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**

**УДК: 615.454.1.014:616.14-007.63:612.115.35**

**ГРИЦЕНКО ВІТА ІВАНІВНА**

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М’ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ГЕПАРИНОМ І МЕТИЛУРАЦИЛОМ**

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

**Харків — 2005**

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор
**Чуєшов Владислав Іванович**Національний фармацевтичний університет
завідувач кафедри промислової фармації

**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
**Гладишев Віталій Валентинович**Запорізький державний медичний університет
професор кафедри технології ліків

**Провідна установа:** Київська медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л.Шупика, кафедра технології ліків та клінічної фармації

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005 року
о \_\_\_\_\_\_ 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 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2005 року.

Вчений секретар

спеціалізованої Вченої ради

д. біол. наук, проф. Малоштан Л.М.

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Проблема забезпечення населення України високоефективними лікарськими засобами потребує створення нових вітчизняних препаратів з урахуванням вимог сучасної фармації.

За даними досліджень ВООЗ варикозна хвороба у різних її формах і проявах виявляється у 62% населення. Крім того, в значній кількості випадків при цій патології виникають ускладнення у вигляді варикозних виразок.

Лікування варикозної хвороби та її ускладнень вимагає комплексного підходу, зокрема використання засобів, що мають багатоспрямовану фармакологічну активність. Використання лікарських засобів комбінованої дії дозволяє комплексно впливати на перебіг патологічного процесу, підвищує ефективність терапії та знижує ризик можливих ускладнень.

На сьогодні фармацевтичний ринок препаратів для місцевого лікування захворювань венозної системи відрізняється широтою і різноманітністю асортименту. В арсеналі лікарських засобів для лікування цієї патології значне місце займають м’які лікарські форми, серед яких більшість складають мазі закордонного виробництва. Номенклатура вітчизняних мазей залишається досить обмеженою і більшість з них проявляє однонаправлену дію.

Широке розповсюдження варикозної хвороби та відсутність високоефективних засобів для її лікування диктують необхідність пошуку нових лікарських препаратів.

Виходячи з наведеного слід зазначити, що проблема створення мазей багатоспрямованої дії з обґрунтуванням оптимального складу лікарських речовин, раціональним вибором основи і оптимальною технологією є досить актуальною і відкриває нові можливості в комплексній терапії варикозної хвороби та її ускладнень.

**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 досліджень**. Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу, технології і методів контролю якості м’якої лікарської форми з гепарином і метилурацилом для лікування варикозної хвороби, тромбофлебіту, трофічних розладів.

 Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* провести аналіз літературних джерел з питань лікування захворювань венозної системи;
* провести комплекс фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу мазі;
* обґрунтувати та розробити технологію виготовлення мазі з гепарином та метилурацилом;
* провести дослідження щодо визначення основних показників якості запропонованої мазі, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД);
* вивчити специфічну активність та нешкідливість розробленого лікарського засобу при місцевому застосуванні;
* визначити умови і термін зберігання препарату;
* розробити проект тимчасового технологічного регламенту на виробництво мазі та провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

**Об’єкт дослідження** - м’які лікарські форми, що використовують для лікування варикозної хвороби; гідрофільні, гідрофобні, абсорбційні мазеві основи, субстанції натрію гепарину, метилурацилу, мазь під умовною назвою «Трофепарин».

**Предмет дослідження -** розробка науково обґрунтованого складу і технології лікарського засобу для місцевого лікування варикозної хвороби, тромбофлебіту, трофічних розладів. Визначення оптимальної концентрації діючих і допоміжних речовин, їх сумісності, а також вивчення фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей розробленого складу мазі.

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

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад і технологію виробництва нового лікарського препарату у формі мазі з натрію гепарином і метилурацилом для комплексної терапії варикозної хвороби та її ускладнень.

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

Проведено термогравіметричний аналіз натрію гепарину, метилурацилу, мазевої основи та мазі «Трофепарин», на підставі якого встановлено температурний режим введення діючих речовин до складу мазі.

Розроблено математичну модель реологічних параметрів поліетиленоксидної основи, яка може бути використана при опрацюванні технології в заводських умовах.

В експерименті на лабораторних тваринах досліджена специфічна активність і біологічна нешкідливість мазі.

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

За одержаними результатами досліджень отримано деклараційний патент України №64483 А.

**Практичне значення одержаних результатів**. Запропоновано новий лікарський препарат у формі мазі під умовною назвою «Трофепарин» для місцевого лікування варикозної хвороби та її ускладнень.

Розроблено тимчасовий технологічний регламент на виробництво мазі, проект аналітичної нормативної документації. Технологія виробництва мазі «Трофепарин» апробована в умовах промислового виробництва ТОВ «ФК «Здоров’я».

Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 16.12.2004 р.); кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 19.10.2004 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 24.11.2004 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 9.12.2004 р.).

**Особистий внесок здобувача**. Автором особисто здійснено пошук та аналіз літературних джерел з поставлених питань, науково і експериментально обґрунтовано склад та технологію нової лікарської форми з натрію гепарином і метилурацилом – мазі «Трофепарин», проведено дослідження фізико-хімічних, біофармацевтичних, технологічних властивостей; за участю автора проведені дослідження фармакологічних властивостей, відпрацьовані методики якісного і кількісного аналізу препарату; розроблено тимчасовий технологічний регламент та проект аналітичної нормативної документації.

Наукові праці опубліковані у співавторстві з Чуєшовим В.І.,
Рубан О.А., Рибак В.А., Кузнєцовою В.М.

**Апробація результатів дисертації**.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались на:

* ІХ Російському Національному конгресі «Человек и лекарство». – Москва, 2002 р.
* Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фармація ХХІ століття». – Харків, НФаУ, 2002 р.
* ІІІ Всеукраїнській конференції «Клінічна фармація в Україні». – Харків, НФаУ, 2002 р.
* Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Вчені майбутнього». – Одеса, 2002 р.
* ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія» – Харків, НФаУ, 2003 р.

**Публікації**. За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт – у тому числі 3 статті у фахових журналах, 5 тез доповідей, деклараційний патент України.

**Обсяг та структура дисертації**. Дисертаційна робота викладена на 129 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), розділу, присвяченому об’єктам і методам досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділ 3-5), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота містить 27 рисунків та 22 таблиці. Список використаної літератури складає 193 джерела, у тому числі 32 іноземних авторів.

# основний зміст роботи

## 1. Розробка складу мазі

Аналіз даних літератури та вивчення проблеми місцевого лікування варикозної хвороби та її ускладнень дозволили обґрунтувати введення до складу мазі речовини, яка проявляє антитромботичну дію, активізує фібрінолітичні властивості крові та зменшує запальний процес і речовини, що регулює процеси репарації. В якості однієї з них нами обрано натрію гепарин, в якості іншої – метилурацил.

Натрію гепарин за хімічною будовою відноситься до групи аніонних полісахаридів. Механізм антикоагулянтної дії гепарину полягає в підвищенні активності фібрінолітичної системи за рахунок утворення комплексу з антиплазміном. Роль натрію гепарину пов’язана з ліквідацією стазу крові в розширених поверхневих венах, прискоренням кровообігу та зменшенням набряку кінцівок.

Метилурацил за хімічною будовою відноситься до похідних піримідину. Він сприяє синтезу піримідинових основ в клітинах, що посилює їх ріст і розмноження, покращує репаративні процеси, прискорює загоєння ран, стимулює клітинні і гуморальні фактори імунного захисту. Місцеве застосування метилурацилу прискорює відторгнення некротичних тканин, зменшує гнійно-запальні явища в ранах і виразках, сприяє утворенню грануляцій.

При розробці нового лікарського препарату у формі мазі з зазначеними діючими речовинами першим етапом нашої роботи став вибір оптимального носія. Однією з найголовніших вимог, що висуваються до мазевих основ, є спроможність легко вивільняти діючі речовини та забезпечувати їх належне всмоктування. Тому нами були проведені біофармацевтичні дослідження вивільнення метилурацилу з різних мазевих основ.

В якості дослідних зразків основ були використані: емульсійна типу масло/вода, емульсійна типу вода/масло (Кутумової), гідрофільна (поліетиленоксидна), гідрофільна ХНІХФІ, гель карбополу та основа з проксанолом. Склад основ наведений в таблиці 1.

На вищенаведених мазевих основах були виготовлені зразки мазей з концентрацією метилурацилу 10% на 100 г мазі (згідно з даними літератури).

***Таблиця 1***

***Досліджувані мазеві основи***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Тип мазевої основи** | **Допоміжні речовини** | **Вміст допоміжних речовин в основі, г** |
| **1** | Емульсійна основа типу масло/вода | Олія вазеліноваГліцеринЕмульгатор № 1Вода очищена | 20,010,09,061,0 |
| **2** | Емульсійна типу вода/масло (Кутумової) | ВазелінЕмульгатор Т-2Вода очищена | 60,010,030,0 |
| **3** | Гідрофільна основа (поліетиленоксидна) | Поліетиленоксид 400Поліетиленоксид 1500 | 80,020,0 |
| **4** | Гідрофільна основа ХНІХФІ | Олія вазеліноваТвін-80Вищі жирні спиртиПоліетиленоксид 400Вода очищена | 25,05,025,012,033,0 |
| **5** | Гелева основа | Карбопол 934ПропіленглікольГліцеринНіпагінНіпазолГідроксид амоніюВода очищена | 0,820,05,00,180,030,373,69 |
| **6** | Основа з проксанолом | Проксанол 268Поліетиленоксид 400Поліетиленоксид 1500Вода очищена | 19,859,3614,846,0 |

Для визначення залежності концентрації метилурацилу від часу проведення досліду вивчали кінетику вивільнення метилурацилу в буферний розчин з рН 7,8. Залежність концентрації метилурацилу в середовищі для діалізу від часу проведення досліду наведена на рисунку 1.

Аналіз одержаних даних показав, що найбільш повне вивільнення метилурацилу проходить з мазі, яка виготовлена на ПЕО основі (зразок №3); максимальна кількість метилурацилу в діалізаті спостерігається через 7-8 годин досліду. Мазі, виготовлені на гелевій (зразок №5) та проксанольній (зразок №6) основах, показали значно менший рівень вивільнення метилурацилу. Водночас, зразки № 1, 2, 4 виявили досить низький рівень вивільнення метилурацилу, що дозволяє виключити їх з подальших досліджень.

***Рис. 1 Вивільнення метилурацилу з мазевих основ***

*Мазь №1 – на емульсійній основі типу масло/вода; мазь №2 – на емульсійній основі типу вода/масло (Кутумової); мазь №3 – на поліетиленоксидній основі; мазь №4 – на гідрофільній основі ХНІХФІ; мазь №5 – на основі гелю карбополу; мазь №6 – на основі проксанолу.*

З метою вивчення тенденції вивільнення натрію гепарину нами були проведені дослідження антикоагулянтної активності зразків мазей з вмістом натрію гепарину 10000 ОД/100 г на основах: поліетиленоксидна (мазь№1), гелева (мазь№2), проксанольна (мазь№3).

Антикоагулянтну активність зразків мазей вивчали за допомогою приладу коагулограф Н-334.

Визначали вплив досліджуваних зразків на час початку згортання крові (рис. 2), час кінця згортання крові (рис. 3) і тривалість процесу згортання крові (рис. 4).

Антикоагулянтну активність розраховували за рівняннями (1-3).

***Рис. 2 Вплив досліджуваних зразків мазей на час початку***

***згортання крові.***

**А=(Т1−Т1(0)) / Т1(0)·100%,**  (1)

де: **Т1** – час початку згортання крові (через 1 годину після нанесення мазі), с;

 **Т1(0)** – час початку згортання крові (контроль), с.

***Рис. 3 Вплив досліджуваних зразків мазей на час кінця
згортання крові.***

**А=(Т2−Т2(0)) / Т2(0)·100%**, (2)

де: **Т2** – час кінця згортання крові (через 1 годину після нанесення мазі), с;

**Т2(0)** – час кінця згортання крові (контроль), с.

***Рис. 4 Вплив досліджуваних зразків мазей на тривалість процесу***

***згортання крові.***

**А=(Т−Т(0)) / Т(0)·100%,** (3)

де: **Т** – тривалість процесу згортання крові (через 1 годину після нанесення мазі), с;

**Т(0)** – тривалість процесу згортання крові (контроль), с.

Як видно з наведених рисунків, найвищій рівень антикоагулянтної активності спостерігається для мазі, виготовленій на поліетиленоксидній основі: мазь збільшує час початку згортання, суттєво впливає на час кінця згортання і тривалість процесу згортання крові. Зразки, виготовлені на гелевій і проксанольній основах виявили помірний рівень антикоагулянтного ефекту.

З метою вибору оптимальної концентрації натрію гепарину було проведено визначення його ефективної дози на моделі карагенінового набряку. Дослідження проводилися на кафедрі патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Березнякової А.І.

Для досліджень були виготовлені зразки мазі на поліетиленоксидній основі з вмістом гепарину 5000 ОД, 7500 ОД, 10000 ОД, 12000 ОД, 15000 ОД на 100 г мазі.

Ефективну дозу натрію гепарину розраховували за методом Б.М.Штабського по формулі:

***ED50=X1 + ,*** (4)

де: ***X1 і X2*** – значення двох крайніх випробуваних доз;

***Y1 і Y2*** – відповідні відсотки ефекту.

***ED50*=7500 *+*  ≈ 10000 ОД**

Отримані результати представлені в таблиці 2.

***Таблиця 2***

***Показники визначення ефективної дози натрію гепарину***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вміст субстанції у зразку (ОД/100 г)** | **Об’єм лапи після лікування (відн. од.)** | **% пригнічення набряку** | **Р** |
| 5000 | 27,3±1,3 | 11,2 | <0,001 |
| 7500 | 21,4±1,4 | 26,1 | <0,001 |
| 10000 | 12,3±1,1 | 62,1 | <0,001 |
| 12000 | 10,2±2,4 | 68,8 | <0,001 |
| 15000 | 8,1±4,4 | 69,7 | <0,001 |

Проведені дослідження дають можливість стверджувати, що найбільш ефективним з’явився дослідний зразок мазі № 3, в якому вміст натрію гепарину складає 10000 ОД/100 г. При зменшенні наведеної концентрації спостерігається зменшення активності мазі. Збільшення концентрації натрію гепарину теж є недоцільним, бо суттєво не впливає на підвищення ефективності мазі.

З метою вибору оптимальної концентрації метилурацилу розраховували його ефективну дозу. Для цього були виготовлені зразки мазей на поліетиленоксидній основі з вмістом метилурацилу 5,0; 7,5; 10,0; 12,0; 15,0 г на 100 г мазі. Ефективну дозу визначали на моделі карагенінового набряку у щурів.

Ефективну дозу розраховували за формулою (4):

***ED50=7,5 +  ≈ 9,97 г***

Результати досліджень наведені в таблиці 3.

***Таблиця 3***

***Показники визначення ефективної дози метилурацилу***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вміст субстанції у зразку (ОД/100 г)** | **Об’єм лапи після лікування (відн. од.)** | **% пригнічення набряку** | **Р** |
| 5,0 | 28±1,2 | 12,3 | <0,001 |
| 7,5 | 23,6±1,4 | 28,0 | <0,001 |
| 10,0 | 11,6±1,4 | 64,3 | <0,001 |
| 12,0 | 9,2±2,6 | 68,0 | <0,001 |
| 15,0 | 8,1±4,4 | 69,2 | <0,001 |

Кількість метилурацилу, що визначена експериментальним шляхом, складає 10,0г на 100 г мазі. Збільшення його концентрації не призводить до істотного підвищення ефективності мазі.

Для мазі з репаративною та антитромботичною дією велике значення має наявність основи з антимікробними властивостями.

З метою підтвердження вибору мазевої основи були проведені мікробіологічні дослідження, які були виконані на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом професора Дикого І.Л.

Для досліджень були використані зразки основ: поліетиленоксидна, гелева та проксанольна.

Результати вивчення антимікробної активності дослідних зразків основ наведені в таблиці 4.

***Таблиця 4***

***Результати вивчення антимікробної активності дослідних
зразків основ***

|  |  |
| --- | --- |
| **Мазева основа** | **Діаметр зони затримки росту мікробів, мм** |
| **S.aureus** | **E. coli** | **B. subtilis** | **C. albicans** |
| Поліетиленоксидна | 20,0±0,01 | 21,0±0,02 | 17,4±0,01 | 15,1±0,01 |
| Гелева | 15,0±0,01 | 17,1±0,02 | 20,0±0,01 | 0 |
| Проксанольна | 0,00±0,00 | 17,4±0,01 | 15,3±0,02 | 0 |

***Примітка:*** *Р=95%, n=6, t05=2,57.*

Як видно з таблиці 4, за спектрами антибактеріальної та антифунгальної здатності безумовну перевагу має поліетиленоксидна основа, що містить сплав ПЕО 400 і ПЕО 1500 у співвідношенні 8:2.

Зразки з вмістом в мазевій основі карбополу та проксанолу достовірно поступаються поліетиленоксидній основі за абсолютними рівнями антибактеріальної активності та характеризуються відсутністю антифунгальної здатності. Приведений аналіз мікробіологічно обґрунтовує доцільність обрання поліетиленоксидної мазевої основи (сплав ПЕО 400 і ПЕО 1500 у співвідношенні 8:2) для розробки складу мазі з гепарином і метилурацилом.

## 2. Розробка технології мазі

З метою обґрунтування температурного режиму введення натрію гепарину і метилурацилу до складу мазі нами був проведений термогравіметрічний аналіз даних лікарських речовин та мазевої основи. На рис. 5 представлена деріватограма натрію гепарину, рис. 6 − метилурацилу, рис. 7 − поліетиленоксидної мазевої основи. Як видно з рисунків, процес розкладу натрію гепарину починається при температурі 600С, мазевої основи – при температурі 500С, метилурацил являє собою достатньо термостабільну речовину – процес його розкладу починається при температурі 2450С.

***Рис. 5 Деріватограма натрію гепарину.***

**втрата**





***Рис. 6 Деріватограма Рис. 7 Деріватограма***

 ***метилурацилу. ПЕО мазевої основи.***

Проведені дослідження були враховані нами при розробці технології виготовлення мазі і дають можливість стверджувати, що введення натрію гепарину в основу і сплавлення поліетиленоксидів 400 і 1500 необхідно проводити при температурі 500С.

Ступінь терапевтичної активності суспензійних мазей в значній мірі залежить від розміру часток дисперсної фази. Зважаючи на те, що мазь готується на гідрофільній основі, а метилурацил дуже мало розчинний у воді (1:1000), його доцільно вводити до складу мазі у вигляді суспензії, намагатись найбільшої дисперсності і рівномірного розподілення в основі, спочатку подрібнюючи, а потім розтираючи з рідинами, в кількості, рівній половині маси твердої речовини.

Оскільки розмір часток дисперсної фази для суспензійних мазей не повинний перевищувати 90 мкм, при введенні його в мазеву основу необхідне подрібнення з подальшим фракціюванням. Подрібнення метилурацилу проводили на лабораторному кульковому млині протягом 20 хвилин.

Розмір часток метилурацилу, наведений у таблиці 6, визначали методом світлової мікроскопії (ДФУ 2001, 1-е вид., (2.9.13)). Дослідження проводились на базі Державного науково-дослідного і проектного інституту основної хімії (НІОХІМ).

***Таблиця 6***

***Фракційний склад часток метилурацилу***

|  |  |
| --- | --- |
| **Розмір часток, мкм** | **Кількість часток, %** |
| **до подрібнення** | **після подрібнення** |
| 5-10 | 5,3±0,53 | 10,1±0,78 |
| 10-25 | 12,6±0,85 | 18,5±0,57 |
| 25-30 | 34,6±1,58 | 42,8±0,79 |
| 50-70 | 41,3±0,54 | 26,6±0,54 |
| 70-110 | 6,1±0,93 | 2,1±0,66 |

Як видно з даних таблиці 6, основна маса порошку метилурацилу має розмір часток від 10 до 70 мкм, що відповідає вимогам до лікарських засобів для місцевого застосування.

Проведеними вище дослідженнями нами було експериментально обґрунтовано склад мазі під умовною назвою «Трофепарин»:

***натрію гепарину 0,07 (10000 ОД)***

***метилурацилу 10,0***

***поліетиленоксиду 400 71,14***

***поліетиленоксиду 1500 17,79***

***води очищеної 1,0***

На підставі проведених технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень нами розроблена технологія і складена технологічна схема виготовлення мазі (рис. 8).

**Перегляд туб**

**ТП 4.1**

К 4.1

**Стіл**

**ГФ**

**Фасування мазі в туби**

**ТП 4.2**

**К 4.2**

**Автомат
тубонаповнювач ГФ-16**

**Пакування, маркування та відвантаження мазі**

**ПМВ 4**

**Пакування туб
в пачки**

**ПМВ 4.3**

**К 5.1**

**Автомат для пакування туб в пачки**

**ГФ-17**

**Пакування
пачок в коробки**

**ПМВ 4.4**

**К 5.2**

**Стіл**

**Склад готової продукції**

**Карантинний склад**

**Підготовка**

**виробництва**

**ДР1
К 1.1**

**Підготовка**

**сировини і
матеріалів**

**ДР 2**

**Подрібнення**

**і просіювання метилурацилу**

**ДР 2.1
К 2.1**

**Сито**

**ГФ-4**

**Приготування суспензії метилурацилу в ПЕО-400**

**ДР 2.2
К 2.2**

**Реактор Р5**

**Приготування розчину натрію гепарину у воді**

**ДР 2.3
К 2.3**

**Реактор Р9**

**Приготування мазевої основи (ПЕО-400 і
ПЕО-1500)**

**ДР 2.4
К 2.4**

**Реактор Р14**

**Введення суспензії метилурацилу
в основу**

**ТП 3.1
К 3.1**

**Реактор Р14**

**Введення розчину натрію гепарину в основу**

**ТП 3.2
К 3.2**

**Реактор Р14**

**Гомогенізація
мазі**

**ТП 3.3
К 3.3**

**РПА**

**ФП-15**

**Виготовлення мазі**

**ТП 3**

**Втрати**

**Шаровий млин,
РМ-3**

**Втрати**

**Втрати**

***Рис. 8 Технологічна схема виготовлення мазі «Трофепарин».***

Подрібнений і просіяний метилурацил змішують з ПЕО 400 у співвідношенні 2:1. Паралельно готують розчин натрію гепарину у воді. Мазеву основу готують шляхом сплавлення ПЕО 400 і ПЕО 1500. До мазевої основи додають суспензію метилурацилу і розчин натрію гепарину. Суміш гомогенізують і фасують в туби.

## Фізико-хімічні і фармакологічні дослідження мазі «Трофепарин»та розробка методів аналізу

Реологічні характеристики активно впливають на споживчі вимоги (процес екструзії з труб, зручність і легкість намащування на шкіру), виробничі характеристики (процес диспергування, фасування), вивільнення лікарських речовин і терапевтичну ефективність препарату.

Для вивчення структурно-механічних властивостей поліетиленоксидної основи було виготовлено 5 зразків з різним співвідношенням поліетиленоксиду 400 (ПЕО 400) і поліетиленоксиду 1500 (ПЕО 1500):

*зразок № 1 – 8:2; № 2 – 9:1; № 3 – 7:3; № 4 – 6:4; № 5 – 7,5:2,5.*

Вивчення структурно-механічних властивостей проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» при температурі 20±1°С (передбачувана температура зберігання мазі) та 34±1°С (температура шкіряного покрову людини). На основі отриманих даних були побудовані криві залежності напруги зсуву τr від швидкості зсуву **Dr** (рис. 9).

1

2

4

3

5

***Рис .9 Реограми плину зразків поліетиленоксидної основи при
температурі 20ºС.***

Як видно з рисунку, крива плинності дослідного зразка основи № 1 повністю вкладається в область реологічного оптимуму, кордони якого позначені кривими А-А і В-В. Це дає можливість стверджувати, що співвідношення ПЕО 400 і ПЕО 1500 – 8:2 являється оптимальним.

З метою опрацювання технології виробництва мазі в заводських умовах нами була розроблена математична модель залежності напруги зсуву від швидкості зсуву, співвідношення поліетиленоксидів і температури, яка має вигляд:

**τ= a1+a2·t)С -( a3-t) ·lnDr**

З метою повної і об’єктивної оцінки споживчих властивостей розробленої мазі, були проведені експерименти по визначенню напруги зсуву в діапазоні швидкостей зсуву 125-275 с-1, при яких моделюється намащуваність гідрофільних мазей на шкіряний покров. На основі отриманих даних будували обмежені реограми плину (рис. 10).

***Рис. 10 Обмежені реограми плину мазі «Трофепарин» при
температурі 20˚С: 1 – через 2-3 с; 2 – через 15 с.***

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

Важливим показником якості, який впливає на фармакологічну дію препарату та характеризує фізико-хімічні процеси, є значення рН. Тому нами було проведено вивчення рН 10% розчинів мазі безпосередньо після приготування і в процесі зберігання при різних температурах. Результати досліджень свідчать, що водневий показник знаходиться в межах 6,75-6,90 і в процесі зберігання мазі суттєво не змінюється.

Для здійснення контролю за якістю мазі та кількісним вмістом в ній діючих речовин нами розроблені методики якісного і кількісного аналізу мазі «Трофепарин». Дослідження проводились на кафедрі аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора
Болотова В.В.

Кількісне визначення гепарину натрію в препараті проводили біологічним методом in vitro за спроможністю випробуваного препарату запобігати згортанню рекальцифінованої плазми. Для цього була використана заморожена стандартна плазма барана.

Ідентифікація метилурацилу проводилась методом тонкошарової хроматографії. Для кількісного визначення метилурацилу в мазі був використаний спектрофотометричний метод. Вимірювали оптичну густину дослідного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 260 нм. Для кількісного визначення споріднених домішок метилурацилу в мазі «Трофепарин» використовували метод газорідинної хроматографії. Точність і відтворюваність методів аналізу, що запропоновані, доведено результатами статистичної обробки експериментальних даних.

Доклінічні фармакологічні дослідження мазі «Трофепарин» проводились на базі кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора Березнякової А.І.

На підставі проведених досліджень антикоагулянтної активності можна стверджувати, що мазь «Трофепарин» суттєво впливає на час кінця згортання, збільшує час початку згортання і тривалість процесу згортання крові у порівнянні з антикоагулянтною активністю гепаринової мазі промислового виробництва.

Для оцінки специфічної дії мазі «Трофепарин» як ранозагоюючого засобу були проведені дослідження на моделі механічного пошкодження шкіри у щурів. Отримані результати свідчать про те, що ранозагоююча активність мазі «Трофепарин» значно перевищує активність гепаринової та метилурацилової мазей.

Репаративну активність мазі «Трофепарин» вивчали на моделі лінійних різаних ран у щурів. В результаті проведених досліджень встановлено, що показники репаративної активності мазі «Трофепарин» істотно перевищують аналогічні показники мазі метилурацилової та майже в три рази − гепаринової мазі.

Результати субхронічного досліду по вивченню токсичності мазі свідчать про біологічну нешкідливість мазі «Трофепарин».

**Загальні висновки**

1. На підставі проведених біофармацевтичних, фізико-хімічних, мікробіологічних, технологічних і фармакологічних досліджень розроблено склад та технологію нової комбінованої мазі з натрію гепарином і метилурацилом для лікування варикозної хвороби та її ускладнень. Обґрунтовано склад мазевої основи – сплав поліетиленоксидів з молекулярною масою 400 і 1500 у співвідношенні 8:2 та визначена оптимальна концентрація діючих речовин: натрію гепарину – 10000 ОД і метилурацилу – 10%.
2. Проведено термогравіметричний аналіз натрію гепарину, метилурацилу, мазевої основи та мазі “Трофепарин”, на підставі якого встановлено температурний режим введення діючих речовин до складу мазі, а саме – введення натрію гепарину в основу і сплавлення поліетиленоксидів з молекулярною масою 400 і 1500 необхідно проводити при температурі 50°С. Метилурацил являє собою термостабільну речовину і його температурний режим введення в основу не має важливого значення.
3. Проведено визначення фракційного складу часток метилурацилу і встановлено, що основна маса порошку метилурацилу у складі мазі має розмір часток від 10 до 70 мкм, що відповідає вимогам до лікарських препаратів для місцевого призначення. На підставі вивчення структурно-механічних властивостей доведено, що введення до складу основи натрію гепарину (10000 ОД) та метилурацилу (10%) не призводить до погіршення реологічних властивостей мазі.
4. Проведена розробка математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи, результати якої можуть бути використані при опрацюванні технології виробництва мазі в заводських умовах.
5. За результатами проведених біофармацевтичних, фізико-хімічних, технологічних і фармакологічних досліджень розроблена технологія і складені технологічна та апаратурна схеми виробництва мазі під умовною назвою «Трофепарин».
6. Розроблені методики якісного аналізу та кількісного визначення діючих речовин мазі – натрію гепарину та метилурацилу при сумісній присутності. Складено проект аналітичної нормативної документації.
7. Вивчена осмотична активність мазі «Трофепарин» і встановлена можливість її використання як в першій так і в другій фазі раневого процесу.
8. Досліджена консервуюча дія поліетиленоксидної основи і мазі «Трофепарин». Доведено, що при зберіганні дослідних зразків спостерігається повна відсутність життєздатних мікроорганізмів. Проведена оцінка мікробіологічної чистоти мазі «Трофепарин». Встановлено, що за мікробною чистотою мазь задовольняє вимогам ДФУ.
9. На підставі проведених фармакологічних досліджень встановлено, що мазь «Трофепарин» має виражену антикоагулянтну, ранозагоюючу і репаративну активність. За результатами гострої токсичності мазь, згідно загальноприйнятої класифікації, відноситься до VI класу, а саме, «відносно нешкідливі речовини».
10. Розроблено тимчасовий технологічний регламент на виробництво мазі «Трофепарин» та проведена його апробація в умовах промислового виробництва ТОВ «ФК «Здоров’я».
11. Досліджена стабільність мазі «Трофепарин» і встановлено, що термін придатності препарату складає 2 роки при зберіганні при температурі 20±2°С.
12. Проведені біофармацевтичні, фізико-хімічні, фармакологічні та технологічні дослідження мазі «Трофепарин» дають можливість запропонувати її як лікарський засіб для лікування варикозної хвороби та її ускладнень.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вивчення біофармацевтичної та фармакологічної дії нової комбінованої мазі з гепарином та метилурацилом / В.М.Кузнєцова, В.І.Чуєшов, В.І.Гриценко, В.А.Рибак // Вісник фармації. − 2002. − №2 (30). −
С.138-140. (Особистий внесок – планування експерименту, виготовлення зразків мазі, оформлення статті).
2. Гриценко В.І., Чуєшов В.І., Рубан О.А. Розробка математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи // Фармац. журн. − 2004. − №5. − С. 81-85. (Особистий внесок – планування і здійснення експерименту, обробка результатів досліджень, оформлення статті).
3. Гриценко В.І., Чуєшов В.І., Рубан О.А. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин» // Вісник фармації.− 2003.− №2 (34).− С.53-56. (Особистий внесок –експериментальна частина, обробка результатів досліджень, оформлення статті).
4. Пат. 64483 А, Україна, А61К31/725, А61К31/505, А61К9/06 Фармацевтична композиція «Трофепарин» для лікування трофічних виразок / В.І.Чуєшов, В.І.Гриценко, О.А.Рубан, В.М.Кузнєцова, В.А.Рибак // заявлено 10.06.03; опубл. 16.02.04. Бюл. № 2. (Особистий внесок – участь у здійсненні експерименту, обробка результатів досліджень, оформлення патенту).
5. Гриценко В.І., Рибак В.А. Деякі аспекти біотрансформації нової комбінованої мазі з гепарином і метилурацилом // Вчені майбутнього: Тез. доп. Міжнар. наук.-практ. конф. мол. вчен. – Одеса, 2002. – С. 45.
6. Гриценко В.І., Чуєшов В.І., Гейдеріх О.Г. Дослідження антимікробних властивостей нової комбінованої мазі з гепарином і метилурацилом // Клінічна фармація. – 2002. – №3. – С.50.
7. Гриценко В.І., Чуєшов В.І., Рубан О.А. Вивчення структурно-механічних властивостей мазі з гепарином і метилурацилом // Фармація ХХІ століття: Тез. доп. Всеукр. наук-практ. конф. – Х.,2002. – С.36-37.
8. Гриценко В.І., Чуєшов В.І., Рубан О.А. До питання розробки м’яких лікарських препаратів для лікування варикозної хвороби // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія : Тез. доп. ІІІ Між нар. наук.-практ. конф. – Х.; 2003. – Ч.1. – С.88.
9. Фармакологическое изучение новой комбинированной мази с гепарином и метилурацилом / В.М. Кузнецова, В.И. Чуешов, В.А.Рыбак, В.И. Гриценко // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Российского национального конгресса. – М., 2002. – С.241-242.

**Гриценко В.І. Розробка складу та технології м’якої лікарської форми з гепарином та метилурацилом.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2005.

З використанням системного підходу вперше проведено комплексні дослідження з метою створення мазі для лікування варикозної хвороби та її ускладнень.

На підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень розроблено оптимальний склад та обґрунтовано раціональну технологію мазі з натрію гепарином та метилурацилом. Запропоновано показники якості препарату і методики їх визначення. Вивчено властивості мазі і досліджена її стабільність у процесі зберігання. Проведені доклінічні дослідження розробленої мазі під умовною назвою «Трофепарин».

***Ключові слова***: мазь, варикозна хвороба, натрію гепарин, метилурацил, технологія.

**Гриценко В.И. Разработка состава и технологии мягкой лекарственной формы с гепарином и метилурацилом. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2005.

С использованием системного подхода впервые проведены комплексные исследования с целью создания мази для лечения варикозной болезни и ее осложнений.

С целью выбора оптимальной основы для мази с гепарином и метилурацилом были проведены биофармацевтические исследования высвобождения метилурацила из модельных мазевых основ. Анализ полученных результатов показал, что наиболее полное высвобождение действующего вещества наблюдается из полиэтиленоксидной мазевой основы.

С целью изучения тенденции высвобождения из мазевых основ натрия гепарина были проведены фармакологические исследования образцов мазей, содержащих различную концентрацию гепарина. Результаты исследований показали, что самым высоким уровнем антикоагулянтной активности обладает мазь, изготовленная на полиэтиленоксидной основе.

С целью подтверждения выбора основы были проведены микробиологические исследования, которые показали, что максимальной антимикробной активностью обладает полиэтиленоксидная основа.

В экспериментах на модели каррагенинового отека была обоснована оптимальная концентрация действующих веществ: натрия гепарина –
10000 ЕД, метилурацила – 10%.

С целью обоснования температурного режима введения натрия гепарина и метилурацила в состав мази, нами был проведен термогравиметрический анализ данных лекарственных веществ и мазевой основы. Установлено, что введение гепарина в основу и сплавление полиэтиленоксидов 400 и 1500 необходимо проводить при температуре 50ºС. Метилурацил является термостабильным веществом и его температурный режим введения в основу не имеет существенного значения.

Для достижения наибольшей дисперсности метилурацила и равномерного распределения в основе было проведено его измельчение и просеивание.

В результате проведенных исследований экспериментально обоснован состав мази под условным названием «Трофепарин». Разработанная схема производства мази легла в основу проекта технологического регламента. Технология производства мази апробирована на базе ООО «ФК «Здоровье», г.Харьков.

Изучены структурно-механические, осмотические свойства мази, доказана ее стабильность при хранении в течении 2 лет. Кроме того, для определения предложены такие критерии качества мази, как рН, микробиологическая чистота, консервирующее действие.

В результате проведенных фармакологических исследований доказано наличие антикоагулянтной, ранозаживляющей и репаративной активности разработанного препарата. Установлено отсутствие токсического действия в субхроническом эксперименте.

***Ключевые слова:*** мазь, варикозная болезнь, натрия гепарин, метилурацил, технология.

**Gritsenko V.I. Development of composition and technology of soft medical form with geparin and methyluracilum. – Manuscript**

Dissertation on gaining of the scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.01−technology of drugs and pharmacy business organization. – The National University of Pharmacy, Kharkiv, 2005.

Using the system approach the complex researches are for the first conducted with the purpose of creation of ointment for medical treatment of varicous illness and its complications.

On the basis of the results of the physical and chemical, biopharmaceutical and biological researches the optimum composition is developed and the rational technology of ointment of sodium geparin and methyluracilum is grounded. The indexes of preparation quality and methods of their determination are offered. The ointment properties are studied and its stability and the process of storeing is researched. Preclinical researches of the developed ointment under the conditional name «Trofeparin» are conducted.

***Keywords*:** ointment, varicose illness, sodium geparin, methyluracilum, technology.

Підписано до друку Формат 60х84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовний друк. арк. 1.1. Тираж 100 прим. Зам № 082.

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>