



## Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом

А. Л. Голованенко<sup>1</sup>✉, И. В. Алексеева<sup>1</sup>, Е. С. Березина<sup>1</sup>, Е. В. Флисюк<sup>2</sup>, У. В. Ногаева<sup>2</sup>,  
И. А. Титович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Голованенко Анна Леонидовна. E-mail: [annagolovanenko@yandex.ru](mailto:annagolovanenko@yandex.ru)

ORCID: А. Л. Голованенко – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; И. В. Алексеева – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Е. С. Березина – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; У. В. Ногаева – <https://orcid.org/0000-0002-8214-7553>; И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>.

Статья поступила: 28.06.2022

Статья принята в печать: 01.11.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

### Резюме

**Введение.** Актуальным направлением в фармации является разработка аппликационных лекарственных форм с высокой биологической доступностью и длительным эффектом для применения в стоматологии. Лекарственные препараты в виде гелей обладают рядом преимуществ перед другими традиционно применяемыми лекарственными формами для профилактики и лечения кариеса. Ацизол, содержащий цинк в ионизированном состоянии, входящий в состав таких препаратов, снижает риск развития кариеса за счет подавления агрессивных свойств мягких зубных отложений.

**Цель.** На основании поэтапного комплекса исследований разработать стоматологический гель с ацизолом.

**Материалы и методы.** Для исследования использовали гели с активной фармацевтической субстанцией – ацизол-бис – (1 – винилимидазол) цинк диацетат (ФС 000286-191211.2011, ООО «Макиз-Фарма», Россия, серия 101218, срок хранения 3 года); осново- и гелеобразующие компоненты – Na-KMЦ С75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, База химической продукции «Югреактив», Россия, серия 151118, срок хранения 3 года), метилцеллюлоза – 35 (ТУ 2231-107-57684455-2003, АО «УЗПХ», Россия, серия 221218, срок хранения 3 года), альгинат натрия (ТУ 15-02-544-83, База химической продукции «Югреактив», Россия, серия 151018, срок хранения 3 года), глицерол (ФС.2.2.0006.15 «Глицерин», АО «Купавнареактив», Россия, серия 082018, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная»). В ходе исследований использовались технологические, химические, физико-химические, физические и биофармацевтические методы.

**Результаты и обсуждение.** В результате комплекса проведенных экспериментальных исследований разработан состав, предложена рациональная технология, определены показатели качества, проведена стандартизация и установлен предварительный срок хранения нового стоматологического геля с ацизолом. В процессе стандартизации геля модифицированы и апробированы методики, которые могут быть использованы для контроля качества геля в процессе изготовления и хранения. Степень высвобождения ацизола из геля определена кондуктометрическим методом, информативным, быстрым и простым в исполнении. Исследована стабильность геля при хранении и выбран упаковочный материал, позволяющий сохранить показатели качества в пределах нормы.

**Заключение.** Проведенные исследования показали перспективность разработки геля с ацизолом. Предложенные методы анализа могут быть рекомендованы к использованию для оценки качества геля в процессе изготовления и хранения, а также для включения в нормативную документацию.

**Ключевые слова:** гель, ацизол, цинк, кариес, исследование, стандартизация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в исследовательской работе, обобщении научной литературы, обсуждении и написании текста статьи.

**Финансирование.** Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

**Для цитирования:** Голованенко А. Л., Алексеева И. В., Березина Е. С., Флисюк Е. В., Ногаева У. В., Титович И. А. Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):194–200. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-194-200>

## Research on the Creation of Dental Gel with Acyzol

Anna L. Golovanenko<sup>1</sup>✉, Irina V. Alekseeva<sup>1</sup>, Elena S. Berezina<sup>1</sup>, Elena V. Flisyuk<sup>2</sup>,  
Ulyana V. Nogaeva<sup>2</sup>, Irina A. Titovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyvaya str., Perm, 614990, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

✉ Corresponding author: Anna L. Golovanenko. E-mail: [annagolovanenko@yandex.ru](mailto:annagolovanenko@yandex.ru)

ORCID: Anna L. Golovanenko – <https://orcid.org/0000-0002-1781-353X>; Irina V. Alekseeva – <https://orcid.org/0000-0003-4357-5974>; Elena S. Berezina – <https://orcid.org/10000-0002-4122-2414>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; Ulyana V. Nogaeva – <https://orcid.org/0000-0002-8214-7553>; Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>.

Received: 28.06.2022

Revised: 01.11.2022

Published: 25.11.2022

© Голованенко А. Л., Алексеева И. В., Березина Е. С., Флисюк Е. В., Ногаева У. В., Титович И. А., 2022

© Golovanenko A. L., Alekseeva I. V., Berezina E. S., Flisyuk E. V., Nogaeva U. V., Titovich I. A., 2022

## Abstract

**Introduction.** An urgent trend in pharmacy is the development of application dosage forms with high bioavailability and long-term effect for use in dentistry. Medicinal preparations in the form of gels have a number of advantages over other traditionally used dosage forms for the prevention and treatment of caries. Acyzol, containing zinc in an ionized state, which is part of such preparations, reduces the risk of caries by suppressing the aggressive properties of soft dental deposits.

**Aim.** Aim of the study. On the basis of a step-by-step complex of studies, to develop a dental gel with acisol.

**Materials and methods.** For the study, we used gels with an active pharmaceutical substance – acisol-bis – (1 – vinylimidazole) zinc diacetate (FC 000286-191211.2011, LLC "Makiz-Pharma", Moscow, Russia, series 101218, shelf life 3 years); basic and gel-forming components – Na-KMC C75 (TU 2231-002-50277563-2000, Base of chemical products "Yugreaktiv", Russia, series 151118, shelf life 3 years), methylcellulose – 35 (TU 2231-107-57684455-2003, JSC "UZPH", Russia, series 221218, shelf life 3 years), sodium alginate (TU 15-02-544-83, Base of chemical products "Yugreaktiv", Russia, series 151018, shelf life 3 years) glycerol (FS.2.2.0006.15 "Glycerin", JSC "KupavnaReaktiv", Russia, series 082018, shelf life 3 years), purified water (FS.2.2.0020.18 "Purified water"). During the research, technological, chemical, physicochemical, physical and biopharmaceutical methods were used.

**Results and discussion.** As a result of a complex of experimental studies, a composition was developed, a rational technology was proposed, quality indicators were determined, standardization was carried out and a preliminary shelf life of a new dental gel with acisol was established. In the process of gel standardization, methods have been modified and tested, which can be used to establish the good quality of the gel during its manufacture and storage. The degree of release of acyzol from the gel was determined by the conductometric method, informative, fast and easy to perform. The stability of the gel during storage was investigated and a packaging material was selected that allows keeping the quality indicators within the normal range.

**Conclusion.** The studies carried out have shown the prospects for the development of a gel with acisol. The proposed methods of analysis can be recommended for use to assess the good quality of the gel in the process of manufacturing and storage, as well as for inclusion in regulatory documents.

**Keywords:** gel, acisol, zinc, caries, research, standardization

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** All authors equally participated in research work, generalization of scientific literature, discussion and writing of the text of the article.

**Funding.** The results of the work were obtained using the equipment of the CCP "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation" under the agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

**For citation:** Golovanenko A. L., Alekseeva I. V., Berezina E. S., Flisyuk E. V., Nogaeva U. V., Titovich I. A. Research on the creation of dental gel with acyzol. *Drug development & registration*. 2022;11(4):194–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-194-200>

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальным направлением в фармации является разработка аппликационных лекарственных форм (ЛФ) с высокой биологической доступностью и длительным эффектом для применения в стоматологии. Лекарственные препараты (ЛП) в виде гелей обладают рядом преимуществ перед другими традиционно применяемыми ЛФ для профилактики и лечения кариеса. Ацизол, содержащий цинк в ионизированном состоянии, входящий в состав таких препаратов, снижает риск развития кариеса за счет подавления агрессивных свойств мягких зубных отложений.

В настоящее время ассортимент цинксодержащих ЛП для профилактики и лечения кариеса, содержащих цинк с высокой биологической доступностью достаточно ограничен [1]. Поэтому, поиск и апробация новых ЛП для применения в практической стома-

тологии с высокой степенью проникновения цинка в твердые ткани зуба не теряет свою актуальность и востребованность.

## Цель

На основании поэтапного комплекса исследований разработать стоматологический гель с ацизолом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

Объектами исследования являлись три серийных образца гелей.

Активная фармацевтическая субстанция (АФС) – ацизол-бис – (1 – винилимидазол) цинк диацетат (ФС 000286-191211.2011, ООО «Макиз-Фарма», Россия, серия 101218, срок хранения 3 года).

Осново- и гелеобразующие компоненты: Na-KMЦ C75 (ТУ 2231-002-50277563-2000, База химической продукции «Югреактив», Россия, серия 151118, срок хранения 3 года), метилцеллюлоза – 35 (ТУ 2231-107-57684455-2003, АО «УЗПХ», Россия, серия 221218, срок хранения 3 года), альгинат натрия (ТУ 15-02-544-83, База химической продукции «Югреактив», Россия, серия 151018, срок хранения 3 года).

Вспомогательные вещества: глицерол (ФС.2.2.0006.15 «Глицерин», АО «Купавнареактив», Россия, серия 082018, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная»), консерванты: нипагин (ООО «Альфа-Бета.Ком», серия 092018, срок хранения 3 года) инипазол (ООО «Эко-хим-Инновации», Россия, серия 071518, срок хранения 3 года).

Оборудование: аналитические весы HR-150AG (AND, Корея); кондуктометр АНИОН-4100 (ООО НПП «Инфраспек-Аналит», Россия), преобразователь ионометрический И-500 (№ 2549, АО «Аквилон», Россия), термометр лабораторный стеклянный ТЛС-5 (0–100 °С, № 00364), верхнеприводная лабораторная мешалка RW 11 basic "Lab eqq" (IKA, Германия).

## Методы

**Органолептический контроль** заключался в проверке внешнего вида, однородности, отсутствия расслоения и комкования.

**Определение степени высвобождения.** Для исследования применяли кондуктометрию, основанную на изучении электрической проводимости водного раствора. Модельной средой служила вода очищенная, имеющая небольшое значение электропроводимости. 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 ЛС [4].

**Методика:** около 1,0 г геля (точная навеска) помещают на дно цилиндра, диаметром 40 мм, объемом 150 см<sup>3</sup>, добавляют 100 мл воды очищенной, опускают электрод, подключенный к кондуктометру, уровень жидкости при этом должен превышать верхние края электрода, в ходе эксперимента систему термостатируют в интервале температур от (25 ± 2) °С до (37 ± 2) °С, что обеспечивают использованием контактного термометра. Через каждые 3 минуты измеряют удельную электрическую проводимость. По результатам измерений строят кривые динамики высвобождения ЛС из образцов геля.

Для определения **подлинности ацизола** в геле использовалась не фармакопейная реакция на катион цинка, входящего в структуру ацизола [2].

**Методика:** 0,5 г геля растворяют в 6 мл воды очищенной, на предметное стекло помещают 1 каплю полученного раствора, высушивают, сверху наносят 1 каплю раствора щавелевой кислоты 5 %. Постепенно по краю капли образуются прозрачные кристаллы прямоугольной формы.

**Количественное определение ацизола** в геле проводили в соответствии с ОФС.1.2.3.0015.15 «Комплексонометрическое титрование» [3]. Методика модифицирована с учетом специфики ЛФ – низкое содержание ионов цинка. Титрование проводилось натрия эдетата раствором 0,005 М, который готовился непосредственно перед титрованием, путем разведения 0,05 М раствора в 10 раз.

**Методика:** 1,0 г геля (точная навеска) растворяют в 10 мл воды очищенной, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,01 г эриохрома черного Т (индикаторная смесь) и титруют натрия эдетата раствором 0,005 М до устойчивого синего окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия эдетата раствора 0,005 М соответствует 0,001857 г C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Zn.

Содержание ацизола в геле рассчитывали по формуле:

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

где  $X$  – содержание ацизола в ЛФ, г;  $T$  – титр ацизола по натрия эдетату раствору 0,005 М, г/мл;  $P$  – масса ЛФ (100,0 г);  $V$  – объем натрия эдетата раствора 0,005 М, пошедшего на определение, мл;  $V_{\text{к.о.}}$  – объем натрия эдетата раствора 0,005 М, пошедшего на контрольный опыт, мл;  $K$  – коэффициент поправки к молярности титранта;  $a$  – масса навески ЛФ, г.

**Определение pH** водного раствора геля проводили потенциометрическим методом согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» [3].

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

**Определение высыхаемости** геля проводили по методике (Г. П. Грядунова, 1968 г.): 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 ± 5 % в течение месяца, в месте, исключающем загрязнение. Взвешивание проводят ежедневно в течение первых 5-ти дней, далее взвешивают на 10-й, 15-й, 20-й, 2-й, 30-й дни от начала опыта. Проводят расчет убыли массы кюветы с гелем, которую выражают в процентах к первоначальному весу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо ЛС, важнейшим компонентом стоматологических гелей является гелеобразующая основа. Она активный носитель ЛС и должна соответствовать общим требованиям, предъявляемым к наружным стоматологическим ЛФ [5]. Поскольку АФС – ацизол является водорастворимым, для выбора основы использованы водорастворимые полимеры, которые обладают нейтральными вкусовыми качествами, и разрешены для применения в медицинской практике. В качестве гидрофильных полимеров для получения основы выбраны коммерчески доступные полимеры отечественного производства: МЦ-35, натрия альгинат, Na-KМЦ. Введение пластификаторов обеспечивает создание оптимальной пластичности и адгезивности, которые необходимы при применении гелей. Оптимальной комбинацией является пластификация водных растворов МЦ и Na – КМЦ с глицерином [6].

На первом этапе изучены основы по органолептическим показателям: однородность, отсутствие расслоения и комкования. Основы на МЦ-35 и Na-KМЦ оставались однородными, имели хорошую консистенцию и внешний вид. Основы с концентрацией глицерина 10 %, на МЦ-35 и Na-KМЦ с концентрацией от 4,0 до 4,5 % имели жидкую консистенцию. Основы на МЦ-35 и Na-KМЦ с концентрацией от 5 до 6 % обладали плотной структурой. Использование альгината натрия в виде основы не позволило количественно определить ацизол. Из изученных композиций выбрана основа на Na-KМЦ в концентрации 6 % пластифицированная глицерином 10 % отвечающая оптимальным органолептическим показателям.

Для проведения дальнейших исследований в отобранную основу введен ацизол. Благодаря исследованиям последних лет установлена эффективность при-

менения ацизола в стоматологии для профилактики и лечения кариеса. При аппликационном способе применения ацизол проявляет новые свойства, не описанные для этого препарата прежде, что обеспечивает расширение способов его применения, в том числе для лечения нарушений баланса макро- и микроэлементов различной этиологии [7].

Для снижения микробной контаминации нами выбраны консерванты нипагин и нипазол. Согласно литературным данным, наибольшей противомикробной активностью обладает смесь нипагина и нипазола в соотношении 3:1. Именно при таком соотношении достигается более сильное консервирующее действие, кроме этого, при совместном применении двух или нескольких парабенов происходит комплементарное перекрывание их антимикробных спектров [8].

Завершающим этапом выбора оптимальной основы являлось определение степени высвобождения ДВ из геля кондуктометрическим методом [4].

Ранее проведенными экспериментальными исследованиями установлена зависимость значения удельной электропроводимости от концентрации ДВ. Готовилась серия стандартных растворов геля с различной концентрацией ацизола и определялась величина удельной электропроводимости. По полученным данным строился график в координатах: концентрация – удельная электропроводимость на котором наблюдается линейная зависимость (рисунок 1).

На следующем этапе с целью изучения степени высвобождения ацизола использовали кондуктометрический метод анализа как более быстрый и простой в исполнении. По экспериментальным данным построена кинетическая кривая высвобождения ацизола из геля. В условиях проводимого эксперимента сопротивление мембраны диффузионному

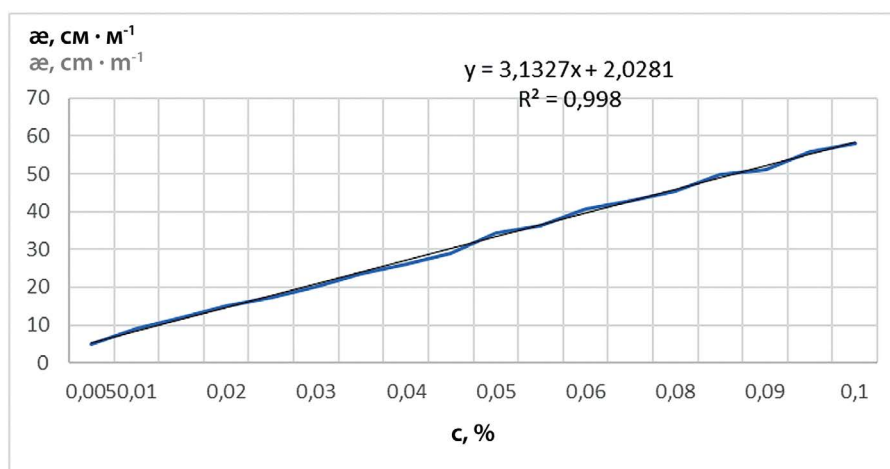


Рисунок 1. Зависимость удельной электропроводимости от концентрации ДВ

Figure 1. Dependence of electrical conductivity on drug concentration

потоку ЛС было равно нулю, ее функцию выполняла вода. что обеспечивало полное высвобождение ЛС (рисунок 2).

Из графика видно, что с увеличением времени значение удельной электропроводимости возрастает, т. е. количество высвобождаемых ионов в воде увеличивается. Таким образом, происходит постепенное высвобождение ацизола из геля. Выбранная основа не препятствует его выходу и в дальнейшем, при аппликационном применении способна обеспечить длительное воздействие ЛС как на твердые ткани зуба, так и слизистую оболочку полости рта.

Таким образом, в результате поэтапного проведенных исследований, а также с учетом обоснования выбора АФС и вспомогательных веществ разработан следующий состав стоматологического геля (г): ацизола 0,1, Na-КМЦ 6,0, глицерина 10,0, нипагина 0,15, нипазола 0,05, воды очищенной до 100,0.

Изготовление геля проводили в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями с учетом последовательности введения компонентов и оптимальных условий гомогенизации.

На следующем этапе проведена стандартизация геля. В рамках стандартизации модифицированы и апробированы аналитические методики для определения ДВ. Для подтверждения подлинности ацизола использовали микрокристаллоскопическую реакцию на катион цинка с раствором щавелевой кислоты, обнаруживаемый минимум 5 мкг [2]. В результате реакции, постепенно по краю капли об-

разуются прозрачные кристаллы прямоугольной формы.

Количественное определение ацизола проводили комплексонометрическим методом. Методика апробирована на трех сериях геля. Полученные результаты статистически обработаны в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Для обработки были взяты 7 наиболее близких результатов. Результаты представлены в таблице 1 [3].

Как видно из представленных в таблице 1 данных, относительная ошибка среднего результата 1,43 %, доверительный интервал  $0,0976 \pm 0,0014$ , стандартное отклонение результата отдельного определения 0,00369 г. Полученные данные свидетельствуют о хорошей воспроизводимости методики и удовлетворительной точности. Модифицированные и апробированные методики в дальнейшем будут валидированы для составления НД на гель.

Определение pH водного раствора геля проводили потенциометрическим методом согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» [3]. Данный показатель должен быть близок к pH слюны, что позволяет свести к минимуму возможность раздражающего действия ЛФ.

Результаты оценки качества геля на трех сериях представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о соответствии геля нормируемым требованиям. Установленные показатели и нормы качества включены в методиче-

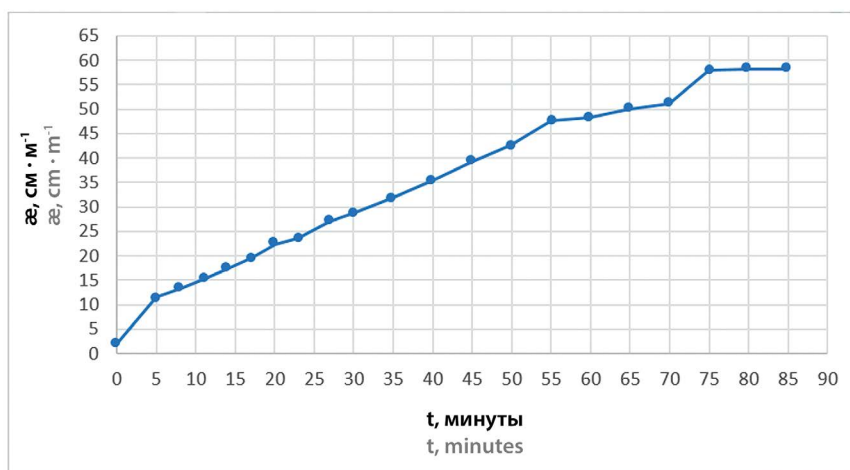


Рисунок 2. Кинетическая кривая высвобождения ацизола с кондуктометрическим контролем

Figure 2. Kinetic curve of acezol release with conductometric control

Таблица 1. Результаты комплексонометрического определения ацизола в геле

Table 1. The results of the complexometric determination of acyazol in gel

| <i>n</i> | <i>f</i> | <i>X</i> | <i>S</i> <sup>2</sup> | <i>S</i>              | <i>P</i> , % | <i>t</i> ( <i>P</i> , <i>f</i> ) | $\Delta X$            | $\Delta X$           | $\epsilon$ , % |
|----------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 7        | 6        | 0,0976   | $1,36 \times 10^{-5}$ | $3,69 \times 10^{-3}$ | 95           | 2,45                             | $3,42 \times 10^{-3}$ | $1,4 \times 10^{-3}$ | 1,43           |



Таблица 2. Результаты стандартизации геля

Table 2. Results of gel standardization

| № серии<br>№ series                             | Описание<br>Description                                                                                                                                           | pH          | Подлинность<br>(реакция с щавелевой кислотой)<br>Length (reaction with oxalic acid)                    | Количественное<br>определение, г<br>(комплексометрический<br>метод)<br>Quantitative definition, g<br>(complexometric method) |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нормируемые требования<br>Standard requirements |                                                                                                                                                                   |             |                                                                                                        |                                                                                                                              |
|                                                 | Белая опалесцирующая однородная гелеобразная масса, с характерным запахом ацизола<br>White opalescent homogeneous gel-like mass with a characteristic acisol odor | 6,5–7,5     | образование прозрачных кристаллов прямоугольной формы<br>formation of transparent crystals rectangular | 0,10 ± 0,01                                                                                                                  |
| 1                                               | соответствует<br>corresponds to                                                                                                                                   | 6,50 ± 0,05 | соответствует<br>corresponds to                                                                        | 0,09 ± 0,004                                                                                                                 |
| 2                                               | соответствует<br>corresponds to                                                                                                                                   | 6,60 ± 0,05 | соответствует<br>corresponds to                                                                        | 0,10 ± 0,005                                                                                                                 |
| 3                                               | соответствует<br>corresponds to                                                                                                                                   | 6,70 ± 0,05 | соответствует<br>corresponds to                                                                        | 0,10 ± 0,005                                                                                                                 |

ские указания по изготовлению и контролю качества геля в условиях аптечных организаций.

При создании эффективных ЛФ, отвечающих современным медико-фармацевтическим требованиям, необходимо исследовать их стабильность в процессе хранения. Для определения стабильности гели хранились при температуре от 10 до 11 °С и относительной влажности воздуха не более  $60 \pm 5\%$  в широкогорлых банках. Исследование проводили на 3 сериях геля. Предварительные результаты показали стабильность физико-химических показателей и количественного содержания ацизола в гелях в течение 4-х месяцев.

С целью определения устойчивости геля к потере влаги при хранении, а также с целью выбора оптимального тароупаковочного материала проводили исследование высушиваемости в трех параллелях. Результаты представлены на рисунке 3.

Как видно из рисунка 3 наибольшая потеря влаги происходит в первые пять дней – до 55 %, что связано с уменьшением водной фазы. 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.

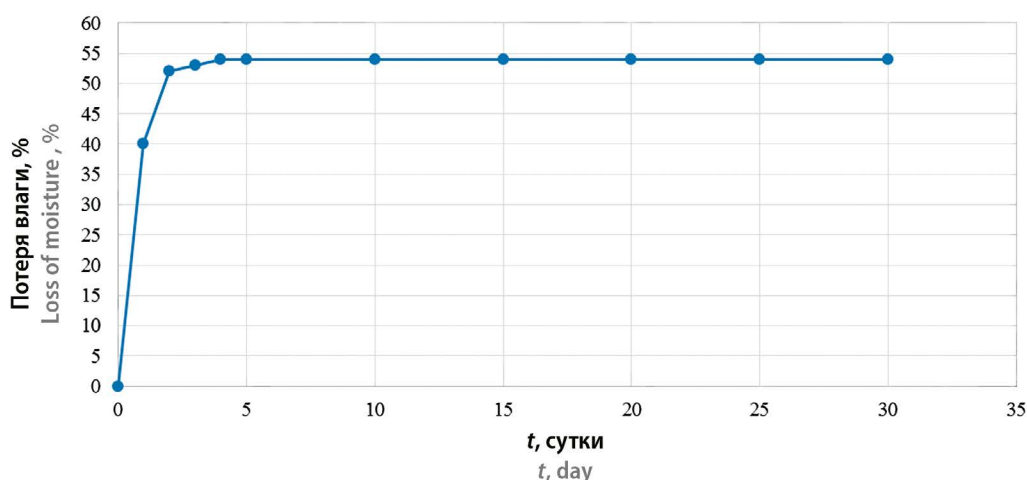


Рисунок 3. Результаты определения высушиваемости стоматологического геля с ацизолом

Figure 3. The results of determining the dryness of a dental gel with acisol

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные поэтапные комплексные исследования показали перспективность разработки стоматологического геля с ацизолом. Предложенные методы исследований могут быть рекомендованы к использованию для оценки качества геля в процессе изготовления и хранения, а также для включения в нормативную документацию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голованенко А. Л. Обзор реминерализующих лекарственных средств применяющихся для профилактики и лечения начального кариеса эмали. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;2:37–43.
2. Живописцев В. П., Селезнева Е. А. Аналитическая химия цинка. М: Наука; 1975. 200 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. 1. М.: ФЕМБ; 2018; 1815 с.
4. Рюмина Т. Е., Голованенко А. Л. Изучение влияния наиболее значимых биофармацевтических факторов на высвобождение ЛС из геля для реминерализации дентина. *Фундаментальные исследования*. 2013;6(1):116–119.
5. Соповская А. В., Сампиев А. М., Никифорова Е. Б. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1.
6. Сливкин А. И. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 560 с.

7. Бабаниязова З. Х., Бабаниязов Х. Х., Радионов И. А., Скальный А. В., Бобр И. С. Ацизол в решении проблем цинкдефицитных состояний. *Микроэлементы в медицине*. 2010;11(1):25–30
8. Беликов О. Е., Пучкова Т. В. Консерванты в косметике и средствах гигиены. М.: Школа косметических химиков; 2003. 250 с.

## REFERENCES

1. Golovanenko A. L. An overview of reminescent medications used for the prevention and treatment of initial enamel caries. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:37–43. (In Russ.)
2. Zhivopishev V. P., Selezneva E. A. Analytical chemistry of zinc. Moscow: Nauka; 1975. 200 p. (In Russ.)
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. V 1. Moscow: FEMB; 2018; 1815 p. (In Russ.)
4. Ryumina T. E., Golovanenko A. L. Study of the influence of the most significant biopharmaceutical factors on the release of drugs from the gel for dentin remineralization. *Fundamental research*. 2013;6(1):116–119. (In Russ.)
5. Sopovskaya A. V., Sampiev A. M., Nikiforova E. B. Topical issues of nomenclature, composition and technology of dental gels. *Current problems of science and education*. 2015;1. (In Russ.)
6. Clivkin A. I. Pharmaceutical technology. High-molecular compounds in pharmacy and medicine. Moscow: GEOTAP-Media; 2017. 560 p. (In Russ.)
7. Babanijazova Z. H., Babanijazov H. H., Radionov I. A., Skal'nyj A. V., Bobr I. S. *Traceelements in medicine*. 2010;11(1):25–30. (In Russ.)
8. Belikov O. E., Puchkova T. V. Preservatives in cosmetics and hygiene products. Moscow: SHkola kosmeticheskikh himikov; 2003. 250 p. (In Russ.)