Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**РИБАЧУК ВАСИЛЬ ДМИТРОВИЧ**

УДК: 615.454.1:615.218.3

Харків - 2007

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

**Єгоров Іван Артемович,**

Національний фармацевтичний університет,

професор кафедри заводської технології ліків

**Офіційні опоненти: з**аслужений діяч науки і техніки України,

доктор фармацевтичних наук, професор

**Тихонов Олександр Іванович,**

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри аптечної технології ліків

кандидат фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

**Козлова Неллі Георгіївна,**

ДП „Державний науковий центр лікарських засобів” МОЗ та НАН України, завідувачка сектором супозиторних лікарських форм

Захист дисертації відбудеться „ 07 ” грудня 2007 р. о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий „ 06 ” листопада 2007 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, професор Д.І.Дмитрієвський

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Актуальність проблеми алергічних захворювань для охорони здоров’я та суспільства визначається їх розповсюдженістю, складністю діагностування та лікування, впливом на якість життя, а також соціальними наслідками – втратою працездатності, смертністю та значними матеріальними збитками.

Кожний четвертий - п’ятий житель планети має ті чи інші прояви цих захворювань. Дуже гостра ситуація склалася і в дерматологічній практиці, де найбільш розповсюджені патології, такі як атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, кропив’янка, мікробна, та себорейна екзема складають від 30 до 50 % усіх шкірних патологій. Особливо тривожним є значний зріст алергічних захворювань у дітей. Розповсюдженість алергічних дерматозів серед дітей в різних країнах коливається від 10 до 20%, причому біля 50% маленьких пацієнтів віком до 6 міс, а 30% — до 5 років. У більшості з них шкірні прояви алергічних захворювань зберігаються і після статевої зрілості.

На сучасному етапі найбільш ефективною формою терапії алергічних захворювань шкіри є комплексне лікування. При цьому застосовують як препарати загальної так і місцевої дії.

Арсенал протиалергічних лікарських засобів, що застосовуються місцево, представлений в основному різними формами кортикостероїдів. Але ризик виникнення чисельних побічних ефектів, які притаманні цій групі лікарських засобів, ускладнюють лікування. Тому актуальним є розробка нових препаратів позбавлених побічних ефектів властивих кортикостероїдам та з адекватною останнім фармакологічною активністю.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету („Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв’язку „структура-дія”, створення нових лікарських препаратів”, № державної реєстрації 0198U007011) та проблемної комісії „Фармація” МОЗ України.

**Мета та задачі дослідження**. Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу, раціональної технології та сучасних методик контролю якості мазі для лікування алергічних захворювань шкіри.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* проаналізувати літературні джерела з питань місцевої терапії алергічних захворювань шкіри;
* провести комплексні фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні, біофармацевтичні та фармакологічні дослідження для створення оптимального складу мазі комбінованої дії;
* обґрунтувати та розробити технологію виготовлення мазі;
* провести дослідження фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей мазі;
* провести дослідження щодо вибору основних показників якості запропонованої мазі, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД);
* визначити умови та термін зберігання препарату;
* організувати проведення фармакологічних, біологічних досліджень специфічної активності та проаналізувати дані експерименту;
* розробити проект тимчасового технологічного регламенту на виробництво мазі та провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

**Об’єкт дослідження** *–* гідрофільні, гідрофобні, абсорбційні мазеві основи, субстанції кетотифену гідрофумарату, диметилсульфоксиду, цинку оксиду, кислоти борної, мазь комбінованої дії під умовною назвою „Кетоцин”.

**Предмет дослідження** *–* розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології лікарського засобу для місцевого лікування алергічних захворювань шкіри. Визначення оптимальної концентрації діючих і допоміжних речовин, їх сумісності. Вивчення фізико-хімічних, біофармацевтичних властивостей мазі. Вибір критеріїв оцінки якості препарату, а також методик їх визначення та обґрунтування терміну придатності препарату. Розробка аналітичної нормативної документації. Вивчення специфічної фармакологічної активності розробленої мазі. Розробка проекту технологічного тимчасового регламенту.

**Методи дослідження** *–* для вирішення поставлених завдань були використані загальноприйняті органолептичні, технологічні, біофармацевтичні, фізико-хімічні (визначення рН, осмотичної активності, реологічних характеристик, термогравіметричний аналіз), статистичні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження, які дозволяють проводити об’єктивну оцінку якісних характеристик мазі на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та раціональну технологію нового лікарського препарату у формі мазі, яка містить кетотифену гідрофумарат, диметилсульфоксид, цинку оксид, кислоту борну у якості діючих речовин. Носієм цього засобу обрана основа на базі сплаву поліетиленоксиду-400 та поліетиленоксиду-1500.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості розробленого лікарського препарату, запропоновані методики ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин.

Досліджена стабільність розробленої мазі, умови зберігання та термін її придатності.

В експерименті на лабораторних тваринах доведена специфічна активність мазі комбінованої дії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено і запропоновано для практичної медицини новий лікарський препарат – мазь „Кетоцин” для місцевого лікування алергічних захворювань шкіри.

Розроблено проект тимчасового технологічного регламенту на виробництво мазі, а також проект аналітичної нормативної документації, що містить опис методик контролю якості препарату. Технологія виготовлення мазі апробована в умовах промислового виробництва на ВАТ „ХФЗ „Червона зірка” (м. Харків, 2006р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 18.04.2006 р.), кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 01.05.2006 р.), кафедри технології ліків Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (акт впровадження від 20.06.2006 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 26.09.2006 р.).

**Особистий внесок здобувача**. Автором особисто здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з поставлених питань, науково і експериментально обґрунтовано склад та технологію мазі під умовною назвою „Кетоцин”, проведено дослідження фізико-хімічних, біофармацевтичних, технологічних властивостей; за участю автора проведені дослідження фармакологічних та мікробіологічних властивостей; опрацьовані методики якісного та кількісного аналізу препарату; результати випробувань статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані автором; розроблено проект тимчасового технологічного регламенту та проект аналітичної нормативної документації.

Персональний внесок у всіх опублікованих наукових працях зі співавторами (Єгоровим І.А., Трутаєвим І.В., Кошовою О.Ю., Нассереддин Билал Хасаном) вказується за текстом дисертації та в списку опублікованих праць.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на:

* VI Національному з’їзді фармацевтів України. (Харків, НФаУ, 2005р.);
* І-й Міжнародній науково-практичній конференції „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів (м. Тернопіль, ТДМУ, 2006 р.);
* ІІ-й Міжнародній науково практичній конференції „Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (м. Харків, НФаУ, 2006 р.);
* Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених „Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (м. Харків, НФаУ, 2007 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 робіт, у тому числі 3 наукові статті у фахових журналах та 4 тези доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на **132** сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), розділу, присвяченому методології, об’єктам і методам досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділ 3-5), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота містить **21** рисунок та **22** таблиці. Список використаної літератури складає **165** джерел, у тому числі **68** іноземних авторів.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **вступі** дисертаційної роботи викладена актуальність теми, сформульована мета та основні завдання досліджень, визначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

У **першому** **розділі** проаналізовані дані літератури з питань лікування алергічних захворювань шкіри та їх ускладнень. Наведена порівняльна характеристика основних груп препаратів які застосовуються для місцевого лікування алергічних дерматозів. Обґрунтована актуальність розробки нових безпечних та ефективних лікарських засобів.

У **другому розділі** описана загальна методологія проведення досліджень, характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію приготування мазі.

Враховуючи патогенетичні особливості перебігу алергічних захворювань шкіри, ми вважали за доцільне введення до складу мазі речовин, які проявляють антиалергічну, протизапальну та антимікробну властивості.

В якості основної діючої речовини, за результатами аналізу даних літератури, ми обрали кетотифену гідрофумарат, який належить до препаратів групи стабілізаторів мембран гладких клітин, а за хімічною будовою відноситься до бензоциклогептатіофенів. Антиалергічну активність проявляє за рахунок блокування вивільнення гістаміну та інших медіаторних речовин з гладких клітин.

Для фармакотерапевтичної корекції ускладнень алергічного запалення, а саме вторинної інфекції, протизапальні та антиалергічні лікарські засоби комбінують з антимікробними. Причому, поряд з антибіотиками, широко використовують антисептики, які володіють бактеріостатичною і бактерицидною активністю і до яких мікроорганізми не мають природної або придбаної стійкості. В якості останніх, нами до складу мазі вирішено включити кислоту борну та цинку оксид. Кислота борна належить до класу неорганічних кислот, володіє антистафілококовою та протигрибковою активністю і відрізняється економічною доступністю. Цинку оксид відноситься до похідних металів і, крім антисептичної, проявляє в’яжучу та підсушуючу властивості. Крім того, за рахунок здатності утворювати альбумінати та денатурувати білки, при нанесенні на уражену поверхню шкіри сприяє зменшенню виразності ексудативних процесів, усуванню місцевих проявів запалення та подразнення.

Активність лікарського засобу значною мірою залежить від швидкості вивільнення діючих речовин з основи, та швидкості її надходження у вогнище запалення. Для регулювання даного фактора широко використовують допоміжні речовини, які належать до групи активаторів всмоктування, серед яких найбільш широке розповсюдження набув диметилсульфоксид (ДМСО). Він добре проникає крізь шкірні бар’єри та підсилює проникнення крізь шкіру лікарських речовин, а також володіє місцевою анальгетичною, протизапальною та антисептичною дією.

В цьому розділі також обґрунтовано вибір методик, що використані для проведення досліджень. Описані методи органолептичних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних досліджень.

У **третьому розділі** наведені результати теоретичних та експериментальних досліджень з розробки складу та технології виготовлення мазі.

Однією з найголовніших вимог, що висуваються до мазевих основ, є спроможність легко вивільняти діючі речовини та забезпечувати їх належне всмоктування. При розробці нового лікарського препарату у формі мазі з зазначеними діючими речовинами першим етапом нашої роботи став вибір оптимального носія. Нами проведені біофармацевтичні дослідження вивільнення кетотифену гідрофумарату з модельних зразків мазей виготовлених на різних основах, склад яких наведений в табл 1. До складу модельних зразків мазі кетотифену гідрофумарат вводили у кількості 1%.

Дифузію лікарської речовини здійснювали в фосфатний буферний розчин з рН 6.0, кількісний вміст кетотифену гідрофумарату в діалізаті визначали

Таблиця 1

Склад мазевих основ, що використовувалися для приготування зразків мазі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Тип мазевої основи | Допоміжні речовини | Вміст допоміжних речовин в основі, % |
| 1 | Дифільна (вазелін-ланолінова) | Вазелін Ланолін безводний  | 80,020,0 |
| 2 | Емульсійна типу вода/масло (Кутумової) | Вазелін Вода очищенаЕмульгатор Т2  | 60,030,010,0 |
| 3 | Емульсійна типу масло/вода | Олія вазеліноваГліцеринЕмульгатор №1Вода очищена | 20,010,09,061,0 |

Продовження таблиці 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 4 | Гідрофільна (ХНІХФІ) | Олія вазеліноваТвін-80 Вищі жирні спирти Поліетиленоксид-400 НіпагінНіпазолВода очищена  | 25,05,025,012,00,0250,01533,0 |
| 5 | Гідрофільна (поліетиленоксидна) | Поліетиленоксид-400 Поліетиленоксид-1500 | 80,020,0 |
| 6 | Гідрофільна з проксанолом | ПроксанолПоліетиленоксид- 400Поліетиленоксид-1500Вода очищена | 19,859,3614,846,0 |
| 7 | Гель аеросилу в ПЕО | Аеросил марки А-380 Поліетиленоксид-400 | 7,093,0 |
| 8 | Гелева основа | Карбопол 934ПропіленглікольГліцеринНіпагінНіпазолАмонію гідроксид Вода очищена | 0,820,05,00,180,030,373,69 |

спектрофотометричним методом (ДФУ 1 вид., 2001 р., 2.2.25) при довжині хвилі 297±2 нм. Залежність концентрації кетотифену гідрофумарату в середовищі для діалізу від часу проведення досліду наведена на рис. 1.

Аналіз одержаних даних показав, що найбільш повне вивільнення діючої речовини спостерігається з мазі, яка виготовлена на ПЕО основі (зразок №5) яку і було обрано для подальших досліджень.

На швидкість вивільнення діючої речовини з препарату, а також на швидкість її надходження у вогнище запалення окрім основи впливають також активатори всмоктування, серед яких найбільш широке використання набув диметилсульфоксид (ДМСО). Для вибору оптимальної концентрації, ДМСО вивчався вплив різних його концентрацій (3%, 5%, та 7%) на ступінь вивільнення кетотифену гідрофумарату з основи. Кількість діючої речовини в діалізаті встановлювалась спектрофотометрично. Результати досліджень наведені на рис.2.

Як свідчать дані рис.2 введення до складу мазі диметилсульфоксиду впливає як на швидкість так і на повноту вивільнення кетотифену гідрофумарату з мазевої основи, збільшення кількості речовини що вивільнилась з основи спостерігається вже з першої години експерименту. Проте введення до складу мазі 3%

Рис.1. Кінетика вивільнення кетотифену гідрофумарату з різних мазевих основ №1-№8 (табл. 1).

Рис.2. Вивільнення кетотифену гідрофумарату з модельних зразках мазі із різним вмістом диметилсульфоксиду: А- 0%; В – 3%; С – 5%; D – 7%.

диметилсульфоксиду не дає значного підвищення ефекту в порівнянні з модельним зразком, який не містить у своєму складі ДМСО. При збільшенні концентрації диметилсульфоксиду до 5%, кількість діючої речовини що вивільнилася з основи на шосту годину експерименту становить 94%. Подальше збільшення концентрації ДМСО у складі мазі до 7% недоцільне, внаслідок незначного підвищення ефекту. Таким чином, для подальших досліджень обрана 5% концентрація диметилсульфоксиду в складі мазі.

З метою вибору оптимальної концентрації кетотифену гідрофумарату у складі мазі нами було проведено вивчення антиалергічної та протизапальної активності модельних зразків мазі, до складу яких увійшов ДМСО в кількості 5% та кетотифену гідрофумарат у кількості 0,5%, 1% та 1,5%. Антиалергічну активність вивчали на моделі алергічного контактного дерматиту викликаного калію біхроматом. Результати досліджень наведені в табл. 2 і 3.

#### **Таблиця 2**

Антиалергічна дія дослідних зразків мазі на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного калію біхроматом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вміст кетотифену гідрофумарату в мазі, % | Термін спостереження | Товщина шкірної згортки, мм | Інтенсивність розвиненої алергічної реакції шкіри у балах |
| 0,5 | Вихідні дані | 3,05±0,18 | - |
| 1-й день лікування | 3,65±0,21\* | 1.50±0,25 |
| 5-й день лікування | 3,90±0,14\* | 0,75±0,22 |
| 10-й день лікування | 3,60±0,19\*\* | 0,63±0,20 |
| 1,0 | Вихідні дані | 2,80±0,11 | - |
| 1-й день лікування | 3,33±0,14\* | 1,50±0,43 |
| 5-й день лікування | 3,80±0,20\* | 0,75±0,41 |
| 10-й день лікування | 3,13±0,04\*\* | 0,38±0,11\*/\*\* |
| 1,5 | Вихідні дані | 3,05±0,18 | - |
| 1-й день лікування | 3,40±0,11\* | 1,75±0,42 |
| 5-й день лікування | 3,48±0,30\* | 0,38±0,20 |
| 10-й день лікування | 3,55±0,21\*\* | 0,62±0,21 |
| Контрольна патологія | Вихідні дані | 2,80±0,11 | - |
| 1-й день лікування | 3,53±0,16\* | 1,75±0,22 |
| 5-й день лікування | 4,30±0,15\* | 1,50±0,43 |
| 10-й день лікування | 4,30±0,15\* | 1,50±0,29 |

 Примітки: \* - відхилення вірогідні по відношенню до вихідних даних, Р<0,05;

 \*\* - відхилення вірогідні по відношенню до контрольної патології, Р<0,05;

Як видно з наведених даних (табл.2), через 24 години після аплікації алергену розвився алергічний контактний дерматит, який проявився місцевою запальною реакцією (достовірне збільшення розміру шкірної згортки у порівнянні з вихідними даними у тварин всіх груп та підвищення загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові). У наступний термін дослідження, у тварин, яких лікували маззю з вмістом кетотифену гідрофумарату 1%, відзначали виражене зменшення набряку тканин, а також зниження інтенсивності еритеми на ураженій ділянці в 3 рази на 10-й день експерименту, що свідчить про виражений антиалергічний ефект препарату. Про зменшення запальної алергічної реакції під впливом мазі кетотифену гідрофумарату 1% свідчить також значне зменшення кількості лейкоцитів по відношенню до значень контрольної патології (табл. 3). У групах тварин, яких лікували маззю кетотифену 0,5% та 1,5%, також реєстрували зменшення набряку та кількості лейкоцитів у крові, але показники інтенсивності реакції шкіри суттєво не змінювались по відношенню до значень контрольної патології.

# Таблиця 3

# Кількість лейкоцитів у крові тварин з алергічним контактним дерматитом, викликаним калію біхроматом

|  |  |
| --- | --- |
| Вміст кетотифену гідрофумарату в мазі, % | Кількість лейкоцитів L∙109 |
| Вихідні дані | 1-й день лікування | 10-й день лікування |
| 0,5 | 11,31±1,22 | 17,55±2,67\* | 8,25±2,04\*\*/\*\*\* |
| 1,0 | 11,81±0,79 | 18,94±2,18\* | 8,75±1,23\*\*/\*\*\* |
| 1,5 | 10,94±0,85 | 19,00±1,76\* | 9,18±0,31\*\*/\*\*\* |
| Контрольна патологія | 10,93±0,72 | 18,62±1,54\* | 15,75±1,43\* |

Примітки: \* - відхилення вірогідне по відношенню до вихідних даних, Р<0.05;

 \*\* - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, Р<0.05;

 \*\*\* - відхилення вірогідне по відношенню до 1-го дня лікування, Р<0.05.

Протизапальну дію зразків мазі вивчали на моделі гістамінового набряку лапи у щурів. Висновок про розвиток набряку робили за збільшенням об′єму лапи, який вимірювали у динаміці протягом двох годин за допомогою механічного онкометра. Протизапальну активність (ПЗА) мазі виражали в % і визначали за здатністю зменшувати набряк лапи у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунок проводили за формулою:



де ΔVо – різниця між початковим об'ємом лапи та об'ємом після введення флогогенного агента у різні терміни спостереження
у досліді, ум.од.;

 ΔVк – різниця між початковим об'ємом лапи та об'ємом після введення флогогенного агенту у різні терміни спостереження у контрольній патологііі, ум.од.

Обробку результатів проводили методами математичної статистики з використанням коефіцієнту Стьюдента. Результати наведені в табл. 4.

Як показали проведені дослідження (табл. 4) у контрольних тварин набряк був найбільш вираженим у першу годину після ін'єкції гістаміну та поступово зменшувався до другої години експерименту. Найбільшу антиексудативну дію проявила мазь з вмістом кетотифену гідрофумарату 1% (пригнічення запалення у середньому на 70%). Середні значення протизапальної активності мазі з кетотифену гідрофумаратом 0,5% та 1,5% за дві години спостереження склали 59,6% та 52,3% відповідно.

Таким чином, найбільшу антиалергічну та протизапальну активність проявив модельний зразок мазі з вмістом кетотифену гідрофумарату 1%.

Таблиця 4

Протизапальна активність дослідних зразків мазі на моделі гістамінового набряку у щурів

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вміст кетотифену гідрофумарату в мазі, % | Термін спостереження | Асередня% |
| 30 хвилина | 1 година | 1,5 години | 2 години |
| ΔV | А, % | ΔV | А, % | ΔV | А, % | ΔV | А, % |
| 0,5 | 3,00± 0,68\* | 48,5 | 3,33±0,76\* | 56 | 2,83±0,91 | 56,5 | 1,17± 0,54 | 77,3 | 59,6 |
| 1,0 | 1,60± 0,40\* | 72,6 | 3,40±0,51\* | 54,7 | 3,00±0,89\* | 63 | 0,50± 0,34\* | 90,3 | 70 |
| 1,5 | 4,83± 0,61 | 17,2 | 2,50±0,63\* | 60 | 2,33±0,99\* | 64,2 | 1,67± 0,71 | 67,6 | 52,3 |
| Контроль | 6,00± 0,76 | - | 7,70±0,90 | - | 6,67±1,43 | - | 5,16± 1,45 | - | - |

 Примітки: \* - відхилення вірогідне по відношенню до контролю, Р<0,05;

ΔV – різниця між вихідним об′ємом лапи та об′ємом набряклої лапи у різні терміни спостереження, ум.од.

Вибір концентрацій кислоти борної та цинку оксиду проводили за їх антимікробною активністю. Готувались модельні зразки з різною концентрацією кислоти борної та цинку оксиду. Критерієм ефективності слугувала величина діаметру зон затримки росту мікроорганізмів. Одержані результати наведені в табл. 5 і 6.

Таблиця 5

Вивчення антимікробної активності мазей з різною концентрацією кислоти борної

|  |  |
| --- | --- |
| Вміст кислоти борної в зразках мазі, % | Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, (мм) |
| S. aureus | E. coli | B. subtillis | Ps. aeruginosa | Candida albicans |
| 1 | 11,5±0,3 | 12,5±0,4 | 14,2±0,4 | 14,3±0,3 | 20±0,5 |
| 3 | 15,4±0,2 | 16,3±0,2 | 18,5±0,4 | 17,5±0,1 | 25,3±0,3 |
| 5 | 16,2±0,3 | 18,2±0,2 | 20,4±0,3 | 18,3±0,1 | 27,0±0,1 |

 Примітка. n=5, Р=95%

Як видно з наведених даних (табл. 5) кислота борна проявляє антимікробну активність по відношенню до всіх штамів мікроорганізмів. Максимальна активність проявилась по відношенню до Candida albicans. Водночас зі збільшенням концентрації кислоти борної у складі зразків мазі відбувається підвищення антимікробної активності системи, причому суттєві зміни спостерігаються при збільшенні її концентрації від 1 до 3%. Збільшення вмісту даної речовини до 5% не призвело до суттєвого підвищення ефекту і є недоцільним. Тому вирішено обрати концентрацію кислоти борної 3%.

Оскільки відомо, що цинку оксид, при сумісній присутності з антимікробними засобами, в лікарських формах для зовнішнього використання здатен підвищувати антимікробну активність останніх, нами з метою вибору оптимальної концентрації цинку оксиду були виготовлені модельні зразки мазей з вмістом кислоти борної 3% та цинку оксиду 3%, 5%, 7%, та 9%. Випробування проводили методом дифузії в агар. Результати досліджень наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Вплив концентрації цинку оксиду на антимікробну активність мазі з кислотою борною

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Діючі речовини | Конц., % | Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, (мм) |
| S. aureus | E. coli | B. subtillis | Ps. aeruginosa | Candida albicans |
| Цинку оксид Кислота борна | 33 | 16,2±0,3 | 16,3±0,2 | 18,5±0,4 | 17,5±0,1 | 25,3±0,3 |
| Цинку оксид Кислота борна | 53 | 17,0±0,5 | 17,5±0,5 | 18,4±0,2 | 17,4±0,3 | 25,0±0,4 |
| Цинку оксид Кислота борна | 73 | 19,2±0,2 | 18,6±0,1 | 18,3±0,5 | 17,8±0,5 | 25,5±0,1 |
| Цинку оксид Кислота борна | 93 | 19,6±0,5 | 18,9±0,3 | 18,2±0,2 | 17,8±0,2 | 25,4±0,3 |

 Примітка. n=5, Р=95%

Як видно з даних таблиці 6 у модельних зразків мазей з цинку оксидом у різних концентраціях при збільшенні концентрації діючої речовини від 3 до 9 % спостерігається зростання значення величини зони затримки росту культури мікроорганізмів в агаровому гелі, причому найбільш активною слід вважати концентрацію цинку оксиду 7%, а подальше її збільшення є недоцільним внаслідок відсутності суттєвого підвищення активності досліджуваних зразків мазі.

При поєднанні в системі у визначених концентраціях диметилсульфоксиду, кислоти борної та цинку оксиду спостерігається потенціювання бактерицидної активності діючих компонентів (табл. 7) в порівнянні з вищенаведеними даними (табл. 5 і 6) для однокомпонентних зразків.

При додаванні до комбінації кислоти борної та цинку оксиду 5% диметилсульфоксиду спостерігається підвищення антимікробної активності по відношенню до всіх модельних штамів мікроорганізмів в середньому в 1,25-1,4 рази.

Важливими показниками, що визначають біофармацевтичні та споживчі властивості лікарських форм для місцевого застосування, є структурно-механічні та

Таблиця 7

Антимікробна активність мазі комбінованого складу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Діючі речовини | Конц., % | Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, (мм) |
| S. aureus | E. coli | B. subtillis | Ps. aeruginosa | Candida albicans |
| Цинку оксид Кислота борна ДМСО  | 735 | 25,2±0,3 | 24,2±0,2 | 22,4±0,3 | 22,0±0,1 | 36,0±0,1 |

 Примітка. n=5, Р=95%

реологічні властивості. Тому наступним етапом наших досліджень було обґрунтування співвідношення компонентів у складі мазевої основи. Для цього були виготовлені модельні зразки мазей до яких увійшли кетотифену гідрофумарат, диметилсульфоксид, кислота борна, цинку оксид у визначених концентраціях та основа яка являє собою сплав поліетиленоксидів з наступним співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-1500: зразки №1 – (5,5:1), №2 – (4:1), №3 – (3:1), №4 – (2,5:1), №5 – (1,5:1). Вивчення реологічних властивостей модельних зразків здійснювали з використанням ротаційного віскозиметру „Реотест-2” при температурі 20±1˚С. За одержаними даними будували криві залежності швидкості зсуву від напруги зсуву.

Рис.3. Залежність напруги (τr, Па) зсуву від швидкості зсуву (Dr, с-1) зразків мазі зі співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-1500 як: №1 – 5,5:1; №2 – 4:1; №3 – 3:1; №4 – 2,5:1; №5 – 1,5:1.

τr,Па

τr,Па

Як свідчать отримані дані (рис.3), дослідні зразки мазі є структурованими дисперсними системами, плинність яких починається після збільшення напруги зсуву, що призводить до розриву зв`язків між його елементами. З усіх модельних зразків з різним співвідношенням ПЕО лише зразок №3 є задовільним, тому що його крива напруги зсуву повністю вкладається в область реологічного оптимуму для мазей на гідрофільних основах, межі якого визначені кривими А і В.

Криві плинності інших дослідних зразків знаходяться за межами зони реологічного оптимуму. Таким чином, аналізуючи криві плинності дослідних зразків мазі, можна зробити висновок, що співвідношення ПЕО-400 і ПЕО-1500 як 3 до 1 є оптимальним для розробленого складу мазі.

На підставі проведених біофармацевтичних, фармакологічних, мікробіологічних та технологічних досліджень нами пропонується мазь під умовною назвою „Кетоцин” для лікування алергічних захворювань шкіри наступного складу, (г):

Кетотифену гідрофумарату 1,0

Димексиду (диметилсульфоксиду) 5,0

Цинку оксиду 7,0

Кислоти борної 3,0

Поліетиленоксиду-1500 21,0

Поліетиленоксиду- 400 63,0

При розробці технології виготовлення мазі нами в першу чергу проведено обґрунтування температурних параметрів технологічного процесу. Це передбачало застосування термогравіметричного аналізу лікарських речовин та мазевої основи. За даними досліджень, всі діючі компоненти окрім диметилсульфоксиду та компонентів мазевої основи виявилися термостабільними. Тому останні не доцільно нагрівати понад 50˚С. Проведені дослідження були враховані нами при розробці технології виготовлення мазі.

Ступінь терапевтичної активності мазі в значній мірі залежить від розміру часток дисперсної фази. Нами вивчався розмір часток діючих речовин після їх попереднього диспергування в диметилсульфоксиді та поліетиленоксиді-400. Результати досліджень довели, що кислоти борну до складу мазі доцільно вводити після її диспергування в диметилсульфоксиді, а цинку оксид у вигляді суспензії в поліетиленоксиді-400. Кетотифену гідрофумарат безпосередньо додавали до розплавленої основи при перемішуванні.

До технологічних операцій, що впливають на активність лікарських речовин і якість препарату належать також порядок та спосіб введення речовин в основу. Нами встановлено, що дані технологічні фактори не впливають на антимікробну активність діючих компонентів мазі.

Вивчення залежності значень структурної в’язкості мазевої композиції від температури дозволило визначити температурний режим фасування мазі в межах від 40˚С до 45˚С. При зниженні температури реологічні параметри мазевої композиції значно зростають, а при температурах вище визначеного оптимуму існує імовірність виникнення неоднорідності розподілу діючих речовин в основі. Отримані результати дали змогу розробити технологію мазі, яка у вигляді блок-схеми наведена на рис.4.

**Виготовлення мазі**

*Сировина, проміжні продукти і матеріали*

*Контроль у процесі виробництва*

Цинку оксид, поліетиленоксид-400

**Стадія 1.** Виготовлення концентрату цинку оксиду

*Реактор-гомогенізатор №1*

Режим роботи мішалки, час перемішування, диспергування

**Стадія 2.** Виготовлення концентрату кислоти борної

*Реактор-гомогенізатор №2*

Кислота борна, диметилсульфоксид

Режим роботи мішалки, час перемішування, диспергування

поліетиленоксид-1500, поліетиленоксид-400

Температурний режим, повнота змішування, режим роботи мішалки

**Стадія 3.** Приготування основи мазі

*Реактор-гомогенізатор №3*

Температурний режим, повнота змішування, режим та час роботи мішалки, однорідність

**Стадія 4.** Введення діючих речовин в основу

*Реактор-гомогенізатор №3*

Кетотифену гідрофумарат

**Стадія 5.** Гомогенізація

*Реактор-гомогенізатор №3*

Температурний режим, режим роботи мішалки глибина вакууму, час проведення гомогенізації

Пакування мазі

Точність дозування, продуктивність автомату правильність відбитку (номер серії, термін придатності), температура

**Стадія 6**

**Фасування мазі в туби** Тубонаповнюючий автомат

Не розфасована мазь із стадії 5

Комплектність, правильність друку (номер серії, термін придатності)

**Стадія 7.** Пакування туб в пачки

*Автомат для пакування туб в пачки*

Листки-вкладиші, пачки, туби з маззю

Кількість пачок у коробці, правильність друку

Пачки з тубами, коробки, групові етикетки

**Стадія 8.** Пакування пачок у коробки

*Стіл для пакування*

Готова продукція

Контроль готової продукції

Рис.4. Технологічна блок-схема виробництва мазі „Кетоцин”

У **четвертому розділі** наведені результати фізико-хімічних досліджень та розробки методик аналізу мазі „Кетоцин”.

Реологічні властивості м’яких лікарських форм значно впливають на їх технологічні (процеси диспергування, фасування при виробництві) і споживчі (процес екструзії з туб, зручність і легкість нанесення на шкіру) властивості. Крім того, від реологічних властивостей у значній мірі залежить процес вивільнення діючих речовин та терапевтична ефективність мазі.

Як видно з рис.5, отримані залежності нелінійні, а це свідчить, що мазь має не ньютонівський тип плину. При збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають і поступово переходять у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури. На реограмах низхідні та висхідні криві створюють „петлі гістерезису”, що підтверджує тиксотропність досліджуваних систем. Про достатню тиксотропність розробленої мазі свідчить також значна площа поверхні, яка знаходиться між висхідною та низхідною кривими реограм плину. Криві напруги зсуву мазі повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму для гідрофільних систем позначеного кривими А та В.

З об’єктивної оцінки споживчих властивостей розробленої мазі, а саме її намазування, нами проведені експерименти по визначенню напруги зсуву в діапазоні швидкостей зсуву 125-275 с-1 при температурі 34±1°С (рис.6). При даних умовах моделюється намазуваність гідрофільних мазей на шкірний покров.

Рис.5. Залежність напруги зсуву (τr, Па) від швидкості зсуву (Dr, с-1) мазі „Кетоцин” (1) та основи (2) при 20˚С (температура зберігання).

τr,Па

Рис.6. Обмежені реограми плину мазі при температурі 34°С: 1-через 2-3с; 2-через 15с.

Як видно з рис. 6 намазуваність мазі є задовільною, бо обмежені реограми плину повністю вкладаються в зону реологічного оптимуму, обмеженого площею багатокутника АБВГДЕКЛМ.

Важливим показником якості, який впливає на фармакологічну дію препарату та характеризує фізико-хімічні процеси, є значення рН. Тому нами було проведено вивчення рН 5% розчину мазі безпосередньо після приготування і в процесі зберігання при різних температурах. Результати досліджень свідчать, що водневий показник знаходиться в межах 6,25-6,80 і в процесі зберігання суттєво не змінюється.

Кількісне визначення кетотифену гідрофумарату в препараті проводили спектрофотометричним методом в УФ діапазоні. Диметилсульфоксид визначали за допомогою газової хроматографії. Кислоту борну та оксид цинку титриметрично.

Точність і відтворюваність запропонованих методик аналізу підтверджені результатами обробки експериментальних даних.

У **п’ятому розділі** наведені результати вивчення біологічних властивостей мазі „Кетоцин”. Дослідження проведені на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В.

Вивчення антиалергічної активності мазі проводили на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного калію біхроматом у мурчаків. Встановлена виражена протиалергічна активність.

Протизапальна активність мазі вивчалась на моделі гістамінового набряку лапи у щурів, активність визначали за здатністю зменшувати набряк лапи дослідних тварин. Порівняння результатів вивчення антиексудативної дії мазі „Кетоцин” і референс-препарату показало, що активність першої вірогідно не відрізняється від активності мазі „Синафлан, 0,025%”.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

* 1. Теоретично та експериментально, з застосуванням системного підходу, вперше запропоновано склад і розроблено технологію виготовлення комбінованої мазі під умовною назвою „Кетоцин” для використання в комплексній терапії гострої фази алергічного запалення шкіри. В якості активних речовин до складу мазі увійшли: кетотифену гідрофумарат, диметилсульфоксид, кислота борна та цинку оксид.
	2. За допомогою комплексу біофармацевтичних досліджень обґрунтовано тип основи-носія – сплав поліетиленоксидів, яка забезпечує найбільш повне вивільнення кетотифену гідрофумарату.
	3. На основі фармакологічних досліджень встановлено концентрацію кетотифену гідрофумарату на рівні 1%, та за допомогою біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень концентрації диметилсульфоксиду, цинку оксиду та кислоти борної на рівні 5%, 7% та 3% відповідно.
	4. За результатами комплексу фізико-хімічних досліджень обґрунтовано співвідношення компонентів основи поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид-1500 як 3 до 1 відповідно.
	5. З метою стандартизації розробленого лікарського препарату опрацьовані методики контролю якості, серед яких – абсорбційна спектрофотометрія та газова хроматографія. На основі проведених аналітичних робіт розроблено проект АНД на запропонований препарат.
	6. Доведена стабільність розробленої мазі протягом 24 місяців зберігання і відповідність її показників якості встановленим вимогам.
	7. Розроблена раціональна технологія виготовлення препарату та складено проект технологічного регламенту. Технологія виробництва апробована в умовах промислового виробництва на базі ВАТ „ХФЗ„Червона Зірка”.
	8. За допомогою комплексу фармакологічних досліджень доведена висока фармакологічна активність розробленого препарату.
	9. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду вищих навчальних закладів України.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Рибачук В.Д. Біофармацевтичне вивчення комбінованої мазі з кетотифеном для лікування алергічних дерматозів / В.Д. Рибачук, О.Ю. Кошова // Вісник фармації. – 2005. – №4.– С.43-47. (**Особистий внесок** – планування експерименту, участь в проведенні досліджень, обробка результатів та оформлення статті).
2. Рибачук В.Д.. Вивчення реологічних властивостей нової комбінованої мазі для лікування алергічних дерматитів / В.Д. Рибачук, І.В. Трутаєв, І.А. Єгоров // Вісник фармації. – 2005. - №3.– С.32-34. (**Особистий внесок** – планування і здійснення експерименту, обробка результатів досліджень, оформлення статті).
3. Рибачук В.Д. Реологічне вивчення комбінованої мазі з кетотифену фумаратом / В.Д. Рибачук, І.В. Трутаєв, І.А. Єгоров // Вісник фармації. – 2006. - №2.– С.24-27. (**Особистий внесок** – здійснення експерименту, обробка результатів, оформлення статті).
4. Рибачук В.Д. Актуальність розробки нових препаратів для лікування алергічних дерматозів / В.Д. Рибачук, Д.В. Рибачук, І.А. Єгоров // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Національного з’їзду фармацевтів України, м. Харків, 28-30 вересня 2005р. / ред. кол.: В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С.283.
5. Рибачук В.Д. Вивчення реологічних властивостей мазі для лікування алергічних захворювань шкіри / В.Д. Рибачук, І.А. Єгоров // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок: Тез. доп. ІІ Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 жовт. 2006р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С.119-120.
6. Рибачук В.Д. Розробка складу та технології комбінованої мазі для лікування алергічних захворювань шкіри / В.Д. Рибачук, І.А. Єгоров // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 6-7 квіт. 2006р. – Тернопіль.: „Укрмедкнига”, 2006. – С.68.
7. Рибачук В.Д. Розробка та вивчення комбінованої мазі з кетотифену гідрофумаратом / В.Д. Рибачук, Нассереддин Билал Хассан // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених, м.Харків, 17-18 трав. 2007р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С.123.

**Рибачук В.Д. Розробка складу та технології комбінованої мазі для лікування алергічних захворювань шкіри. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2007.

З використанням системного підходу вперше проведено комплексні дослідження з метою створення мазі для лікування алергічних захворювань шкіри, основною діючою речовиною якої є кетотифену гідрофумарат.

На підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних досліджень розроблено оптимальний склад та обґрунтовано раціональну технологію мазі під умовною назвою „Кетоцин”, яка містить кетотифену гідрофумарат, димексид (диметилсульфоксид), цинку оксид, кислоту борну у якості діючих речовин. Вивчено властивості мазі та її стабільність у процесі зберігання. В експерименті на лабораторних тваринах доведена специфічна активність мазі комбінованої дії. Розроблена технологія виробництва мазі апробована в промислових умовах ВАТ „ХФЗ „Червона зірка”.

*Ключові слова:* мазь, алергічні захворювання шкіри, кетотифену гідрофумарат, диметилсульфоксид, кислота борна, цинку оксид.

**Рыбачук В.Д. Разработка состава и технологи комбинированной мази для лечения аллергических заболеваний кожи. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2007.

С использованием системного подхода впервые проведено комплексные исследования с целью создания мази для лечения аллергических заболеваний кожи, содержащей в качестве основного действующего вещества кетотифена гидрофумарат.

С целью выбора оптимальной основы, были проведены биофармацевтические исследования высвобождения кетотифена гидрофумарата из модельных мазевых основ. Анализ полученных данных показал, что наиболее полное высвобождение действующего вещества наблюдается из полиэтиленоксидной (ПЭО) мазевой основы. Для интенсификации высвобождения действующего вещества в состав мази вводили диметилсульфоксид, экспериментально установленная концентрация которого составила 5%. Биологические исследования подтвердили активность модельных композиций и позволили установить оптимальную концентрацию кетотифена гидрофумарата в составе мази на уровне 1%.

Согласно сложившейся тенденции создания лекарственных препаратов комбинированного действия и с учетом особенностей патогенеза данной группы заболеваний, в состав мази включены компоненты, обладающие антимикробной активностью: кислота борная и цинка оксид. Экспериментально установленные концентрации данных компонентов составили 3% и 7% соответственно. В эксперименте, исследованием антимикробной активности модельных образцов мазей, доказано потенцирование антимикробной активности диметилсульфоксида, кислоты борной и цинка оксида при их совместном присутствии в установленных концентрациях.

Важными показателями, которые обуславливают биофармацевтические и потребительские свойства лекарственных форм для местного применения, являются структурно-механические и реологические свойства, которые напрямую зависят от соотношения компонентов основы. В ходе экспериментальных исследований по изучению влияния соотношения компонентов основы на потребительские и технологические свойства модельных систем установлено оптимальное соотношение ПЭО-400 и ПЭО-1500 равное 3:1.

Таким образом, в результате проведенных исследований, экспериментально обоснован состав мази под условным названием «Кетоцин».

С целью обоснования температурного режима ведения технологического процесса, нами был проведен термогравиметрический анализ лекарственных веществ и мазевой основы. Установлено, что введение диметилсульфоксида в основу и сплавление полиэтиленоксидов 400 и 1500 необходимо проводить при температуре, не превышающей 50˚С. Изучением структурно-механических свойств мази от температуры в ходе технологического процесса, показано, что операцию фасовки мази необходимо проводить при температуре от 40˚С до 45˚С.

Для достижения максимальной степени дисперсности и равномерности распределения в основе, кислоту борную вводили в основу в виде ее смеси с диметилсульфоксидом, а цинка оксид в виде суспензии в полиэтиленоксиде-400. Кетотифена гидрофумарат непосредственно добавляли к расплавленной основе при постоянном перемешивании.

Экспериментально установлено, что последовательность введения действующих веществ в основу не оказывает влияния на антимикробную активность препарата. Путем проведения сравнительного термогравиметрического анализа компонентов и готового препарата доказано отсутствие химического взаимодействия основы и компонентов. Предложенная схема производства легла в основу проекта технологического регламента.

Технология производства мази „Кетоцин” апробирована в промышленных условиях на базе ОАО «ХФЗ «Красная звезда».

Изучены реологические, осмотические свойства мази, доказана ее стабильность на протяжении 2-х лет хранения. Предложены методики качественного и количественного анализа препарата, на основе которых составлен проект АНД. Количественное определение кетотифена гидрофумарата в препарате проводили спектрофотометрическим методом в УФ диапазоне. Диметилсульфоксид определяли при помощи газовой хроматографии. Кислоту борную и цинка оксид титриметрически. Точность и воспроизводимость методик анализа подтверждена результатами статистической обработки экспериментальных данных.

В результате проведенных биологических исследований доказано наличие антиаллергической, противовоспалительной и антимикробной активности мази. По противовоспалительной активности, разработанная мазь не уступает препарату сравнения мази «Синафлан, 0,025%».

*Ключевые слова:* мазь, аллергические заболевания кожи, кетотифена гидрофумарат, диметилсульфоксид, кислота борная, цинка оксид.

**Рыбачук V.D. Development of composition and technology of the combined ointment for treatment allergic diseases of skin. –** Manuscript.

Dissertation on gaining of the scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.01 – technology of drugs and pharmacy business organization. – The national University of Pharmacy, Kharkov, 2007.

Using the system approach the complex researches with the purpose of creation of ointment with ketotifen hydrogen fumarate for treatment of allergic diseases of the skin are conducted for the first time.

On the basis of results of physical and chemical, biopharmaceutical, microbiological and biological researches the optimum structure is developed and the rational technology of ointment under conditional name "Ketocin" which as working substances contains ketotifen hydrogen fumarate, dimethylsulphoxide, boric acid and zinc oxide is grouded. Properties of ointment and its stability are investigated during storage. Pharmacological activity of ointment is proved.

*Keywords:* ointment, allergic diseases of skin, ketotifen hydrogen fumarate, dimethylsulphoxide, boric acid, zinc oxide.

Підписано до друку 01.11.2007р. Формат 60х84 /16

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ізографія.

Умовний друк. арк. 1.1. Обл.- вид. арк. 1,1. Тираж 100 прим. Зам. № 147

Віддруковано з оригінал –макету на ФОП „Азамаєва В.П.”

Україна, 61111, м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84. Тел.: 362-01-52

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>