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

|  |
| --- |
| МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ  НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ |

# Лебединець Вячеслав Олександрович

УДК: 615.451.23:615.262.1:616.72-002

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

**М’ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ДИФТОРАНТОМ**

15.00.01. – Технологія ліків та організація фармацевтичної справи

#### АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі косметології і аромології Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | кандидат фармацевтичних наук, доцент  **ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**,  Національний фармацевтичний університет,  доцент кафедри заводської технології ліків |
|  |  |
| **Офіційні опоненти:** | доктор фармацевтичних наук, професор  **СПИРИДОНОВ ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ**  Державний науковий центр лікарських засобів,  *науковий редактор журналу “Фармаком”*  доктор фармацевтичних наук, професор  **ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ**  Тернопільська державна медична академія  ім. І.Я. Горбачевського,  *завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін з курсом клінічної фармації* |
|  |  |
| **Провідна установа:** | Київська медична академія післядипломної освіти  ім. П.Л. Шупика МОЗ України,  кафедра технології ліків та клінічної фармації |

Захист відбудеться “19” грудня 2003 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 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 “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д-р біол. наук, проф. МАЛОШТАН Л.М.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

***Актуальність теми****.* Вирішення проблеми забезпечення населення України високоефективними нешкідливими лікарськими засобами потребує створення нових вітчизняних препаратів різних фармакологічних груп з урахуванням сучасних надбань фармацевтичної науки і практики.

Серед багатьох проблем вітчизняної і світової медицини хронічні дерматози займають досить вагоме місце, що пов’язано як зі складністю їх лікування, так і з необхідністю застосування довгострокової системної терапії. Псоріаз – одне з найбільш розповсюджених хронічних захворювань шкіри. Його частина в загальній структурі дерматологічних патологій складає від 3 - 5 до 7 - 10 %, а у госпіталізованих хворих – до 25 %. Вважається, що 2 - 3 % людства страждає від псоріазу. Щорічно у світі захворюють 4 - 6 мільйонів осіб різного віку.

На сьогодні комплексне лікування псоріазу вважається найбільш ефективною формою терапії. При цьому застосовують як препарати загальної дії (вітаміни, цитостатики, імунодепресанти, холінолітики, тощо), так і препарати місцевої дії (антисептики, кератолітики, протизапальні засоби та ін.).

Серед значного арсеналу лікарських засобів для місцевого застосування в терапії псоріазу велика роль належить нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ), до яких належить і вітчизняна фармацевтична субстанція – дифторант. Використання НПЗЗ для місцевого застосування останнім часом значно поширюється. Це пов’язано з тим, що такі препарати безпосередньо діють на уражені тканини, а загальний вплив на організм при цьому значно менший у порівнянні з пероральними, ректальними чи ін’єкційними лікарськими формами. За умов раціонально підібраного складу основи швидко досягається терапевтична концентрація в тканинах, що підлягають лікуванню, а можливість побічної дії зводиться до мінімуму.

Фармацевтичний ринок України представлений досить широкою гамою НПЗЗ, однак майже всі вони є або імпортованими, або генериками, тоді як оригінальні вітчизняні препарати цієї групи практично відсутні.

Враховуючи високу протизапальну активність дифторанту, а також інші фармакологічні властивості, що дозволяють використовувати його для лікування псоріазу, проблема створення такої лікарської форми з дифторантом, яка б відповідала всім сучасним вимогам до препаратів місцевого застосування і відкривала нові можливості в комплексній терапії псоріазу, є досить актуальною.

***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 і задачі дослідження.*** Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу, раціональної технології та сучасних методів контролю якості м’якої лікарської форми з дифторантом, призначеної для використання в комплексній терапії псоріазу, зовнішнього отиту, червоного плескатого лишаю та інших захворювань.

Для досягнення поставленої мети необхідно було поетапно розв’язати наступні задачі:

* провести аналіз літературних джерел для з’ясування сучасних аспектів терапії псоріазу і проблем створення відповідних лікарських препаратів;
* сформулювати і обґрунтувати коло вимог щодо біофармацевтичних властивостей зовнішніх лікарських засобів при лікуванні псоріазу;
* провести комплекс технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату з дифторантом як активною речовиною;
* розробити та обґрунтувати технологію виготовлення м’якого лікарського засобу з дифторантом;
* провести дослідження щодо вибору основних показників якості розробленого препарату, а також методів їх контролю; розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД);
* вивчити специфічну ефективність та нешкідливість розробленого лікарського засобу з дифторантом при місцевому застосуванні;
* розробити технологічний регламент на запропонований лікарський засіб та обґрунтувати шляхи його впровадження у промислове виробництво;
* обґрунтувати тип упаковки, визначити умови і термін зберігання препарату.

*Об’єкт дослідження –* емульгелевий крем з дифторантом у концентрації 1 %.

*Предмет дослідження –* розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології м’якого лікарського засобу для місцевого застосування в комплексній терапії псоріазу, зовнішнього отиту, червоного плескатого лишаю та деяких інших дерматологічних захворювань на основі субстанції з групи НПЗЗ – дифторантом. Вивчення фізико-хімічних властивостей розробленого засобу (осмотична активність, реологічні характеристики тощо), вибір та обґрунтування критеріїв якості препарату, а також методик їх визначення; розробка аналітичної нормативної документації. Вивчення специфічної біологічної активності і нешкідливості, а також обґрунтування типу упаковки і терміну придатності препарату. Розробка проекту технологічного регламенту на виробництво, необхідного для впровадження препарату у промислове виробництво.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач були застосовані загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізичні, фізико-хімічні (визначення дисперсності, рН, осмотичної активності, реологічних характеристик тощо), математичні (планування експерименту, статистична обробка результатів), мікробіологічні (вивчення вивільнення активної речовини, обґрунтування введення консервантів тощо) та біологічні (вивчення активності розроблюваних експериментальних зразків на різних модельних патологіях тварин) методи досліджень, які дозволяють об’єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розроблюваного лікарського засобу на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

***Наукова новизна одержаних результатів.*** Визначено системний підхід при виборі та обґрунтуванні складу, технології та методів контролю якості м’якого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії псоріазу на основі вивчення технологічних, фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних властивостей активного компоненту і допоміжних речовин.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано раціональний склад та технологію нового лікарського засобу для комплексної терапії псоріазу, зовнішнього отиту і червоного плескатого лишаю у формі емульгелевого крему, що містить дифторант – вітчизняну лікарську субстанцію з групи НПЗЗ.

Вперше визначені параметри взаємодії дифторанту з деякими допоміжними компонентами мазевих основ (гліцерин, пропіленгліколь, натрію стеарат, карбомер тощо), а також досліджені шляхи його розподілу в емульсійній системі м/в.

Всебічно вивчені властивості розробленого лікарського засобу, запропоновано сучасні методи контролю якості за відібраними параметрами. Ідентифікацію і кількісне визначення дифторанту в емульгелевому кремі вперше запропоновано проводити методом абсорбційної УФ-спектрофотометрії без попереднього розділення компонентів крему, що суттєво спрощує виконання аналізу.

В експерименті на лабораторних тваринах досліджена специфічна дія, а також гостра і хронічна токсичність розробленого препарату. За рівнем ефективності запропонований лікарський засіб у формі емульгелевого крему з 1 % дифторанту перевищує мазь дифторантову 5 %, що слугувала препаратом порівняння.

За одержаними результатами подана заявка на винахід до Українського інституту промислової власності (№ 2003098822 від 29.09.2003 р.).

***Практичне значення одержаних результатів.*** Створено і запропоновано для практичної медицини новий лікарський засіб для місцевого застосування – дифторант, крем 1 %, призначений для використання в комплексній терапії псоріазу, зовнішніх отитів та плескатого лишаю.

Розроблено технологічний регламент на виробництво запропонованого препарату, а також проект АНД, що містить опис методик контролю якості крему; запропоновано вид упаковки, умови зберігання і термін придатності. Технологія виготовлення крему з дифторантом апробована в умовах промислового виробництва ЗАТ “НВЦ “БХФЗ” (акт впровадження від 25.04.2003 р.). Отримано дозвіл і проводяться клінічні випробування (протокол засідання науково-експертної ради Державного фармакологічного центру МОЗ України № 07 від 31.07.2003 р., база проведення досліджень – Інститут дерматології та венерології АМН України).

Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу на курсі технології лікарських засобів Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 20.05.2003 р.), кафедри технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (акт впровадження від 25.04.2003 р.), а також кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 18.09.2003 р.).

***Особистий внесок здобувача.*** Особисто автором здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з поставлених питань. Проведені фізико-хімічні, структурно-механічні та технологічні дослідження модельних зразків. Результати випробувань статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено ефективність запропонованого складу емульгелевого крему з дифторантом. У наукових працях, опублікованих із співавторами Є.В. Гладухом, Л.В. Яковлевою, О.Я. Міщенко, А.С. Шаламаєм, В.І. Кобилінською, Св.М. Коваленко, М.Є. Блажеєвським, дисертантом освітлені питання теоретичного та експериментального обґрунтування концентрації активної та допоміжних речовин, а також технології розроблюваного лікарського засобу.

***Апробація результатів дисертації.*** Основні результати досліджень за темою дисертації викладені та обговорені на:

* науково-практичній конференції «Вчені України – вітчизняній фармації» (Харків, НФАУ, 2000 р.);
* П’ятому Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, ТМУ, 2001 р.);
* науковій конференції молодих вчених та студентів (Харків, НФАУ, 2001 р.);
* конференції молодих вчених ХДМУ “Медицина третього тисячоліття” (Харків, ХДМУ, 2001 р.);
* ІІІ Всеросійській конференції молодих вчених «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, СГУ, 2001 р.);
* науковій студентській конференції НФАУ (Харків, НФАУ, 2002 р.);
* Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фармація ХХІ століття” (Харків, НФаУ, 2002 р.);
* ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, НФаУ, 2003 р.)

***Публікації.*** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 4 наукові статті у фахових журналах, 9 тез доповідей.

***Обсяг та структура дисертації.*** Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), розділу, що присвячений обґрунтуванню загальної концепції та методів проведення досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 21 рисунком і 14 таблицями. Список використаних джерел містить 168 найменувань, у тому числі 41 іноземних авторів.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розробка складу та технології крему з дифторантом

Активна речовина розроблюваного лікарського засобу – дифторант – за хімічною структурою є похідним N-фенілантранілової кислоти. Подібні азотисті аналоги саліцилатів займають важливе місце у групі нестероїдних протизапальних засобів. Дифторант, крім високого протизапального, анальгезуючого та жарознижуючого ефектів, проявляє також антипротеазну дію. Механізм протизапальної дії цієї субстанції заснований на антагонізму у відношенні до гістаміну і серотоніну. Препарат інгібує активність протеолітичних ферментів, знижує вміст кініногену в центрі запалення, пригнічує кініногенази і активує кінінази. Універсальність такої антифлогістичної дії у відношенні до калікреїн-кінінової системи вигідно відокремлює дифторант не тільки від N-похідних антранілової кислоти, але й від ряду інших НПЗЗ.

Одним із першочергових завдань, що постало при розробці і обґрунтуванні складу м’якого лікарського засобу з дифторантом, став вибір оптимального носія, який би при мінімально можливій концентрації діючої речовини забезпечував її максимальну ефективність і прояву всього спектру фармакологічної дії дифторанту.

Враховуючи те, що препарат планується використовувати в дерматологічній практиці для лікування різних форм псоріазу, виникає низка вимог щодо властивостей його основи-носія, а саме: препарат має виявляти зволожуючу і пом’якшуючу дію на шкіру; основа не повинна містити жодного алергенного чи подразнюючого компоненту для виключення можливості загострення хвороби; препарат не повинен виявляти гіперемічної дії, порушувати газо- і теплообмін шкіри, що актуально, беручи до уваги великі площі нанесення засобу; основа препарату не повинна викликати дискомфорт при нанесенні і при видаленні з ураженої шкіри; бажано, щоб препарат мав задовільні споживчі властивості – колір, запах, консистенцію, зручність намазування, змивання тощо.

Для розв’язання поставлених задач був розроблений план досліджень, який ґрунтується на системному підході і складається з таких послідовних етапів:

* фармакологічне обґрунтування типу основи м’якої лікарської форми, в якій спостерігалася б максимальна ефективність дифторанту;
* вибір концентрації активної речовини за допомогою фармакологічних досліджень модельних зразків з різним вмістом дифторанту;
* оптимізація відібраної у попередніх дослідженнях основи за біофармацевтичними, технологічними та іншими критеріями;
* розробка раціональної технології засобу, створення проекту технологічного тимчасового регламенту на виробництво;
* дослідження з метою обґрунтування виду упаковки, терміну придатності та умов зберігання розроблюваного препарату;
* вибір критеріїв контролю якості препарату, а також розробка і валідація основних методик проведення аналізу, розробка АНД;
* проведення доклінічного вивчення препарату.

Для вивчення впливу типу основи м’якої форми на прояву ефективності препарату з дифторантом були розроблені і досліджені основи різної природи, які найчастіше використовуються в сучасній фармацевтичній практиці.

Обґрунтування типу основи було здійснено у дослідженнях, проведених на моделі термічного запалення лапи у мишей. Препаратом порівняння слугувала 5 % мазь дифторантова (ЗАТ НВЦ “БХФЗ”). Результати досліджень приведені у табл. 1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1** | | | |
| Протизапальна активність м`яких лікарських форм дифторанту  на моделі термічного запалення лапи у мишей, (n = 6) | | | |
| Лікарська форма, якою обробляли відповідні групи тварин | Тип основи м’якої форми | Різниця в масі набряклої та ненабряклої лапи | Протизапальна активність, % |
| Контрольна група  (тварини не лікувались) | - | 66,0±5,9 | - |
| Мазь дифторантова 1 % | емульсійна: м/в | 35,2±4,8\* | 46,6 |
| Мазь дифторантова 1 % | емульсійна: в/м | 44,7±5,2\* | 32,3 |
| Гель дифторантовий 1 % | гелева водно-спиртова | 37,5±5,6\* | 43,0 |
| Мазь дифторантова 5 % (БХФЗ) | ланолін-вазелінова | 52,3±4,9 | 20,8 |

Аналіз одержаних даних показав, що всі експериментальні зразки виявили протизапальну дію, яка перевищує таку у препарату порівняння, а найефективнішим виявився зразок на емульсійній основі типу м/в.

Обґрунтування концентрації активної речовини також було здійснено за результатами фармакологічних досліджень, проведеним на моделях термічного запалення лапи у мишей. В експерименті вивчалась ефективність емульсій з концентрацією дифторанту від 0,5 % до 3 % з шагом 0,5 %. Емульсії готували складом: олія кукурудзяна – 20 %, емульгатор № 1 – 8 %, пропіленгліколь – 10 %, вода очищена – до 100 %. Такий склад був обраний завдяки простоті, технологічності, а також доступності і дешевизні компонентів. Зразки виготовляли методом прямого емульгування. Результати досліджень протизапальної активності експериментальних емульсій дифторанту та препарату порівняння представлені в табл. 2.

Аналіз даних показав, що статистично достовірно всі зразки проявляють протизапальну активність. Ефективність протизапальної дії зростає з підвищенням концентрації діючої речовини, однак залежність носить нелінійний характер і збільшення вмісту дифторанту до 3 % не призводить до значного підвищення ефективності. Враховуючи це, для подальшого дослідження була обрана емульсія м/в з вмістом дифторанту 1 %. Поглиблені біологічні дослідження підтвердили цей вибір.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2** | | | |
| Протизапальна активність емульсій дифторанту на моделі  термічного запалення лапи у мишей, (n = 6) | | | |
| №  зразка | Препарат, яким змащували лапки відповідних груп тварин | Різниця в масі набряклої та ненабряклої лапи | Протизапальна активність, % |
| 1. | Контроль I | 89,5±7,3 | - |
| 2. | Емульсія дифторантова 0,5 % | 58,5±4,9\* | 34,6 |
| 3. | Емульсія дифторантова 1,0 % | 48,2±5,2\* | 46,1 |
| 4. | Емульсія дифторантова 1,5 % | 44,3±5,6\* | 50,5 |
| 5. | Емульсія дифторантова 2,0 % | 41,9±6,2\* | 53,2 |
| 6. | Емульсія дифторантова 2,5 % | 40,1±6,2\* | 55,2 |
| 7. | Емульсія дифторантова 3,0 % | 38,8±4,5\* | 56,6 |
| 8. | Мазь дифторантова 5 % (БХФЗ) | 71,2±6,8 | 20,4 |

При виборі емульгаторів для стабілізації емульсії м/в нами досліджувалась швидкість і повнота вивільнення діючої речовини, а також реологічні показники емульсій в залежності від природи емульгаторів. Для цього змінювали природу поверхнево-активних речовин (ПАР), залишаючи постійною їх загальну концентрацію (6 %), як і вміст всіх інших компонентів (олія кукурудзяна – 20 %, дифторант – 1 %, вода очищена – до 100 %).

Дослідження з метою вивчення вивільнення дифторанту з емульсійних основ, стабілізованих різними комплексами емульгаторів, проводили за допомогою методу дифузії в агар. Експерименти здійснювали у відношенні до музейних культур грампозитивних (S. aureus) і грамнегативних (E. coli, Ps. aeruginosa) мікроорганізмів. Фунгіцидну активність досліджуваних зразків визначали у відношенні до дріжджеподібного гриба (C. albicans). Посіви інкубували в термостаті при (37 ± 0,5) °С протягом 24 годин (для визначення протигрибкової активності – при (28 ± 0,5) °С 48 годин). Для проведення експерименту використовували найбільш поширені ПАР різної природи. Варіювалася комбінація емульгаторів м/в і в/м таким чином, що емульгатор 1 роду брали в кількості 2 %, а 2 роду – 4 %. Результати проведених експериментів представлені в табл. 3.

Одержані дані вірогідно свідчать про те, що всі досліджені зразки проявляють антимікробну активність тільки у відношенні до грампозитивної культури S. aureus, причому найбільш активним виявився зразок № 3, стабілізований натрію стеаратом і гліцерину моностеаратом (МСГ).

Подальші експерименти довели, що саме зразки з натрієвою сіллю стеаринової кислоти проявляють найбільшу антимікробну активність. Таким чином, доведено існування залежності антимікробної активності емульсії з дифторантом від природи емульгаторів, що, вірогідно, пов’язано з частковим утворенням натрієвої солі дифторанту на межі розподілу фаз і переходом її у гідрофільне дисперсійне середовище. Проведені тести дозволили обґрунтувати природу емульгаторів для стабілізації емульсії з дифторантом і підтвердили необхідність застосування консервантів.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 3** | | | | | |
| Зони затримки росту мікроорганізмів в залежності  від комплексу емульгаторів, (n = 5) | | | | | |
| № | Комплекс  емульгаторів | Культури мікроорганізмів | | | |
| S. aureus | E. сoli | Ps. aeruginosa | C. albicans |
| Діаметр зон затримки росту, мм | | | |
| 1 | Препарат ОС-20 / МСГ | 20,2±0,2 | - | - | - |
| 2 | Препарат ОС-20 / спирти С16-С18 | 18,1±0,2 | - | - | - |
| 3 | Натрію стеарат / МСГ | 30,0±0,2 | - | - | - |
| 4 | Натрію стеарат / спирти С16-С18 | 25,1±0,1 | - | - | - |
| 5 | Емульгатор № 1 | 19,2±0,2 | - | - | - |

Таким чином, наш вибір емульгаторів для стабілізації емульсії дифторанту зупинився на комплексі двох ПАР різної природи – натрію стеарату (іоногенний емульгатор І роду) і МСГ (неіоногенний емульгатор ІІ роду). Доцільність використання обраної пари ПАР підтверджується не тільки попередніми експериментами і даними літератури, а й подальшими дослідженнями. Така комбінація ПАР забезпечує високий ступінь дисперсності і стабільність емульсії, придає їй задовільні в’язко-пластичні характеристики і сприяє прояву антимікробної активності дифторанту. Крім того, обрані емульгатори дешеві і широко використовуються.

Наступним етапом робіт стали дослідження з вибору співвідношення емульгаторів, що істотно впливає на стабільність, дисперсність та реологічні властивості емульсії, а також на спроможність носія забезпечити резорбцію лікарських речовин.

Для цього досліджувалися реологічні та дисперсійні параметри емульсій, стабілізованих обраними ПАР у різних концентраціях кожної при їх постійній загальній сумі (6 %). Для цього готували зразки складом: олія кукурудзяна – 20 %; комплекс ПАР натрію стеарат:МСГ – відповідно 1:5 (№ 1), 1,5:4,5 (№ 2), 2:4 (№ 3), 2,5:3,5 (№ 4), 3:3 (№ 5), 3,5:2,5 (№ 6), 4:2 (№ 7), 4,5:1,5 (№ 8), 5:1 (№ 9); вода очищена – до 100%.

Для оцінки в’язко-пластичних параметрів досліджуваних зразків вимірювали напругу зсуву і строїли реограми плину емульсій при 20 °С. З метою наглядного відображення отриманих даних строїли графічну залежність напруги зсуву від співвідношення емульгаторів кожного зразка при фіксованій швидкості зсуву (243 с-1). Графік приведено на рис. 1.

Як видно з графіку, найменший розмір часток емульсії спостерігається у зразках № 2 і № 3, тому для подальших досліджень було обране співвідношення емульгаторів натрію стеарат:МСГ 1,5:4,5 (основа № 2), як таке, що дозволяє отримувати дрібнодисперсну емульсію із задовільними реологічними характеристиками.

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 1. Залежність дотичної напруги зсуву (1) при швидкості зсуву 243 с-1 і  середнього діаметру часток емульсій (2) від співвідношення емульгаторів |

Вимоги до стабільності і певних в’язко-пластичних характеристик препаратів у формі емульсій мають узгоджуватися з вимогами щодо їх впливу на шкіру. Адже відомо, що епідермальний бар’єр рогового шару складається з ліпідів, тому ПАР, які мають властивості розчиняти ліпіди, за певних умов можуть частково порушити або навіть зруйнувати цей бар’єр. Надлишкова кількість ПАР може призвести до пересушування шкіри завдяки “вимиванню” нативних ліпідів епідермісу. Таким чином, для мінімізації чи попередження руйнування шкіряного бар’єру концентрація емульгаторів у топічних препаратах має бути як можна нижча.

Для розв’язання даної проблеми було вирішено ввести до зовнішньої фази емульсії загущуючі агенти, які утворюють в ній просторову сітку і забезпечують стабільність емульсії навіть при незначній кількості емульгаторів. Як загущуючий агент було вирішено використовувати поліакрилову кислоту (карбомер) виробництва фірми “Noveon” (США) марки Carbopol 980 NF, який рекомендовано для застосування у складі емульсійних кремів. Крім того, він краще змочується водою і швидше набухає, а також не містить домішок бензолу.

З метою вибору оптимальної концентрації карбомеру були проведені дослідження із зразками однакового складу, в яких варіювалася його концентрація. Для цього готували зразки складом: олія кукурудзяна – 20 %, натрію стеарат – 1,5 %, МСГ – 4,5 %, Carbopol 980 NF – від 0 % до 0,3 % (з шагом 0,05 %), вода очищена – до 100 %. Нейтралізацію здійснювали 10 % водним розчином натрію гідроксиду до рН (7,0 ± 0,05).

Для оцінки в’язко-пластичних характеристик досліджуваних зразків вимірювали дотичну напругу зсуву (τ) при фіксованій швидкості зсуву (D, 243 с-1) і строїли реограми плину емульсій. Вимірювання проводили при температурі (20,0 ± 0,2) °С. Для визначення рівня дисперсності експериментальних емульсій користувалися методом мікроскопії. Результати експериментів представлені на рис. 2 і 3.

|  |
| --- |
| **dτ/dC** |
| Рис. 2. Диференційна форма кривої залежності дотичної напруги зсуву, τ, Па,  (при швидкості зсуву 243 с-1) від концентрації карбомеру, С, % |

Як видно з рисунків, введення карбомеру суттєво підвищує в’язко-пластичні характеристики емульсій першого роду. Крім того, карбомер значно впливає на дисперсність, дозволяючи одержувати емульсії з меншим розміром часток. Так, введення карбомеру в концентрації 0,05 % призводить до зменшення розміру часток емульсії майже у 3 рази, хоча підвищення його концентрації більше 0,15 % вже помітно не впливає на дисперсність. Враховуючи те, що експериментальний зразок з вмістом карбомеру 0,15 % має задовільні реологічні показники і ступінь дисперсності, а подальше збільшення концентрації не призводить до суттєвого покращення цих показників, така концентрація гелеутворювача була обрана для подальших досліджень.

|  |
| --- |
| Середній діаметр **часток, мкм** |
| Рис. 3. Залежність середнього діаметру часток, мкм, від вмісту карбомеру, С, % |

Наступним етапом досліджень був вибір гідрофільних неводних розчинників (ГНР), що обумовлено необхідністю надання вологоутримуючих і зволожуючих властивостей основі. Було проведене дослідження впливу гліцерину, пропіленгліколю та їх сумішей на швидкість висихання зразків і їх осмотичні властивості. Для цього готували експериментальні зразки вищенаведеного складу з додаванням пропіленгліколю і гліцерину в концентраціях від 0 % до 10 % (загальним вмістом 10 %). Експеримент проводили протягом 150 хв., фіксуючи кожні 10 хв. втрату маси модельних зразків, які витримували в термостаті при температурі (34 ± 1) °С.

В ході проведення експерименту використовували метод математичного планування, який дозволив суттєво зменшити обсяг практичних робіт. Для цього користувалися програмним пакетом Statgraphics Plus версії 2.1 фірми “Statistical Graphics Corp.”. Графічне відображення експериментальних даних приведене на рис. 4.

Графік на рис. 4 демонструє наявність оптимального співвідношення неводних розчинників з точки зору вологоутримуючих властивостей, яке знаходиться на позначці 4:8. Подальші дослідження споживчих характеристик модельних основ з різним сумарним вмістом гліцерину і пропіленгліколю у співвідношенні 4:8 показали, що зразок із вмістом ГНР 12 % виявляє найбільш прийнятні суб’єктивні показники: він добре наноситься, не залишає відчуття “жирності”, відчутно зволожує шкіру і змивається, не залишаючи слідів. Основи з меншим вмістом мають недостатню адгезію, а з більшим – викликають відчуття “жирності”.

Таким чином, до складу розроблюваного лікарського засобу було запропоновано ввести гліцерин і пропіленгліколь загальною кількістю 12 % у співвідношенні 4:8.

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 4. Втрата вологи емульсією в залежності від кількості та співвідношення  пропіленгліколю і гліцерину в системі |

Для вибору антимікробних агентів були проведені експерименти з найпоширенішими консервантами. Оптимальним вибором виявилася комбінація метилпарабену, (ніпагін) і пропілпарабену (ніпазол). Цьому вибору сприяла їх достатня ефективність при невеликій концентрації, висока хімічна індиферентність, відсутність вираженого алергенного чи подразнюючого впливу на шкіру, відносна нешкідливість для організму, стабільність у широких межах рН, технологічність і низька ціна. Результати випробування ефективності вибраної системи консервантів у традиційній концентрації 0,15 % (ніпагін) і 0,05 % (ніпазол) здійснювали за вимогами ДФУ. Одержані результати цілком задовольняють поставлені вимоги щодо ефективності антимікробних консервантів для місцевих лікарських засобів.

Таким чином, в результаті проведених фізико-хімічних, структурно-меха­нічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад м’якого лікарського засобу з дифторантом (г):

* дифторанту 1,0
* олії кукурудзяної рафінованої 20,0
* кислоти стеаринової 1,5
* гліцерину моностеарату 4,5
* карбомеру Carbopol 980 NF 0,15
* пропіленгліколю 8,0
* гліцерину дистильованого 4,0
* натрію гідроксиду 10 % розчину 1,7
* метилпарагідроксибензоату 0,15
* пропілпарагідроксибензоату 0,05
* води очищеної до 100,0

Лікарська форма з таким складом є двофазною дисперсною системою типу м/в з гідрофільним дисперсійним середовищем, яке при нормальній температурі має низькі значення реологічних параметрів. За визначенням ДФУ такі характеристики мають лікарські форми, які прийнято відносити до гідрофільних кремів.

У процесі розробки технології крему з дифторантом було обґрунтовано метод змішування фаз, порядок введення компонентів, температурний режим і режим перемішування. Технологічна схема виробництва крему представлена на рис. 5.

***Розробка методик аналізу та вивчення властивостей крему з дифторантом***

З метою стандартизації розробленого засобу нами вивчені органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах) та фізико-хімічні показники, а також запропоновані методики якісного і кількісного визначення.

Для ідентифікації дифторанту у складі крему запропоновано використання абсорбційної спектрофотометрії: електронний спектр поглинання розчину препарату в діоксані має два максимуми поглинання ((302 ± 2) нм і (349 ± 2) нм). Ідентифікацію пропіленгліколю і гліцерину, як і їх кількісне визначення, запропоновано проводити за допомогою методу газової хроматографії. Наявність у складі крему рослинної олії обумовило введення до АНД методик визначення перекисного і кислотного числа. Кількісне визначення дифторанту також запропоновано проводити методом УФ-спектрофотометрії, який полягає у вимірюванні спектрів поглинанні підкисленого хлористоводневою кислотою діоксанового розчину препарату при 349 нм і порівнянні отриманих значень з розчином стандартного зразка.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Сировина, проміжні продукти і матеріали* |  | Виготовлення крему | | |  | *Контроль у процесі виробництва* |
|  |  |  | | |  |  |
| Вода очищена, гліцерин, пропіленгліколь, карбопол 980 NF, натрію гідроксиду 10 % розчин, метилпарагідрокси­бензоат, пропілпарагідрокси­бензоат |  | **Стадія 1**  Приготування гідрофільної фази  Реактор-гомогенізатор | | |  | Температурний режим, повнота змочування, диспергування і розчинення, режим роботи мішалки, час перемішування, однорідність, рН |
|  |  |  | | |  |  |
| Олія кукурудзяна, кислота стеаринова, гліцерину моностеарат, дифторант |  | **Стадія 2**  **Приготування ліпофільної фази**  Реактор-гомогенізатор | | |  | Температурний режим, повнота розчинення і розплавлення, режим роботи мішалки |
|  |  |  | | |  |  |
| Ліпофільна фаза із стадії 1, натрію гідроксиду 10 % розчин |  | **Стадія 3**  **Змішування ліпофільної**  **фази з гідрофільною**  Реактор-гомогенізатор | | |  | Температурний режим, повнота змішування, режим роботи мішалки, глибина вакууму, час перемішування, рН, однорідність |
|  |  |  | | |  |  |
|  |  | **Стадія 4**  **Гомогенізація**  Реактор-гомогенізатор | | |  | Температурний режим, частота оборотів мішалки, глибина вакууму, час гомогенізації |
|  |  |  | | |  |  |
|  |  | **Стадія 5**  **Охолодження крему**  Реактор-гомогенізатор | | |  | Температура, режим роботи мішалки, глибина вакууму, час охолодження |
|  |  |  | | |  |  |
|  |  | **Стадія 6**  **Вивантаження**  Реактор-гомогенізатор | | |  | Тиск стиснутого повітря, повнота вивантаження, контроль проміжного продукту згідно МКПП |
|  |  |  | | |  |  |
|  |  | Пакування крему | | |  |  |
|  |  |  | | |  |  |
| Нерозфасований крем із стадії 6 |  | **Стадія 7**  **Фасування крему в туби**  Тубонаповнювальний автомат | | |  | Точність дозування, продуктивність автомату, правильність відбитку (номер серії, термін придатності) |
|  |  |  | | |  |  |
| Листки-вкладиші, пачки, туби з кремом |  | **Стадія 8**  **Пакування туб у пачки** | | |  | Комплектність, правильність друку (номер серії, термін придатності) |
|  |  |  | | |  |  |
| Пачки з тубами, коробки, групові етикетки |  | **Стадія 9**  **Пакування пачок у коробки** | | |  | Кількість пачок у коробці, правильність друку |
|  |  |  | | |  |  |
|  |  | | Готова продукція |  | | Контроль готової  продукції |
|  | | | | | | |
| Рис. 5. Технологічна схема виробництва крему з дифторантом | | | | | | |

Встановлена стабільність крему при зберіганні в тубах алюмінієвих у прохолодному, захищеному від світла місці протягом двох років.

Для оцінки споживчих характеристик розробленого препарату були досліджені структурно-механічні, осмотичні та фізико-хімічні параметри.

Визначення здатності до намазування емульгелевого крему здійснювали при температурі 34 °С (температура шкіри) при швидкостях зсуву 125 - 275 с-1. Результати досліджень представлені на рис. 6.

|  |
| --- |
|  |
| τ, Па |
| Рис. 6. Обмежені реограми плину крему з 1 % дифторанту при температурі 34 °С.  Восьмикутник – зона реологічного оптимуму намазування |

Як видно з рис. 6, розроблений препарат має задовільну здатність до намазування, про що свідчить розташування кривих плину досліджуваного зразка у межах зони реологічного оптимуму намазування. Даний факт свідчить про те, що намазування препарату на уражену шкіру буде суб’єктивно відчуватися як зручний і приємний процес, який не викликатиме подразнень.

***Біологічні дослідження крему з дифторантом***

Біологічні дослідження розроблюваної лікарської форми з дифторантом проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В. Яковлевої.

Для вивчення протизапальної активності експериментальних лікарських форм дифторанту була вибрана модель термічного запалення лапи у мишей. Крім того, вивчали антиексудативну активність на моделі гістамінового набряку, а також антипроліферативну активність на моделі кишенькової гранульоми у щурів і ефективність зразків на моделі контактного дерматиту, викликаного у мурчаків 2,4-динітро­хлорбензолом. Дослідження довели високу специфічну ефективність розробленого препарату. Виражена протизапальна і антиексудативна дія перевищує таку у препарату порівняння – мазі дифторантової 5 %. Результати подальших досліджень свідчать про відсутність токсичного впливу розробленого крему при однократному нашкірному нанесенні кроликам, щурам і мишам.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. З використанням системного підходу на основі проведених технологічних, фізико-хімічних, хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень вперше запропоновано склад і розроблено технологію виготовлення емульгелевого крему для використання у комплексній терапії псоріазу та деяких інших дерматологічних захворювань. Активна речовина розробленого препарату – вітчизняна субстанція з групи НПЗЗ – дифторант.
2. Означено коло вимог і обмежень для препарату топічної дії в терапії псоріазу, на основі яких сформовано план дослідницьких робіт з вибору і обґрунтування компонентів основи розроблюваного засобу.
3. За результатами комплексу мікробіологічних і біологічних досліджень обґрунтовано тип основи-носія – емульсію м/в, яка відповідає всім попередньо поставленим вимогам. Вибрано комплекс емульгаторів (натрію стеарат:МСГ у співвідношенні 1,5:4,5) для стабілізації емульсії, а також обґрунтовано природу масляної фази (олія кукурудзяна рафінована у концентрації 20 %).
4. На основі біологічних випробувань з використанням моделі термічного запалення лапи у мишей обґрунтовано раціональну концентрацію дифторанту – 1 %, яка забезпечує виражену протизапальну активність субстанції у вибраному складі основи.
5. На підставі фізико-хімічних досліджень обґрунтовано введення допоміжних речовин – гелеутворювача (карбомер у концентрації 0,15 %), неводних розчинників (гліцерин і пропіленгліколь у співвідношенні 1:2 загальною кількістю 12 %), що дозволило оптимізувати біофармацевтичні і споживчі властивості препарату.
6. Доведено необхідність застосування консервантів для забезпечення необхідного терміну зберігання (комплекс парабенів – ніпагін:ніпазол у кількості 0,15 і 0,05 % відповідно).
7. Запропоновано вид упаковки (туби алюмінієві по 30 г), умови і термін зберігання розробленого препарату.
8. З метою стандартизації розробленого лікарського препарату запропоновано сучасні методи контролю якості, серед яких – абсорбційна спектрофотометрія та газова хроматографія (ідентифікація, кількісне визначення). На основі проведених аналітичних робіт розроблено АНД на запропонований препарат.
9. Розроблена раціональна технологія виготовлення препарату, на основі якої складено технологічний регламент на виробництво лікарського засобу “Дифторант, крем 1 %”. Технологія апробована в умовах виробництва на базі ЗАТ НВЦ “БХФЗ”.
10. За допомогою комплексу фармакологічних досліджень доведено високу ефективність і нешкідливість засобу, що дозволило провести І фазу клінічних випробувань з позитивними результатами.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лебединець В.О., Гладух Є.В. Обґрунтування складу м’якої лікарської форми з дифторантом // Вісник фармації. – 2002. № 2 (30). – С. 21-23. (*Особистий внесок* – експериментальна частина, статистична обробка результатів, оформлення статті).
2. Лебединець В.О., Гладух Є.В., Блажеєвський М.Є., Коваленко С.М. Дослідження хімічної взаємодії компонентів крему дифторантового 1 % // Медична хімія. – 2003. - № 2, Т. 5. – С. 91-93. (*Особистий внесок* – планування і здійснення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті).
3. Лебединець В.О., Міщенко О.Я., Яковлєва Л.В. Фармакологічне обґрунтування типу основи м’якої лікарської форми з дифторантом // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 77-81. (*Особистий внесок* – планування експерименту, виготовлення зразків, оформлення статті).
4. Лебединець В.О., Гладух Є.В., Кобилінська В.І., Шаламай А.С. Обґрунтування введення загущуючого агенту до складу основи м’якої лікарської форми з дифторантом // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 5. – С. 81-85 (*Особистий внесок* – планування і здійснення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті).
5. Лебединець В.О. Розробка гелю з дифторантом // Матеріали науково-практичної конференції «Вчені України – вітчизняній фармації». – Харків: видавництво НФАУ. – 2000. – С. 90 - 92.
6. Міщенко О.Я., Лебединець В.О., Каменських М.С. Фармакологічне вивчення нової лікарської форми дифторанту // П’ятий Міжнарод. мед. конгрес студентів і молодих вчених. – Тернопіль: ТМУ. – 2001. – С. 202.
7. Лебединець В.О., Ситнік К.М. Пошук нових нестероїдних протизапальних засобів серед похідних дифторанту. Конф. молодих вчених ХДМУ “Медицина третього тисячоліття”. – Харків: вид-во ХДМУ. – 2001. – Ч. І. – С. 21.
8. Сытник О.Ю., Красноперова А.П., Лебединец В.А., Гладух Е.В. Влияние состава и температуры смешанного растворителя на растворимость некоторых лекарственных веществ // ІІІ Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та. – 2001. – С. 61.
9. Лебединець В.О., Гладух Є.В. Вибір олійної фази емульсії для лікування псоріазу // Збірник тез доповідей наукової студентської конференції. – Харків: НФАУ. – 2002. – С. 108.
10. Ситнік О.Ю., Ситнік К.М., Лебединець В.О., Краснопьорова А.П., Безугла О.П. Політермічне дослідження розчинності лікарських речовин в змішаних розчинниках на основі гліколей // Збірник тез доповідей всеукраїнської науково-практичної конференції “Фармація ХХІ століття”. – Харків: Вид-во НФаУ “Золоті сторінки”. – 2002. – С. 119.
11. Гаценко Н.В., Лебединець В.О. Огляд ринку антипсоріатичних препаратів місцевого застосування // Збірник тез доповідей наукової студентської конференції. – Харків: НФАУ. - 2002. – С. 231.
12. Каменських М.С., Лебединець В.О. Обґрунтування складу і технології крему для лікування псоріазу // Збірник тез доповідей наукової студентської конференції. – Харків: Вид-во НФАУ. – 2002. – С. 102.
13. Лебединець В.О., Гладух Є.В. Математичне моделювання складу емульсійних основ // Тези доповідей ІІІ Міжнар. наук.-практ. конф. “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”. Ч. І. – Х.: Вид-во НФаУ, 2003. – С. 180.

**Лебединець В.О. Розробка складу та технології м’якої лікарської форми з дифторантом. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01. – “Технологія ліків та організація фармацевтичної справи”. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2003.

З використанням системного підходу вперше проведено комплексне дослідження з метою створення м’якого лікарського засобу у формі емульгелевого крему на основі синтетичної субстанції – дифторанту.

На підставі аналізу результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень розроблено оптимальний склад та обґрунтовано раціональну технологію крему з дифторантом. Запропоновано показники якості препарату і методики їх визначення. Вивчено властивості крему і досліджено його стабільність у процесі зберігання. Проведено повний цикл доклінічних випробувань. Проводяться клінічні випробування. Препарат пропонується для місцевої терапії псоріазу, зовнішнього отиту та деяких інших захворювань.

*Ключові слова:* дифторант, емульгелевий крем, псоріаз, отит, технологія, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

**Лебединец В.А. Разработка состава и технологии мягкой лекарственной формы с дифторантом. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – “Технология лекарств и организация фармацевтического дела”. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2003.

С использованием системного подхода впервые проведено комплексное исследование с целью создания мягкого лекарственного средства для наружного применения на основе фторсодержащего производного N-фенилантраниловой кислоты для использования в комплексной терапии псориаза, наружного отита, красного плоского лишая и некоторых других кожных заболеваний.

С целью выбора оптимального типа основы была использована модель термического воспаления лапы у мышей. Максимальный противовоспалительный эффект среди исследованных образцов наблюдался у эмульсионной мази типа м/в, которая по этому показателю в 2,4 раза превосходила препарат сравнения (мазь дифторантовая 5 % на вазелин-ланолиновой основе производства ЗАО «НПЦ «БХФЗ», г. Киев).

В экспериментах на модели термического ожога была также обоснована рациональная концентрация дифторанта – 1 %.

На основе литературных данных в качестве масляной фазы обосновано применение рафинированного кукурузного масла и предложена его оптимальная концентрация в составе эмульсии – 20 %.

Используя микробиологические методы (диффузия в агар) был подобран комплекс и соотношение эмульгаторов 1-го и 2-го рода для эффективной стабилизации эмульсии. Выбор был остановлен на комплексе «натрия стеарат:глицерина моностеарат», которые входят в комплекс в соотношении 1,5:4,5 соответственно.

Для оптимизации потребительских и фармакотерапевтических свойств разрабатываемого препарата было обосновано введение вспомогательных веществ. Так, для придания необходимых осмотических и влагоудерживающих свойств основы-носителя гидрофильных неводных растворителей (глицерин и пропиленгликоль в соотношении 1:2 общим количеством 12 %), консервантов (комплекс парабенов – нипагин/нипазол в количестве 0,15 и 0,05 соответственно). Кроме того, экспериментально и теоретически обосновано введение загустителя дисперсионной среды эмульсии – карбомера марки Carbopol 980 NF – в количестве 0,15 %. Наличие гелеобразователя в эмульсионной системе обеспечивает ее стабильность при минимальном содержании поверхностно-активных веществ. Избыток последних может приводить к нежелательным явлениям – вымыванию кожных липидов и пересушиванию кожы, что недопустимо при псориазе.

С целью разработки рациональной технологии изготовления препарата были изучены такие параметры, как порядок смешивания фаз, температурный режим, режим гомогенизации. Предложенная схема производства легла в основу проекта технологического регламента. Технология крема апробирована в условиях производства на базе ЗАО «НПЦ «БХФЗ», г. Киев.

Предложены методики качественного и количественного анализа препарата, на основе которых составлен проект АНД. Идентификацию и количественное определение действующего вещества предложено осуществлять с помощью метода абсорбционной спектрофотометрии, а гидрофильных неводных растворителей (глицерина и пропиленгликоля) – с помощью газовой хроматографии. Проведена валидация предложенных методик, доказана их избирательность, точность и воспроизводимость. Кроме того, для определения предложены такие критерии качества крема, как описание, однородность, рН, микробиологическая чистота, кислотное и перекисное число. Данные показатели позволяют всесторонне и в полной мере охарактеризовать качество разработанного препарата.

Изучены физико-химические свойства крема и доказана его стабильность на протяжении 2 лет при хранении в тубах алюминиевых в прохладных условиях.

В результате биологических исследований доказано наличие противовоспалительного, антипролиферативного и антиэксудативного свойств разработанного препарата. Данные изучения острой и хронической токсичности позволяют отнести крем с дифторантом к группе нетоксичных препаратов.

Проведение полного цикла доклинических испытаний подтвердило эффективность и безопасность разработанного препарата. Получено разрешение и в настоящее время проводятся клинические испытания.

*Ключевые слова:* дифторант, эмульгелевый крем, псориаз, отит, технология, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

**Lebedinets V. A. Development of composition and formulation of the soft medicinal form with diphthorant. –** a Manuscript.

The thesis in a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences in a speciality 15.00.01. - "Drug Technology and Pharmacy Organization". - National University of Pharmacy, Kharkiv, 2003.

The complex research on creation of a soft medicinal form with a synthetic substance Diphthorant on emulsion basis has been carried out for the first time.

Based on physical-chemical, biopharmaceutical and microbiological researches results the optimum composition has been developed and the rational formulation of a cream with Diphthorant has been proved. The drug quality parameters and methods for determination have been suggested. The cream properties have been studied and its stability during storage has been investigated. The complex cycle of pre-clinical trials have been carried out. The drug developed is offered for psoriasis local therapy, an external otitis and some other diseases.

*Key words:* Diphthorant, emulgel cream, psoriasis, otitis, technology, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).

Підписано до друку 14.11.2003. Формат 60х84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовний друк. арк.. 1,16. Тираж 100 пр. Зам. № 78.

Віддруковано з оригінал-макету на ПП “Азамаєва В.П.”.

Україна, 61144, м. Харків, вул. Г. Праці, 17, к. 284. Тел.: 65-92-41

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