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**

# Гладух Євгеній Володимирович

**УДК 615.012:615.322:615.453.6:615.454.1:678.746.47.**

## Теоретичне та експериментальне

## ОБҐРУНТУВАННЯ складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха

**15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи**

### АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора фармацевтичних наук**

### Харків 2004

Дисертацією є рукопис.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий консультант:** | доктор фармацевтичних наук, професор  **ЧУЄШОВ ВЛАДИСЛАВ ІВАНОВИЧ**  *Національний фармацевтичний університет,*  *завідувач кафедри заводської технології ліків* |
|  |  |
| **Офіційні опоненти**: | доктор фармацевтичних наук, професор  Казарінов Микола ОЛЕКСАНДРОВИЧ  *Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів”, завідувач лабораторії таблеткових лікарських засобів* |
|  |  |
|  | доктор фармацевтичних наук, професор  КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА  *Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, завідувач кафедри технології ліків та клінічної фармації* |
|  |  |
|  | доктор фармацевтичних наук  **Краснопольський Юрій Михайлович**  *ЗАТ “Біолік”, м. Харків, віце-президент з наукової роботи та якості* |
|  |  |
| **Повідна установа**: | Запорізький державний медичний університет, кафедра технології ліків |

Захист відбудеться “ 28 ” \_\_\_травня\_\_ 2004 року о \_ 10 \_ 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 “25” квітня 2004 року.

#### Вчений секретар

#### спеціалізованої вченої ради

#### доктор біологічних наук, професор Л.М. Малоштан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Розширення асортименту готових лікарських засобів (ГЛЗ) має першорядне значення у справі медичного забезпечення населення високоефективними препаратами для лікування ряду захворювань. Вирішенню цієї проблеми сприяє пошук і впровадження нових оригінальних лікарських засобів, науково-обґрунтована технологія їх виготовлення на підставі останніх досягнень науки і техніки.

Незважаючи на достатню кількість сучасних високоефективних лікарських засобів синтетичного походження, не зменшується інтерес до рослинних препаратів. Для України проблема створення власних готових лікарських засобів на основі рослинних субстанцій, які за своєю технологічністю були б простими та вільними від тих вад, які характерні для синтетичних препаратів, що використовуються у сучасній гастроентерологічній практиці та для лікування гнійно-запальних процесів шкіри є, безперечно, актуальною, оскільки захворюваність українського населення на вищезазначені хвороби з кожним роком зростають.

Хвороби органів травлення займають одне з провідних місць в загальній структурі захворювань та госпіталізації населення. Останнім часом прогнозується подальший ріст числа гастроентерологічних захворювань, переважно тих, у розвитку яких головну роль відіграють стресові, дискінетичні, імуноалергійні та метаболічні фактори.

Досить важливою задачею сучасної фармації та медицини є створення ранозагоюючих засобів. Це обумовлено різними факторами, серед яких основними є зростання інфікованих післяопераційних ускладнень і виникнення антибіотикорезистентних штамів, що ускладнює ефективне лікування ранового процесу, призводить до підвищення алергізації населення і поганої переносимості антибіотикотерапії. Одним з шляхів вирішення даної проблеми є створення нових ефективних ранозагоючих засобів, які не виявляють побічних ефектів. Засобами, що позбавлені зазначених недоліків, є препарати рослинного походження.

Серед лікарських форм для лікування і профілактики вищезазначених захворювань привертають увагу тверді та м’які лікарські засоби у формі таблеток і мазей. На сьогодні це найрозповсюдженіші форми, які не потребують складного технологічного обладнання (на відміну від ін’єкційних), а головне – мають найбільшу терапевтичну активність.

Дослідженнями вітчизняних і закордонних вчених на великому експериментальному та клінічному матеріалі доведена антимікробна, кровоспинна, протизапальна, противиразкова дія поліфенольних сполук рослинного походження.

Співробітниками НФаУ спільно з ДНЦЛЗ розроблена технологія одержання субстанції поліфенольної природи – похідних елаготанінів із шишок вільхи клейкої або сірої – альтан, який при попередньому доклінічному вивченні показав широкий спектр фармакологічної активності: гемостатичну, протизапальну, антиоксидантну, антимікробну, мембраностабілізуючу.

Враховуючи полівалентний спектр дії поліфенолів альтану, а також досвід застосування препаратів вільхи в народній медицині та доступність сировинної бази, які безперечно свідчать про актуальність розробки лікарських форм для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту і гнійних ран.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Робота є продовженням досліджень, що проводяться співробітниками кафедри заводської технології ліків НФаУ в напрямку розробки нових готових лікарських засобів з різними природними та синтетичними субстанціями.

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 дисертаційної роботи є вивчення технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей поліфенольного комплексу з вільхи сірої або клейкої – альтану і створення на його основі науково обґрунтованих складів твердої та м’якої лікарських форм, які мають високу біодоступність, достатню стійкість, стабільність при зберіганні, а також впровадження їх в ринок лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарських препаратів у вигляді таблеток і мазей на основі поліфенольних сполук рослинного походження.
* провести комплекс технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень поліфенольних комплексів рослинного походження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарських препаратів;
* розробити склади та технології таблеток альтану, покритих оболонкою, та мазі альтанової і вивчити вплив допоміжних речовин на властивості цих препаратів;
* провести біофармацевтичні дослідження розроблених лікарських форм;
* розробити методи аналізу лікарських форм;
* вивчити термін та умови зберігання, стабільність фізико-хімічних властивостей альтану, таблеток та мазі з метою розробки АНД;
* розробити технологічні промислові регламенти на виробництво таблеток і мазі з альтаном;
* організувати доклінічні дослідження і клінічні випробування лікарських форм запропонованих препаратів.

*Об’єкт дослідження*. Об’єктами дослідження є поліфенольні сполуки рослинного походження, таблеткові маси, мазеві основи, альтан, таблетки і мазь з альтаном.

*Предмет дослідження.* Предметом дослідження є розробка складів і технології лікарських препаратів на основі поліфенольного комплексу альтану у формі таблеток для лікування виразкової хвороби шлунку і мазі для дерматологічної практики.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі задач були використані наступні технологічні, фізичні, фізико-хімічні, методи:

* методи оцінки технологічних властивостей порошків (плинність, насипна маса, пресуємість, вологовміст);
* потенціометричний метод визначення показника рН мазей;
* методи математичного планування експерименту (оптимізація складу таблеток, визначення оптимальних режимів виробництва мазі);
* метод вимірювання структурної в’язкості мазевих основ і мазей на Reotest-2;
* методи оцінки структурно-механічних властивостей (намазування, екструзійна спроможність);
* метод вимірювання осмотичної властивості мазей;
* фармакопейні методи дослідження показників якості таблеток і мазей (розпадання, міцність на роздавлювання, стираність таблеток, мікробіологічна чистота, однорідність, середня маса і т.д.).

Для вивчення антимікробної активності препаратів використовували мікробіологічний метод дифузії в агар.

Дослідження специфічної активності таблеток і мазі проводили за методиками, рекомендованими Фармакологічним центром МОЗ України.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

### Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропоновано науково-методичні підходи до розробки складів та технологій таблеток і мазей з поліфенолами рослин роду вільха.

На підставі вивчення фізико-хімічних, кристалографічних та технологічних властивостей поліфенольних комплексів рослинного походження обґрунтовано теоретичні та експериментальні підходи до створення оптимальних складів та технологій твердих та м’яких лікарських форм.

Вперше на основі альтану розроблені склади таблеток, покритих оболонкою та мазі. Вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості субстанції та таблеток-ядер, а також залежність якості таблеток від застосованого зволожувача, що має велике значення в промислових умовах.

Експериментально встановлена і теоретично обґрунтована залежність стабільності, дисперсності та структурно-механічних властивостей емульсій типу м/в від концентрації та природи емульгаторів, природи та кількості масляної фази, домішок неводних гідрофільних розчинників, швидкості змішування та кількості мазі.

На моделях математичного статистичного аналізу рекомендовано підходи до оптимізації складу таблеток із рослинними поліфенольними комплексами, що показало можливість керування цим процесом.

Вперше методом математичного планування експерименту розроблена модель оптимізації виготовлення мазі на основі емульсії першого роду, яка просліджує вплив температурних режимів виробництва і швидкості гомогенізації на дисперсність часток масляної фази, що дозволяє чітко регулювати параметри технологічного процесу.

Методом електронного парамагнітного резонансу вивчено вплив поліетиленоксиду-400 на властивості емульсії вазелінового масла.

Новизна досліджень захищена патентами (Пат. 44321 Україна, 7А61К35/87, С07Н3/02. Спосіб отримання суми поліфенолів; Пат. 56771 Україна, 7А61К35/87. Спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу).

### Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень по розробці складу та технологій таблеток і мазі використані при розробці лікарських препаратів та впроваджені у виробництво НВЦ “БХФЗ“, м. Київ (акт впровадження від 14.11.2002 р.).

Розроблені і впроваджені в промисловість технології виробництва таблеток альтану, покритих оболонкою (реєстраційне посвідчення № Р.11.99/01159, ТФС 42У-4/42/37-1120-99, технологічний тимчасовий регламент затверджено технологічною комісією Коммедбіопрому ТТР 64-23518596-166-99 від 31 серпня 1999 р.); мазі альтанової 2 % (реєстраційне посвідчення № Р.04.00/01605, ТФС 42У-4/42-1298-99, технологічний тимчасовий регламент затверджено технологічною комісією Коммедбіопрому ТТР 64-23518596-200-2000 від 22 лютого 2000 р.).

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 18.09.2002 р.), кафедри технології ліків та клінічної фармації Київської академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (акт впровадження від 10.12.2002 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 17.12.2002 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (акт впровадження від 05.11.2002 р.), курсу аптечної технології ліків Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 14.11.2002 р.).

### Особистий внесок здобувача. У комплексному дослідженні, над якими працював творчий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом проведено експериментальну роботу за темою дисертації.

* експериментальна частина роботи, викладена у дисертації, проведена особисто автором;
* експериментальна частина по встановленню фізико-хімічних та технологічних параметрів поліфенольних сполук рослинного походження;
* дисертантом розроблено склади та технології таблеток і мазі з полі-фенольним комплексом вільхи;
* на підставі біофармацевтичних досліджень встановлено вплив допо-міжних речовин на біологічну доступність альтану у м’якій лікарській формі;
* тимчасові фармакопейні статі та технологічні регламенти на виробництво таблеток і мазі альтану розроблено при безпосередній участі автора дисертації;
* результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

### Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичних конференціях «Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики» (Курськ, 1991), «Лекарственные средства Украины. Синтез, научные исследования, производство, реализация» (Харків, 1992), на науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю УкрФА «Досягнення сучасної фармації – в медичну практику», (Харків, 1996), на Міжнародній конференції, присвяченій 75-річчю з дня народження проф. Сало Д.П. «Теорія і практика створення лікарських препаратів» (Харків, 1998), на V національному зїзді фармацевтів України «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті» (Харків, 1999), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Вчені України – сучасній фармації” (Харків, 2000), на науковій конференції молодих вчених та студентів (Харків, 2001), на IX Конгресі світової федерації Українських лікарських товариств (Луганськ, 2002), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фармація ХХІ століття” (Харків, 2002), на ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003)

### Публікації. За матеріалами дисертації одержано 2 патенти, опубліковано 26 статей у фахових наукових журналах та у збірниках праць, 10 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна роботи викладена на 259 сторінках машинопису, складається зі вступу, п’яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, який містить 388 джерел, серед яких 96 іноземних. Робота ілюстрована 37 таблицями, 60 рисунками.

**основний зміст роботи**

Проведений аналіз літературних джерел по використанню поліфенольних сполук рослинного походження показав перспективність створення високоефективних лікарських форм завдяки їх широкого спектру фармакологічної активності – в’яжучої, спазмолітичної, мембраностабілізуючої, протизапальної, антиоксидантної, репаративної, антимікробної, протипухлинної.

Обґрунтування загальної концепції і методів досліджень та вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей поліфенольних комплексів рослинного походження

Застосування поліфенолів як біологічно активних речовин в значній мірі визначається особливостями їх будови та фізико-хімічними властивостями, які впливають на процеси всмоктування в організмі з лікарської форми. Вивільнення лікарських речовин з лікарських форм включає процеси розчинення, десорбції, дифузії, фільтрації, осмосу та ін. Насамперед це відноситься до м’яких та твердих лікарських форм – мазі, пасти, таблетки, капсули і т.д.

Серед факторів, які суттєво впливають на вивільнення та фармакокінетику речовин з вищеназваних лікарських форм чільне місце відводиться фармацевтичним (технологічним) факторам – природа допоміжних речовин, вміст ПАР, технологія виробництва, тощо.

Для розробки оптимального складу таблеток та мазі з поліфенолами рослинного походження вивчали їх фізико-хімічні та технологічні властивості.

Для вирішення поставленої мети – створення на основі поліфенолів рослинного походження науково обґрунтованих складів лікарських форм, нами, як основний об’єкт дослідження використовували альтан.

Фармакологічними дослідженнями, які проводились на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В. Яковлевої, встановлено, що субстанція альтан виявляє репаративні, протизапальні, антимікробні та кровоспинні властивості, що обумовило перспективність розробки твердої та м’якої лікарської форми.

Для обґрунтування методичних (теоретичних та експериментальних) підходів розробки складу та технології таблеток і мазі із поліфенольними сполуками рослинного походження, та встановлення закономірностей введення рослинних поліфенолів нами, крім альтану, були використані танін, поліфенольні комплекси скумпії та сумаху.

Досліджувані препарати – альтан, танін, кислота елагова, поліфенольні екстракти скумпії та сумаху являють собою полідисперсні аморфні порошки з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформних брилок та їх осколків. Поверхня часток слабо шершава. Лінійні розміри від 5 до 400 мкм.

Середній розмір часток домінуючої фракції всіх субстанцій що досліджували складає 5-100 мкм, формфактор К≈0,65, що вказує на їх ізодіаметричність. Частки оптично непрозорі в прохідному світлі.

Із всіх параметрів, що визначають властивості матеріалу для таблетування, найбільш повно відображають його поведінку при пресуванні насипна маса, плинність, ступінь ущільнення та пресуємість. В таблиці 1 наведені технологічні властивості поліфенольних комплексів.

Таблиця 1

Технологічні властивості поліфенольних сполук рослинного походження

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри | Одиниці вимірювання | Альтан | Танін | Екстракт скумпії | Екстракт сумаху | Кислота елагова |
| Насипна маса | г/мл | 0,50±  0,05 | 0,48±  0,04 | 0,46±  0,01 | 0,52±  0,04 | 0,52±  0,02 |
| Об'ємна густина | г/мл | 0,70±  0,01 | 0,66±  0,02 | 0,68±  0,01 | 0,72±  0,04 | 0,72±  0,06 |
| Ступінь ущільнення | - | 2,25±  0,02 | 3,92±  0,04 | 4,02±  0,01 | 4,08±  0,02 | 2,56±  0,06 |
| Плинність | г/с | 1,34±  0,01 | 0,85±  0,02 | 0,80±  0,02 | 0,76±  0,01 | 1,42±  0,04 |
| Кут природного укосу | градус | 52±0,4 | 56±0,2 | 64±0,4 | 66±0,2 | 51±0,1 |
| Пресуємість | Н | 11,22±  0,14 | 10,12±  0,12 | 9,12±  0,08 | 9,00±  0,01 | 12,02±  0,14 |
| Сила виштовхування | Н | 484±  24,12 | 480±  35,00 | 456±1  10,16 | 402±  12,56 | 476±  14,22 |
| Пористість | % | 10,34±  0,05 | 15,28±  0,14 | 13,84±  0,02 | 9,22±  0,06 | 10,96±  0,10 |
| Вологовміст | % | 3,30±  0,02 | 3,60±  0,04 | 3,88±  0,06 | 3,44±  0,02 | 3,28±  0,01 |

Рослинні поліфенольні комплекси мають приблизно рівні технологічні параметри, хоча альтан та кислота елагова значно відрізняються за своєю плинністю, яка в півтора рази більша, ніж у останніх субстанцій. За вологовмістом альтан також має певні переваги. Всі досліджувані рослинні поліфеноли мають низькі показники пресуємості, і як наслідок високі значення сили виштовхування таблеток. Це дає змогу обґрунтувати склад допоміжних речовин при розробці таблеток. Кристалографічні характеристики, також свідчать про те, що навіть при високому тиску поліфеноли пресуються з утворенням слабких систем, і відповідно потребують введення зв’язуючих речовин.

Незначна пресуємість усіх поліфенолів вказує на недоцільність введення до складу таблеткової лікарської форми значної кількості розпушувачів з метою своєчасного розпадання таблеток. Для усунення швидкого зношення прес-інструменту таблеткових машин, а також одержання таблеток без механічних дефектів (відколи, фаски, задирки і т.д.) в зв’язку з тим що поліфеноли мають високі значення сили виштовхування таблеток з матриць, до їх складу необхідно вводити ковзні і змащувальні речовини.

Із всіх поліфенольних комплексів для подальшого вивчення був вибраний альтан, який при попередніх доклінічних дослідження виявив значні протизапальні та репаративні властивості.

Порівнюючи технологічні властивості альтану, одержаного в лабораторних і в промислових умовах (ЗАТ НВЦ “Борщагівский ХФЗ” м. Київ), встановлено деякі розбіжності у деяких фізико-хімічних та технологічних показниках, що обумовлює необхідність корекції при виборі складу допоміжних речовин в таблетках та удосконалення технології їх виготовлення. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика технологічних властивостей альтану, одержаного різними способами

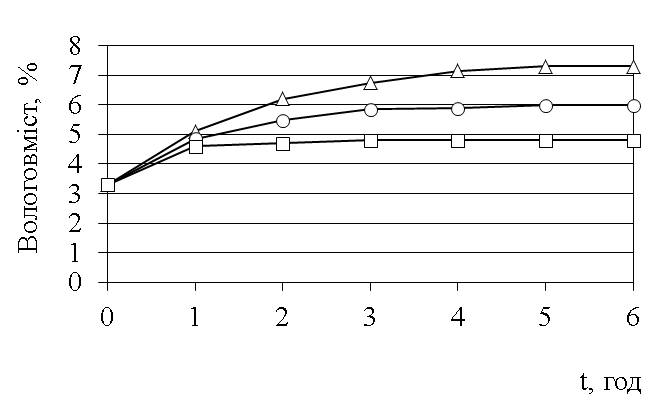
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметри | Одиниці вимірювання | Альтан | |
| Лабораторні умови | Промислові  умови |
| Насипна маса | г/мл | 0,250±0,003 | 0,50±0,05 |
| Об'ємна густина | г/мл | 0,327±0,002 | 0,70±0,01 |
| Плинність | г/с | 0,49±0,04 | 1,34±0,01 |
| Пресуємість | Н | 10,78±0,20 | 11,22±0,14 |
| Сила виштовхування | Н | 490±50,88 | 484±24,12 |
| Вологовміст | % | 1,54±0,04 | 3,30±0,02 |

Альтан, одержаний в промислових умовах, має в 2,7 разів більшу плинність, в 2 рази більшу насипну масу і об’ємну густину. Також збільшився в 2 рази вологовміст субстанції. Практично не змінилися пресуємість і сила виштовхування таблеток з матриці.

Підвищення вологовмісту альтану може свідчити про можливе цементування таблеток в процесі зберігання, що збільшить час розпадання таблеток в шлунково-кишковому тракті. Тому постала задача визначити вологовміст при різній відносній вологості повітря (рис. 1).

Результати показують, що на відміну від лабораторного зразка альтан, одержаний в промисловий умовах, має здатність до сорбції вологи з повітря набагато вищу.

З рисунка видно, що через 1 годину при 100 % вологості повітря вологовміст альтану збільшився до 5 % і через 5 годин вийшов на постійне значення 7,2 %. Витримування субстанції в умовах підвищеної вологості протягом декількох діб не приводить до зростання вологості альтану більше ніж 8 % при 100 % відносній вологості повітря і 6 % при 75 % відносній вологості повітря.



1

2

3

Рис. 1. Залежність водопоглинання альтану, одержаного в промислових умовах, від відносної вологості повітря: 1 - 100 %; 2 - 75 % і 3 - 40 %

Дані водопоглинання, а також колір субстанції та таблеток вказують на необхідність покриття таблеток оболонкою, хоча субстанція і не відноситься до гігроскопічних речовин.

Таким чином, проведені дослідження по вивченню технологічних властивостей поліфенолів дозволяють прогнозувати для таблеток введення групи допоміжних речовин, зокрема – зв’язуючих (для збільшення міцності таблеток) і антифрикційних (для поліпшення плинності маси). Крім того, низькі значення плинності і пресуємості поліфенолів, в тому числі і альтану, може свідчити про неможливість одержання таблеток прямим пресуванням.

розробка складу і технології таблеток альтану, покритих оболонкою

Властивості альтану, який має високі вологосорбційні властивості, погану сипкість і слабу пресуємість, зумовили вибір допоміжних речовин для одержання маси для таблетування. В якості зв’язувальних речовин використовували найрозповсюдженіші допоміжні речовини крохмаль картопляний, лактозу, цукор, глюкозу і метилцелюлозу. Співвідношення альтану та допоміжних речовин в попередніх дослідах, враховуючи незначну дозу альтану (10 мг на одну таблетку) в лікарській формі, було обрано 1:4 відповідно. Таблетки одержували методом прямого пресування, середньою масою 0,5 г та діаметром 9 мм. Склади сумішей наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Вологовміст таблеткових мас і показники якості таблеток-ядер,**

**виготовлених з них**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Склад суміші** | **Приріст вологи за дні, %** | | | | | | **Показники якості таблеток-ядер** | | |
| **Початок** | **3** | **5** | **10** | **20** | **30** | **Розпадання, с** | **Стійкість до роздавлювання, Н** | **Стираність, %** |
| **Альтан крохмаль** | **3,02±**  **0,01** | **3,20±**  **0,02** | **3,32±**  **0,02** | **3,68±**  **0,04** | **3,88±**  **0,02** | **4,22±**  **0,02** | **194±**  **5,6** | **5,56±**  **0,66** | **8,22±**  **0,06** |
| **Альтан глюкоза** | **2,96±**  **0,02** | **3,20±**  **0,04** | **3,54±**  **0,02** | **3,70±**  **0,02** | **3,76±**  **0,04** | **3,88±**  **0,04** | **320±**  **2,4** | **23,46±**  **1,08** | **9,22±**  **0,02** |
| **Альтан пудра цукрова** | **3,06±**  **0,02** | **3,22±**  **0,02** | **3,34±**  **0,02** | **3,58±**  **0,01** | **3,70±**  **0,02** | **3,88±**  **0,01** | **356±**  **4,6** | **46,88±**  **1,44** | **2,54±**  **0,02** |
| **Альтан лактоза** | **2,98±**  **0,01** | **3,06±**  **0,01** | **3,24±**  **0,04** | **3,52±**  **0,01** | **3,68±**  **0,02** | **3,82±**  **0,01** | **588±**  **6,6** | **36,48±**  **1,02** | **5,28±**  **0,01** |
| **Альтан метилцелюлоза** | **3,00±**  **0,02** | **3,26±**  **0,01** | **3,38±**  **0,01** | **3,56±**  **0,02** | **3,72±**  **0,01** | **3,94±**  **0,01** | **602±**  **4,2** | **65,22±**  **1,24** | **2,66±**  **0,04** |

З даних табл. 3 видно, що протягом 30 діб спостережень приріст вологи в досліджуваних зразках склав від 0,3 до 1,8 %, що відбилось на показниках якості таблеток, одержаних з них. Агрегатний стан сумішей не змінювався.

Таблетки одержані із наведених сумішей задовольняють вимогам ДФУ за показником час розпаду (не більше 900 с), причому для всіх допоміжних речовин, що вивчалися. Стійкість таблеток до роздавлювання також була задовільна, крім складу в якому застосовувався крохмаль в якості допоміжної речовини – міцність була нижче за 10 Н. І всі наведені склади не витримували випробування на стираність.

Враховуючи одержані дані доцільно включати до складу таблеток цукор та метилцелюлозу, які значно поліпшують фізико-хімічні та технологічні властивості альтану, зокрема – міцність та стираність таблеток. У зв’язку з цим в подальших дослідах готували суміші з різним використанням цукру та метилцелюлози. Крім зазначених речовин в складі таблеткових мас використовували глюкозу, крохмаль і як антифрикційну речовину – кальцію стеарат. Таблетки одержували методом прямого пресування. У таблиці 4 наведені склади таблеткових мас, і представлені їх технологічні характеристики.

Таблиця 4

Технологічні характеристики мас для таблетування з альтаном

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  пп | Склад маси | Кількість | | Плинність, г/с | Пресуємість, Н | Вологовміст, % |
| г | % |
| 1 | Альтан  Цукрова пудра  Крохмаль  Кальцію стеарат | 0,0100  0,0195  0,0200  0,0005  0,0500 | 20  39  40  \_\_1  100 | 2,24±  0,02 | 21,6±  0,4 | 3,78±  0,02 |
| 2 | Альтан  Цукрова пудра  Крохмаль  Тальк  Кальцію стеарат | 0,0100  0,0230  0,0150  0,0015  0,0005  0,0500 | 20  46  30  3  \_\_1  100 | 2,88±  0,04 | 22,4±  0,6 | 3,66±  0,04 |
| 3 | Альтан  МЦ  Крохмаль  Кальцію стеарат | 0,0100  0,0195  0,0200  0,0005  0,0500 | 20  39  40  \_\_1  100 | 1,92±  0,02 | 20,2±  0,8 | 3,70±  0,01 |
| 4 | Альтан  МЦ  Глюкоза  Кальцію стеарат | 0,0100  0,0195  0,0200  0,0005  0,0500 | 20  39  40  \_\_1  100 | 2,02±  0,04 | 16,4±  0,2 | 3,72±  0,02 |
| 5 | Альтан  Цукрова пудра  МЦ  Кальцію стеарат | 0,0100  0,0195  0,0200  0,0005  0,0500 | 20  39  40  \_\_1  100 | 2,48±  0,04 | 13,6±  0,1 | 3,76±  0,02 |

Аналіз даних показав, що найперспективнішим є пропис другого складу, але він включає тальк. А так як призначення препарату передбачено в гастроентерології, то використання тальку матиме певний вплив на зниження фармакологічної активності препарату в цілому.

Враховуючи цю обставину, нами введений до складу маси напівсинтетичний наповнювач – метилцелюлозу. Але це не призвело до поліпшення технологічних властивостей. Всі склади, що вивчалися, мають приблизно однакові значення плинності і пресуємості. Введення глюкози та метилцелюлози до складу дещо підвищило пресуємість маси, але добитися значного збільшення одночасно пресуємості та сипкості не змогли. Таким чином, для таблеток альтану неможливо застосування методу прямого пресування.

З наведених складів перспективним слід вважати склад № 1, який в порівнянні з іншими складами, має більш вищі значення пресуємості.

Для розробки якісних таблеток з альтаном в подальшому використовували метод попередньої вологої грануляції.

З метою вибору співвідношення допоміжних речовин та встановлення оптимальних умов таблетування був використаний 23 факторний план (три фактори, кожний має два різних рівня), за допомогою якого отримана математична модель технологічного процесу. Для математичного планування експерименту була застосована графічна система STAGRAPHICS.

При проведенні вибору допоміжних речовин у складі таблеток альтану нами були вибрані наступні фактори (Х):

Х1 – кількість цукрової пудри, %;

Х2 – кількість крохмалю картопляного, %;

Х2 – кількість кальцію стеарату, %.

В якості функцій відгуку (Y) брали:

Y1 – сила виштовхування таблеток із матриць, Н;

Y2 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;

Y3 – розпадання таблеток, с;

Y4 – стираність таблеток, %.

В таблиці 5 наведені ці фактори та інтервал їх варіювання.

Таблиця 5

План експерименту

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Характеристика планів | Кількість цукрової пудри, Х1 | Кількість крохмалю картопляного, Х2 | Кількість кальцію стеарату, Х3 |
| Основний рівень | 25 | 25 | 0,5 |
| Інтервал варіювання | 10 | 10 | 0,2 |
| Верхній рівень | 60 | 60 | 1,0 |
| Нижній рівень | 10 | 10 | 0,0 |

В результаті математичної обробки запланованого експерименту одержано регресивні рівняння к вигляді:

* сила виштовхування таблеток із матриць:

Y1 = 3,1625 – 0,475Х1 – 2,385Х2 – 6,025Х3 + 0,095Х1Х2 + 0,575Х1Х3 + 2,265Х2Х3

* стійкість таблеток до роздавлювання:

Y2 = 21,36 + 11,95Х1 + 16,51Х2 + 0,0Х3 + 7,98Х1Х2 + 0,57Х1Х3 + 0,17Х2Х3

* розпадання таблеток:

Y3 = 673 – 504,0Х1 – 189,0Х2 + 15,0Х3 – 39,0Х1Х2 + 5,0Х1Х3 – 20,0Х2Х3

* стираність таблеток:

Y4 = 5,15 – 1,62Х1 – 7,49Х2 + 0,25Х3 – 0,19Х1Х2 – 0,16Х1Х3 – 0,20Х2Х3

Математичне планування складу показало, що більшість якісних характеристик таблеток залежать від кількості цукрової пудри та крохмалю картопляного. Кількість кальцію стеарату впливає лише на силу виштовхування таблеток із матриць, тому для подальших досліджень кількість його залишали постійною 1 %.

Для визначення оптимальних кількостей допоміжних речовин будували трьохмірний графік експериментальної поверхні з урахуванням критеріїв розпадання таблеток та стійкості таблеток до роздавлювання. Встановлено, що максимум стійкості таблеток до роздавлювання і мінімум часу розпадання таблеток приходиться на співвідношення цукрової пудри і крохмалю картопляного 49 % до 30 % відповідно.

Таким чином, на підставі проведеного математичного моделювання складу таблеткової маси альтану визначено кількісний вміст допоміжних речовин і встановлено, що за всіма показниками якості таблеток найкращі результати одержані при наступній кількості допоміжних речовин:

альтану 20% або, на одну таблетку 0,0100 г

цукрової пудри 49 % 0,0245 г

крохмалю картопляного 30 % 0,0150 г

кальцію стеарату 1 % 0,0005 г

Теоретично обґрунтований склад таблеткової маси в подальших дослідженнях був випробуваний на одержання таблеток методом вологої грануляції. Для порівняння якісних характеристик таблеткової маси, таблетки одержували прямим пресуванням і вологою грануляцією.

Таблеткову масу одержували для прямого пресування просіюванням і змішуванням інгредієнтів, а при вологій грануляції таблеткову суміш зволожували водою очищеною в кількості 8 % (кількість встановлена експериментальним шляхом) по відношенню до кількості сухих компонентів. Гранули після сушки опудрювали кальцію стеаратом.

З одержаної таблеткової маси пресували таблетки-ядра середньою масою 0,05 г, діаметром 6 мм на таблетковому пресі НТМ-2 і визначали параметри їх якості. Дані наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Порівняння значень технологічних характеристик таблеткових мас

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №№ п/п | Параметри | Одиниця вимірювання | Значення характеристик таблеткових мас, одержаних | |
| Прямим пресуванням | Вологою грануляцією |
| 1 | Сипкість | г/с | 2,24± 0,02 | 12,4±0,62 |
| 2 | Насипна маса | г/мл | 0,82±0,02 | 0,54±0,01 |
| 3 | Об’ємна щільність | г/мл | 0,94±0,04 | 0,72±0,02 |
| 4 | Пресуємість | Н | 21,6±0,4 | 30,8±0,6 |
| 5 | Вологовміст | % | 3,78±0,02 | 2,54±0,02 |

Аналізуючи параметри технологічних характеристик таблеткової суміші та грануляту, які наведені в таблиці 6, слід відзначити, що вдалось поліпшити об’ємні характеристики суміші для таблетування порівняно з їх значеннями альтану субстанції.

Порівнюючи параметри якості таблеток-ядер одержаних прямим пресуванням (табл. 7), поряд із задовільними значеннями розпадання таблеток-ядер і стійкості до роздавлювання, відзначена недостатня їх стираність. Хоча для таблеток покритих оболонкою цей показник не застосовується, але ми вважаємо, що при розробці якісних таблеток стираність має першорядне значення, яке дозволяє прогнозувати поведінку таблеток-ядер у дражирувальному котлі (ДФУ вимагає до цього показника – не більше 1 %). Тому подальші дослідження були спрямовані на поліпшення цього важливого критерію якості таблеток.

З цією метою досліджували таблетки-ядра одержані за допомогою методу попередньої вологої грануляції.

Таблиця 7

Порівняльні параметри якості таблеток-ядер, одержаних прямим пресуванням і вологою грануляцією

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №№ п/п | Параметри | Одиниця вимірювання | Значення характеристик таблеток-ядер, одержаних | |
| Прямим пресуванням | Вологою грануляцією |
| 1 | Стійкість до роздавлювання | Н | 21,6±0,4 | 32,8±0,2 |
| 2 | Стираність | % | 2,5±0,2 | 1,82±0,1 |
| 3 | Розпадання | с | 362±1,2 | 458±2,4 |
| 4 | Вологовміст | % | 3,82±0,02 | 2,46±0,01 |

Використання води очищеної при гранулюванні не призвело до поліпшення стираності, тому подальші дослідження були направлені на вибір зв’язуючої речовини. Згідно з даними літератури, як зв’язуючу речовину при вологому гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також тих, що містять рослинні порошки та екстракти, використовують спирт етиловий різної концентрації, крохмальний клейстер та інші зволожувачі.

Для вивчення впливу зв’язуючих речовин на фізико-хімічні властивості грануляту і показників якості таблеток нами використовувались як зволожуючі агенти розчин желатину 5 %, 3 і 5 % розчини метилцелюлози, 5 % крохмальний клейстер і 95 % спирт етиловий.

Результати досліджень показали (табл. 8), що використання 5 % розчину желатину виключає одержання якісного грануляту (в цьому випадку спостерігається прилипання маси до прес-інструменту). Застосування спирту етилового 95 % не поліпшило якості грануляту.

Таблиця 8

Залежність основних технологічних властивостей гранулятів

від виду зволожувача

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Значення параметрів | Одиниці виміру | Середні значення з п’яти вимірів мас, зволожений розчинами | | | | |
| 5 % розчин желатину | 5 % крохмальний клейстер | 95 % спирт етиловий | розчин метилцелюлози | |
| 3 % | 5 % |
| Плинність | г/с | 7,02±  0,01 | 13,02±  0,02 | 6,55±  0,02 | 4,94±  0,09 | 5,10±  0,08 |
| Пресованість | Н | 86,87±  0,49 | 38,38±  2,05 | 24,50±  0,56 | 27,44±  1,75 | 31,94±  0,67 |
| Вологовміст | % | 3,06±  0,08 | 2,45±  0,03 | 3,40±  0,01 | 4,40±  0,04 | 3,40±  0,03 |

З даних таблиці 9 видно, що таблетки-ядра, одержані при зволоженні спиртом етиловим, мають нерівномірну однорідність вкраплень порошку альтану і швидко розпадаються. Крім того, таблетки не відповідають вимогам фармакопеї по стираності.

При зволоженні 3 і 5 % розчинами метилцелюлози відбувається ущільнення каркаса таблеток-ядер у процесі зберігання, час розпадання має тенденцію до збільшення.

Таблетки-ядра, одержані після зволоження 5 % розчином желатину не відповідають вимогам ДФУ за часом розпаду, бо він перевищує 30 хвилин. Оптимальним зволожувачем слід вважати 5 % крохмальний клейстер, бо ядра мають достатню стійкість до роздавлювання – 34,07 Н, час розпадання – 6 хвилин. Тому як зволожувач нами обраний 5 % крохмальний клейстер. Перевага даного зволожувача за рахунок зниження стираності нижче 1,0 % дозволяє дражирувати таблетки-ядра в котлі-обдукторі.

Таблиця 9

Показники якості таблеток-ядер альтану, отриманих

із застосуванням зволожувачів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Зволожувач | Зовнішній вигляд | Розпадання, с | Стійкість до роздавлювання, Н | Стираність, % |
| 5 % крохмальний клейстер | Ядра коричневого кольору з однорідними вкрапленнями альтану | 360±1,6 | 34,07±0,56 | 0,94±0,02 |
| 5 % розчин желатину | Те ж саме | 2190±10 | 64,68±0,36 | 0,26±0,01 |
| 3 % розчин МЦ | Те ж саме | 960±8 | 41,76±0,19 | 1,12±0,03 |
| 5 % розчин метилцелюлози | Те ж саме | 1010±16 | 45,08±1,34 | 1,01±0,08 |
| 95 % спирт етиловий | Ядра коричневого кольору з різнорідними вкрапленнями альтану | 217±2 | 29,40±0,95 | 4,65±0,03 |

Таким чином, нами вибрано 5 % крохмальній клейстер як зволожувач маси, кількість якого визначали експериментально, що склало 10-10,5 % від ваги маси.

В процесі розробки технології таблеток альтану було вивчено кінетику сушки вологих гранул, а також методом термогравіметричного аналізу доведено відсутність імовірної небажаної хімічної взаємодії між біологічно активними та допоміжними речовинами в складі таблеток.

З метою покращення зовнішнього вигляду запропоновано два методи нанесення оболонки на таблетки-ядра – дражирувальний та плівковий.

Технологічна схема виробництва таблеток альтану, покритих оболонкою, наведена на рис. 2.

Розроблені таблетки альтану, покриті оболонкою, впроваджені у виробництво на ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ” м. Київ (реєстраційне посвідчення № Р.11.99/01159, ТФС 42У-4/42/37-1120-99, технологічний тимчасовий регламент ТТР 64-23518596-166-99 затверджено технологічною комісією Коммедбіопрому 31 серпня 1999 р.).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ДР1  К1.1 | Підготовка виробництва | |  | ПР 64-23518596-107-99 | | | |  | | | |  |
|  |  | |  |  |  | |  | |  | |  | |
| ДР2 | Підготовка сировини | |  | ДР2.1  К.2.1 | | Просів сировини | |  | | Вібросито  ГФ-5 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| Втрати |  | |  | ДР2.2  К2.2 | | Приготування зволожувача | |  | | Збірник  С-10 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  | |  | ДР2.3  К2.3 | | Приготування цукрового сиропу | |  | | Реактор  Р-32 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  | |  | ДР2.4  К2.4 | | Приготування суспензії | |  | | Реактор  Р-33 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  | |  | ДР2.5  К2.5 | | Приготування маси для глянсування | |  | | Збірник  С-36 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| ТП3 | Одержання маси для таблетування | |  | ТП3.1  К3.1 | | Змішування і зволоження | |  | | Змішувач  ГФ-12 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| Волога |  | |  | ТП3.2  К3.2 | | Волога грануляція | |  | | Гранулятор  ГФ-14 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| Втрати |  | |  | ТП3.3  К3.3 | | Сушка гранул | |  | | Сушарка  СШ-16 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  | |  | ТП3.4  К3.4 | | Суха грануляція | |  | | Гранулятор  ГФ-19 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| ТП4  К4.1 | Таблетування та знепилення | |  |  | |  | |  | | Таблетпрес  ГФ-20 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| Втрати |  | |  |  | |  | |  | |  | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| ТП5 | Одержання таблеток покритих оболонкою | |  | ТП5.1  К5.1 | | Покриття таблеток оболонкою | |  | | Дражирувальний котел ГФ-39 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | | |
|  |  | |  | ТП5.2  К5.2 | | Глянцювання таблеток | |  | | Дражирувальний котел ГФ-39 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| ПМВ6 | Фасовка, упаковка та маркування таблеток | |  | ПМВ6.1  К6.1 | | Фасовка таблеток | |  | | Фасувальна машина ГФ-43 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
| Втрати |  | |  | ПМВ6.2  К6.2 | | Упаковка банок у коробки | |  | | Стіл для упаковки  ГФ-45 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  |  |  | ПМВ6.3  К6.3 | | Маркування | |  | | Стіл для упаковки  ГФ-45 | | |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  | Карантинний склад | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  |
|  | Склад готової продукції | |  |  | |  | |  | |  | |  |

Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток альтану 0,01, покритих оболонкою

**ОБҐРУНТУВАННЯ складу та технології мазі з АЛЬТАНОМ**

Враховуючи те, що альтан володіє репаративною, протизапальною, антимікробною активністю, представляється актуальним розробка м'якої лікарської форми на його основі.

Приймаючи той факт, що терапевтична ефективність лікарських препаратів місцевого застосування (мазей, лініментів, гелів, пластирів тощо) в значній мірі залежить від раціонального підбору носія (основи) і її спроможності вивільнювати діючу речовину, першим етапом досліджень з обґрунтування складу нового лікарського засобу з поліфенольними комплексами став вибір типу носія. Для цього було вивчено вивільнення альтану з мазевих основ різного типу та хімічної природи (табл. 10). Концентрація альтану у всіх дослідних зразках складала 5 %.

Таблиця 10

Досліджувані мазеві основи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №№ п/п | Тип основи | Склад мазевої основи, г | | |
| 1 | Гідрофобна | вазелін  ланолін | 60,0  40,0 |  |
| 2 | Гідрофільна  (поліетиленоксидна) | поліетиленоксид-400  поліетиленоксид-1500 | 80,0  20,0 |  |
| 3 | Емульсійна типу в/м (основа Кутумової) | вазелін  емульгатор Т-2  вода очищена | 60,0  10,0  30,0 |  |
| 4 | Емульсійна типу м/в | масло вазелінове  емульгатор № 1  вода очищена | 20,0  10,0  70,0 |  |
| 5 | Емульсійна типу м/в  (ХНІХФІ) | масло вазелінове  ПЕО-400  спирт цетостериловий  твін-80  вода очищена | 25,0  12,0  25,0  2,0  до 100,0 |  |
| 6 | Емульсійна типу м/в  (основа Грецького) | вазелін  пентол  вода очищена | 38,0  2,0  60,0 |  |

Вивільнення альтану з мазевих основ визначали за ступенем його дифузії в воду очищену через напівпроникну мембрану. В якості середовища для діалізу використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду (об’єм 20 мл). Проби діалізату об’ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки, добавляючи у камеру такий же об’єм чистого розчинника і визначали кількість альтану, що вивільнився з даного зразка. Кількість елаготанінів, що вивільнилися із мазей визначали спектрофотометричним методом.

С 102, мкг/мл

Рис. 3. Кінетика вивільнення альтану із мазевих основ (номери основ відповідають номерам в табл. 10)

Одержані результати свідчать (рис. 3), що вивільнення елаготанінів краще проходить із поліетиленоксидної основи. В цьому випадку за 8 годин до діалізату перейшло майже 25ּ10 2 мкг/мл діючих речовин. Найгірше діаліз проходив із гідрофобної вазелін-ланолінової основи де на 5 годині досліду наступає рівноважний діаліз. Причому в подальшому спостерігалося явище десорбції і кількість вивільнених речовин знизилась. При порівнянні емульсійних мазевих основ встановлено, що емульсії типу м/в мають більшу здатність до вивільнення елаготанінів, ніж емульсії типу в/м. Серед емульсійних основ м/в перевагу слідує віддати системі, яка містить в своєму складі неводний гідрофільний розчинник – ПЕО-400 (основа ХНІХФІ).

Таким чином, при визначенні ступеня вивільнення елаготанінів альтану мазеві основи слід розташувати в такому порядку: гідрофільна > емульсійна типу м/в > емульсійна типу в/м > гідрофобна. Беручи до уваги той факт, що поліетиленоксидні основи мають непомірно високі осмотичні властивості (що небажано на другій фазі ранового процесу), найбільш доцільним для приготування м’якої лікарської форми з альтаном є використання емульсійних основ типу м/в.

Для виготовлення емульсій у ролі масляної фази використовували: рослинні (оливкову, рицинову) олії; вазелінове масло та есилон-5 (поліетилсилоксанова рідина зі ступенем конденсації 15). Кількість масляної фази у дослідах становила 20 %.

У серіях модельних систем змінювали клас емульгаторів типу м/в. Були використані неіоногені ПАР: твін-80 – сорбітан-біс (поліоксиетилен) моноолеат зі ступенем оксиетилювання 20, препарат ОС-20; аніонактивна ПАР – натрію лаурилсульфат; катіонактивна ПАР – N-цетил-піридинію хлорид.

Як емульгатор типу в/м використовували моногліцериди жирних кислот (МГД), які мають ненасичені алкільні ланцюги з числом атомів вуглецю в алкільному ланцюгу 16-18 та спирти синтетичні.

Для вибору оптимального складу емульгаторів в складі емульсії варіювали співвідношення емульгаторів, їх концентрацію при оптимальному співвідношенні та природу масляної фази.

У результаті аналізу отриманих даних було встановлено, що при використанні різних масляних фаз як рослинного, так і мінерального походження закономірності зміни структурної в'язкості емульсій від співвідношення та природи емульгаторів проявляються однаково.

При використанні аніоноактивного емульгатора типу м/в разом з МГД залежність структурної в'язкості емульсій від співвідношення емульгаторів набуває такого характеру: при збільшенні вмісту МГД її значення різко зростає і проходить через максимум; залежність структурної в'язкості емульсій від співвідношення емульгаторів при використанні натрію лаурилсульфату та МГД має свою особливість. Максимальне значення в'язкості припадає на співвідношення емульгаторів, при якому вміст аніоноактивного ПАР досить незначний. Тобто максимум структуроутворення значно зсувається.

Ця ж залежність спостерігається і при використанні препарату ОС-20 і спиртів синтетичних (рис. 4). Але структурна в’язкість в цьому випадку значно вища, ніж при використанні інших комбінацій ПАР. Оптимальним співвідношенням слід вважати 1,5 % препарату ОС-20 і 6,5 % спиртів синтетичних.

Було встановлено, що збільшення концентрації емульгаторів викликало підвищення структурної в'язкості в усіх випадках при їх оптимальному співвідношенні. Структурна в'язкість емульсій залежить і від кількісного вмісту масляної фази. Збільшення об'єму як рослинних, так і мінеральних олій до певного вмісту (35-40%) відповідно підвищує структурну в'язкість. Наступне збільшення концентрації дисперсної фази призводить до агрегативної нестійкості, яка головним чином виявляється у коалесценції.

Очевидно, що для одержання стабільних емульсій з високим вмістом масляної фази (понад 40 %) необхідно збільшити концентрацію емульгаторів.

η, Па.с

СМ/В, %

СВ/М, %

7

5

6

1

2

0

2

4

6

8

10

12

14

0

1

2

3

6,5

1,5

5,5

2,5

Рис. 4. Залежність структурної в’язкості (η) за градієнтом швидкості 9 с-1 20 % емульсій вазелінового масла, стабілізованих препаратом ОС-20 та спиртами синтетичними, від співвідношення їх концентрацій (С).

Однак, це може, в свою чергу, призвести до іншого виду нестабільності – інверсії фаз. Тому, збільшення структурної в'язкості емульсій за рахунок високого вмісту масляної фази, як технологічний спосіб, менш перспективне. Досягти необхідних структурно-механічних параметрів емульсій простіше і ефективніше за рахунок варіюван­ня факторів, пов'язаних з емульгаторами.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що використання МГД у ролі емульгаторів типу в/м неможливе з неіоногеними ПАР в емульсіях вазелінового масла. Одержання стабільних емульсій з МГД на рослинних оліях можливе з будь-яким емульгатором типу м/в.

Найвищі показники структурної в’язкості можна одержати при використанні 1,5 % препарату ОС-20 та 6,5 % спиртів синтетичних. Саме ці емульгатори були взяті нами для подальших досліджень.

В результаті виробничого процесу необхідно одержати монодисперсну фазу з розміром часток менше 10 мкм. Щоб приготувати емульсію, обидві фази звичайно нагрівають і піддають високому впливу напруження зсуву (інтенсивної гомогенізації). Однак навіть такий потужний енергетичний вплив не гарантує стабільності мікроемульсій.

Тому для розробки стабільної емульсії були вивчені технологічні фактори, такі як порядок змішування фаз, температурні режими виробництва, реологічні показники, кількість приготованої емульсії.

Існує декілька способів або порядку змішування фаз при виробництві емульсій. Нами досліджено два самих розповсюджених способу – введення внутрішньої фази до зовнішньої та навпаки – зовнішньої до внутрішньої фази.

Емульсії готували наступним складом: масла вазелінового – 20 %, препарату ОС-20 – 1,5 %, спиртів синтетичних – 6,5 %, води очищеної – до 100 %.

При введенні водної фази до масляної одержана емульсія за розміром часток дисперсної фази практично монодисперсна (рис. 5). Розмір часток визначали за допомогою лічильника “Nano-Sizer Coultronics” (Франція). Середній розмір крапель 0,8 мкм. Практично відсутні краплі дисперсної фази менше 0,2 і більше 1,5 мкм.

Рис. 5. Розподіл крапель за розмірами дисперсної фази в 20 % емульсії масла вазелінового

При введенні масляної фази до водної також утворюється монодисперсна емульсія, але з розміром часток від 0,5 до 0,2 мкм (рис. 6). Характерно, що доля високодисперсних часток, у цілому, незначно збільшується з ростом швидкості гомогенізації. З підвищенням вмісту масляної фази збільшується вміст більш великих часток. В емульсіях з вмістом масла вазелінового 10-20 % підвищення інтенсивності гомогенізації несуттєво впливає на розподіл часток за розмірами. У високонцентрованій емульсії (вміст масла 30 %) стає помітною доля великих часток, вміст яких падає з зростом швидкості гомогенізації. Зменшення частки крапель з розміром 2-3 мкм супроводжується збільшенням вмісту часток із розміром 0,5-2,0 мкм. Саме цей метод вибраний нами для виробництва мазі.

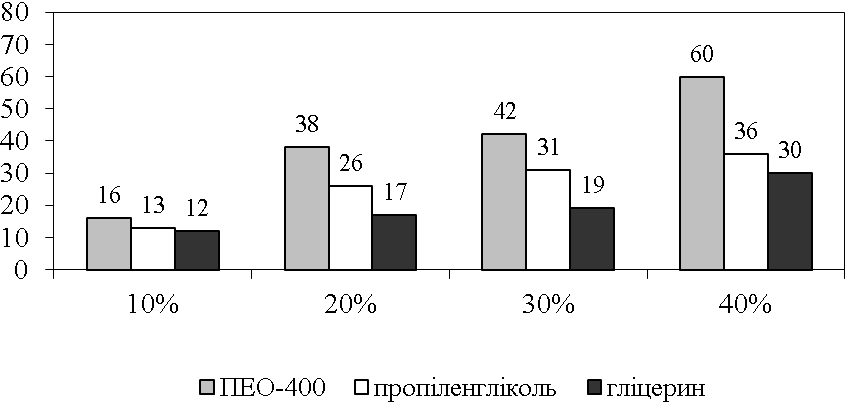
Враховуючи низькі значення структурної в’язкості розробленої емульсії, наступним етапом дослідження стало підвищення реологічних параметрів мазевої основи. Відомо, що найбільш оптимальним способом є збільшення в’язкості дисперсійного середовища, Для цього використовують або високомолекулярні сполуки, або неводні гідрофільні розчинники. Нами запропоновано використання неводних гідрофільних розчинників, що обумовлено не тільки підвищенням реологічних властивостей основи, а і наданням їх осмотичної активності, що досить важливо при розробці препарату для першої та другої фази ранового процесу.

Рис. 6. Розподіл крапель 20 % емульсії масла вазелінового в залежності від швидкості гомогенізації

В якості неводних гідрофільних розчинників використовували поліетиленоксид-400, гліцерин та поліетиленгліколь, які знайшли широке застосування в м’яких лікарських формах. Їх вводили до готової модельної емульсії в кількості від 10 до 40 %.

Осмотична активність модельної емульсії через 8 годин (рис. 7) з включенням неводних розчинників свідчить про незаперечну перевагу ПЕО-400 як дегідратуючого агенту. Збільшення поглинання води спостерігається з підвищенням концентрації ПЕО-400 у складі мазевої основи. Так, якщо склади з пропіленгліколем та гліцерином були осмотично активні 5-6 годин, то в основі з ПЕО-400 адсорбція рідини тривала 8 і більше годин. Це можна пояснити тим, що у ПЕО-400 найбільш виражена схильність до міжмолекулярної взаємодії з водою.

Слід відзначити, що при використанні пропіленгліколю та гліцерину у складі мазевої основи після завершення фази активного осмосу наступає фаза “зворотнього осмосу”. Ці розчинники здатні до пінетруючого ефекту, що дозволяє їх молекулам проходити у водне середовище через мембрану. При цьому вони створюють у воді власний осмотичний тиск, який перешкоджує абсорбції неводних розчинників, чим і можна пояснити нетривалість їх осмотичної дії. Причому, поглинання води гліцерином і пропіленгліколем за 8 годин складає 50 і 60 % відповідно до поглинання води ПЕО-400.



ΔР (Н2О), %

Рис. 7. Осмотична активність модельної емульсійної основи через 8 годин в залежності від концентрації неводних розчинників

Використовуючи ці якості гліцерин і пропіленгліколь дозволяють створювати мазеві основи з тривалим, але більш м’яким дегідратуючим ефектом в порівнянні з ПЕО-400.

Підвищення кількості масляної фази (рис. 8) приводить до підсилення осмотичних властивостей. Так, осмотична активність 40 % емульсії була у 1,14 разів більше активності 30 % емульсії масла вазелінового. Така ж тенденція спостерігається і для інших концентрацій масляної фази. Це відбувається за рахунок того, що зі збільшенням кількості масляної фази відповідно зменшується кількість гідрофільної фази та підвищується в ній концентрація осмотично активного неводного розчинника.

Одержані результати свідчать, що емульсії типу м/в, які містять осмотично активні неводні розчинники, мають виражену осмотичну активність протягом 8-18 годин. Цю активність можна регулювати як зміною виду та концентрації неводних розчинників, так і зміною співвідношення масляної і водної фаз.

Таким чином, вивчення осмотичної активності неводних розчинників, що широко використовуються в технології м’яких лікарських форм, дозволило розташувати їх в ряду ПЕО-400>пропілен-гліколь>гліцерин. Допоміжні речовини, що вивчалися, різняться як по силі, так і тривалості осмотичної дії. На дегідратуючу дію не впливає природа емульгатора 2-го роду. Підвищення кількості масляної фази приводить до підсилення осмотичних властивостей модельних емульсій.

ΔР (Н2О), %

Рис. 8. Осмотична активність модельної емульсійної основи з 30 % ПЕО-400 через 8 годин в залежності від кількості масляної фази

Обґрунтування концентрації альтану в мазі було здійснено за результатами фармакологічних та мікробіологічних досліджень. В експерименті визначалась ефективність емульсійної мазі з концентрацією альтану від 0,5 % до 4 %. Аналіз показав, що статистично достовірно всі зразки проявляють протизапальну та антимікробну активність. Ефективність антимікробної дії зростає з підвищенням концентрації діючої речовини, однак залежність носить нелінійний характер і збільшення вмісту альтану понад 2 % не призводить до значного підвищення ефективності. Враховуючи це, встановлено терапевтичну концентрацію субстанції альтану в мазі – 2 %. Для підвищення протизапального ефекту мазі альтанової до складу введено 3 % димексиду.

При розробці технології виготовлення мазі досліджені температурні режими змішування фаз термогравіметричним методом. Виходячи з результатів експерименту, при розробці технології приготування емульсійної мазі, розчинення альтану у суміші димексиду та поліетиленоксиду-400 необхідно проводити при температурі не вище 60 °С. При виготовленні первинної емульсії необхідно розплавляти у вазеліновому маслі спирти синтетичні первинні та препарат ОС-20. Після гомогенізації емульсійної мазі необхідно проводити охолодження до температури 30 °С і лише при цій температурі проводити фасування готової мазі.

Таким чином, на підставі проведених структурно-механічних, осмотичних, технологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано склад емульсійної мазевої основи першого роду:

Альтану – 2,0 г

Димексиду – 3,0 г

Масла вазелінового – 20,0 г

Препарату ОС-20 – 1,5 г

Спиртів синтетичних первинних жирних фракції С16-С18 – 6,5 г

Поліетиленоксиду-400 – 30,0 г

Води очищеної – до 100,0 г

Блок-схема технологічного процесу виробництва мазі альтанової 2 % представлена на рис. 9.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ДР1  К1.1 | | Підготовка виробництва | | | |  | ПР 64-33-95 | |  |  |  |
|  | |  | | | |  |  |  |  |  |  |
| ТП2 | | Одержання мазі | | | |  | ТП2.1  К2.1.1-  2.1.4 | Введення основної діючої речовини до гідрофільної основи |  | Реактор  Р-5 | |
|  | |  | | | |  |  |  |  |  |  |
| Втрати | | | | |  |  | ТП2.2  К2.2.1-  2.2.3 | Одержання гідрофобної основи |  | Реактор  Р-7 | |
|  | | | | |
|  |  | | | | |  |  |  |  |  |  |
|  | |  | | | |  | ТП2.3  К2.3.1-2.3.5 | Одержання мазі |  | Реактори  Р-5, Р-7 | |
|  | |  | | | |  |  |  |  |  |  |
| ПМВ3 | | | Фасовка та упаковка | | |  | ПМВ3.1  К3.1.1-3.1.3 | Фасовка мазі у туби |  | Машина для заповнення туб ФУ-15 | |
|  | | |  | | |  |  |  |  |  |  |
| Втрати | | | | |  |  | ПМВ3.2  К3.2.1-3.2.6 | Упаковка, маркування |  | Машина для упаковки туб в пачки  ГФ-16 | |
|  | | | | |
|  | | |  | | |  |  |  |  |  |  |
|  | | | |  | |  |  |  |  |  |  |
|  | | | |  | |  |  |  |  | Стіл для упаковки ГФ-16 | |
|  | | | |  | |  |  |  |  |  |  |
|  | | | | Склад готової продукції | |  |  |  |  |  |  |

Рис. 9. Блок-схема технологічного процесу виробництва мазі альтанової

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

Вивчення здатності до намазування мазі альтанової здійснювали при температурі 34±1 ºС в інтервалі швидкості зсуву 145 – 243 с-1, при яких моделюється намазування гідрофільних мазей на шкіряний покров. Вивчали критерії намазування основи і мазі як відразу після приготування, таі і через кожні 6 місяців протягом 2 років зберігання. Результати наведені на рис. 10.

М

Л

К

Е

Д

Г

В

Б

А

100

200

300

Dr, c-1

300

200

100

τr, Па

1а

1б

2а

3а

4а

5а

2б

3б

4б

5б

Рис. 10. Реограма плину зразків емульсійної основи (а) і мазі (б) 1 – після виготовлення; 2 – через 6 місяців; 3 – через 12 місяців; 4 – через 18 місяців; 5 – через 24 місяці

З рис. 10 видно, що при зберіганні відбувається деяке зменшення в'язкості основи і мазі, проте, реограма плину повністю укладається в район оптимуму реології намазування (за винятком мазевої основи при зберіганні 24 місяці), що свідчить про достатньо добру консистенцію і гарантує рівномірний розподіл мазі при нанесенні її на шкірний покрив як відразу після приготування, так і після зберігання протягом 24 місяців.

Таким чином, на підставі експериментальних досліджень розроблено склад та технологія комбінованої мазі на емульсійній основі, яка містить поліфенольний комплекс вільхи та димексид.

Розроблена мазь альтанової 2 % впроваджені у виробництво на ЗАТ “НВЦ “Борщагівський ХФЗ” м. Київ (реєстраційне посвідчення № Р.04.00/01605, ТФС 42У-4/42-1298-99, технологічний тимчасовий регламент ТТР 64-23518596-200-2000 затверджено технологічною комісією Коммедбіопрому 22 лютого 2000 р.).

**розробка методів стандартизації діючих речовин в розроблених ЛІКАРСЬКИХ формах, вивчення стабільності та обговорення фармакологічних властивостей розроблених препаратів**

З метою стандартизації розроблених засобів нами вивчені органолептичні та фізико-хімічні показники, а також запропоновані методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин в таблетках та мазі.

Для проведення ідентифікації поліфенолів в таблетках і мазі використовували класичні якісні реакції на дубильні речовини – з розчином заліза окисного хлоридом та натрію нітритом.

Кількісне визначення елаготанінів альтану та димексиду в препаратах проводили під керівництвом проф. Болотова В.В. та проф. Бондаря В.С. Вміст альтану запропоновано проводити компексонометричним методом, який заключається в осадженні дубильних речовин аміачним розчином цинку, виділенні комплексу цинк-дубильні речовини, центрифугуванні, руйнуванні комплексу кислотою та подальшому титруванні катіонів цинку розчином трилону Б.

Димексид в мазі альтановій визначали відповідно до вимог ДФУ методом газової хроматографії.

Оскільки для фармацевтичного аналізу найбільше прийнятим є визначення методом порівняння із стандартним зразком (абсолютне градуювання), методика була реалізована саме цим методом. Використання як внутрішнього стандарту 1,2-пропіленгліколю забезпечило достатню точність при визначенні кількості димексиду в зразках мазі.

Розроблений метод газової хроматографії дозволяє використовувати полум’яно-іонізаційний детектор, а як нерухому фазу хроматографічної колонки застосовували фазу, яка містить 6 % цианопропілфенілу – 94 % диметилполісилоксану, товщина шару 3,0 мкм. Наведені умови хроматографування забезпечують необхідне розділення піків речовини, що визначається, і внутрішнього стандарту при заданому порозі чутливості.

На підставі проведених досліджень нами розроблені АНД, згідно з якими вивчено стабільність таблеток і мазі альтанових в процесі зберігання. Встановлено, що таблетки альтану зберігають свої фізико-хімічні властивості протягом 3 років в банках жовтогарячого скла, полімерній та контурно-чарунковій упаковці при кімнатній температурі. Мазь альтанова – відповідно 2 роки в банках жовтогарячого скла та тубах алюмінієвих при кімнатній температурі.

Фармакологічні дослідження розроблених лікарських форм з альтаном проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В.

Результати фармакологічних досліджень показали виражені протизапальні та противиразкові властивості таблеток альтану на експериментальних моделях виразкових уражень шлунка та товстого кишечника. Отримані результати дозволили рекомендувати альтан як ефективний засіб для лікування виразкових уражень органів травної системи.

Доклінічні дослідження мазі альтанової дозволили встановити, що вона проявляє комплексну дію як на мікробну флору, так і на основні фактори патогенезу ранового процесу: чинить протизапальну і репаративну дію, стабілізує мембранні структури клітини та знижує больову чутливість травмованих тканин. Завдяки комбінованій емульсійній основі, що містить ПЕО-400, мазь альтанова зможе забезпечити адсорбцію гнійних та серозних виділень рани та активацію відриву некротичних тканин. Отже, отримані результати є обґрунтуванням застосування мазі альтанової для лікування гнійних ран на І фазі ранового процесу та запальних процесів шкіри (дерматитів та піодермій).

#### **загальні висновки**

1. Теоретично та експериментально на основі проведених технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень вперше запропоновано підходи до створення твердої та м’якої лікарських форм з поліфенольними сполуками рослин роду вільха, які мають високу біодоступність, достатню стабільність та стійкість при зберіганні.
2. Вперше запропонована промислова технологія одержання лікарських препаратів на основі поліфенольних сполук вільхи, яка впроваджена у виробництво на Науково-виробничому центрі “Борщагівський ХФЗ” (м. Київ).
3. Досліджено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості таблеткових мас із поліфенолами, що дозволило прогнозувати групи допоміжних речовин для одержання таблеток.
4. Вперше створено склад і розроблена технологія таблеткової форми альтану:

* вивчено його фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні властивості в порівнянні з іншими поліфенольними рослинними комплексами, що дало змогу розробити підходи до створення раціональних таблеткових форм на їх основі;
* розроблено технологічний регламент на виробництво таблеток альтану, покритих оболонкою, та аналітично-нормативну документацію;
* доведена необхідність використання методу вологої грануляції при виробництві таблеток;
* вперше розроблено математичну модель оптимізації складу таблеткової маси з альтаном, що може бути використано для створення інших лікарських препаратів на основі поліфенольних комплексів;
* запропоновано методи нанесення оболонки на таблетки-ядра.

1. Вперше запропоновано склад та технологію виробництва мазі альтанової:

* досліджено вплив технологічних факторів на фізико-хімічні властивості емульсій першого роду – порядок змішування фаз, швидкість гомогенізації, співвідношення фаз;
* встановлено, що для виготовлення емульсій першого роду на основі масла вазелінового з метою одержання найменшого розміру часток масляної фази необхідно вводити водну фазу до масляної (технологія з використанням методу інверсії фаз);
* встановлено, що при одержанні емульсій методом інверсії фаз спостерігається залежність розміру часток олійної фази від кількості отриманої емульсії;
* вивчена осмотична активність неводних розчинників, що широко використовуються в технології м’яких лікарських форм. За осмотичною активністю розчинники слід розташувати в ряду ПЕО-400>пропіленгліколь>гліцерин.

1. Вперше розроблено математичну модель технологічного процесу одержання емульсії першого роду з залученням технологічних факторів виробництва – температурних режимів змішування фаз та швидкості гомогенізації, яка може бути застосована при дослідженнях цього процесу для інших м’яких лікарських форм на основі емульсій масла вазелінового.
2. Розроблено методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин в розроблених лікарських препаратах, які закладені в основу аналітичної нормативної документації. Експериментально доведена стабільність таблеток та мазі з альтаном при зберіганні протягом 3 та 2 років відповідно при кімнатній температурі.
3. Розроблені і впроваджені в промисловість технології виробництва таблеток альтану, покритих оболонкою (реєстраційне посвідчення № Р.11.99/01159, ТФС 42У-4/42/37-1120-99, технологічний тимчасовий регламент затверджено технологічною комісією Коммедбіопрому ТТР 64-23518596-166-99 від 31 серпня 1999 р.); мазі альтанової 2 % (реєстраційне посвідчення № Р.04.00/01605, ТФС 42У-4/42-1298-99, технологічний тимчасовий регламент затверджено технологічною комісією Коммедбіопрому ТТР 64-23518596-200-2000 від 22 лютого 2000 р.).
4. Результати досліджень впроваджено у навчальний процес вищих навчальних закладів.

**список опублікований праць за темою дисертації**

1. Экспериментальные исследования по изучению осмотических свойств модельных систем с целью выбора носителя мази с сухим экстрактом яндака / Сахатов Є.С., Чуешов В.И., Керимов Г.А., Гладух Е.В., Петрусенко В.Е., Бердиниязов Н.М. // Сб. науч. тр. Ашгабатского мед. и-та «Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов». – Ашгабат. – 1993. – С. 230-235 (Участь в дослідженні, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
2. Сравнительные исследования антимикробной активности сухого экстракта яндака в составе мази и выбор его оптимальной концентрации / Гладух Е.В., Керимов Г.А., Сахатов Э.С., Чуешов В.И., Петрусенко В.Е., Сапаров М.С., Бердыниязов Н.М. // Сб. науч. тр. Ашгабатского мед. и-та «Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов». – Ашгабат. – 1993. – С. 235-239 (Участь в дослідженні, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
3. Изучение реологических свойств мазевых основ и мази с сухим экстрактом яндака / Керимов Г.А., Гладух Е.В., Сахатов Э.С., Чуешов В.И., Петрусенко В.Е., Бердыниязов Н.М. // Сб. науч. тр. Ашгабатского мед. и-та «Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов». – Ашгабат. – 1993. – С. 239-246 (Участь в дослідженні, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
4. Вивчення структурно-механічних властивостей поліетиленоксидних основ і мазі з гентаміцину сульфатом і димексидом / О.А. Рубан, М.А. Цейтлін, І.М. Перцев, Є.В. Гладух // Вісник фармації. – 1997. – № 2 (16). – С. 26-29 (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
5. Вивчення осмотичної активності мазі з гентаміцину сульфатом і димексидом / Рубан О.А., Дикий І.Л., Чуєшов О.В., Цейтлін М.А., Гладух Є.В., Сайко І.В. // Вісник фармації. – 1998. – № 1 (17). – С. 35-37 (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
6. Дослідження з використання поверхнево-активних речовин у технології фармацевтичних емульсій / Н.Ф. Орловецька, Є.В. Гладух, О.О. Ляпунова, І.В. Сайко // Вісник фармації. – 1998. – № 2 (18). – С. 65-67 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
7. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / Чуєшов В.І., Заболотний В.О., Супрун О.В., Гладух Є.В., Бобрицька Л.А. // Вісник фармації. – 1998. – № 2 (18). – С. 58-64 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
8. Альтан – новое отечественное эффективное средство ранозаживляющего, противовоспалительного, антимикробного действия / Сербин А.Г., Яковлева Л.В., Хворост О.П., Гладух Е.В., Комиссаренко Н.Ф., Бондарь В.С., Болотов В.В., Шаламай А.С. // Провизор. – 1998. – № 18. – С. 40-41 (Зареферовані наукові джерела, сплановано алгоритм проведення досліджень, підготовка статті).
9. Гладух Є.В., Пашнєв П.Д., Орловецька Н.Ф. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей альтану // Вісник фармації. – 1999. – № 2 (20). – С. 85-87 (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
10. Гладух Є.В., Тіманюк В.О., Горбуненко Б.Ф. Термогравіметричний аналіз мазі альтанової // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 1 (33). – С 61-63 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
11. Гладух Є.В, Чуєшов В.І. До питання розробки фармацевтичних препаратів у вигляді мікроемульсій // Вісник фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 16-17 (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
12. Карбушева І.В. Гладух Є.В. Вивчення впливу альтану і салозапіридазину на функціональну активність шлунково-кишкового тракту // Клінічна фармація. – 2002. – Т. 6, № 2. – С 66-69 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
13. Гладух Є.В. Порівняльна оцінка поліфенольних сполук рослинного походження // Фармац. журн. – 2002. – № 3. – С. 92-94.
14. Гладух Є.В., Стрілець О.П. Вивчення протимікробної активності мазі альтанової // Фармац. журн. – 2002. – № 4. – С. 90-93 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
15. Гладух Є.В. Вивчення осмотичної активності емульсій першого роду // Вісник фармації. – 2002. – № 4 (32). – С. 38-41.
16. Гладух Є.В. Вивчення фізико-хімічних властивостей мазі альтанової // Фармац. журн. – 2002. – № 6. – С. 57-61.
17. Гладух Є.В. Вплив параметрів гомогенізації на дисперсність емульсій першого роду // Фармац. журн. – 2003. – № 1. – С. 76-78.
18. Гладух Є.В., Тіманюк В.О. Термографічний аналіз таблеток альтану // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С 86-88 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
19. Гладух Є.В., Чуєшов В.І. Дослідження вивільнення поліфенолів з мазевих основ // Зб. наук. ст.. Запорізького державного медичного університету “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – 2003. – Випуск Х. – С. 18-19 (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
20. Карбушева І.В. Яковлєва Л.В. Гладух Є.В. Експериментальне вивчення гепатотропних властивостей альтану // Ліки. – 2003. – № 1-2. – С. 82-85 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
21. Гладух Є.В. Вплив гомогенізації на дисперсність фармацевтичних емульсій першого роду // Фармац. журн. – 2003. – № 2. – С. 78-81.
22. Гладух Є.В., Пашнєв П.Д. Розробка складу та технології таблеток альтану // Фармаком. – 2003. – № 2. – С. 85-90 (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
23. Гладух Є.В., Бондар В.С., Болотов В.В. Кількісне визначення димексиду в мазі альтановій // Фармац. журн. – 2003. – № 4. – С. 72-75 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
24. Яковлєва Л.В., Ткачова О.В., Гладух Є.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипидарного дерматиту у щурів // Зб. наук. ст. КМАПО. – 2003. – Випуск 12, Книга 1. – С. 1000-1005 (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
25. Гладух Є.В., Шаламай А.С. Вивчення швидкості вивільнення дубильних речовин з лікарських форм альтану // Фармац. журн.. – 2003. – № 6. – С. 78-81. (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).
26. Гладух Є.В., Малоштан Л.М., Клімова О.М. Вивчення імунологічної активності альтану // Зб. наук. ст. Запорізького державного медичного університету “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – 2004. – Т. ІІ. – С. 133-137. (Розробка методів дослідження, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
27. Пат. 44321 Україна, 7А61К35/87, С07Н3/02. Спосіб отримання суми поліфенолів / Безпалько Л.В. Крицька Т.М. Шаламай А.С. Бікбулатова Т.Н. Сербін А.Г. Хворост О.П. Яковлева Л.В. Сова Є.О. Гладух Є.В. Бондар В.С. Зупанець І.А. Черних В.П. (Україна). – Заявл. 16.12.97; Опубл. 15.02.02, Бюл. № 2. 1 с (Участь в патентному пошуку, розробка способу одержання суми поліфенолів, формулювання винаходу, участь в підготовці опису до патенту).
28. Пат. 56771 А Україна, 7А61К35/87. Спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу / Хворост О.Л., Гречін П.В., Мироненко Л.Г., Гладух Є.В., Сербін А.Г., Маркова В.М., Малоштан Л.М., Ждамарова Л.А. (Україна). – Заявл. 05.09.2002; Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5. 4 с (Участь в патентному пошуку, розробка способу одержання засобу, формулювання винаходу, участь в підготовці опису до патенту).
29. Разработка мази «Альтан» для лечения гнойно-воспалительных заболеваний / А.Г. Сербин, Е.В. Гладух, Ю.А. Губин, Н.Е. Шевелева // Матер. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики». – Курск. – 1991. – С. 124-125.
30. Создание лекарственных форм антимикробного и противовоспалительного действия на основе природных субстанций / Гладух Е.В., Силаева Л.Ф., Сорокина Э.В., Хворост О.П., Дудниченко А.С., Баштан В.П., Хохлова Л.Н., Половко Н.П., Петрусенко В.Е. // Матер. науч.-практич. конф. «Лекарственные средства Украины, синтез, научные исследования производство, реализация». – Харьков. – 1992. – С. 17.
31. Перспективи створення м’якої лікарської форми альтану / О.В. Задорожний, В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, О.О. Ляпунова // Матер. наук.-практич. конф. присвяченої 75 річчю УкрФА. «Досягнення сучасної фармації – в медичну практику». – Харків. – 1996. – С. 98-99.
32. Влияние рН на биофармацевтические свойства мази «Гентаксид» / Е.А. Рубан, И.Л. Дикий, В.И. Чуєшов, Е.В. Гладух // Междунар. сб. матер. по созданию и апробации новых лекарственных средств «Лекарства-человеку». – Москва. – 1997. – Т. IV. – С. 475-477.
33. Ткачева О.В., Гладух Е.В., Кальф-Калиф С.С. Разработка и фармакологическое изучение нового ранозаживляющего препарата – мази «Рекутан» // Матер. між нар. конф. присвяченої 75-річчю з дня народження проф. Сало Д.П. «Теорія і практика створення лікарських препаратів”. – Харків. – 1998. – С. 294-298.
34. Гладух Є.В. Розробка лікарських форм альтану. // Матер. V нац. з’їзду фармац. України. «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті». – Харків. – 1999. – С. 138.
35. Гладух Є.В. Технологічні особливості створення таблеток з поліфенольними сполуками рослинного походження. // Матер. наук.-практич. конф. “Вчені України – вітчизняній фармації”. – Харків. – 2000. – С. 59-61.
36. Гладух Є.В. Використання поліфенольних сполук вільхи у гастроентерології. // IX Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств. 19-22 серпня 2002 р. – Луганськ. – 2002. – С. 24-25.
37. Гладух Є.В. Розробка складу оболонки для покриття таблеток альтану. // Матер. Всеукр. наук.-практич. конф. “Фармація ХХІ століття”. – Харків. – 2002. – С. 33-34.
38. Гладух Є.В. Вивчення структури таблеток альтану. // Матер. ІІІ Між нар. наук.-практич. конф. “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”. – Харків. – 2003. – С. 76.

**Гладух Є.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків 2004.

Робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню, розробці підходів до створення на науковій основі складів та технологій твердих та м’яких лікарських препаратів з поліфенольними сполуками рослини вільха для застосування при захворюваннях шлунково-кишкового тракту і гнійних ран.

Вперше на підставі вивчення фізико-хімічних, кристалографічних та технологічних властивостей поліфенольних комплексів рослинного походження обґрунтовано теоретичні та експериментальні підходи до створення оптимальних складів та технологій твердих та м’яких лікарських форм.

Проведено комплекс теоретичних та експериментальних досліджень з вивченню впливу допоміжних речовин на технологічні властивості субстанції та таблеток-ядер, а також залежність якості таблеток від застосованого зволожувача.

Експериментально встановлена і теоретично обґрунтована залежність стабільності, дисперсності та структурно-механічних властивостей емульсій типу м/в від концентрації та природи емульгаторів, природи та кількості масляної фази, домішок неводних гідрофільних розчинників, швидкості змішування та кількості мазі.

Вперше розроблені і впроваджені в промисловість технології виробництва таблеток альтану, покритих оболонкою і мазі альтанової 2 %. Розроблено аналітично-нормативну документацію та технологічні промислові регламенти виробництва на запропоновані препарати.

**Ключові слова**: поліфеноли, альтан, таблетки, мазь, технологія.

**Гладух Е.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии таблеток и мази с полифенольными** **соединениями растений рода ольха**. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков 2004.

Работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию, разработке подходов к созданию на научной основе составов и технологий твердых и мягких лекарственных препаратов с полифенольными соединениями растения ольха, применяемых при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и гнойных ранах.

Впервые на основе изучения физико-химических, кристаллографических и технологических свойств полифенольных комплексов растительного происхождения обоснованы теоретические и экспериментальные подходы к созданию оптимальных составов и технологий твердых и мягких лекарственного форм.

Проведен комплекс теоретических и экспериментальных исследований по изучению влияния вспомогательных веществ на технологические свойства субстанции альтан и таблеток-ядер, а также зависимость качества таблеток от примененного увлажнителя. Как оптимальный увлажнитель предложен 5 % крахмальный клейстер в количестве 10 % от массы смеси. Проведено изучение физико-химических и технологических свойств таблеточных смесей с альтаном. Спрогнозированы вспомогательные вещества из группы наполнителей и антифрикционных для получения таблеток с удовлетворительными свойствами. При разработке промышленной технологии получения таблеток альтана научно обоснован выбор метода влажной грануляции.

Методом математического планирования эксперимента установлены оптимальные соотношения действующих и вспомогательных веществ в таблеточной смеси.

С целью улучшения внешнего вида таблеток и сохранения стабильности биологически активных веществ предложено два метода нанесения оболочки на таблетки-ядра – дражированный и пленочный.

Разработаны АНД и технологический промышленный регламент на таблетки альтана, покрытые оболочкой.

Технология производства таблеток альтана, покрытых оболочкой внедрена на НПЦ «Борщаговский ХФЗ» г. Киев (регистрационное свидетельство № Р.11.99/01159).

Проведены исследования по разработке состава и технологии мази альтановой на эмульсионной основе первого рода.

Экспериментально установлена и теоретически обоснована зависимость стабильности, дисперсности и структурно-механических свойств эмульсий типа м/в от концентрации и природы эмульгаторов, природы и количества масляной фазы, добавок неводных гидрофильных растворителей, скорости смешивания и количества мази.

Исследовано влияние технологии получения эмульсий первого рода на их физико-химические свойства. Показано, что наименьшую дисперсность масляной фазы в эмульсии на основе масла вазелинового можно получить введением масляной фазы к водной. Результаты дисперсного анализа эмульсий свидетельствуют о получении высокодисперсных частиц при низких скоростях гомогенизации (1000 об/мин), что показывает на существенное влияние гидродинамической нестойкости поверхности на границе раздела в/м.

Исследована осмотическая активность неводных растворителей, используемых в технологии мягких лекарственных форм. По осмотической активности растворители следует расположить в ряду ПЭО-400>пропилен-гликоль>глицерин. Вспомогательные вещества отличаются как по силе, так и длительности осмотического действия.

Установлено, что на дегидратирующее действие эмульсий первого рода не влияет природа эмульгатора 2-го рода. Повышение количества масляной фазы приводит к усилению осмотических свойств модельных эмульсий.

По результатам микробиологического анализа установлены концентрации в мази альтана 2 % и димексида 3 %.

На основании термогравиметрического анализа обоснована оптимальная температура введения компонентов мази альтановой. Исследованы химические и физические превращения под влиянием тепла лекарственных и вспомогательных веществ в составе мази. Установлено отсутствие взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ в мази.

Разработаны АНД и технологический промышленный регламент на мазь альтановую 2 %.

Технология производства мази альтановой внедрена на НПЦ «Борщаговский ХФЗ» г. Киев (регистрационное свидетельство № Р.04.00/01605).

**Ключевые слова**: полифенолы, альтан, таблетки, мазь, технология.

Gladukh Е.V. Theoretical and experimental grounding of the composition and formulation of tablets and ointment with polyfenolic compounds of alder genus plants – a Manuscript.

A thesis for obtaining Doctor in Pharmacy Degree in speciality 15.00.01- Technology of drugs and organization of pharmaceutical business. - National University of Pharmacy, Kharkov, 2004.

The paper is devoted to the theoretical and experimental grounding, development of approaches to the creation on the scientific basis of composition and technologies of solid and soft medication with polyfenolic compounds of alder plant for using them for the diseases of gastrointestinal tract and purulent wounds.

For the first time on the basis of studying of physical and chemical, crystallographic and technological properties of polyfenolic complex of plant origin the theoretical and experimental to creation of the optimal compositions and technologies of sold and approaches soft medicinal forms grounded have been.

The complex of theoretical and experimental in vestigations on the study of affecting of auxiliary agents on the technological properties of a substance and tablets-nuclei is conducted, as well as dependence of tablet’s on the moistener used.

The Dependence of stability, dispersion and structural and mechanical properties of emulsions of oil-water from the concentration and nature of an emulsifier, nature and mount of oily phase, additives of non-aqueous hydrophilic solvents, the speed of mixing and the amount of ointment has been experimentally proven and in theoretically grounded.

For the first time the formulations of coated altan tablets and introduced in to the industry. The analytical and normative documentation and technological and industrial regulations for manufacture for the drugs proposed have been elaborated.

**Key words**: polyfenolic, altan, tablets, ointment, technology.

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