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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

# БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА

УДК 615.262.012.014.22.07

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ**

**ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

# М’ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МІСЦЕВОЇ ДІЇ

15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Львів-2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров’я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор

**ГРОШОВИЙ Тарас Андрійович**

Тернопільська державна медична

академія імені І.Я.Горбачевського,

завідувач кафедри фармацевтичних

дисциплін з курсом клінічної фармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор

**ДМИТРІЄВСЬКИЙ Дмитро Іванович**

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри організації та економіки фармації

кандидат фармацевтичних наук, доцент

**ЯЦКОВА Галина Юріївна**

Львівський національний медичний

університет імені Данила Галицького,

доцент кафедри організації та економіки фармації

з курсом технології ліків

факультету післядипломної освіти

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної

освіти імені П.Л.Шупика, кафедра технології

ліків та клінічної фармації (м. Київ)

Захист відбудеться “\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2004 року о \_\_\_год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий “\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_ 2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Гасюк Г.Д.

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема розширення номенклатури м’яких лікарських засобів, які використовуються для лікування грибкових захворювань, є важливою для сучасної фармації. За даними ВООЗ кожний четвертий житель планети страждає тим чи іншим грибковим захворюванням. Тенденція росту мікозних захворювань і частоти розвитку зумовлених ними ускладнень (вторинні інфекції, алергічні висипання, свербіж, екзема) спостерігаються і в Україні.

Питання розробки нових ефективних лікарських засобів у вигляді м’яких лікарських форм відображені у роботах Головкіна В.О., Дмитрієвського Д.І., Ляпунова М.О., Перцева І.М., Чуєшова В.І. та їх учнів, дослідження яких були направлені на створення і вдосконалення технології протизапальних, ранозагоюючих та протигрибкових препаратів. Однак, на фармацевтичному ринку України м’які лікарські засоби закордонного виробництва переважають над вітчизняними за номенклатурою та різноманітністю лікарських форм практично у всіх фармакологічних групах. Субстанції для вітчизняних м’яких лікарських засобів протигрибкової дії, до яких належать клотримазол, ністатин, біфоназол, еконазол та інші, поступають із-за кордону. Вказані лікарські засоби мають суттєву конкуренцію на фармацевтичному ринку України зі сторони закордонних виробників. Ефективних вітчизняних лікарських засобів для лікування грибкових захворювань на основі вітчизняних субстанцій немає. Для лікування ускладнень грибкових захворювань використовують протизапальні та протисвербіжні засоби, які на ринку України представлені переважно стероїдами, а лікарські засоби десенсибілізуючої дії у формі мазей, кремів, гелів, нестероїдної природи, практично відсутні.

Тому розробка і впровадження в практику нових м’яких лікарських засобів, які мають високу протигрибкову активність і одночасно діють на супутню бактеріальну мікрофлору, а також лікарських засобів, які мають десенсибілізуючу дію, усувають свербіння і запобігають розвитку вторинної інфекції є актуальним і буде сприяти підвищенню ефективності лікування зазначених хвороб.

На підставі маркетингових досліджень встановлено, що для створення м’якої лікарської форми з протигрибковою і антибактеріальною дією як біологічно активну речовину доцільно використовувати есулан, який синтезований в НУ “Львівська політехніка”. Для профілактики вторинних інфекцій шкіри, лікування алергічних захворювань і корости, зняття свербіння доцільно використати кротамітон, лікарські форми якого відсутні на фармацевтичному ринку України.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (шифр теми ІН. 10.06.0001.01) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було наукове обгрунтування складу, опрацювання технології та біофармацевтичне дослідження м’яких лікарських засобів з есуланом і кротамітоном.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

* вивчити антимікробну активність есулану для вибору оптимальної концентрації діючого компоненту в лікарській формі;
* обґрунтувати вибір допоміжних речовин (основи-носія, ПАР та ін.) при опрацюванні складу і технології лікарських засобів з есуланом та кротамітоном;
* вивчити вплив допоміжних речовин на структурно-механічні властивості лікарських засобів;
* визначити фармацевтичну доступність есулану і кротамітону в опрацьованих лікарських формах;
* дослідити антимікробну активність мазі есуланової в порівнянні з препаратами, які найчастіше застосовуються для лікування грибкових захворювань шкіри;
* **розробити технологічні схеми виготовлення лікарських засобів, вивчити їх стабільність в процесі зберігання і встановити терміни придатності;**
* вивчити специфічну активність та безпечність опрацьованих лікарських засобів в дослідах in vivo;
* розробити АНД на запропоновані лікарські форми.

*Об’єктами дослідження* були джерела інформації про м’які лікарські засоби, біологічно активні речовини – есулан та кротамітон, допоміжні речовини, які застосовуються в технології м’яких лікарських засобів, м’які лікарські форми з есуланом і кротамітоном.

*Предметом дослідження* стали розробка складу і технології м’яких лікарських форм з есуланом і кротамітоном та показники їх якості.

*Методи дослідження*. Дослідження інформаційних аспектів з питання технології і застосування м’яких лікарських засобів проводили методами безпосереднього вивчення, спостереження та порівняльного аналізу. Ідентифікацію та кількісний аналіз мазі есуланової та гелю кротамітону проводили методами якісних реакцій, потенціометричного визначення значення рН, вивчення структурно-механічних властивостей опрацьованих лікарських засобів та спектрофотометричного аналізу. Для визначення антимікробної активності мазі есуланової використовували мікробіологічний метод дифузії в агар, для визначення мікробіологічної чистоти опрацьованих лікарських засобів – метод мембранної фільтрації. Вивчення токсичності, алергізуючої та місцево подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки проводили біологічними методами. Обробку експериментальних даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше теоретично та експериментально на основі технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано раціональний склад та технологію лікарського засобу для лікування грибкових захворювань, що містить есулан – вітчизняну лікарську субстанцію, та склад і технологію гелю з кротамітоном для лікування інфекційних захворювань шкіри з метою попередження вторинних інфекцій, десенсибілізуючої дії та усунення свербіння.

Вивчено фізико-хімічні, реологічні властивості опрацьованих лікарських засобів, досліджено вплив допоміжних речовин на фармацевтичну доступність есулану та кротамітону, опрацьовано методики контролю якості мазі есуланової і гелю кротамітону та встановлено терміни їх придатності.

В експерименті на лабораторних тваринах досліджена токсичність субстанції есулану, мазі есуланової та гелю кротамітону, підтверджена їх специфічна активність при трихофітії і мікроспорії. Біологічними дослідженнями доведено відсутність алергізуючої та місцево подразнюючої дії при застосуванні опрацьованих лікарських засобів

**Практичне значення отриманих результатів.** Розробка м’яких лікарських засобів з есуланом і кротамітоном сприятиме розширенню номенклатури вітчизняних антимікробних засобів, дасть можливість забезпечити охорону здоров’я України ефективними лікарськими препаратами, значно дешевшими від закордонних аналогів. За результатами досліджень розроблені проекти АНД на субстанцію есулану, мазь есуланову та гель кротамітону. Лабораторний регламент синтезу есулану та проект АНД на субстанцію есулану апробовані в умовах дослідного виробництва ВАТ “Бориславський НДІ “Синтез”(акт апробації від 20 жовтня 2003 р.). Лабораторний регламент виготовлення 1% мазі есуланової та проект АНД апробовані в Центральній лабораторії ВАТ “Галичфарм” (акт апробації від 27 серпня 2003 р.). Опрацьовані склади 1% мазі есуланової та 10% гелю кротамітону досліджені на токсичність та специфічну активність (акти і звіт Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок від 23 грудня 2003р). Проведено порівняльні дослідження антимікробної активності 1% мазі есуланової та 10% гелю кротамітону з широковживаними м’якими лікарськими засобами і доведена їх висока ефективність (акт дослідження Тернопільської дослідної станції Інституту ветеринарної медицини УААН від 12 грудня 2003 р.). На ВАТ “Тернофарм” проведена апробація лабораторного технологічного регламенту та АНД на гель кротамітону 10% (акт апробації від 11 грудня 2003 р.). Підготовлені матеріали прийняті для впровадження у виробництво. Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво гелю кротамітону 10% у промислових умовах. Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, НУ “Львівська політехніка” (акти впровадження від 12 вересня 2003 р., 22 жовтня 2003 р. та 2 грудня 2003 р. відповідно).

**Особистий внесок дисертанта.** Особисто автором здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з поставлених завдань. Проведені фізико-хімічні та технологічні дослідження модельних зразків м’яких лікарських засобів. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено ефективність запропонованих складів мазі есуланової та гелю кротамітону. Результати досліджень статистично оброблені та проаналізовані здобувачем. У наукових працях, опублікованих із співавторами, дисертантом висвітлені питання теоретичного та експериментального обґрунтування складу, технології та досліджень опрацьованих лікарських засобів. Розроблено проекти технологічних регламентів та АНД на мазь есуланову та гель кротамітону. Узагальнено результати експериментальних досліджень та сформульовано висновки.

**Апробація результатів роботи.** Основні результати досліджень за темою дисертації викладені та обговорені на науково-практичній конференції “Актуальні питання медицини і біології (Дніпропетровськ, 1995 р.), науково-практичній конференції “Актуальні питання фармацевтичної науки та практики” (Запоріжжя, 1995 р.), республіканській науковій конференції “Наукові напрямки в створенні лікарських засобів у фармацевтичному секторі України” (Харків, 2000 р.), III Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003 р.); VII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2003 р.), Міжнародній науковій конференції “Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки та освіти” (Запоріжжя, 2004 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 5 робіт у фахових наукових виданнях, 1 навчально-методичний посібник та 5 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об’єктів і методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), загальних висновків та списку літератури, який включає 195 джерел. Робота ілюстрована 18 рисунками ( 12 с.), 25 таблицями (14 с.) і містить 12 додатків (21 с.).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обговорюється актуальність теми, формулюються основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна і практична цінність отриманих результатів.

У **першому розділі** наведені результати вивчення ринку м’яких лікарських засобів, які використовуються у вітчизняній медичній практиці та охарактеризовані основні напрямки наукових досліджень у галузі технології м’яких лікарських форм місцевої дії.

Фармацевтичний ринок м'яких лікарських засобів формується за рахунок лікарських засобів, які випускаються вітчизняними підприємствами, та імпортних препаратів. При цьому велика питома вага припадає на імпортні лікарські засоби майже у всіх фармакологічних групах (рис.1). За останні роки робота по створенню і випуску вітчизняних м’яких лікарських засобів та реєстрація в Україні закордонними виробниками препаратів у вигляді м’яких лікарських форм значно активізувалась. Для характеристики динаміки лікарських засобів у формі мазей, кремів та гелів використовували показники оновлення та стабільності. Серед лікарських засобів м’які лікарські форми за коефіцієнтом оновлення займають провідне місце. Насичення ринку проходить як шляхом пропозиції нових оригінальних препаратів, так і за рахунок впровадження у виробництво препаратів-генериків на основі імпортних субстанцій. Встановлено, що важливою умовою стабільного становища лікарських препаратів на ринку є їх цінова доступність широкому колу населення. У зв’язку з цим велике значення при прийнятті рішення щодо випуску лікарських препаратів має цінова конкурентноспроможність пропонованих ліків порівняно з іншими. На вітчизняному фармацевтичному ринку найсприйнятливішими є препарати українського виробництва, завдяки їх низькій ціні, далі - препарати виробництва Росії, країн Прибалтики, Центральної і Східної Європи (фармацевтичні фірми «Польфа», «Лек», «Гедеон Ріхтер», «КРКА» та інші).

Вітчизняні Закордонні

Рис. 1. Порівняльний аналіз м’яких лікарських засобів вітчизняного

та закордонного виробництва, зареєстрованих в Україні

станом на 2003 р.

Узагальнено дані літератури, які характеризують стан і перспективи розвитку технології м’яких лікарських засобів і свідчать про актуальність розробки м’яких лікарських засобів на основі вітчизняних субстанцій.

У **другому розділі** описані характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають спосіб приготування лікарських засобів.

При опрацюванні складу м’якого лікарського засобу протигрибкової дії як активна субстанція був використаний есулан (етиловий ефір тіосульфанілової кислоти). Есулан був синтезований у проблемній лабораторії Львівського політехнічного інституту (Б.Г.Болдирєв, Л.Є.Колмакова). У проведених мікробіологічних дослідженнях есулан показав широкий спектр протимікробної (протигрибкової та антибактеріальної) активності на грампозитивні і грамнегативні бактерії і різні види грибів. Однак, дослідження з впровадження есулану і його лікарських форм у виробництво були призупинені через невідпрацьованість технології синтезу біологічно активної речовини у промислових умовах.

У НУ “Львівська політехніка” (доц. Лубенець В.І., проф. Новіков В.П.) опрацьована принципово нова схема синтезу есулану. Проект лабораторного регламенту на синтез есулану переданий в НДІ «Синтез» (м. Борислав), де в умовах дослідного виробництва була відтворена методика одержання есулану та перевірена аналітична нормативна документація. На даний час ведуться роботи з розробки дослідно-промислового регламенту та монтажу дослідно-промислової установки синтезу есулану.

Наші дослідження проводились з есуланом, синтезованим у НДЛ-28 при кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ “Львівська політехніка” (зав. лабораторією, проф. Новіков В.П.).

При опрацюванні складу лікарського засобу для лікування шкірних захворювань, що супроводжуються свербінням, та для профілактики розвитку вторинних інфекцій використовували кротамітон виробництва китайської фірми “Nortes General Pharmaceutical Factore”. Лікарські форми кротамітону в Україні поки що не зареєстровані.

В процесі визначення оптимальних складів застосовували допоміжні речовини, які широко використовуються у фармацевтичній технології.

**Обгрунтовано вибір методик, що використані для проведення досліджень. Описані методики органолептичного, фізико-хімічного, реологічного та аналітичного досліджень. Для контролю стабільності лікарських засобів і дослідження фармацевтичної доступності нами опрацьовані методики кількісного спектрофотометричного визначення есулану та кротамітону у лікарських формах. Відносна похибка визначення есулану в мазі спектрофотометричним методом у видимій ділянці спектру на основі реакції утворення азобарвника з β-нафтолом становить 1,59%. При визначенні кількісного вмісту кротамітону в лікарській формі методом УФ-спектрофотометрії відносна похибка становить 2,71%. Обґрунтовані і описані методики мікробіологічних та біологічних досліджень, які підтверджують специфічну активність і нешкідливість опрацьованих лікарських засобів, і є важливим етапом доклінічного дослідження м’яких лікарських засобів.**

У **третьому розділі** наведені результати біофармацевтичного обґрунтування складу, технології та досліджень мазі з есуланом. Розраховано ліпофільність есулану, яка характеризується Log P 1,56, що підтверджує пенетруючу здатність есулану і свідчить про можливість застосування його у вигляді м’якої лікарської форми локальної дії.

Нами опрацьовано ряд складів гідрофобних та гідрофільних мазей, кремів, гелів. Приготування основ проводили за загальноприйнятими технологіями. До складу лікарських форм есулан вводили у вигляді порошку, розтираючи його з невеликою кількістю рідини, спорідненої з основою. Концентрація есулану в кожній композиції становила 1% і була встановлена за результатами мікробіологічного дослідження.

Для обґрунтування вибору основи для лікарської форми досліджували кінетику вивільнення есулану з різних основ. Кращий результат отримали при використанні поліетиленоксидної основи. Кінетика вивільнення есулану з свіжовиготовленої мазі на основі ПЕО та мазі, яка зберігалась протягом 24 місяців, представлена на рис.2

Рис. 2. Кінетика вивільнення есулану з мазі на поліетиленоксидній основі.

Як видно з рис. 2, спостерігається рівномірність та пролонгування вивільнення есулану з мазі на поліетиленоксидній основі незалежно від часу зберігання мазі.

Для кількісного визначення есулану в субстанції та лікарській формі використовували реакцію утворення азобарвника з β-нафтолом. Спектр отриманого азобарвника у видимій області характеризується максимумом поглинання при довжині хвилі 497 нм. Дану довжину хвилі використано як аналітичну для визначення есулану у субстанції та лікарських формах.

Отримана 1% мазь есуланова на поліетиленоксидній основі характеризувалась значенням рН 5,88-5,95. Результати кількісного визначення есулану показали, що в процесі зберігання мазі проходить зниження вмісту діючої речовини, зміна зовнішнього вигляду лікарської форми, і довели необхідність введення до складу мазі есуланової стабілізуючої речовини – 0,1% кислоти лимонної для забезпечення значення рН в межах 4,5-4,9. Оскільки есулан належить до речовин гідрофобної природи, то до складу поліетиленоксидної основи вводили есулан попередньо гідрофілізований твіном-80.

Проведено дослідження структурно-механічних властивостей опрацьованої мазі. Одним з основних чинників, що впливають на структурно-механічні властивості м’яких лікарських форм на основі поліетиленоксидів є співвідношення ПЕО 400 і ПЕО 1500. Ця залежність для кожного складу лікарської форми носить індивідуальний характер. Встановлено, що із зменшенням кількості ПЕО 400 і відповідно збільшенням кількості ПЕО 1500 у дослідних зразках мазі есуланової напруга зсуву зменшувалась, що свідчило про повільне руйнування структури мазі. При зменшенні деформаційних сил в’язкість досліджуваних зразків постійно відновлювалась з деяким запізненням, що свідчить про наявність тиксотропних властивостей у м’якій лікарській формі і відповідно зумовлює зручність і легкість її нанесення на шкіру, фасування і екструзію з туб. Оптимальні реологічні показники і добру здатність до намазування виявляла мазь з співвідношенням ПЕО 400 і ПЕО 15000 - 8,5:1,5.

У процесі проведених біофармацевтичних досліджень запропоновано оптимальний склад мазі есуланової:

Есулану 1,0

Твіну-80 1,5

Кислоти лимонної 0,1

#### **ПЕО 400 82,8**

ПЕО 1500 14,6

Запропонована мазь есуланова характеризується стабільністю фізико-хімічних та реологічних властивостей, має значення рН 4,6 – 4,8, кількісний вміст есулану знаходиться в межах 0,9 - 1,1 %.

Технологічну схему одержання мазі есуланової 1% на поліетиленоксидній основі представлено на рис.3



Рис. 3. Технологічна схема виробництва мазі есуланової.

Нами проведено дослідження стабільності мазі есуланової при зберіганні. Досліджувані зразки зберігали в двох видах упакувань: у банках з темного скла та в тубах алюмінієвих при кімнатній температурі. Визначались основні показники якості лікарського засобу – зовнішній вигляд, кількісний вміст есулану, значення рН, мікробіологічна чистота. Одержані результати представлені у табл.1.

Таблиця 1

###### Результати вивчення стабільності мазі есуланової 1%

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники**  **якості** | **Термін зберігання (міс.)** | | | | | |
| **Свіжо-виготовлені** | **3** | **6** | **12** | **18** | **24** |
| Колір | Білий | Білий | Білий | Білий | Білий | Білий |
| Однорідність | + | + | + | + | + | + |
| рН | 4,65  ±0,04 | 4,67  ±0,05 | 4,70  ±0,05 | 4,72  ±0,07 | 4,75  ±0,03 | 4,78  ±0,04 |
| Вміст  есулану, % | 1,01  ± 0,014 | 1,01  ± 0,016 | 1,02  ± 0,011 | 1,01  ± 0,024 | 0,99  ± 0,014 | 0,99  ± 0,015 |

Зазначені в таблиці показники якості незначно змінюються при зберіганні (протягом часу спостереження), що свідчить про стабільність лікарського засобу протягом 2 років і можливість зберігання при кімнатній температурі.

**У** четвертому розділі **наведені результати біофармацевтичного обґрунтування складу, технології та досліджень гелю з кротамітоном.**

**Для вивчення впливу носія м’якої лікарської форми на властивості кротамітону були досліджені основи різної природи. Концентрація кротамітону в кожній композиції становила 10%, що відповідає концентрації кротамітону в брендових препаратах. Кращі результати за сукупністю показників (вивільнення, стабільність, кількісний вміст діючої речовини) були отримані при використанні гелю карбополу. Одержані гелеві композиції на основі карбополу нейтралізували 10% водним розчином амонію гідрооксиду, який застосовували в кількості 2,2 мл на 100 г гелю з метою отримання в’язкого гелю з значенням рН близьким до 6,0.**

**Для стабілізації лікарської форми з кротамітоном використовували твін-80. Встановлено, що на вивільнення кротамітону з лікарської форми впливає концентрація вказаної стабілізуючої речовини. Кінетика вивільнення кротамітону з лікарських форм на основі гелю карбополу з різною кількістю твіну-80 представлена на рис.4.**

Рис.4. Залежність вивільнення кротамітону від концентрації твіну-80.

Оптимальним при виготовленні гелю кротамітону є застосування 1,5% твіну-80, оскільки збільшення концентрації твіну-80 до 2% майже не змінює вивільнення діючої речовини, а збільшення концентрації до 3% спричиняє утримання діючої речовини основою.

Опрацьована методика УФ-спектрофотометричного кількісного визначення кротамітону в м’якій лікарській формі. Як розчинник використовували циклогексан. Максимум поглинання розчину кротамітону у циклогексані спостерігається при довжині хвилі 241±2 нм.

З метою визначення оптимальної концентрації карбополу як структуроутворювача проводили дослідження структурно-механічних властивостей опрацьованого гелю з концентрацією карбополу: 0,4; 0,6; 0,8, 1,0; 1,2%. Консистенція гелів з концентрацією карбополу 0,4; 0,6 та 0,8% була задовільною, оскільки криві залежності швидкості зсуву від напруги зсуву повністю вкладалися в ділянку реологічного оптимуму для м’яких лікарських форм на гідрофільних основах. Для більш об’єктивної оцінки споживчих властивостей гелів досліджували криві плину в діапазоні швидкостей зсуву від 125с-1 до 275с-1 (рис. 5).

**reo_3.1.wmf**

Концентрація карбополу у досліджуваних зразках гелів:

1) 0,4% 2) 0,6% 3) 0,8% 4) 1% 5) 1,2%

Рис. 5. Обмежена реограма плину зразків гелів з кротамітоном.

**Як видно з рис. 5 оптимальна концентрація карбополу становить 0,6% (зразок № 2), оскільки обмежена крива плину даного зразка найкраще вкладається в ділянку реологічного оптимуму.**

Оскільки отриманий лікарський засіб має високий вміст водної фази і може бути сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, які можуть спричинити гнійничкові захворювання шкіри і слизових оболонок або псування готової продукції, для попередження зазначених процесів застосовували консервант - кислоту сорбінову в концентрації 0,1%. Правильність такого вибору підтверджено результатами визначення мікробіологічної чистоти гелю.

Після проведених біофармацевтичних досліджень нами запропонований наступний склад лікарського засобу:

### Кротамітону 10, 0

Карбополу 0,6

## Розчину аміаку 10% 2,2

### Твіну-80 1,5

### Кислоти сорбінової 0,1

Води очищеної до 100,0

У даному випадку сама основа буде обумовлювати охолоджуючий, протисвербіжний ефект, пом’якшуючу і зволожуючу дію. Лікарську форму на такій основі можна наносити на великі поверхні шкіри без порушення перспірації.

Нами проведено дослідження стабільності гелю кротамітону при зберіганні при кімнатній температурі в захищеному від світла місці. Одержані результати визначення основних показників якості гелю представлені у табл.2.

Таблиця 2

Результати дослідження стабільності гелю кротамітону 10 %

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники**  **якості** | **Термін зберігання (міс.)** | | | | | |
| **Свіжо-виготовлені** | **3** | **6** | **12** | **18** | **24** |
| Колір | Білий | Білий | Білий | Білий | Білий | Білий |
| Однорід-  ність | + | + | + | + | + | + |
| рН | 5,65  ± 0,05 | 5,63  ± 0,05 | 5,70  ± 0,05 | 5,72  ± 0,05 | 5,75  ± 0,05 | 5,68  ± 0,05 |
| Вміст  кротамітону  % | 9,98  ± 0,17 | 9,98  ± 0,14 | 9,99  ± 0,12 | 9,98  ± 0,28 | 9,98  ± 0,16 | 9,97  ± 0,21 |

Як видно з результатів табл.2, зазначені вище параметри не змінюються при зберіганні, що свідчить про стабільність запропонованого складу гелю кротамітону протягом 2 років (час спостереження).

У **п’ятому розділі** наведені результати мікробіологічних і токсикологічних досліджень м’яких лікарських засобів з есуланом і кротамітоном. Дослідження показали, що есулан виявляє високу антимікробну активність в концентрації 1%. Встановлено протигрибкову активність мазі есуланової до грибів родів Candida, Mucor, Pennicillium, Aspergillus, Trichophyton, Achorion та Microsporum. Порівняльний аналіз антимікробної активності есулану і широковживаних протигрибкових препаратів – клотримазолу, ністатину, амфотерицину та антибіотиків – ампіциліну, цефазоліну і поліміксину наведений в табл.3.

Таблиця 3

###### Порівняльна активність есулану з широковживаними протимікробними засобами

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Антимікробні засоби** | Культури мікроорганізмів | | |
| **Candida**  **albicans** | **Staphylococсus aureus** | **Pseudomonas**  **aeruginosa** |
| **Діаметр зони затримки росту (мм)** | | |
| 1 | Есулан | 32,2 ± 0,1 | 26,0 ± 0,2 | 18,2 ± 1,4 |
| 2 | Клотримазол | 26,5 ± 0,2 | 0 | 0 |
| 3 | Ністатин | 24,2 ± 0,5 | 0 | 0 |
| 4 | Амфотерицин | 13,5 ± 0,2 | 0 | 0 |
| 5 | Ампіцилін | 0 | 16,2 ± 0,2 | 0 |
| 6 | Цефазолін | 0 | 28,1 ± 0,2 | 0 |
| 7 | Поліміксин | 0 | 0 | 18,6 ± 0,5 |

Результати порівняльного аналізу показали, що есулан характеризується наявністю протигрибкової і антибактеріальної дії (табл.3). За спектром ефективності і ступенем вираженості протигрибкової дії есулан переважає препарати порівняння, за антибактеріальною активністю є близьким до цефазоліну і поліміксину.

Визначення мікробіологічної чистоти лікарських засобів, проведені через кожні 6 місяців зберігання, показали, що опрацьовані лікарські засоби, які зберігалися при кімнатній температурі, витримують тест на мікробіологічну чистоту протягом 24 місяців (час спостереження). Отже, опрацьовані препарати – мазь есуланову і гель кротамітону – можна зберігати при кімнатній температурі.

За результатами вивчення гострої токсичності встановлено, що опрацьовані лікарські засоби належать до класу малотоксичних речовин. На основі вивчення алергізуючої та місцевоподразнюючої дії підтверджено, що мазь есуланова і гель кротамітону не виявляють алергізуючої дії і не мають місцевоподразнюючої дії на шкіру і слизові оболонки, тому їх можна віднести до відносно нешкідливих засобів.

Підтверджена специфічна активність мазі есуланової при трихофітії і мікроспорії. Комплексне застосування мазі есуланової та гелю кротамітону при трихофітії та мікроспорії тварин показало, що вже з другого дня лікування зникали клінічні ознаки свербіння, а з 6-7 дня не виявлялись клінічні прояви захворювання.

На основі проведених експериментальних досліджень розроблені проекти технологічних регламентів на виробництво мазі есуланової і гелю кротамітону. Розроблені методики кількісного визначення есулану та кротамітону в м’яких лікарських формах включені до проектів аналітичної нормативної документації.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

* + - 1. Теоретично обґрунтовано та експериментально доведено необхідність створення мазі есуланової з протигрибковою та антибактеріальною дією на основі вітчизняної субстанції та гелю кротамітону для лікування алергічних захворювань шкіри, усунення свербіння та профілактики вторинних інфекцій.
      2. Проведено аналіз особливостей формування асортименту м’яких лікарських засобів за період 1992-2003рр. Встановлено, що фармацевтичний ринок України значно залежить від імпортованих лікарських засобів у кожній фармакологічній групі. Частка закордонних протигрибкових лікарських засобів приблизно в 2,5 рази перевищує вітчизняні. Для лікування інфекційних захворювань шкіри, що супроводжуються свербінням, в основному, використовують стероїдні лікарські засоби, які у загальній номенклатурі становлять 13%. Оновлення асортименту вітчизняних м’яких лікарських засобів відбувається переважно за рахунок впровадження препаратів-генериків.
      3. З урахуванням фізико-хімічних властивостей біологічно активної речовини опрацьовано склад і технологію мазі есуланової 1%. Науково обґрунтований вибір мазевої основи, до складу якої входять поліетиленоксиди 400 і 1500. Доведено необхідність введення до складу мазі 0,1% кислоти лимонної для забезпечення значення рН мазі в межах 4,5-4,9.
      4. Встановлено, що оптимальною м’якою лікарською формою з кротамітоном є гель. Обґрунтований склад і опрацьована технологія гелю кротамітону 10%. До складу основи лікарського засобу входять: карбопол, 10% розчин аміаку, твін-80, кислота сорбінова і вода очищена. Досліджено, що на вивільнення кротамітону з лікарської форми впливає концентрація твіну-80, оптимальним є застосування стабілізуючої речовини в концентрації1,5%.
      5. На основі дослідження реологічних параметрів мазі есуланової та гелю кротамітону, які прогнозують стабільність цих структурованих систем в умовах виробництва, зберігання та застосування, а також споживчі якості лікарських засобів, визначені концентрації допоміжних речовин. Встановлено оптимальні співвідношення поліетиленоксидів 400 і 1500 - 8,5 : 1,5 у складі основи для мазі есуланової та концентрацію карбополу 0,6 % для гелю з кротамітоном.
      6. Для контролю стабільності лікарських засобів і дослідження фармацевтичної доступності опрацьовані методики кількісного спектрофотометричного визначення есулану та кротамітону в м’яких лікарських засобах. Відносна похибка визначення есулану в мазі становить 1,59 %, кротамітону в гелі - 2,71 %.
      7. Запропоновані мазь есуланова і гель кротамітону характеризуються стабільністю фізико-хімічних та реологічних властивостей при зберіганні протягом 2-х років (термін спостереження) при кімнатній температурі, показників вивільнення есулану і кротамітону з лікарських форм і повністю відповідають вимогам нормативних документів.

8. За результатами мікробіологічних досліджень вибрана оптимальна концентрація есулану 1% в лікарській формі і доведена антимікробна активність мазі есуланової 1% до грибів родів Candida, Mucor, Pennicillium, Aspergillus, Trichophyton, Achorion, Microsporum та грампозитивних і грамнегативних бактерій. Встановлено, що за ступенем вираженості протигрибкової дії до грибів роду Candida, есулан переважає препарати порівняння – клотримазол, ністатин і амфотерицин, за антибактеріальною активністю є близьким до цефазоліну і поліміксину.

9. Мазь есуланова і гель кротамітону, за результатами визначення мікробіологічної чистоти, не вміщують Р.аeruginosa та S. аureus, загальна кількість мікроорганізмів в 1 г лікарського засобу (гриби і бактерії сумарно) становить 30-40 КУО (колонієутворюючих одиниць) для гелю кротамітону, а в мазі есулановій гриби і бактерії не виявлені.

10. Біологічними дослідженнями встановлено, що есулан і мазь есуланова належать до малотоксичних речовин. Виявлено відсутність алергізуючої та місцево подразнюючої дії мазі есуланової та гелю кротамітону на шкіру і слизові оболонки. Підтверджена специфічна активність мазі есуланової при трихофітії і мікроспорії.

11. За результатами проведених досліджень опрацьовані проекти АНД та технологічних регламентів на виробництво мазі есуланової і гелю кротамітону. Технологія та методики контролю якості мазі есуланової апробовані в умовах лабораторії АТ “Галичфарм”, а гелю кротамітону – в умовах ВАТ “Тернопільська фармацевтична фабрика”.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Білоус С.Б., Грошовий Т.А., Зарума Л.Є. Маркетингові дослідження м’яких лікарських засобів // Ліки України. – 2000. - № 3. – С.13-15. Особистий внесок автора: аналіз ринку м’яких лікарських засобів, визначення перспективних напрямків розробки та виробництва м’яких лікарських засобів.
2. Обгрунтування складу та дослідження м’яких лікарських форм з есуланом / С.Б. Білоус, Н.К.Федущак, Л.Є.Зарума, Т.А.Грошовий, В.І.Лубенець // Вісник фамації.- 2001. - № 3. – С. 64. Особистий внесок автора: обґрунтування складів лікарських засобів з есуланом та аналіз результатів їх фізико-хімічних досліджень.
3. Савицька С.Б., Зарума Л.Є., Чолій Л.Ф. Фармацевтичні аспекти технології лікувально-косметичних кремів // Фармац. журн. – 1995. - № 6. – С. 73-75. Особистий внесок автора: обґрунтування складів лікувально-косметичних кремів різних типів дисперсних систем.
4. Савицька С.Б., Зарума Л.Є., Чолій Л.Ф. Допоміжні речовини, які використовуються в технології лікувально-косметичних кремів // Фармац. журн. – 1997. - № 4. – С. 52-56. Особистий внесок автора: аналіз принципів вибору допоміжних речовин для лікувально-косметичних кремів.
5. Білоус С.Б. Стандартизація м’якої лікарської форми з есуланом // Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки та освіти: Матеріали міжн. наук. конференції. Вип.12. Т. 3. – Запоріжжя, 2004. – С. 1-4.
6. Білоус С.Б. Вплив допоміжних речовин на вивільнення есулану з м’яких лікарських форм // Матеріали VII міжнар. медичн. конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2003. – С.243.
7. Білоус С.Б. Обґрунтування складу та методів контролю якості лікарського засобу місцевої дії з кротамітоном // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези допов. III міжн. наук.- практ. конференції. – Харків, 2003. – С.17.
8. Білоус С.Б., Тимошенко Н.Т. Розробка оптимального складу та технології крему з клотримазолом // Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины: Тез. докл. республ. научн. конференции. – Харьков, 2000. - С. 71-72. Особистий внесок автора: обґрунтування складу і технології крему з клотримазолом.
9. Актуальні питання технології лікувально-косметичних препаратів / С.Б. Савицька, Л.Є.Зарума, Г.В.Крамаренко, Л.Ф.Чолій // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Матеріали наук.-прак. конференції. – Запоріжжя, 1995. – С.109-110. Особистий внесок автора: вивчено номенклатуру допоміжних речовин, опрацьовано склади косметичних кремів.
10. До питання технології лікувально-косметичних кремів / С.Б.Савицька, Л.Є.Зарума, Л.Ф.Чолій, К.Ф.Ващенко // Актуальные вопросы медицины и биологии. Вып.6.– Днепропетровск, 1995. – С.160. Особистий внесок автора: опрацьовано склад і технологію трьох лікувально-косметичних кремів.
11. Лікувально-косметичні препарати / Л.Є.Зарума, С.О.Климишина, Г.В.Крамаренко, С.Б.Савицька // Організація роботи фармацевтичної служби Львівщини в ринкових умовах: Навч.-метод. посібник.– Львів, 1995. – С. 68-83. Особистий внесок автора: узагальнено дані про призначення допоміжних речовин у косметичних кремах і особливості їх технології та застосування.

**Білоус С.Б.** Розробка складу, технології та біофармацевтичне дослідження м’яких лікарських засобів місцевої дії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи. - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров’я України, Львів, 2004.

Дисертацію присвячено науковому обґрунтуванню складу і технології двох м’яких лікарських засобів - мазі есуланової та гелю кротамітону.

На основі мікробіологічних досліджень запропоновано вміст діючої речовини есулану у мазі в кількості 1%.

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію опрацьованих лікарських засобів, проведено дослідження з контролю їх якості. Встановлено стабільність м’яких лікарських форм протягом 2-х років зберігання. Доведено біологічну активність та безпечність опрацьованих лікарських засобів.

На опрацьовані лікарські засоби розроблені проекти аналітичної нормативної документації.

Ключові слова: м’які лікарські засоби, есулан, кротамітон, грибкові захворювання, біофармацевтичні дослідження.

**Билоус С.Б.** Разработка состава, технологии и биофармацевтическое исследование мягких лекарственных средств местного действия. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Львовский национальный университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов, 2004.

Диссертация посвящена изучению динамики формирования отечественного рынка мягких лекарственных средств, роли зарубежных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины, состояния производства качественных, эффективных и экономически выгодных отечественных лекарственных средств.

В диссертации дано научное обоснование состава и технологии противогрибковой мази с отечественной биологически активной субстанцией – эсуланом и геля с кротамитоном для лечения аллергических заболеваний кожи, устранения зуда различной этиологии и предупреждения развития вторичных инфекций.

В результате проведенных микробиологических исследований установлена оптимальная концентрация эсулана в лекарственной форме. Доказано влияние природы мазевой основы на противомикробную активность эсулана.

Проведены биофармацевтические исследования по изучению кинетики высвобождения действующих веществ – эсулана и кротамитона из модельных основ, которые представлены эмульсиями двух видов, гелями, гидрофобными и гидрофильными основами. В результате эксперимента установлено, что высвобождение эсулана наиболее полно происходит из основы, в состав которой входят полиэтиленоксид 400 и 1500. Данная основа обеспечивает пролонгированое действие лекарственного средства. Кротамитон лучше всего высвобождается из гелевой основы, содержащей карбопол. На скорость и степень высвобождения кротамитона влияет концентрация твина-80 в лекарственном средстве. Оптимальная концентрация солюбилизатора составляет 1,5 %.

Экспериментально обоснованы технологии мази эсулановой и геля кротамитона, которые предусматривают определенный порядок введения компонентов, температурный режим, время перемешивания и охлаждения лекарственных средств. Разработаны блок-схемы технологического процесса мази эсулановой и геля кротамитона.

Разработаны спектрофотометрические методики количественного определения действующих веществ в предложенных лекарственных средствах. В результате изучения органолептических, физико-химических показателей лекарственных средств, количественного определения содержания действующих веществ и исследования микробиологической чистоты, доказаны стабильность мази эсулановой и геля кротамитона в процессе хранения в течении 2 лет и определены условия их хранения.

Изучены структурно-механические параметры предложенных лекарственных средств, которые входят в границы реологического оптимума для гидрофильных мягких лекарственных форм и свидетельствуют о наличии необходимых потребительских качеств.

В процесе исследования острой токсичности установлено, что эсулан и мазь эсулановая относятся к классу малотоксичных средств. Мазь эсулановая и гель кротамитона не проявляют местнораздражающего и аллергизирующего действий. Биологическими исследованиями доказана специфическая активность мази эсулановой при трихофитии и микроспории. Комплексное лечение трихофитии и микроспории мазью эсулановой и гелем кротамитона показало эфективность использования геля кротамитона в качестве десенсибилизурующего средства, при использовании которого уже на второй день лечения исчезал зуд, а начиная с 6-7 дня наблюдалось полное выздоровление животных.

Разработаны проекты аналитической нормативной документации на мазь эсулановую 1% и гель кротамитона 10%.

Ключевые слова: мягкие лекарственные средства, эсулан, кротамитон, грибковые заболевания, биофармацевтические исследования.

**Bilous S.B.** Development of composition, technology and biopharmaceutical investigations of semi-solid preparations for local action. - Manuscript.

The thesis of Master Degree of Pharmacy in specialty 15.00.01 – technology of drug and organization of pharmaceutical business. – Lviv National Medical University named by Danylo Halytsky, Health Ministry of Ukraine, Lviv, 2004.

The thesis is devoted to the scientific foundation of composition and technology of ointment with aesulan and gel with crotamiton.

On the bases of microbiological research 1% concentration of aesulan was estimated.

The physical and chemical properties and stability during two years of storage (the investigation period) of aesulan ointment and crotamiton gel has been studied.

The biological activity and safety of ointment and gel has beeen established.

The normative and technical documentation for the developed preparations has been worked out.

Key words: semi-solid preparations, aesulan, crotamiton, fungal diseases, biopharmaceutical investigations.

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