність, індиферентність протягом усього терміну використання. В якості активно діючого компонента до складу спрею введено ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської, який виявляє в'язучу, протизапальну, антисептичну, кровозупинну, капіляротонізуювальну, інтерфероніндукуючу активність. Пропіленгліколь надає засобу відповідної в'язкості, стабільності та однорідності, служить пенетрантом для діючих речовин. Ксилітол проявляє помірну антимікробну, протизапальну, відхаркувальну і кортикотропну дію, коригує гіркуватий смак ліофілізованого фітоекстракту листя шавлії лікарської. Етанол 96% - як антисептичний засіб, слугує консервантом, забезпечує стабільність і необхідний термін придатності спрею. Олія м'яти перцевої створює ефект охолодження за рахунок подразнення нервових закінчень, зменшує больову чутливість інфікованих ран, запальних процесів пародонту, проявляє слабкі антисептичні властивості. Вода очищена разом з етанолом забезпечують відповідну рідку консистенцію засобу.

Прописи спреїв з екстрактом шавлії лікарської наведені в таблиці 3.1.

Експериментальні спреї готували наступним чином: розраховані кількості сахарину або ксилітолу розчиняли у киплячій воді очищеній. До гарячого розчину додавали при постійному перемішуванні ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської пропіленгліколь, гліцерин або макрогол 400. Після повного розчинення порошку розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали етанол 96% або спирт ізопропіловий, олію м'яти перцевої і енергійно збовтували протягом 2-3 хвилин. Одержаний розчин фільтрували, заливали у флакони із темного скла і нагвинчували розпилювачі багаторазового використання. Спрей являє собою прозору рідину коричневого кольору, солодкуватого смаку із запахом м'яти перцевої.

З метою вибору остаточного складу для досліджуваних спреїв вивчали органолептичні, фізико-хімічні, аналітичні, мікробіологічні властивості згідно ДФ України, ДСТУ 4093-2002, ДСанПіН 2.2.9.027-99. Зокрема, контролювали опис, ідентифікацію, кількісний вміст діючих речовин, об'ємну частку етанолу, мікробіологічну чистоту, рН середовища, стабільність в процесі зберігання протягом 12 місяців при температурі 20-25° С. Результати цих досліджень наведені в таблиці 3.2.

Результати експериментальних досліджень наведених у таблиці 3.2 свідчать, що серед опрацьованих спреїв достатньо стабільним був спрей за №7. Показники його якості в повній мірі відповідали вимогам ДФУ та нормативних документів протягом 12 місяців зберігання.

3.2. Опрацювання складу і технології спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської

Докладне вивчення органолептичних, фізико-хімічних, аналітичних показників спреїв під час їх виготовлення та в під час зберігання протягом 12 місяців за температури 20-25° С, дозволило нам запропонувати найбільш раціональний склад спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської:

Ліофілізованого екстракту	
листя шавлії лікарської	1,0
Пропіленгліколю	6,0
Ксилітолу	2,0
Етанолу 96%	30,0
Олії м'яти перцевої	0,1
Води очищеної	60,9

Дози діючих речовин для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту були нами підібрані у відповідності з довідковими даними літератури. Відповідно підібрані кількості допоміжних речовин надають спрею задовільних органолептичних властивостей, однорідності, оптимального значення рН середовища, стерильності, стабільності упродовж усього терміну його використання і зберігання.

Ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської, у складі спрею виявляє антисептичну, в'язучу, протизапальну, кровозупинну, капіляророзміцнювальну, інтерфероніндукуючу активність за рахунок вмісту біологічно активних речовин таких як ефірна олія, конденсовані дубильні речовини, тритерпенові

кислоти, дитерпени, флавоноїди, смолисті і гіркі речовини, кумарин, ескулетин та інші сполуки.

Пропіленгліколь забезпечує необхідну стабільність та однорідність спрею, покращує проникаючу здатність для діючих речовин.

Ксилітол коригує гіркуватий смак ліофілізованого фітоекстракту листя шавлії лікарської, виявляє антисептичні властивості, використовується як заміник цукру при захворюванні на цукровий діабет.

Етанол 96% - як зовнішній антисептичний засіб, слугує консервантом для розчину, забезпечуючи необхідний термін придатності.

Олія м'яти перцевої проявляє незначні антисептичні властивості, зменшує больову чутливість інфікованих ран і запальних процесів пародонту, полегшує дихання і забезпечує свіжість подиху.

Вода очищена разом з етанолом забезпечують відповідну рідку консистенцію спрею.

Спрей з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської може використовуватися для лікування і профілактики інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота, ясен, горла, верхніх дихальних шляхів та тканин пародонту (стоматит, гінгівіт, пародонтоз, ангіна, фарингіт). Засіб використовують наступним чином. Після чищення зубів зубною пастою, проводять зрошення ротової порожнини спреєм, натискаючи пальцем головку пульверизатора насосного пристрою 8-10 разів. Таку процедуру повторюють 4 рази на день з експозицією спрею у ротовій порожнині 2-3 хвилини. Після застосування препарату рекомендується протягом 20-30 хвилин утримуватися від приймання їжі та напоїв [28].

Розроблений і запропонований нами лабораторний технологічний процес та запропоновано відповідну технологічну схему виробництва спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської наведено на рис.3.1.

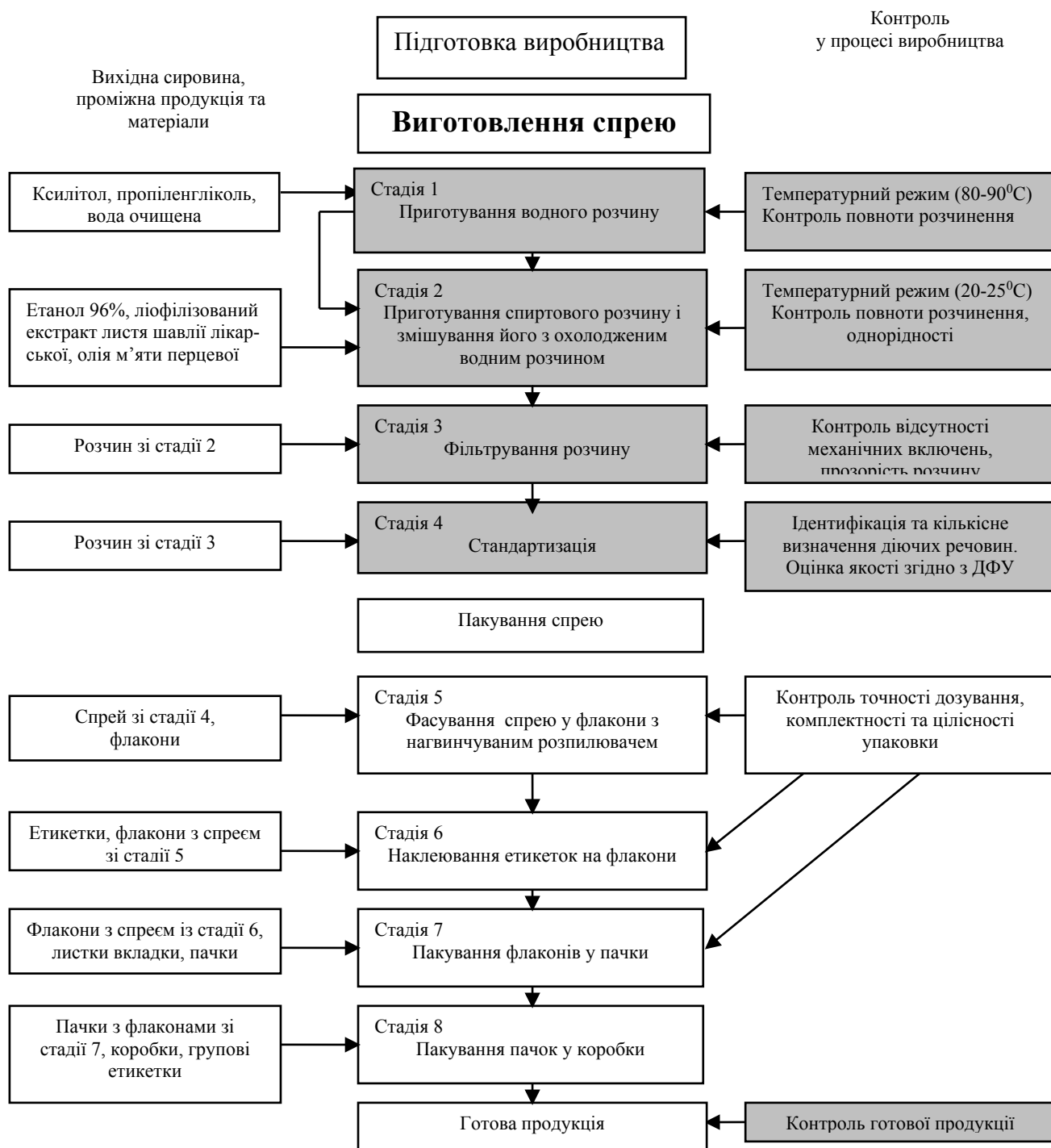


Рис 3.1. Технологічна схема виробництва спрею з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської в лабораторних умовах.

Примітка: сірим кольором позначені критичні стадії та критичні точки в процесі виробництва.

Опис стадій лабораторного технологічного процесу спрею

Підготовка виробництва.

Технологічний процес виробництва спрею проводиться відповідно з санітарними правилами і вимогами вказаними у стандарті підприємства «Санітарна підготовка виробництва спреїв».

Виготовлення спрею.

Стадія 1. Виготовлення водного розчину.

Розраховану кількість води очищеної з мірника М-2 заливають у реактор з мішалкою Р-2 та нагрівають до температури 80-90°C пропускаючи гарячу водяну пару у парову порожнину реактора.

У реактор вносять ксилітол і пропіленгліколь при безперервному перемішуванні. Потім реактор охолоджують протягом 10 хвилин до 20-25°C запускаючи холодною воду у порожнину реактора.

Стадія 2. Приготування спиртового розчину і змішування його з охолодженим водним розчином.

Із мірників М-1 відмірюють у реактор Р-1 потрібну кількість етанолу 96%. При перемішуванні мішалки, протягом 5 хвилин послідовно додають ліофілізований екстракт листя шавлії лікарської і олію м'яти перцевої.

Водний розчин ксилітолу та пропіленгліколю з реактора Р-2 перекачують стиснутим повітрям у реактор Р-1, перемішують протягом 5 хвилин і передають на стадію 3 «Фільтрування розчину».

Стадія 3. Фільтрування розчину.

Виготовлений розчин із реактора Р-1 фільтрують через фільтр Ф-1 у збірник З-1 за допомогою стиснутого повітря.

Стадія 4. Стандартизація.

Для профільтрованого розчину проводять органолептичний контроль, визначають кількісний вміст ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської (за дубильними речовинами), етанолу, вимірюють рН середовища.

Упакування спрею

Стадія 5. Розливання спрею у флакони з нагвинчуваним розпилювачем.

Розливання спрею відбувається на автоматичній лінії, що забезпечує автоматичне заповнення флаконів та нагвинчування розпилюючого пристрою насосного типу.

Стадія 6. Наклейка етикеток на флакони.

Наклейка етикеток відбувається за допомогою автомата для наклеювання етикеток. На етикетки наноситься номер серії виготовленої продукції та назва лікарського засобу

Стадія 7. Упакування флаконів у пачки.

Готова продукція упаковується на спеціальному автоматі для упакування флаконів у пачки. Окремо кожен флакон упаковують катонну пачку разом з інструкцією до застосування.

Стадія 8. Упакування пачок у коробки.

Пачки поміщають у картонні коробки вручну. У коробку вкладають по 30 пачок з флаконами і листок “Пакувальник”. Коробки обгортаються клейкою стрічкою на паперовій основі. На етикетці для коробок, наноситься такий самий напис як на флаконах та вказується кількість пачок у коробці. Контролер відділу контролю якості (ВКЯ) перевіряє правильність упакування та маркування, відбирає пробу і віддає для аналізу в лабораторію ВКЯ. При позитивному заключенні ВКЯ про відповідність готової продукції вимогам НТД видається сертифікат якості та передається на склад готової продукції.

Контролер відділу контролю якості в окрему папку складає всі етикетки з обладнання і виробничих приміщень, паспорти якості вихідної сировини, операційні листи, протоколи виготовлення серії, протоколи аналізу, пакувальну етикетку з вказанням номерів пакувальників, аналітичний паспорт серії, зразок готової упаковки. Вкінці документи прошиваються, завіряються печаткою відділу контролю якості і зберігаються у вигляді досьє на серію препарату.

3.3. Якісний та кількісний аналіз лікарських і допоміжних речовин у спреї

3.3.1. Ідентифікація ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської та інших складників спрею

Ідентифікацію ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської за вмістом дубильних речовин (таніну) у спреї проводили з використанням характерних якісних реакцій, зокрема таких:

А) до 0,1мл спрею ліофілізованого екстракту шавлії додають декілька крапель 1% розчину хлориду заліза (III). Після перемішування з'являється чорне із синім відтінком забарвлення, що зникає при додаванні 1 мл розведеної сірчаної кислоти (танін);

Б) до 1 мл спрею ліофілізованого екстракту шавлії додають 1 мл розведеної сірчаної кислоти. Випадає жовто-коричневий осад таніну;

В) 1 мл спрею розчиняють в 9 мл води очищеної. До 1 мл цього розчину додають 1 мл 1% розчину желатину. Відбувається помутніння розчину та випадання жовто-коричневого осаду (танін) [7].

Ідентифікація етанолу:

А) до 2 мл спрею ліофілізованого екстракту шавлії лікарської додають 5 мл 10 г/л калію перманганату і 4 мл сульфатної кислоти розведеної. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином, що містить 0,1 г натрію нітропрусиду і 0,5 г піперазину гідрату у 5 мл води очищеної. На папері утворюється інтенсивне блакитне забарвлення, що блідніє через 10 хвилин (етанол) [8].

Б) до 2 мл спрею ліофілізованого екстракту шавлії лікарської вносять 2 мл води очищеної, 2 мл розчину гідроксиду натрію розведеного і повільно доливають 2 мл 0,05 М розчину йоду. Через 20 хвилин утворюється осад жовтого кольору (етанол) [8].

Ідентифікація ксилітолу:

А) до 5 мл спрею додають 2 мл заліза сульфату (II) (FeSO_4) і 1 мл натрію гідроксиду (NaOH) (1:5). З'являється синьо-зелене забарвлення без осаду (ксилітом) [8].

Ідентифікація пропіленгліколю:

А) до 2 мл спрею додають 1 мл розчину гідроксиду натрію (NaOH) для створення лужного середовища. Потім додають 1 мл розчину сульфату міді(II) (CuSO_4). Одразу ж відбувається утворення блакитного осаду гідроксиду міді(II). При додаванні ще 2 мл спрею осад розчиняється, утворюючи розчин яскраво-синього кольору (багатоатомний спирт пропіленгліколь) [8].

3.3.2. Кількісне визначення діючих речовин у вихідній сировині (листі), ліофілізованому екстракті листя шавлії лікарської та в спреї

Для отримання якісного ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської а пізніше однойменного спрею, необхідно було насамперед провести кількісний аналіз основних діючих речовин (дубильних речовин) у висушеній сировині.

Кількісне визначення дубильних речовин у сировині (згідно ДФ, 11 вид., вип. 1, С.286) полягає в наступному: 2 г (точна наважка) сухої, подрібненої, сировини, листя шавлії лікарської з розміром частинок 1-3 мм поміщають в конічну колбу місткістю 500 мл, доливають 250 мл киплячої води та кип'ятять із зворотнім холодильником на електроплитці протягом 30 хвилин, періодично помішуючи. Потім суміш охолоджують до температури 20°C і проціджують 100 мл у конічну колбу місткістю 200-250 мл через вату. Відбирають піпеткою 25 мл одержаної витяжки в іншу колбу місткістю 750 мл, доливають 500 мл води очищеної та 25 мл розчину індігосульфокислоти і титрують при постійному перемішуванні розчином перманганату калію 0,02 моль/л до золотисто-жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл розчину перманганату калію 0,02 моль/л відповідає 0,004157 г дубильних речовин в перерахунку на танін.

Вміст дубильних речовин (X) у відсотках в перерахунку на абсолютно суху сировину вираховують за формулою:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0,004157 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)}, \text{ де}$$

V – об'єм розчину перманганату калію 0,02 моль/л витраченого на титрування витяжки, в мілілітрах;

V₁ - об'єм розчину перманганату калію 0,02 моль/л витраченого на титрування у контрольному досліді, в мілілітрах;

0,004157 – кількість дубильних речовин, що відповідає 1 мл розчину перманганату калію 0,02 моль/л (у перерахунку на танін), в грамах;

m – маса сировини в грамах;

W – втрата маси при висушуванні сировини у відсотках;

250 – загальний об'єм витяжки в мілілітрах;

25 – об'єм витяжки, взятої для титрування, в мілілітрах.

Кількісне визначення дубильних речовин у ліофілізованому екстракті листя шавлії лікарської і однойменному 1% спреї проводили за цією ж методикою, частково видозміненою з врахуванням більшого вмісту діючих речовин (дубильних речовин), тому брали точну наважку ліофілізованого екстракту 0,1 г поміщали в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили водою очищеною до мітки. Потім відбирали 2,5 мл одержаного розчину в іншу колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води очищеної, 2,5 мл розчину індігосульфокислоти і титрували при постійному перемішуванні розчином перманганату калію 0,02 моль/л до золотисто-жовтого забарвлення. Вміст діючих речовин у спреї визначали так само використовуючи точну наважку спрею 10 г поміщали в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили водою очищеною до мітки. Відбирали 2,5 мл одержаного розчину в іншу колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води очищеної, 2,5 мл розчину індігосульфокислоти і титрували при постійному перемішуванні розчином перманганату калію 0,02 моль/л до золотисто-жовтого забарвлення.

Паралельно проводили контрольний дослід.

1 мл розчину перманганату калію 0,02 моль/л відповідає 0,004157 г дубильних речовин в перерахунку на танін.

Результати кількісного визначення дубильних речовин у сухих подрібнених листках, ліофілізованому екстракті і 1% спреї шавлії лікарської, а також статистичні дані кількісного аналізу та метрологічні характеристики проведені на п'яти серіях наважок досліджуваної сировини, екстракту і спрею наведені в таблицях 3.3., 3.4., 3.5

Таблиця 3.3

**Розрахунок відносної похибки кількісного аналізу дубильних речовин у
листках шавлії лікарської (n = 5, P = 0,95)**

Назва сировини	№ досліду	Кількість дубиль- них речовин, %	Метрологічні характеристики
Сухе листя шавлії лікарської Наважка 2,0000 г	1	12,1	$\bar{x} = 12,66 \%$
	2	13,6	$S = 0,357$
	3	13,4	$S_x = 0,1597$
	4	11,8	$\Delta \bar{x} = 0,4435$
	5	12,4	$\varepsilon = 3,50\%$

Таблиця 3.4

**Розрахунок відносної похибки кількісного аналізу дубильних речовин у
ліофілізованому екстракті листя шавлії лікарської (n = 5, P = 0,95)**

Назва речовини	№ досліду	Кількість дубиль- них речовин, %	Метрологічні характеристики
Ліофілізований екстракт шавлії лікарської Наважка 0,1000 г	1	37,3	$\bar{x} = 37,54 \%$
	2	36,5	$S = 0,703$
	3	38,6	$S_x = 0,3144$
	4	35,7	$\Delta \bar{x} = 0,8729$
	5	39,6	$\varepsilon = 2,32\%$

Таблиця 3.5

Розрахунок відносної похибки кількісного аналізу дубильних речовин у 1% спреї ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської (n = 5, P = 0,95)

Лікарська форма	№ досліду	Кількість дубильних речовин, %	Метрологічні характеристики
Спрей з ліофілізованим екстрактом шавлії лікарської Наважка 10,0000 г	1	0,63	$\bar{x} = 0,564 \%$
	2	0,55	$S = 0,024$
	3	0,52	$S_x = 0,0107$
	4	0,61	$\Delta \bar{x} = 0,0298$
	5	0,51	$\varepsilon = 5,28\%$

За результатами кількісного аналізу розраховано відносні похибки перманганометричного методу визначення для сировини (листя), ліофілізованого екстракту і 1% спрею шавлії лікарської, які відповідно становлять $\pm \text{Equation.3 } 3,50\%$, $\pm \text{Equation.3 } 2,32\%$, $\pm \text{Equation.3 } 5,28\%$, що відповідає межах титриметричного методу аналізу.

ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення асортименту сучасних лікувально-профілактичних засобів для обробки слизової оболонки порожнини рота, ясен, тканин пародонту встановлено, що у їх складі часто використовуються ефективні та безпечні фітопрепарати і зокрема шавлії лікарської, яка виявляє антимікробну, протизапальну, кровозупинну, в'язучу, ранозагоюючу активність і може використовуватися для лікування запальних захворювань пародонту.
2. Опрацьовано оптимальні умови екстрагування і отримання ліофілізованого екстракту листя шавлії лікарської з використанням дешевого, доступного, ефективного екстрагенту води очищеної та сублімаційної сушки, завдяки чому збільшено вміст біологічно активних речовин у 1,5 рази у порівнянні з сухим екстрактом одержаним за допомогою 70% етанолу в якості екстрагенту та застосування високотемпературного висушування витяжки.
3. Спреї є оптимальною лікарською формою для лікування і профілактики тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота, оскільки вони мають такі переваги: легко розпилюються на поверхню слизової рота, ясен, горла, швидко всмоктуються, стерильні і гігієнічні при використанні тому що флакони щільно закупорені, екологічно чисті, позаяк на відміну від аерозолів не містять фторвуглеводнів, які шкідливо впливають на навколишнє середовище.
4. За результатами фізико-хімічних та технологічних досліджень розроблено раціональний склад спрею для лікування і профілактики запальних захворювань пародонту з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської. Обґрунтовано дозу лікарської речовини, кількості допоміжних інгредієнтів, коригентів смаку та запаху у відповідності з літературними даними.

5. Запропоновано досконалу технологію з відповідним описом усіх стадій технологічного процесу та опрацьовано технологічну схему виробництва в лабораторних умовах спрею з 1% ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської.

6. Внесено зміни до методик якісного і кількісного аналізу дубильних речовин у сировині (листя шавлії), ліофілізованому екстракті шавлії лікарської та спреї. Відносна похибка методики кількісного визначення відповідно становить $\pm 3,50\%$, $\pm 2,32\%$ і $\pm 5,28\%$, що вкладається в межі перманганатометричного методу аналізу.

7. Встановлено, що опрацьований 1% спрей з ліофілізованим екстрактом листя шавлії лікарської стабільний при зберіганні за кімнатної температури (20-25° C) протягом 12 місяців і відповідає вимогам ДФ України та нормативно-технічної документації

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Барна О.М. Розробка складу, технології та дослідження ліофілізованого порошку аронії та гранул на його основі : Автореф... дис. канд. фарм. наук. Київ. 2010. 23с.
2. Борисенко А.В., Данилевський М.Ф., Мохорт М.А. та ін.; за ред. А.В.Борисенко. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту: посібник ВНЗ IV р.а. Київ: «Медицина», 2018. 504 с.
3. Гомез К., Гільд М., Кардона Д. Вплив антисептичних зубних полоскань на бактерійну флору ротової порожнини. Стоматолог. 1999. №5. С.43 - 44.
4. Гродзінський А.М. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. Київ: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П.Бажана, видавничий центр «Олімп», 1992. С.419.
5. Грудяков А.І Методи профілактики захворювань пародонта і їх обґрунтування. Стоматологія. 1995. №3. С. 21 - 24.
6. Данилевський М.Ф., Мохорт Н.А., Мохорт В.В. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки рота і тканин пародонту. Київ: Здоров'я, 1991. 264 с.
7. Державна Фармакопея України: в 3-х томах. 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т.1. 1128 с.
8. Державна Фармакопея України: в 3-х томах. 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
9. Державна Фармакопея України: в 3-х томах. 2-е вид. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т.3. 732 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.drlz.kiev.ua.
11. Державний формуляр лікарських засобів. МОЗ України, Державний

- фармакологічний центр. За ред. В.Т. Чумака. К.: Моріон, 2010. Вип. 2. 1160 с.
12. Довідник лікарських засобів. МОЗ України, Державний фармакологічний центр; За ред. В.Т. Чумака. К.: Моріон, 2009. Випуск третій. 1074 с.
13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посібник для студ. вищ. фармац. навч. закл., автори укладачі: І.М.Перцев, Д.І.Дмитрієвський, В.Д.Рибачук та ін.; за редакцією І.М.Перцева. Х.: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
14. ДСанПіН 2.2.9.027-99. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості.
15. Екстракція рослинної сировини: Навчальний посібник. Ю.І. Сидоров, І.І. Губицька, Р.Т. Конечна, В.П. Новіков. Львів: Видавництво національного університету «Львівська політехніка», 2008. 336 с.
16. Компендіум. Лікарські препарати. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>.
17. Кутько С.П. Біологічні особливості шавлії лікарської (*Salvia officinalis* L.) у Передгірному Криму: Автореферат. дис... канд. біолог. наук. УААН. Нікіт. ботан. Сад. Нац. наук. центр. Ялта, 2005. 21 с.
18. Лю Флок Л. Основні принципи ліофілізації. Доповідь фірми «Usifroid». 1999. С.33.
19. Лікарські препарати України. М-во охорони здоров'я України. Нац. фармац. ун-т.; авт. кол.: А.Н. Біловол, В.А. Георгіянц, О.М. Гладченко та ін.; Під. ред. В.П. Черних. Харків: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2005. 512 с
20. Мельничук Г.М., Рожко М.М., Нейко Н.В. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування. Івано-Франківськ, 2004. 282 с.
21. Наказ МОЗ України № 235 від 26 червня 2002 р. «Про затвердження класифікатора лікарських форм».
22. Пат. 36393 Україна А61К36/00, А61Р1/00. Лікувальний засіб «Панкреофіл» для лікування та профілактики шлунково-кишкових захворювань. Ю.О.Філіппов, О.Ю.Філіппова. Бюл. № 20. 2008. С.5.30

23. Пат. 87678 Україна МПК А61К 36/28, А61К 36/53, А61К 36/533, А61К 36/537, А61К 36/66, А61К 36/882, А61Р 15/08. Фітотерапевтичний засіб для лікування захворювань передміхурової залози. О.Г. Чистяков. Заявл.18.09.2006; Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15. 2009.
24. Пат. 57426А Україна А61К 7/16, А61К 7/26. Еліксир «Шалфейний». П.М. Бойко, С.О. Возіанов, К.М. Косенко та ін. Заявл.07.10.2002; Опубл. 16.06.2003. Бюл. № 6. 2003.
25. Пат. 89925 МПК А61К 36/537, А61Р 31/00. Спосіб одержання засобу з антимікробною активністю з листя шавлії лікарської. О.М. Кошовий, Є.О. Передерій, Д.І. Дмитрієвський та ін. Заявл.21.04.2009; Опубл. 10.03.2010. Бюл. № 5. 2010.
26. Патент № 46727, Україна, МПК А61К 6/00, А61J 9/00, А61Р 37/00. Фітогель «Салган» для профілактики та лікування запальних захворювань пародонту. Р.М.Федін. Заявл.2.03.2009; Опубл. 11.01.2010. Бюл. № 1. 2010.
27. Патент № 48744, Україна, МПК А61К 39/00. Спосіб отримання ліофілізованого фітоекстракту листя шавлії лікарської. Р.М.Федін, І.Л.Бензель, Л.В.Бензель, Н.А.Гордзієвська, З.М.Гонта. Заявл.26.11.2009; Опубл. 25.03.2010. Бюл. № 6. 2010.
28. Патент № 48668, Україна, МПК А61К 9/08, А61К 36/534, А61К 36/537, А61Q 11/00. Лікувально-профілактичний засіб «Спрейдонт» у формі спрею. Р.М.Федін. Заявл.29.10.2009; Опубл. 25.03.2010. Бюл. № 6. 2010.
29. Патент № 49514, Україна, МПК А61К 6/00, А61J 9/00, А61Р 37/00. Лікувально-профілактичний гель для локальної терапії дистрофічно-запальних захворювань пародонта. Р.М.Федін, З.М.Гонта, О.М.Слаба. Заявл.18.01.2010; Опубл. 26.04.2010. Бюл. № 8. 2010.
30. Пісковацький Ю.Г. Розробка складу та технології препарату «Бронхофіт» із сировини рослинного походження : Автореф. дис... канд. фармац. наук. Нац. фармац. ун-т. Харків. 2008. 20 с.

31. Ріпецька О.Р., Кухта В.С., Саричева Г.Н. Значення цитологічного та мікробіологічного аналізу вмісту пародонтальних кишень для контролю ефективності лікування пародонтиту. Новини стоматології. ЛНМУ. 2005. № 1. С.29-32.
32. Сидоров Ю.І., Чуєшов В.І., Новіков В.П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості. Вінниця: Нова Книга, 2009. С.382-383.
33. Сучасні засоби екзогенної профілактики захворювань порожнини рота. Л.А.Хоменко, Н.В.Біденко, Є.І.Остапко та ін. Київ: «Книга полюс», 2001. 314 с.
34. Соколова Л.В., Барна О.М. Вплив методу заморожування перед сублімацією на фармакотехнологічні характеристики порошків аронії. Фармацевтичний часопис. 2009. № 4. С.44-46.
35. Ebersole J.L., Taubman M.A. (1994) The protective nature of host responses in periodontal diseases. Periodontol. 2000. № 5. P.112-141.
36. Reybrouck G. J. hosp.infect. 1986. № 8. P.5 – 23.
37. Walter J. Loeseche. Діагностика і лікування анаеробних інфекцій періодонта. Стоматолог. №4. 1999. С.41-44.
38. [Електронний ресурс]. Продукція/Фітогрупа/Сальвігол Режим доступу: <https://medwestsnab.com.ua/news/salvigol-vid-sta-hvorob/>
39. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://tabletki.ua/uk/>.
40. [Електронний ресурс]. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview>.