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

**КОБЕЦЬ ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 615.454.1:615.28:616-001.4:547.288.15:547.587.11

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ АНТИСЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації 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**

#### ПІМІНОВ ОЛЕКСАНДР ФОМИЧ

#### **Національний фармацевтичний університет,**

#### **м. Харків,** **завідувач кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації**

#### **кандидат фармацевтичних наук, ст. наук. співробіт.**

 **КОЗЛОВА НЕЛЛІ ГЕОРГІЇВНА**

 Державне підприємство “Державний науковий

 центр лікарських засобів” МОЗ України,

 м. Харків, завідувачка сектором супозиторних

####  **лікарських форм**

#### **Захист відбудеться “19” грудня 2008 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.**

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

#### **Автореферат розісланий “18” листопада 2008 р.**

#### **Вчений секретар**

#### **спеціалізованої вченої ради, професор** **Д.І. Дмитрієвський**

#### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У загальній структурі інфекційних захворювань одне з провідних місць займають ранові інфекції і запальні ушкодження шкіри та слизових оболонок. Їх лікування і профілактика залишаються актуальними проблемами сучасної медицини тому, що, з одного боку, це пов'язано з прогресуючою стійкістю ранової мікрофлори до існуючих препаратів, а з іншого – з різким збільшенням кількості ускладнених інфекційних уражень.

Для лікування інфекційних захворювань у фазі репарації (друга і третя фази ранового процесу) до останнього часу використовувалися антибіотики широкого спектра дії. Але у зв'язку з тим, що антибіотики можуть викликати побічну дію (наприклад, алергійні реакції), зараз на фоні переоцінки місця антибіотиків відродився інтерес до місцевих антисептиків. Останнім часом йде активний пошук речовин і лікарських форм із пролонгованою антисептичною дією.

Новим напрямком в лікуванні ранової інфекції є створення високоефективних антисептичних лікарських засобів, що мають комплексний вплив на рановий процес. Такими препаратами можуть бути препарати із “салоловим” принципом дії, сформульованим Л. Ненцкі, так звані “проліки”, тобто речовини, антисептичний потенціал яких реалізується в умовах відповідних зсувів фізіологічних показників кислотно-лужної рівноваги, що виникають при утворенні рани. Протягом ранового процесу у рані відзначається ацидоз, а потім швидке залуження середовища, що обумовлює рівень рН у рані від 5,0 до 8,0. У фазі грануляції рН складає 7,2-7,5.

Перші проліки **–** гексаметилентетрамін (уротропін), який вивільняє у кислому середовищі формальдегід, і фенілсаліцилат (салол), який у лужному середовищі вивільняє фенол і саліцилову кислоту. Отже, гексаметилентетрамін і фенілсаліцилат характеризуються як антисептики з антимікробною активністю, пропорційно залежною від показників закислення або залуження відповідно до стадії ранового процесу.

У зв'язку з цим актуальним є впровадження як перспективних антимікробних засобів антисептиків із властивостями проліків. Їх принципова відмінність від іншої номенклатури антимікробних препаратів **–** реалізація антисептичних властивостей залежно від рН рани. Останній фактор передбачає фармакологічну інтактність проліків у здоровому організмі і адекватну за дозозалежністю активацію антимікробного ефекту в разі розвитку запального процесу. За висновками здійсненого патентного та інформаційного пошуку підтверджена відсутність прототипів антисептичних мазей для лікування ранового процесу у другій та третій фазах з використанням як діючих речовин гексаметилентетраміну, фенілсаліцилату або їх поєднаного складу.

В аспекті вищевикладеного розробка комбінованої антисептичної мазі, що містить гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат і тіотриазолін як діючі речовини, є актуальним науковим напрямком у вирішенні проблеми створення нових високоефективних лікарських препаратів для лікування ранового процесу.

####  Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. **Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (“Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження”, № державної реєстрації 0103U000475) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.**

#### Мета і завдання дослідження. **Метою дисертаційної роботи є розробка науково обгрунтованого складу і раціональної технології одержання комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу, що містить гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат і тіотриазолін, володіє належними антисептичними властивостями.**

####  **Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:**

#### **провести аналіз літературних джерел для з’ясування сучасних аспектів місцевого лікування ран у фазі регенерації і проблем створення відповідних лікарських препаратів;**

####  **теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарського препарату у вигляді мазі з “салоловими”** **антисептиками: гексаметилентетраміном та фенілсаліцилатом;**

#### **провести комплекс фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних та технологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу м’якої лікарської форми;**

#### **теоретично й експериментально обґрунтувати склад і раціональну технологію виготовлення комбінованої мазі антисептичної дії з вищевказаними речовинами;**

#### **вивчити специфічну біологічну активність і токсичність розробленої мазі;**

#### **провести дослідження з вибору основних показників якості розробленого препарату та методик їх визначення;**

#### **розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД) на препарат;**

* обгрунтувати тип паковання, визначити умови і термін зберігання препарату;

#### **розробити проект технологічного промислового регламенту для впровадження запропонованого лікарського препарату в промислове виробництво.**

####  ***Об’єкт дослідження* – гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат, тіотриазолін, мазь тіотриазоліну, лінімент синтоміцину, олія обліпихи, емульгелеві та емульсійні мазеві основи, мазь під умовною назвою “Гексафен”.**

####  ***Предмет дослідження* – розробка науково обґрунтуваного складу та технології одержання комбінованої мазі антисептичної дії для місцевого застосування при лікуванні ран у другій та третій фазах ранового процесу на основі вивчення її фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних та технологічних властивостей, а також критеріїв і показників якості та стабільності препарату при зберіганні.**

***Методи дослідження.* Для вирішення поставлених у роботі завдань застосовано загальноприйняті органолептичні, фізико-хімічні, біофармацевтичні (визначення рН, осмотичної активності, реологічних характеристик, ідентифікація і кількісне визначення** – **за методами газової хроматографії (ГХ) та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) тощо), мікробіологічні (метод дифузії в агар, мікробіологічна чистота лікарської форми), біологічні (вивчення активності експериментальних зразків на модельних патологіях у тварин), технологічні (вибір температурних режимів та порядку змішування фаз мазі, обґрунтування технології мазі тощо) та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень, які дозволяють об’єктивно і повно оцінити якісні та кількісні характеристики отриманих зразків на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.**

Наукова новизна одержаних результатів. **Вперше теоретично обґрунтовано і експериментально розроблено оптимальний склад та раціональну технологію виготовлення комбінованої мазі під умовною назвою «Гексафен», що містить антисептики гексаметилентетрамін та фенілсаліцилат, а також репарант тіотриазолін і використовується для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу внаслідок реалізації антисептичних властивостей цих речовин залежно від рН рани. Розроблені сучасні методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у препараті, які включено до проекту створеної АНД. Встановлено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональну упаковку мазі, що забезпечує стабільність препарату протягом двох років.**

Експериментальними дослідженнями доведена висока специфічна фармакологічна та мікробіологічна активність мазі для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу.

Новизна досліджень з розробки складу та технології одержання мазі “Гексафен” захищена Деклараційним патентом на корисну модель (№ 33923, Бюлетень № 14 від 25.07.08 р.). За результатами вивчення антисептичних властивостей гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату отримано патент України на корисну модель (№ 34707, Бюлетень № 16 від 26.08.08 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі комплексних фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних та технологічних досліджень розроблено і запропоновано для застосування у практичній медицині новий лікарський препарат – мазь “Гексафен” для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу.

Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво мазі “Гексафен”, а також проект АНД, що містить опис методик контролю якості мазі. Технологія виготовлення мазі пройшла апробацію в умовах промислового виробництва на базі ВАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”» (акт апробації від 15.11.07 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес: кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 17.10.07 р.), курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 05.11.07 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 14.11.07 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.11.07 р.), кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 22.11.07 р.), кафедри технології ліків та клінічної фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (акт впровадження від 16.01.08 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” (акт впровадження від 25.01.08 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексному дослідженні, над яким працював творчий колектив співавторів публікацій, особисто автором здійснено патентний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з поставлених питань. Проведено комплекс технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень модельних зразків з метою вибору оптимального складу препарату, відпрацьовано методики ідентифікації та кількісного аналізу мазі. Результати випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано дисертантом. Автором теоретично та експериментально обгрунтований склад і технологія мазі з гексаметилентетраміном, фенілсаліцилатом і тіотриазоліном для лікування ранового процесу у другій та третій фазах. Встановлено термін придатності та раціональний вид упаковки. Оброблено, систематизовано та проаналізовано результати експериментальних досліджень, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки. За участю автора проведені дослідження специфічної фармакологічної активності розробленої мазі. Розроблено проекти АНД та технологічного промислового регламенту на препарат “Гексафен”. Наукові праці опубліковані у співавторстві з Чуєшовим В.І., Малоштан Л.М., Диким І.Л., Філімоновою Н.І., Шакун О.А., Мудрик І.М., Хіжазі Хасаном, Гетьманом П.В. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. **Основні положення дисертаційної роботи викладені і обговорені на: міжвузівській студентській науковій конференції “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2006), ІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Харків, 2006), науково-практичній конференції “Фармацевтичне право у системі правовідносин: держава – закон – виробник – лікар – пацієнт – провізор – ліки – контролюючі та правоохоронні органи” (Харків, 2006), ІІ науково-практичній конференції “Управління якістю в фармації” (Харків, 2007), VII Всеукраїнській науково–практичній конференції “Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2007), постійно діючому міжкафедральному науковому семінарі “Актуальні проблеми сучасної технології ліків” (Харків, 2007).**

Публікації. **За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових наукових виданнях, 2 патенти України, 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях.**

Обсяг та структура дисертації. **Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках машинопису, складається зі вступу, п’яти розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 164 джерела, у тому числі 77 іноземних. Робота ілюстрована 34 таблицями та 32 рисунками.**

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

#### **У** вступі **обговорюється актуальність теми, формулюється мета та основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна і практична цінність отриманих результатів.**

#### **У** першому розділі **проаналізовано дані літератури з питань сучасних аспектів терапії місцевої ранової інфекції, асортименту закордонних і вітчизняних препаратів у формі мазей на ринку України, що використовуються для лікування ранового процесу. Показано перспективи створення комбінованої мазі з гексаметилентетраміном і фенілсаліцилатом як антисептиками з антимікробною активністю, пропорційно залежною від показників закислення або залуження рани відповідно до стадії ранового процесу. Обгрунтовано доцільність розробки нової комбінованої мазі антисептичної дії, що містить гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат та тіотриазолін як діючі речовини і може бути використана для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу внаслідок реалізації антисептичних властивостей залежно від рН рани.**

У **другому розділі** наведено інформацію щодо об’єктів і методів досліджень.

У **третьому розділі** наведено результати органолептичних, фізико-хімічних та біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних, технологічних досліджень щодо розробки комбінованої мазі антисептичної та репаративної дії.

На сьогоднішній день одним з актуальних питань, які стоять перед фармацевтичною наукою, є розробка мазей на основах, що відповідають вимогам, висунутим до характеру ранового процесу залежно від фазності. Однією з таких вимог є осмотична активність препаратів. Чітко визначена осмотична активність мазевих основ набуває особливого значення при лікуванні ранового процесу відповідно до стадії його перебігу. У цьому випадку помірний рівень осмотичної активності є додатковим лікувальним фактором, що не перешкоджає процесу загоєння пошкоджених тканин у другій та третій фазах. При створенні мазей для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу використання гідрофобних основ не є доцільним у зв’язку з відсутністю у них осмотичної активності та створенням оклюзивного ефекту.

Гідрофільні поліетиленоксидні основи докладно не досліджувались через їх високу осмотичну активність, відображену в літературі, внаслідок чого можливий негативний вплив на процес загоєння рани.

При створенні мазей для лікування гранулюючих ран найбільший інтерес представляють основи, які забезпечують високе вивільнення лікарських речовин, що посилює їх стимулювальну дію, а також основи, які створюють в рані помірний рівень дегідратації. Цим вимогам особливо повно відповідають два види основ: в’язкопластичні емульсії I роду, що містять низькомолекулярні неводні розчинники, і в’язкопластичні гелі, що містять поверхнево-активні речовини (ПАР), а також осмотично активні гідрофільні розчинники і полімери.

Таким чином, вищевказані емульсії типу олія/вода та емульсійні гелі перспективні для створення основ препаратів, що призначені для місцевого застосування при лікуванні ран у другій фазі ранового процесу. Підбір допоміжних речовин у мазі робився цілеспрямовано, маючи за кінцевий результат створення емульсійної або емульгелевої основи.

Було виготовлено досліджувані зразки із різними мазевими основами: зразок з емульгелевою основою (із карбомером як основним гелеутворювачем) і зразок з емульсійною основою (типу олія/вода).

На кафедрі фізіології під керівництвом проф. Малоштан Л.М. проводились фармакологічні дослідження олії соєвої. Надійна сировинна база й унікальність біологічних властивостей олії соєвої дозволяють розраховувати на одержання з неї перспективного засобу з репаративними властивостями. Таким чином, олія соєва була використана при розробці складу комбінованої мазі для місцевого лікування ранового процесу у другій та третій фазах.

Соєва олія належить до категорії олій, що напіввисихають, оскільки містить у своєму складі похідні ненасичених жирних кислот. Наявність подвійних зв'язків призводить до того, що в процесі зберігання олія окиснюється. Це викликає погіршення якості препарату. Для запобігання окиснення варто використовувати речовину, що служить стабілізатором-антиоксидантом. З літературних джерел та світової практики як стабілізатор найчастіше використовують токоферол (вітамін Е) у вигляді різних похідних, а саме токоферолу ацетат у концентрації 1%, який було обрано як стабілізатор-антиоксидант розроблюваної мазі.

Як гідрофільний неводний розчинник використовували пропіленгліколь, який активно проникає крізь біологічні мембрани і може бути носієм активних речовин. Концентрація пропіленгліколю обрана на підставі літературних даних, виходячи з того, що максимальне порушення просторової структури водно-гліколевого розчинника настає при певному співвідношенні вода – пропіленгліколь.

Враховуючи розчинність обраних субстанцій (гексаметилентетрамін і тіотриазолін, які легко розчинні у воді і пропіленгліколі, а фенілсаліцилат практично не розчинний у воді, але розчинний в олії), до складу всіх композицій фенілсаліцилат вводили з олією соєвою, а гексаметилентетрамін і тіотриазолін розчиняли у воді.

Концентрації гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату в м’яких лікарських формах були обрані на підставі попередніх мікробіологічних досліджень, проведених на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л. Вони склали по 10%.

Концентрація тіотриазоліну в модельних препаратах обрана на підставі попередніх фармакологічних досліджень, проведених на базі кафедри фізіології НФаУ під керівництвом проф. Малоштан Л.М. Вона склала 1%.

Для стабілізації модельних емульсійних композицій використовували комплексний емульгатор – спирт цетостеариловий емульгуючий (тип А) (емульгатор № 1 або Lanette SX, фірма Cognis) у концентраціях, необхідних для утворення стабільної консистентної емульсії. Для приготування емульгелів як гелеутворювач використовували карбомер 980 (Carbomer 980, фірма ISP). Для нейтралізації гелеутворювача застосовували лужний загущувач триетаноламін. У процесі досліджень концентрації гелеутворювача і регулятора рН варіювалися.

Для вивчення структурно-механічних властивостей розроблюваної мазі були виготовлені дослідні зразки на емульгелевих та емульсійних основах з різними концентраціями компонентів мазевих основ.

Визначення реологічних параметрів здійснювали на реовіскозиметрі «Rheotest-2» (Німеччина).

Будували повні реограми плину модельних систем на емульгелевих та емульсійних основах у координатах: швидкість зсуву – напруга зсуву (рис. 1-5).

Результати реологічних досліджень модельних систем на емульгелевих основах з концентраціями карбомеру 980 від 0,4% до 1,2% наведені на рис. 1, з концентраціями комплексного емульгатора від 6% до 12% – на рис. 2, з концентраціями олії соєвої від 6% до 12% – на рис. 3.



Рис. 1. Реограми плину модельних мазей на емульгелевих основах в залежності від концентрації карбомеру 980



Рис. 2. Реограми плину модельних мазей на емульгелевих основах в залежності від концентрації комплексного емульгатора

При дослідженні впливу зміни концентрації карбомеру 980 на реопараметри емульгелевих основ було встановлено, що оптимальними реологічними властивостями володіє основа, що містить 1% карбомеру 980, оскільки при перевищенні цієї концентрації основа стає реологічно нестійкою, незворотньо руйнується і потім не відновлюється (рис. 1).



Рис. 3. Реограми плину модельних мазей на емульгелевих основах в залежності від концентрації олії соєвої

 При дослідженні впливу зміни концентрації комплексного емульгатора на реопараметри емульгелевих основ було обрано основу з 8% емульгатора як володіючу найбільшою в’язкістю одночасно зі стійкістю до високої швидкості зсуву (рис. 2).

За результатами досліджень впливу зміни концентрації олії соєвої на реопараметри емульгелевих основ встановлено, що концентрація 10% олії соєвої забезпечує найліпше співвідношення водної та масляної фази в емульгелевій основі (рис. 3).

Як видно з рис. 1-3, для модельної мазі з емульгелевою основою 8% комплексного емульгатора, 10% олії соєвої та 1% карбомеру 980 є оптимальними концентраціями цих речовин.

Результати реологічних досліджень модельних систем на емульсійних основах з концентраціями комплексного емульгатора від 8% до 12% і з концентраціями олії соєвої від 6% до 14% наведені на рис. 4 і 5 відповідно. Підбір концентрацій для модельних мазей на емульсійних основах робився як і для модельних мазей на емульгелевих основах.



Рис. 4. Реограми плину модельних мазей на емульсійних основах в залежності від концентрації комплексного емульгатора

З рис. 4 і 5 видно, що для модельної мазі з емульсійною основою 8% комплексного емульгатора та 10% олії соєвої є оптимальними концентраціями цих речовин.

Найбільш раціональною мазевою основою є емульгелева основа, тому що її консистентні властивості одночасно забезпечуються термозалежною структурною сіткою, утвореною комплексним емульгатором, і рH-залежною структурною сіткою, утвореною полімером-гелеутворювачем.

Тому нами була обрана мазь з емульгелевою основою, яка містить 8%



Рис. 5. Реограми плину модельних мазей на емульсійних основах в залежності від концентрації олії соєвої

комплексного емульгатора, 10% олії соєвої та 1% карбомеру 980.

Таким чином, у результаті проведених фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано такий склад комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу під умовною назвою “Гексафен” (г):

Гексаметилентетрамін 10,0

Фенілсаліцилат 10,0

Тіотриазолін 1,0

Олія соєва 10,0

Токоферолу ацетат (вітамін Е) 1,0

Спирт цетостеариловий емульгуючий (тип А) 8,0

Карбомер 980 1,0

Триетаноламін 0,5

 (до рН 5,0-7,0)

Вода очищена до 100,0

На підставі проведених досліджень відпрацьований технологічний процес виготовлення мазі “Гексафен”, блок-схема якого представлена на рис. 6.

#### **За допомогою турбінної мішалки диспергували карбомер 980 з половинною від сумарної кількістю води протягом 15 хв (1500 об/хв). Залишали на 12 год для подальшого набухання карбомеру 980 з водою. Емульгатор з олією сплавляли при 60-65 ºС, охолоджували до 45 ºС, додавали**

#### ***Вихідна сировина, напів- Контроль в процесі***

*продукти, матеріали виробництва*

Отримання мазі

**Стадія 1**

**Приготування дисперсії карбомеру 980**

Ваги, реактор

Маса компонентів, час перемішування, однорідність суміші, відсутність грудок карбомеру 980

Вода очищена, карбомер 980

Олія соєва, спирт цетостеариловий емульгуючий (тип А), вітамін Е, фенілсаліцилат

Маса компонентів, однорідність суміші, температура, час перемішування

**Стадія 2**

**Приготування масляної фази**

Ваги, реактор

Вода очищена, гексаметилентетрамін, тіотриазолін

**Стадія 3**

**Приготування розчину гексаметилентетраміну та тіотриазоліну**

Ваги, реактор

Маса компонентів, повнота розчинення, час перемішування

**Стадія 7**

**Пакування туб у пачки**

Автомат пакування туб у пачки

Коробки, групові етикетки

Листки-вкладиші, пачки

Нерозфасована мазь, туби

Контроль готової продукції

Кількість пачок у ящику, правильність друку

Комплектність паковання, правильність друку

Маса туб, якість туб, маркування (серія, термін придатності)

Готова продукція

**Стадія 8**

**Пакування пачок у коробки**

Пакувальний стіл

**Стадія 8**

**Пакування туб в пачки**

Автомат пакування туб в пачки

**Стадія 6**

**Фасування мазі в туби**

Тубонаповнювальний автомат

Час перемішування, однорідність маси

**Стадія 4**

**Гомогенізація і охолодження**

Гомогенізатор

**Стадія 5**

**Отримання емульгелю**

Ваги, реактор

Час перемішування, однорідність, контроль рН, вміст діючих речовин

Триетаноламін

Пакування мазі

Рис. 6. Технологічна блок-схема виробництва мазі “Гексафен”

#### **фенілсаліцилат і токоферолу ацетат (вітамін Е), гомогенізували за допомогою турбінної мішалки (1500 об/хв) протягом 15 хвилин. Окремо в залишку води готували розчин гексаметилентетраміну, в якому додатково розчиняли тіотриазолін. Цей розчин додавали до дисперсної фази карбомеру 980. Водну**

фазу додавали до масляної, вводили триетаноламін та охолоджували за допомогою рамної мішалки (45 об/хв) до кімнатної температури. Утворювався емульсійний гель.

У **четвертому розділі** наведені результати розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення гексаметилентетраміну, фенілсаліцилату та тіотриазоліну. Розроблення методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту діючих речовин в мазі проведено на базі науково-виробничого об’єднання “Аналітика” Інституту низьких температур, за консультацією доц. кафедри фармацевтичної хімії Грудько В.О. та завідувача лабораторії фізико-хімічних методів аналізу ТОВ ФК “Здоров’я” Ханіна В.А. за безпосередньої участі автора.

Для ідентифікації та кількісного визначення фенілсаліцилату і тіотриазоліну в мазі запропонована ВЕРХ. Для ідентифікації та кількісного визначення гексаметилентетраміну **–** парофазна ГХ.

Оцінку намазування визначали за тими зусиллями, які докладаються для розподілу на поверхні шкіри певної кількості препарату.

На основі отриманих даних з вивчення намазування будували реограми плину досліджуваних зразків мазей у координатах швидкість зсуву-напруга зсуву.

Одержані реограми наносили на графічне зображення оптимуму реології намазування, обмежене площею багатокутника (рис. 7), а для визначення екструзійної здатності наносили повну реограму плину розробленої мазі, межі якої позначені кривими А-А та В-В (рис. 8).

2

1

Рис.7. Обмежена реограма плину мазі: 1 – через 2-3 с; 2 – через 15 с. Багатокутник – зона реологічного оптимуму намазування



Рис. 8. Реограма плину мазі “Гексафен”.

Криві А-А та В-В – оптимуми консистентних властивостей

Розрахувавши значення ефективної в’язкості, одержали графік залежності в’язкості від швидкості зсуву (рис. 9).



Рис. 9. Залежність в’язкості мазі “Гексафен” від швидкості зсуву

Із підвищенням ступеня руйнування структури мазі різко зменшується в’язкість і, досягнувши свого найменшого значення, практично не змінюється. В ділянці високих швидкостей зсуву зміна в’язкості описується прямолінійною залежністю.

Таким чином, на основі аналізу одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджувана мазь має достатню тиксотропність, здатна розріджуватись на шкірі при нанесенні, добре намазуватись та до екструзії з туб. Отже, консистенція мазі є задовільною.

Вивчені осмотичні властивості розробленої мазі.Дослідження проводили у порівнянні з маззю тіотриазоліну виробництва ВАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”». Результати досліджень наведені на рис. 10.



Рис. 10. Осмотична активність мазі “Гексафен” в порівнянні

з маззю тіотриазоліну

Як видно з рис. 10, розроблена нами мазь за своїми осмотичними властивостями значно відрізняється від мазі тіотриазоліну, вона має більш рівномірний осмос.

**Доведено стабільність мазі в процесі зберігання протягом двох років в тубах алюмінієвих при кімнатних умовах 15-25°С.**

**П’ятий розділ** присвячений обговоренню результатів біологічних досліджень, які були проведені на базі кафедри фізіології НФаУ під керівництвом проф. Малоштан Л.М. і на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л.

На моделі лінійної різаної рани у щурів встановлена висока репаративна активність мазі, що перевищила активність препаратів порівняння **–** мазі тіотриазоліну та олії обліпихової (табл. 1).

Таблиця 1

**Репаративна активність мазі “Гексафен” та препаратів порівняння – олії обліпихової та мазі тіотриазоліну на моделі лінійної різаної рани у щурів на 6**-**у добу експерименту**

|  |  |
| --- | --- |
| Групи тварин, які лікувались в експерименті  | 6-а доба досліду |
| міцність рубця (v, мл) | репаративна активність (%) |
| **Мазь “Гексафен”** | 480,833 ±2,386\* | 64,85 |
| Олія обліпихи | 451,667±5,725\* | 54,85 |
| Мазь тіотриазоліну  | 455,667±5,725\* | 58,85 |
| Контрольна патологія | 291,667±6,009 | – |

 **Примітка. \* – р<0,05 достовірно по відношенню до контрольної патології.**

Була встановлена відсутність подразливої дії мазі “Гексафен” при контакті зі слизовою оболонкою ока кролів.

З використанням методу дифузії в агаровий гель встановлена антимікробна активність препарату. Були використані рН 5,0 і 8,0, ці значення рН були обрані дослідним шляхом після кількох досліджень. Вивчалася дія гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату в межах рН від 4,0 до 9,0 з інтервалом 0,5 і було встановлено, що гексаметилентетрамін виявляє антимікробну активність у межах рН 5,0-7,0, а фенілсаліцилат **–** у межах рН 7,0-9,0. Як препарат порівняння було обрано лінімент синтоміцину (10%), який має подібну мазеву основу.

Результати вивчення антимікробної активності дослідних зразків мазі наведені в табл. 2.

Таблиця 2

**Дослідження антимікробної активності мазі “Гексафен”**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Діаметр зони затримки росту, мм |
| S. aureusATTC 6538 | E. coliATTC 25922 | P. aeruginosaATTC 9027 | B. subtilisATTC 6633 | C. albicansATTC 885653 |
| рН | 5,0 | 8,0 | 5,0 | 8,0 | 5,0 | 8,0 | 5,0 | 8,0 | 5,0 | 8,0 |
| Мазь“Гексафен” | 37,0±1,5 | 37,0±1,7 | 17,1±1,6 | 16,2±1,8 | 24,1±2,0 | 24,3±2,2 | 44,1±1,8 | 49,0±1,6 | 15,1±1,5 | 15,3±1,7 |
| Лінімент синтоміцину  | 30,1±1,8 | 32,3±1,4 | 16,0±1,7 | 17,1±2,0 | 21,3±2,2 | 20,4±1,8 | 37,1±1,6 | 38,0±1,7 | 15,2±2,0 | 15,1±1,8 |

Примітка. Кількість вимірювань n = 5, Р = 95%.

Аналіз отриманих даних свідчить, що мазь “Гексафен” має більш виражену антимікробну активність, ніж препарат порівняння.

Вивчена гостра токсичність мазі при нашкірному нанесенні; при цьому була встановлена відсутність токсичної дії (табл. 3).

Таблиця 3

Дослідження гострої токсичності мазі “Гексафен” та препарату порівняння – мазі тіотриазоліну при нашкірному нанесенні щурам

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Доза препарату, мг/кг** | **Загибель тварин/кількість тварин у групі** | **Ефект, що спостерігається** |
| **Мазь “Гексафен”** | **300** | **0/6** | **Шкірний** **покрив** **без** **змін** |
| **500** | **0/6** |
| **1000** | **0/6** |
| **3000** | **0/6** |
| **5000** | **0/6** |
| **Мазь****тіотриазоліну**  | **300** | **0/6** | **Шкірний** **покрив** **без** **змін** |
| **500** | **0/6** |
| **1000** | **0/6** |
| **3000** | **0/6** |
| **5000** | **0/6** |

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. На основі проведених фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних та технологічних досліджень вперше науково обгрунтовано та експериментально підтверджено раціональний склад та технологію виробництва комбінованої мазі з гексаметилентетраміном, фенілсаліцилатом, тіотриазоліном під умовною назвою “Гексафен” для місцевого лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу.
2. У результаті аналізу даних літератури щодо сучасного стану терапії місцевого лікування ран та застосування м’яких лікарських форм для лікування ранового процесу у другій та третій фазах обґрунтована доцільність створення комбінованої мазі з місцевими антисептиками: гексаметилентетраміном, фенілсаліцилатом та тіотриазоліном.
3. **За результатами мікробіологічних досліджень обгрунтовано раціональні концентрації гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату (по 10%), які забезпечують необхідну протимікробну активність.**
4. **На підставі фізико-хімічних, мікробіологічних, біологічних досліджень обгрунтовано тип основи для препарату – емульгелеву основу, обгрунтовано якісний та кількісний склад допоміжних речовин в розробленій мазі, використання яких забезпечує одержання стабільного при тривалому зберіганні препарату.**
5. **З метою стандартизації розробленого лікарського засобу визначено основні показники та критерії якості мазі, методи ідентифікації та кількісного визначення активних речовин. Для ідентифікації та кількісного визначення гексаметилентетраміну запропоновано використовувати ГХ, для ідентифікації та кількісного визначення фенілсаліцилату та тіотриазоліну – ВЕРХ. На основі проведених аналітичних досліджень розроблено проект АНД на препарат.**
6. **Обґрунтовано тип первинного паковання – туба алюмінієва, визначені умови і термін зберігання препарату – протягом двох років при зберіганні при кімнатній температурі.**
7. **За допомогою фармакологічних досліджень вивчено специфічну біологічну активність і токсичність препарату, встановлено його високу репаративну активність.**
8. Розроблено раціональну технологію виготовлення мазі, на базі якої складений проект технологічного промислового регламенту на виробництво лікарського препарату мазь “Гексафен”. Запропонована технологія апробована в умовах виробництва на базі ВАТ «Хімфармзавод “Червона зірка”» (акт апробації від 15.11.07 р.).
9. Фрагменти роботи включені до робочих програм низки вищих навчальних закладів України.
10. На мазь “Гексафен” одержано Деклараційний патент України (№ 33923, Бюлетень № 14 від 25.07.08 р.). За результатами вивчення антисептичних властивостей гексаметилентетраміну та фенілсаліцилату отримано патент України на корисну модель (№ 34707, Бюлетень № 16 від 26.08.08 р.).

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. **Кобець Ю.М. Мікробіологічні дослідження комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу / Ю.М. Кобець, В.І. Чуєшов, Н.І. Філімонова // Вісник фармації. – 2006. – № 4 (48). – С. 66-68. (*Особистий внесок* – підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення та аналіз результатів досліджень, підготовка статті).**
2. **Кобець Ю.М. Вивчення осмотичної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у фазі репарації / Ю.М. Кобець, В.І. Чуєшов // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 77-79. (*Особистий внесок* – аналіз літературних джерел, планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті).**
3. **Кобець Ю.М. Реологічне вивчення комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у фазі репарації / Ю.М. Кобець, В.І. Чуєшов // Фармаком. – 2007. – № 4. – С. 38-42. (*Особистий внесок* – аналіз літературних джерел, виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті).**
4. **Кобець Ю.М. Вивчення репаративної активності комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу / Ю.М. Кобець, В.І. Чуєшов, Л.М. Малоштан, Хіжазі Хасан // Вісник фармації. – 2008. – № 2 (54). – С. 67-69 (*Особистий внесок* – підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).**
5. **Пат. 33923, Україна, А61К 9/06, А61К 31/13. Фармацевтична композиція у формі мазі для лікування ранового процесу у другій та третій фазах / Ю.М. Кобець, В.І. Чуєшов, Л.М. Малоштан, Хіжазі Хасан, Н.І. Філімонова, О.А. Шакун; заявл. 15.10.07; опубл. 25.07.08. – Бюл. № 14. (*Особистий внесок* – здійснення патентного пошуку, розробка складу мазі “Гексафен”, оформлення формули винаходу, опису до патенту).**
6. **Пат. 34707, Україна, А61К 8/00. Спосіб консервації косметичних засобів / І.Л. Дикий, В.І. Чуєшов, Н.І. Філімонова, О.А. Шакун, Ю.М. Кобець; заявл. 14.01.08; опубл. 26.08.08. – Бюл. № 16. (*Особистий внесок* – здійснення патентного пошуку, участь у виконанні експериментальних досліджень, оформлення патенту).**
7. **Кобець Ю.М. Розробка складу та дослідження багатокомпонентної мазі протизапальної та антимікробної дії / Ю.М. Кобець, П.В. Гетьман, В.І. Чуєшов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тез. доп. міжвузівської студ. наук. конф., м. Харків, 27 квіт. 2006 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 130.**
8. **Кобець Ю.М. Вивчення репаративної активності багатокомпонентної мазі антимікробної дії на моделі лінійних різаних ран у щурів / Ю.М. Кобець, І.М. Мудрик, В.І. Чуєшов // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок”: тез. доп. ІІ Міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 12-13 жовт. 2006 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 147.**
9. **Кобець Ю.М. Вивчення антимікробної активності багатокомпонентної мазі для лікування ранового процесу / Ю.М. Кобець, Н.І. Філімонова, В.І. Чуєшов // Фармацевтичне право в системі правовідносин ….: тез. доп. наук.–практ. конф., м. Харків, 3 листоп. 2006 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 166-167.**
10. **Кобець Ю.М. Підходи до стандартизації комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу у другій та третій фазі / Ю.М. Кобець, В.І. Чуєшов // Управління якістю в фармації: тез. доп. II наук.–практ. конф., м. Харків, 25 трав. 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 94.**
11. **Хіжазі Хасан. Дослідження токсичного впливу комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу при шкірно-резорбтивному застосуванні / Хіжазі Хасан, Ю.М. Кобець // Клінічна фармація в Україні: тез. доп. VII Всеукр. наук.–практ. конф., м. Харків, 15 листоп. 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 176-177.**

Кобець Ю.М. Розробка складу та технології комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу. – Рукопис.

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01. – Технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.**

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології виготовлення нового лікарського препарату у формі мазі під умовною назвою “Гексафен”, що містить антисептики гексаметилентетрамін та фенілсаліцилат, а також репарант тіотриазолін і використовується для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу.

### Розроблено методики стандартизації мазі.

### Проведені фармакологічні дослідження розробленої мазі.

Доведена висока ефективність та стабільність препарату у процесі зберігання.

### Ключові слова: рановий процес, гексаметилентетрамін, фенілсаліцилат, тіотриазолін, комбінована мазь, технологія.

### Кобец Ю.Н. Разработка состава и технологии комбинированной мази антисептического действия для лечения раневого процесса. – Рукопись.

### Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – Технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

В диссертации дано теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии производства нового лекарственного препарата в форме мази с антисептиками гексаметилентетрамином и фенилсалицилатом, а также репарантом тиотриазолином под условным названием “Гексафен” для лечения ран во второй и третьей фазах раневого процесса.

При создании мазей для лечения гранулирующих ран перспективными являются основы, которые обеспечивают высокий эффект высвобождения лекарственных субстанций, что усиливает их стимулирующее действие, а также основы, которые создают в ране умеренный уровень дегидратации. Этим требованиям наиболее полно отвечают два вида основ: вязкопластические эмульсии І рода, которые содержат низкомолекулярные неводные растворители, и вязкопластические гели, содержащие поверхностно-активные вещества (ПАВ), а также осмотически активные гидрофильные растворители и полимеры.

Кроме того, эмульсии типа масло/вода и эмульсионные гели хорошо контактируют с тканями и легко абсорбируют серозные выделения, не пересушивают здоровые ткани, не проявляют повреждающего механического действия на рану, не нарушают рост грануляций и эпителизаций.

Таким образом, эмульсии типа масло/вода и эмульсионные гели являются перспективными основами для препаратов, предназначенных для местного применения при лечении ран во второй фазе раневого процесса.

В связи с вышеизложенным подбор вспомогательных веществ в мази делался целеустремленно, имея за конечный результат создание эмульсионной или эмульгелевой основы.

Наиболее рациональной мазевой основой является эмульгелевая основа, так как ее консистентные свойства одновременно обеспечиваются термозависимой структурной сеткой, образованной комплексным эмульгатором, и рH-зависимой структурной сеткой, образованной полимером-гелеобразователем, поэтому была выбрана мягкая лекарственная форма на эмульгелевой основе.

Проведенные биофармацевтические и реологические исследования эмульгелевой основы с различным содержанием вспомогательных веществ позволили окончательно обосновать состав эмульгелевой основы, в который введено 10% масла соевого, 1% токоферола ацетата (витамин Е), 8% спирта цетостеарилового эмульгирующего (тип А), 1% карбомера 980, триэтаноламина до рН 5,0-7,0 (0,5%±0,05%).

Концентрации действующих веществ были выбраны на основании фармакологических исследований и составили по 10% для гексаметилентетрамина и фенилсалицилата, 1% для тиотриазолина.

С целью разработки оптимальной технологии мази нами обоснован рациональный способ и температурные режимы введения действующих веществ в основу. На основании проведенных исследований разработаны блок-схема и аппаратурная схема технологического процесса, которые легли в основу проекта технологического регламента.

Разработаны методики индентификации и количественного содержания действующих веществ мази, которые вошли в проект АНД. Для идентификации и количественного определения фенилсалицилата и тиотриазолина в мази предложена ВЭЖХ. Для идентификации и количественного определения гексаметилентетрамина **–** парофазная ГХ.

**Изучены осмотические и структурно-механические свойства разработанной мази. Доказана стабильность мази в процессе хранения в течение двух лет при хранении в тубах алюминиевых при комнатных условиях 15-25°С.**

Высокая терапевтическая активность мази “Гексафен” доказана фармакологическими исследованиями. На модели линейной резаной раны у крыс установлена высокая репаративная активность мази, которая превысила активность препаратов сравнения – мази тиотриазолина и масла облепихового. Было установлено отсутствие раздражающего действия мази “Гексафен” при контакте со слизистой оболочкой глаз кролей.

С использованием метода диффузии в агаровый гель установлена антимикробная активность препарата. При изучении острой токсичности мази при накожном нанесении показано отсутствие токсического действия.

На основании проведенных исследований разработан проект АНД и проект технологического промышленного регламента на препарат. Предложенная технология мази “Гексафен” апробирована в условиях производства на базе ОАО «Химфармзавод “Красная звезда”».

Ключевые слова: раневой процесс, гексаметилентетрамин, фенилсалицилат, тиотриазолин, комбинированная мазь, технология.

**Kobets Yu.N. The composition and technology development of combined ointment antiseptic action can be used of wound process. – Manuscript.**

**The thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in speciality 15.00.01. – Technology of Drugs and Organization of Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2008.**

**The theoretical and experimental grounding of the composition and technology of new medicinal preparation in the form of ointment under name “Hexafen”, which contains the antiseptics hexamethylene tetramine, phenyl salicylate and also reparant thiotriazoline is resulted, ointment is used for treatment of wounds in the second and thirds phases of wound process.**

The standartization of ointment methods have been developed.

**Pharmacologic tests of the developed ointment have been carried out.**

**The preparation high effectiveness and stability during the certain long-term storage conditions have been proved.**

*Key words*: wound process, hexamethylene tetramine, phenyl salicylate, thiotriazoline, combined ointment, technology.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Підписано до друку 10.11.2008 р. Формат 60х84/16

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.

Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 377

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Надруковано ФОП “Азамаєва В.П.”

Свідоцтво про державну реєстрацію В02 №229277 від 06.06.2001р.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

Серія ХК № 134 від 23.02.05р.

м. Харків, вул. Познанська 6, к. 84 тел. 362-01-52

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