

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕЛЯ ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

ДОВНАР А.Г.¹, РЖЕУССКИЙ С.Э.²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 91-97.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE GEL WITH CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE INTENDED FOR THE TREATMENT OF ORAL CANDIDIASIS

DOUNAR H.G.¹, RZHEUSKI S.E.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):91-97.

Резюме.

Одним из часто встречающихся инфекционных заболеваний в стоматологической практике является кандидоз слизистой оболочки полости рта. Наряду с использованием противогрибковых антибиотиков, для местного лечения грибковых и бактериально-грибковых поражений слизистой оболочки рта применяются антисептики. Мягкие лекарственные формы, содержащие антисептик широкого спектра действия хлоргексидина биглюконат, являются актуальными лекарственными средствами для обработки полости рта.

Целью данного исследования было получение геля на основе хлоргексидина биглюконата для местных лечебно-профилактических мероприятий при кандидозе полости рта и оценка его антимикробной активности.

Материал и методы. Для получения лекарственного средства использовали фармацевтическую субстанцию хлоргексидина биглюконат в виде 20% раствора, а также различные компоненты основ опытных серий. Противогрибковую активность оценивали методом диффузии в агар на типовой и клинических культурах *C.albicans*. В качестве лекарственных средств сравнения использовали мягкие лекарственные средства: 1% мазь клотримазола; мазь нистатина 100 000 ЕД/1 г; гель, содержащий метронидазол 10 мг/г и хлоргексидина биглюконат 0,5 мг/г; гель, содержащий холина салицилат 87,1 мг/г и цеталкония хлорид 0,1 мг/г; гель мирамистина 5 мг/г; мазь, содержащая повидон-йод, 100 мг/г.

Результаты. Были приготовлены 5 опытных серий гелей с хлоргексидином, которые оценивали по однородности и антимикробной активности. Отсутствие расслоения, изменения цвета и наилучшую антимикробную активность отмечали у серии геля на основе воды очищенной и гидроксипропилметилцеллюлозы. При исследовании гелей с различными концентрациями хлоргексидина установлено, что гель хлоргексидина 0,5% статистически более активен, чем гель хлоргексидина 0,1%, гель хлоргексидина 1% более активен, чем 0,5% гель ($p < 0,05$). 1% гель хлоргексидина на 94,6% обуславливает более высокую противогрибковую активность (подтверждается полученным коэффициентом детерминации), в сравнении с другими гелями хлоргексидина более низкой концентрации. Противогрибковая активность гелей хлоргексидина с концентрациями 1,0% и 1,5% статистически достоверно не отличается ($p > 0,05$). Заключение. Приготовленная опытная серия 1% геля с хлоргексидином по противогрибковой активности превосходит гель с мирамистином, метронидазолом и хлоргексидином, мазь нистатина и статистически значимо не отличается от активности геля, содержащего холина салицилат и цеталкония хлорид, и мази повидон-йода.

Ключевые слова: кандидоз ротовой полости, хлоргексидин, гель, антимикробная активность.

Abstract.

One of the most common infectious diseases in dental practice is oral candidiasis. Along with the use of antifungal

antibiotics, antiseptics for the local treatment of fungal and mixed bacterial-fungal lesions of the oral mucosa are applied. Semisolid dosage forms containing the broad spectrum antiseptic chlorhexidine digluconate are promising topical medications for the oral mucosa treatment.

Objectives. To develop the gel based on chlorhexidine digluconate for the local treatment and prophylactics in oral candidiasis and to evaluate its antimicrobial activity.

Material and methods. For the development of the drug the pharmaceutical substance Chlorhexidine digluconate was used as a 20% solution, as well as various components of the bases of the experimental series. Antifungal activity was assessed by agar diffusion method on the standard and clinical isolates of *C. albicans*. For comparative assessment the following semisolid drugs were used: 1% ointment of clotrimazole; ointment of nystatin 100 000 units / 1g; gel containing metronidazole 10 mg / g and chlorhexidine digluconate 0,5 mg / g; gel containing choline salicylate 87,1 mg / g and cetalkonium chloride 0,1 mg / g; gel containing miramistin 5 mg / g; ointment containing povidone-iodine, 100 mg / g.

Results. Five pilot series of chlorhexidine gels were developed and evaluated according to homogeneity and antimicrobial activity. Absence of stratification, discoloration, and the best antimicrobial activity were noted in a series of gel based on purified water and hydroxypropylmethylcellulose. While assessing antimicrobial qualities of gels with different concentrations of chlorhexidine, it has been found that the 0,5% chlorhexidine gel is statistically more active than the 0,1% chlorhexidine gel, the 1% chlorhexidine gel is more active than the 0,5% gel ($p < 0,05$). The 1% gel of chlorhexidine by 94,6% causes a higher antifungal activity (confirmed by the obtained coefficient of determination), in comparison with other chlorhexidine gels of lower concentrations. The antifungal activity of chlorhexidine gels with concentrations of 1,0% and 1,5% was not significantly different ($p > 0,05$).

Conclusions. The developed experimental series of the 1% gel with chlorhexidine exceeds in antifungal activity the gels with miramistin, metronidazole and chlorhexidine, and nystatin ointment and is not significantly different in the activity from the gel containing choline salicylate and cetalkonium chloride, and povidone-iodine ointment.

Key words: oral candidiasis, chlorhexidine, gel, antimicrobial activity.

Одним из часто встречающихся инфекционных заболеваний в стоматологической практике является кандидоз слизистой оболочки полости рта (оральный кандидоз), вызываемый условно-патогенными грибами, преимущественно рода *Candida*. По литературным данным, оральный кандидоз составляет около 17% заболеваний слизистой оболочки рта у населения старших возрастных групп [1]. В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости оральным кандидозом вследствие широкого и нерационального использования антибиотиков, после иммуносупрессивной терапии, при наличии у пациента онкологических заболеваний, эндокринной, иммунологической и другой патологии [2].

Основополагающим моментом в этиотропном лечении грибковых поражений слизистой оболочки полости рта является применение противогрибковых лекарственных средств. По данным литературы, при микроскопическом исследовании в 96% случаев, кроме грибов рода *Candida*, обнаруживают также сопутствующую микрофлору, вследствие чего оральный кандидоз протекает в виде грибково-бактериальной инфекции [3]. В связи с этим в схему местного лечения кандидоза полости рта необходимо включать антисептики, которые входят в группу смешан-

ных веществ, не только с фунгицидным, но и с противомикробным действием.

Одним из антисептиков широкого спектра действия, входящих в состав стоматологических средств, является хлоргексидина биглюконат. Данное соединение хлоргексидина является хорошо растворимым в воде и спиртах, и, следовательно, используется в жидкостях для полоскания рта, в гелях, пастах и лаках [4].

Хлоргексидин проявляет бактериостатические, бактерицидные, фунгицидные, фунгистатические свойства и некоторую активность в отношении вирусов [4]. Одним из основных преимуществ хлоргексидина, помимо антимикробного действия, является его способность связываться с субстратом и медленно высвобождаться в течение определенного времени, что носит название «субстантивности» [4-6]. Предполагается, что до 30% всего использованного количества хлоргексидина может оставаться в полости рта в течение 24 часов после 1 минуты полоскания [5]. Кроме того, в отличие от некоторых антисептиков, например повидон-йода, хлоргексидин сохраняет свою активность в присутствии биологических жидкостей – крови, гноя, слюны [7]. Он характеризуется наиболее выраженным антибактериальным эффектом *in situ* и субстантивностью, по сравнению с други-

ми антисептиками, применяемыми для обработки полости рта [4].

В современной стоматологической практике традиционно применяется аппликационный метод лечения, заключающийся в нанесении лекарственных средств на поверхность слизистой оболочки рта [8]. Для этого применяются мягкие лекарственные формы, такие как гели, мази, пасты, кремы. Они обладают пролонгированным действием, имеют простую технологию и комфортны в применении, что делает целесообразным и удобным их использование у всех пациентов и, в особенности, у лиц со съёмными ортопедическими конструкциями, повышенным рвотным рефлексом, нарушением функций нервно-мышечного аппарата челюстно-лицевой области.

Таким образом, мягкие лекарственные формы, содержащие хлоргексидин, являются актуальными антисептиками в спектре лекарственных средств для обработки полости рта.

Целью данного исследования было получение геля на основе хлоргексидина биглюконата для местных лечебно-профилактических мероприятий при кандидозе полости рта и оценка его антимикробной активности.

Материал и методы

Для получения лекарственного средства использовали фармацевтическую субстанцию хлоргексидина биглюконат в виде 20% раствора, производства Дезиндустрия ООО, Российская Федерация (регистрационное удостоверение №7663/06/11/16).

Компонентами основы опытных серий лекарственного средства являлись: макроголы с различной молекулярной массой (ГФ РБ, Т2), пропиленгликоль (ГФ РБ, Т2), кремния диоксид коллоидный безводный (ГФ РБ, Т2), глицерин (ГФ

РБ, Т2), карбомер (Ph. Eur., 9th Edition), гидроксипропилметилцеллюлоза марки Methocel K15M (ГФ РБ, Т2) и гидроксид натрия (ГФ РБ, Т2) (табл. 1).

При приготовлении гелей с карбополом (серия №1 и №3) в стеклянный стакан помещали фармацевтическую субстанцию хлоргексидина биглюконат и растворители. Затем прибавляли порошок карбопола, который растворяли при перемешивании. После полного растворения при перемешивании прибавляли сшивающий агент (гидроксид натрия). При приготовлении серии №2 в керамическую ступку помещали отмеренное количество фармацевтической субстанции хлоргексидина биглюконата, воды очищенной и макрогола 1000. Затем, порциями, при постоянном перемешивании пестиком, прибавляли кремния диоксид коллоидный до получения однородной вязкой массы. Серию №4 готовили в ступке на водяной бане. Сперва в ней при температуре 60°C расплавляли отвешенное количество макрогола 1500, прибавляли макрогол 1000 и пропиленгликоль. После охлаждения до 40°C при постоянном перемешивании пестиком прибавляли воду и субстанцию хлоргексидина биглюконата. При приготовлении серии №5 в химический стакан помещали воду и фармацевтическую субстанцию, перемешивали и прибавляли гидроксипропилметилцеллюлозу. Опытную серию периодически перемешивали, до образования однородного геля. После приготовления опытные серии лекарственного средства помещали в пластиковые тубы, которые запаивали. Размер опытных серий составлял 300 г (6 туб по 50 грамм каждой серии).

Изучали внешний вид опытных серий лекарственного средства, контролировали отсутствие расслаивания.

Исследование антимикробной активности проводили методом диффузии в агар [9].

Таблица 1 – Состав основ для получения опытных гелей с хлоргексидином

Компоненты основы	Основа 1	Основа 2	Основа 3	Основа 4	Основа 5
Макрогол 400	+	+		+	
Макрогол 1500				+	
Гидроксид натрия	+		+		
Пропиленгликоль	+			+	
Карбомер	+		+		
Кремния диоксид коллоидный		+			
Вода очищенная	+	+	+	+	+
Глицерин			+		
Гидроксипропилметилцеллюлоза					+

В качестве тест-культур использовали штаммы американской коллекции типовых культур (The American Type Culture Collection - ATCC): *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, а также клинические isolates *Candida albicans* (n=20). В качестве лекарственных средств сравнения использовали мягкие лекарственные средства: 1% мазь клотримазола (Клотримазол, производства «Борщаговский ХФЗ»); мазь нистатина 100 000 ЕД/1г (Нистатин, производства «Белмедпрепараты»); гель, содержащий метронидазол 10 мг/г и хлоргексидина диглюконат 0,5 мг/г; (метрогезол-Дент, производства «Борисовский завод медицинских препаратов») гель, содержащий холина салицилат 87,1 мг/г и цеталкония хлорид 0,1 мг/г (Холисал, производства Фармкомпания Ельфа А.О.); гель мирамистина 5 мг/г (Септомерин, Белмедпрепараты); мазь, содержащая повидон-йод, 100 мг/г (Бетадин, EGIS Pharmaceuticals PLC).

Готовили стандартные суспензии из суточных культур каждого штамма на физиологическом растворе оптической плотностью 0,5 по стандарту мутности МакФарланда для *S. aureus* (содержание около $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл) и 2,0 – для *C. albicans* (содержание около $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Для приготовления инокулюма бактериальной петлей переносили незначительное количество материала с нескольких однотипных изолированных колоний в пробирку с физиологическим раствором, доводя оптическую плотность инокулюма до соответствующего значения, которое проверяли на денситометре «Vitek 2 DensiChek IDK» (BioMérieux, США). Инокулюм использовали в течение 15 минут.

На поверхность чашки Петри с питательной средой Сабуро (18 г агара, 1 л дистиллированной воды, 10 г пептона, 40 г глюкозы) наносили полученную взвесь микроорганизмов в объеме 1-2 мл, избыток удаляли пипеткой. После подсушивания в течение 15 минут приготовленных чашек с помощью прокаленного металлического штампа в

агаре готовили лунки диаметром 5 мм на расстоянии 2 см от края чашки и на равном расстоянии друг от друга. В лунки вносили исследуемое лекарственное средство в объеме 0,1 мл, в качестве контроля использовали дистиллированную воду. Чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 часов. Противомикробную активность определяли по диаметру зоны задержки роста (ДЗР) через 24 ч и 48 ч [9].

Для проведения статистического анализа использовались программы Microsoft Excel 2007, Statistica 6,0, SPSS 20,0. Достоверность различий определялась по критерию Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были приготовлены 5 серий геля с хлоргексидином, которые представляли собой прозрачную или белую вязкую массу без запаха (табл. 2).

При приготовлении геля с карбополом (серия 3) на стадии его растворения наблюдали образование хлопьевидного белого осадка. После настаивания в течение 2 часов и последующего прибавления сшивающего агента гель образуется, но он не является однородным.

Установлено, что серии №1, 2 при хранении при комнатной температуре в пластиковых запаянных тубах в течение 60 суток расслаивались.

Показано, что серии №4, 5 имеют однородную консистенцию, не изменяют свой внешний вид и не расслаиваются в течение 90 суток при хранении при комнатной температуре в пластиковых запаянных тубах.

Для серий №4 и №5 было проведено сравнительное исследование антимикробной активности по отношению к *Staphylococcus aureus* (рис. 1).

Установлено, что наилучшими антимикробными свойствами обладает гель хлоргексидина биглюконата на основе, состоящей из воды очищенной и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Таблица 2 – Показатели качества опытных серий гелей с хлоргексидином 1%

№	Описание	Расслоение при хранении в течение 60 дней в нормальных условиях
1	Гомогенная масса белого цвета	Расслоился
2	Гомогенная масса белого цвета	Расслоился
3	Неоднородная масса белого цвета	Нет
4	Гомогенная масса белого цвета	Нет
5	Гомогенная полупрозрачная масса	Нет

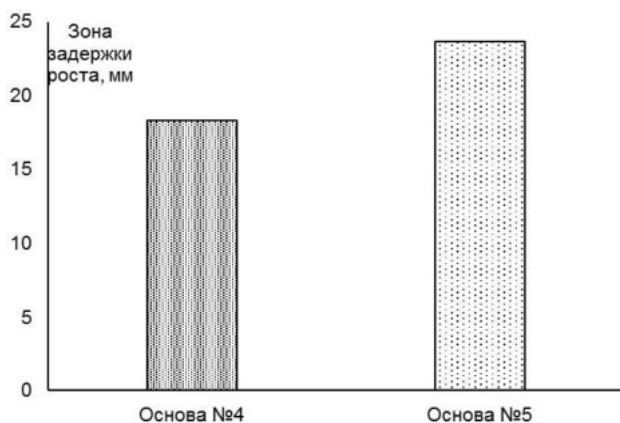


Рисунок 1 – Влияние основы на антимикробные свойства гелей с хлоргексидином.

Используя данную основу для производства геля выбрали рабочую концентрацию хлоргексидина. Для этого были приготовлены 4 серии с концентрациями 0,1%, 0,5%, 1,0%, 1,5%. Результаты изучения антимикробной активности гелей представлены на рисунке 2.

При сравнении противогрибковой активности гелей выявлено усиление противогрибкового действия с увеличением концентрации. Так, гель хлоргексидина 0,5% статистически более активен, чем гель хлоргексидина 0,1% ($D_{33P}=14,6\pm0,38$ мм, $11,1\pm0,30$ мм, $p<0,05$), гель хлоргексидина 1% более активен, чем 0,5% гель ($16,3\pm0,37$ мм, $14,6\pm0,38$ мм, $p<0,05$). 1% гель хлоргексидина на 94,6% обуславливает более высокую противогрибковую активность (подтверждается полученным коэффициентом детерминации), в сравнении с другими препаратами хлоргексидина более низкой концентрации. Противогрибковая активность гелей хлоргексидина с концентрациями 1,0% и

1,5% статистически достоверно не отличается ($16,3\pm0,37$ мм, $16,5\pm0,27$ мм, $p>0,05$).

Таким образом, для дальнейшей работы была выбрана рабочая концентрация 1,0% и основа – вода очищенная и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Сравнительные результаты изучения противогрибковой активности геля хлоргексидина 1% и мягких лекарственных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке республики Беларусь, представлены в таблице 3.

При изучении противогрибковой активности диаметр зон задержек роста всех мягких лекарственных форм на первые сутки (24 ч) и на вторые сутки наблюдения (48 ч) не изменялся.

Установлено, что противогрибковая активность возрастает в ряду гель с метронидазолом и хлоргексидином < гель мирамистина < хлоргексидин 0,1% < мазь нистатина < хлоргексидин 0,5% < гель содержащий холина салицилат и цеталкония хлорид < хлоргексидин 1% < гель повидон-йода < мазь клотримазола. У геля с метронидазолом и хлоргексидином отмечено практически полное отсутствие противогрибковой активности ($5,8\pm0,10$ мм), гель мирамистина минимально задерживал рост *S.albicans* ($9,1\pm0,15$ мм), тогда как наиболее эффективным противогрибковым лекарственным средством является мазь клотримазола ($25,4\pm0,64$ мм).

Показано, что гель хлоргексидина 1% ($16,3\pm0,37$ мм) обладает статистически лучшей противогрибковой активностью, чем гель с мирамистином ($9,1\pm0,15$ мм), метронидазолом и хлоргексидином ($5,8\pm0,10$ мм), мазь нистатина ($12,3\pm0,16$ мм), ($p<0,05$). Его противогриб-

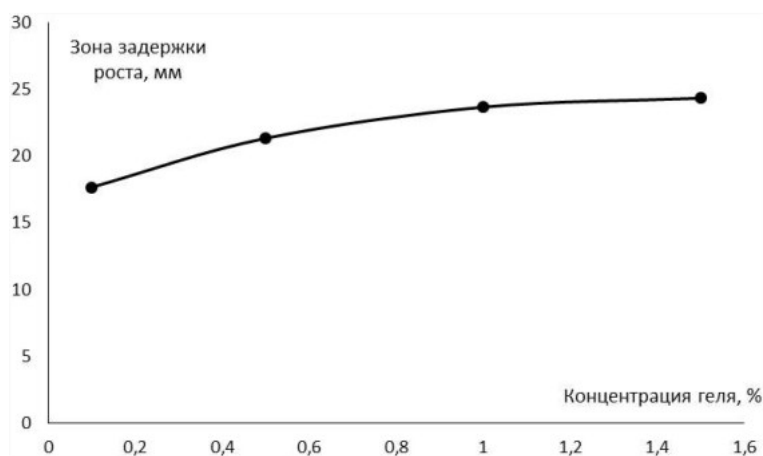


Рисунок 2 – Зависимость антимикробной активности геля с хлоргексидином от концентрации фармацевтической субстанции по отношению к *Staphylococcus aureus*.

Таблица 3 – Результаты исследования противогрибковой активности мягких лекарственных форм для лечения кандидоза

Мягкие лекарственные формы	Показатели диаметров зоны задержки роста, мм		
	Среднее по группе	Среднее квадратическое отклонение	Медиана и квартильные характеристики
Гель мирамистина (n=3)	9,10	0,15	9,0 [8,7/9,3]
Гель, содержащий холина салицилат и цеталкония хлорид (n=3)	16,09	0,31	16,3 [14,775/17,225]
Гель с метронидазолом и хлоргексидином (n=3)	5,76	0,10	5,7 [5,3/6,225]
Мазь повидон-йода (n=3)	16,31	0,29	16,5 [15,475/17,225]
Мазь клотримазола (n=3)	25,44	0,64	25 [24,3/26,3]
Мазь нистатина (n=3)	12,25	0,16	12,3 [12,0/12,7]
Гель с хлоргексидином 0,1% (n=5)	11,14	0,30	11,15 [10,075/11,925]
Гель с хлоргексидином 0,5% (n=5)	14,61	0,38	14,3 [13,3/15,3]
Гель с хлоргексидином 1% (n=5)	16,29	0,37	16 [15/17,15]

ковая активность хуже, чем мази клотримазола ($25,4 \pm 0,64$ мм, $p < 0,05$), и статистически не отличается от активности геля, содержащего холина салицилат и цеталкония хлорид ($16,09 \pm 0,31$ мм), и мази повидон-йода ($16,31 \pm 0,29$ мм), ($p > 0,05$).

Заключение

Получен гель с хлоргексидина биглюконатом на основе гидроксипропилметилцеллюлозы. Установлено, что наибольшей противогрибковой активностью обладает гель с концентрацией действующего вещества 1%.

Определено, что современные мягкие лекарственные формы противогрибковых лекарственных средств, представленные на стоматологическом рынке Республики Беларусь, обладают разной эффективностью в отношении грибов *C.albicans*. Произведенная опытная серия 1% геля с хлоргексидином по противогрибковой активности превосходит гель с мирамистином, метронидазолом и хлоргексидином, мазь нистатина и статистически значимо не отличается от активности геля, содержащего холина салицилат и цеталкония хлорид, и мази повидон-йода.

Работа выполнена в рамках проекта №М15М-041 от 04.05.2015 Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. Борисенко, Л. Г. Особенности в распространенности болезней слизистой оболочки рта среди населения старших возрастных групп / Л. Г. Борисенко // Мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 33–35.
2. Казеко, Л. А. Грибковая инфекция ротовой полости. Часть I / Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова, А. Г. Довнар // Мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 21–25.
3. Шумский, А. В. Коррекция свободнорадикального окисления при лечении кандидоза полости рта / А. В. Шумский, В. А. Железняк // Клин. стоматология. – 2009. – № 3. – С. 26–29.
4. Зверьков, А. В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / А. В. Зверьков, А. П. Зузова // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 279–285.
5. Ellepola, A. N. B. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review / A. N. B. Ellepola, L. P. Samaranayake // Oral. Dis. – 2001 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 11–17.
6. Antifungal and post-antifungal effects of chlorhexidine, fluconazole, chitosan and its combinations on *Candida albicans* / S. E. Calamari [et al.] // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2011 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. e23–e28.
7. Lim, K. S. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications / K. S. Lim, P. C. A. Kam // Anaesth. Intensive Care. – 2008 Jul. – Vol. 36, N 4. – P. 502–512.
8. Доклинические исследования новых лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике / М. К. Амиркулова [и др.] // Вестн. КазНМУ. – 2013. – № 5. – С. 186–188.
9. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2008. – 472 с.

Поступила 02.02.2017 г.
Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Borisenko LG. Features in prevalence of illnesses of a mucosa of a mouth among the population of the senior age groups. Med Zhurn. 2005;(1):33-5. (In Russ.)
2. Kazeko LA, Aleksandrova LL, Dovnar AG. Fungic infection of a mouth. Part I. Med Zhurn. 2014;(1):21-25. (In Russ.)
3. Shumskii AV, Zheleznyak VA. Correction of free radical oxidation at treatment of a candidiasis of an oral cavity. Klin Stomatologii. 2009;(3):26-9. (In Russ.)
4. Zver'kov AV, Zuzova AP. Chlorhexidine: past, present and future of one of the main antiseptics. Klin Mikrobiologii i Atimikrob Khimioterapii. 2013;15(4):279-85. (In Russ.)
5. Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. Oral Dis. 2001 Jan;7(1):11-7.
6. Calamari SE, Bojanich MA, Barembaum SR, Berdicevski N, Azcurra AI. Antifungal and post-antifungal effects of chlorhexidine, fluconazole, chitosan and its combinations on Candida albicans. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Jan;16(1):e23-8.
7. Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. Anaesth Intensive Care. 2008 Jul;36(4):502-12.
8. Amirkulova MK, Satbaeva EM, Pichkhadze GM, Seytalieva AM. Preclinical trials of the new dosage forms applied in stomatologic practice. Vestn KazNMU. 2013;(5):186-8. (In Russ.)
9. Sheryakov AA, red. State pharmacopeia of Republic of Belarus. In 3 t. T. 2. Quality control of excipients and medicinal vegetable raw materials. Molodechno, RB: Pobeda; 2008. 472 p. (In Russ.)

Submitted 02.02.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Довнар А.Г. – аспирант 1-й кафедры терапевтической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Ржеуский С.Э. – старший преподаватель, кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dovnar H.G. – postgraduate of the Chair of Restorative Dentistry No.1, Belarusian State Medical University;

Rzheuski S.E. – senior teacher of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: sirrr@inbox.ru – Ржеуский Сергей Эдуардович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: sirrr@inbox.ru – Siarhei E. Rzeuski.