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

національний фармацевтичний Університет

**Андрєєва Інна Вікторівна**

## УДК: 615.451.35:638.135:615.849

**Створення аерозольного
плівкоутворюючого лікарського
препарату з фенольним гІдрофобним препаратом прополісу для
використання у медичній радіології**

15.00.01 — технологія ліків та організація
фармацевтичної справи

**АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

# Харків — 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

 **ТИХОНОВ Олександр Іванович**

 *Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри аптечної технології ліків*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор

####  СПИРИДОНОВ Володимир Миколайович

*Державний науковий центр лікарських засобів,
науковий редактор журналу “Фармаком”*

доктор фармацевтичних наук, професор

####  КОРИТНЮК Раїса Сергіївна

*Медична академія післядипломної освіти*

 *ім. П.Л.Шупика,*

 *завідувачка кафедри технології ліків та клінічної фармації*

**Провідна установа:** Львівський державний медичний університет
ім. Данила Галицького, кафедра технології ліків
з курсом промислової фармації

Захист відбудеться “ *14* ”  *листопада* 2003 року о 1200 год. 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 в бібліотеці Національної фармацевтичної академії України (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “ *9 жовтня*  2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої Вченої ради, професор МАЛОШТАН Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Злоякісні новоутворення є однією з найгостріших проблем у світі. Особливо актуальна ця проблема для України, що зазнала на собі наслідки глобальної радіаційної катастрофи.

Відомо, що нині майже 70% ракових хворих отримують радіотерапію як частину програми їх первинного лікування, або ж у зв’язку з рецидивом хвороби. Сумарні поглинуті дози випромінювання знаходяться на межі толерантності нормальних тканин, оточуючих злоякісне новоутворення, і саме ця обставина, на тлі загальновідомих пошкоджуючих властивостей самого іонізуючого випромінювання, дає грунт щодо виникнення різних типів променевих уражень.

До числа найефективніших засобів лікування та профілактики ускладнень променевих уражень шкіри і слизових оболонок належать фенольні сполуки природного походження, які містяться, зокрема, у виділеному з прополісу фенольному гідрофобному препараті прополісу (ФГПП), що має протипроменеву, протизапальну, репаративну та капілярозміцнюючу дію. Слід відзначити, що ранні місцеві пошкодження слизових оболонок та шкіри супроводжуються відчуттям болю, для усунення якого доцільне застосування місцевих анестетиків.

В останній час гостро постає питання про щадячі і зручні шляхи нанесення лікарських препаратів на уражені ділянки тіла. Однією з перспективних лікарських форм при лікуванні захворювань шкіряних покровів і слизових оболонок є плівкоутворюючі аерозолі. Особливо треба підкреслити їх переваги при нанесенні на пошкодження специфічної локалізації, наприклад, області порожнини рота та дна язика.

У зв’язку з тим, що асортимент препаратів на основі природних сполук для профілактики та лікування променевих пошкоджень обмежений, проблема створення нового лікарського препарату в аерозольній упаковці, що має виражену комплексну протипроменеву, анестезуючу, протизапальну, капілярозміцнюючу та репаративну дію, є надзвичайно актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Національної фармацевтичного університету (“Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей”, номер державної реєстрації 0198U007008) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи була розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП, призначеного для застосування у медичній радіології.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

* теоретично та експериментально обґрунтувати створення плівкоутво­рюючого аерозольного лікарського препарату на основі біологічно активної субстанції – фенольного гідрофобного препарату прополісу, призначеного для профілактики і лікування променевих уражень шкіри та слизових оболонок;
* провести комплекс фізико-хімічних, технологічних і біофармацевтич­них досліджень, спрямованих на розробку оптимального складу препарату;
* обґрунтувати технологію плівкоутворюючого аерозолю;
* провести дослідження по встановленню основних показників якості аерозолю з ФГПП, розробити умови його зберігання та термін придатності;
* провести біологічні дослідження розробленого аерозольного препарату;
* розробити та апробувати проект технологічного регламенту виробництва аерозолю в промислових умовах;
* розробити проект АНД на запропонований аерозольний препарат.

*Об’єкти дослідження***.** Об’єктом дослідження є плівкоутворюючий аерозоль з ФГПП для використання в радіології.

*Предмет дослідження*. Предметом дослідження є розробка складу і технології лікарського препарату з ФГПП у вигляді плівкоутворюючого аерозолю.

*Методи дослідження*. Визначення фізико-хімічних та технологічних показників аерозолю проводили за загальновизнаними методиками. Для ідентифікації препарату використовували методи тонкошарової та паперової хроматографії, кольорові та осадові реакції; для кількісного визначення основних речовин – спектрофотометричний метод та кислотно-основного титрування. Вивчення нешкідливості та специфічної активності аерозолю здійснювали методами токсикологічних та фармакологічних досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше теоретично та експериментально обґрунтовані склад і раціональна технологія плівкоутворюючого аерозолю, який містить ФГПП і призначений для профілактики та лікування променевих уражень шкіри, слизових оболонок і має багатонаправлену терапевтичну дію (протипроменеву, анестезуючу, протизапальну, репаративну, капілярозміцнюючу).

Вивчені фізико-хімічні, технологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості розробленого аерозолю, запропоновані методи аналізу якості, визначені умови і час його зберігання.

Доклінічними фармакологічними дослідженнями показана висока специфічна активність аерозолю з ФГПП при лікуванні променевих уражень шкіри та слизових оболонок.

За одержаними результатами отримано патент на винахід за № 58886А від 15 серпня 2003 року (Бюл. № 8).

**Практичне значення одержаних результатів.** Для використання в практиці медичної радіології запропонований новий лікарський засіб у формі плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП, що має виявлений комбінований ефект: протипроменевий, анестезуючий, протизапальний, репаративний, капілярозміцнюючий.

Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво аерозольного препарату та апробовано технологію його виробництва у заводських умовах (акт від 13.03.03 р.).

Розроблено проект АНД на запропонований аерозольний лікарський препарат.

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 03.06.02 р.), Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 05.06.02 р.), Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 12.03.03 р.) та Київського Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (акт впровадження від 17.06.02 р.).

**Особистий внесок здобувача.**

Автором особисто проведено:

* аналіз літературних даних стосовно лікування і профілактики променевих ушкоджень, перспектив застосування фенольних сполук у радіології, проведено аналіз асортименту лікарських засобів, що застосовуються для лікування і профілактики променевих ушкоджень;
* теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію нового лікарського препарату з ФГПП – плівкоутворюючого аерозолю;
* розроблено методики контролю якості аерозолю з ФГПП, які увійшли до проекту аналітичної нормативної документації;
* розроблено проект технологічного регламенту на виробництво плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП та апробовано технологію його виробництва у заводських умовах;
* узагальнено результати експериментальних досліджень: специфічної протипроменевої дії, мікробіологічної активності, нешкідливості препарату.

Персональний внесок у всіх опублікованих наукових працях зі співавторами (Тихоновим О.І., Тихоновою С.О., Шакіною Т.М., Компанєйцем Є.І.,
Барабоєм В.А., Азаренко Ю.М.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції “Ліки – людини” (Харків, 2001 р.), ІІ Національному з’їзді фармакологів України “Фармакологія 2001 – крок у майбутнє” (Дніпропетровськ, 2001 р.), науково-практичних конференціях “Клінічна фармація в Україні: фокус на онкологічного хворого” (Харків, 2001 р.), “Сучасні проблеми фармацевтичної науки і практики (Харків, 2001 р.), “Вчені майбутнього” (Одеса, 2002 р.), “Фармація ХХІ століття”
(м. Харків, 2002 р.), “Апітерапія: Погляд у майбутнє” (м. Харків, 2002 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 6 наукових статей, 5 тез доповідей та 1 патент.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 133 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями та 24 рисунками. Бібліографія включає 155 джерел літератури, з них 45 – іноземні.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У процесі розробки плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП, призначеного для використання у медичній радіології нами був використаний фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) (ФС 42У-34-20-95), який дозволений до промислового виробництва і медичного застосування, а також тримекаїн (ФС 42-2390-97), полівінілпіролідон (ФС 42-1194-98), спирт етиловий 96% (ДФС 42У-001-97) та хладон 134а (ТУ 24-018-0048689-94).

При вивченні властивостей створеного аерозолю застосовані загальноприйняті методи органолептичних, технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень, які дозволили об’єктивно оцінювати його якість на основі одержаних статистично оброблених результатів.

Розробка складу та технології плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП

Найбільш перспективною лікарською формою при застосуванні для профілактики і терапії променевих уражень слизових оболонок та шкіри є плівкоутворюючий аерозоль, до складу якого повинні входити діюча речовина, місцевий анестетик, плівкоутворювач, пластифікатор, розчинник та пропелент.

Основною діючою речовиною, яка забезпечує протипроменеву, протизапальну, капілярозміцнюючу, репаративну дію, є фенольний гідрофобний препарат прополісу. З метою вибору його концентрації були проведені фізико-хімічні дослідження спиртових розчинів ФГПП різних концентрацій. Визначені питома електрична провідність, в’язкість, показник заломлення розчинів ФГПП різних концентрацій. Встановлено, що дані параметри збільшуються з ростом концентрації ФГПП.

Вивчена концентраційна залежність фізико-хімічних властивостей спиртових розчинів ФГПП дозволила встановити критичну концентрацію міцелоутворення для суміші поверхнево-активних речовин ФГПП. Дослідження проводили, використовуючи рефрактометричний метод, а також метод, заснований на вимірюванні питомої електричної провідності. Встановлено, що область ККМ знаходиться у межах від 1,35 до 1,48% тобто при концентрації менш 1,35 існує істинний розчин, при концентрації понад 1,48 утворюється міцелярно-колоїдна система (рис. 1).

На підставі проведених досліджень для подальшого вивчення була обрана концентрація ФГПП менше 1,35%, що забезпечує наявність істинного розчину і відповідає вимогам фізико-хімічної стабільності препарату.

Остаточний вибір концентрації ФГПП здійснений в результаті проведення біологічних досліджень протипроменевої активності аерозолів з різною концентрацією ФГПП (табл. 1).

##### *Таблиця 1*

**Вплив концентрації ФГПП у аерозольному препараті на його
протипроменеву ефективність у щурів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Концентраціясубстанції, % | Кількістьщурів | Терміниепітелізації,доба | Початоквідростанняшерсті,доба | Завершеннявідростанняшерсті,доба |
| 0,5 | 20 | 23,0±3,0 | 30,0±1,5 | 37,0±2,0 |
| 1,0 | 20 | 19,0±3,0 | 24,5±2,0 | 30,5±2,0 |
| 1,5 | 20 | 18,0±2,0 | 23,0±2,5 | 27,0±2,0 |
| Опромінений контроль | 20 | 31,0±2,0 | 42,0±2,0 | 49,5±2,5 |
| Обліпихова олія | 20 | 23,0±2,0 | 33,5±2,0 | 42,5±2,5 |

Експериментально встановлено, що із зростанням концентрації ФГПП збільшується його протипроменевий ефект. Однак, збільшення активності в інтервалі концентрацій від 1 до 1,5% незначне, у зв’язку з чим у складі плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП обрана його концентрація 1%.

Враховуючи, що місцеві променеві ушкодження супроводжуються больовим синдромом, доцільне введення до складу аерозолю місцевого анестетику.

Вибір анестетику базувався на порівняльному вивченні знеболюючого ефекту спиртових розчинів новокаїну (ФС 42-2709-90), тримекаїну (ФС 42-2390-97), піромекаїну (ФС 42-1823-82), лідокаїну (ТФС 42-2080-91) та дикаїну (ГФ Х, с. 214). Визначено час наставання, тривалість та глибина анестезії. Встановлено, що за такими параметрами, як тривалість і глибина анестезії найбільш ефективний тримекаїн, тому він відібраний до складу плівкоутворюючого аерозолю (табл. 2).

Концентрація тримекаїну у препараті обрана у результаті вивчення місцевоанестезуючого ефекту розчинів різної концентрації. Встановлене різке зростання глибини та тривалості анестезії зі зміною концентрації тримекаїну від 1 до 5%. Подальше збільшення концентрації незначно впливає на ефект, тому обрано концентрацію тримекаїну у препараті – 5%.

З метою раціонального підбору допоміжних речовин були приготовані модельні розчини з різним вмістом розчинника, плівкоутворювачів, пластифікаторів. У результаті, проведених досліджень для подальшого вивчення вибрані розчини, в яких у якості плівкоутворювачів використані полівінілпіролідон та етилцелюлоза.

Для вивчення впливу плівкоутворювачів на біологічну доступність препарату, досліджені ступінь вивільнення фенольних сполук і тримекаїну. Встановлено, що оптимальну біодоступність забезпечує аерозольний концентрат з плівкоутворювачем полівінілпіролідоном.

З метою остаточного вибору плівкоутворювача, що забезпечує створення оптимального плівкового покриття, були вивчені фізичні показники аерозольних плівок, що утворюються при розпилу на поверхню відібраних раніше модельних систем.

Встановлено, що оптимальними характеристиками (товщина, висока адгезія, еластичність, частково пориста структура) має плівка, утворена при розпилу складу, з плівкоутворювачем полівінілпіролідоном (10%).

Показано, що ФГПП виступає також і як пластифікатор, що поліпшує якість плівки.

До складу плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП було введено 5,0 пропеленту (хладону 134а) у концентрації 20% по відношенню до маси концентрату. Досліджено, що саме така кількість забезпечує необхідну дисперсність, а також вихід вмісту балону не менше, ніж на 90%. Розмір часток аерозолю визначали імпакторним методом. Встановлено, що середній розмір становить 60 мкм.

На підставі проведених досліджень був запропонований плівкоутворюючий аерозоль з ФГПП наступного складу (*г*):

ФГПП (ФС 42 У-34-20-95) 0,25

Тримекаїну (ФС 42-2390-97) 1,25

ПВП (ФС 42-1194-98) 2,50

Спирту етилового 96% (ДФС 42 У-001-97) 21,0

Хладону 134а (ТУ 24-018-00480689-94) 5,0

З метою розробки оптимальної технології нами обґрунтовано порядок уведення компонентів до аерозольного концентрату, а також проведені дослідження, спрямовані на відпрацювання оптимальних режимів і часу розчинення інгредієнтів.

Технологія виробництва плівкоутворюючого аерозолю представлена на рис. 2.

Вивчення властивостей і розробка методик аналізу
плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП

З метою оцінки та контролю якості розробленого препарату нами вивчені органолептичні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах) та фізико-хімічні показники (в’язкість, поверхневий натяг, питома електрична провідність, показник заломлення), технологічні характеристики (відсоток випорожнення аерозольних балонів, робота клапанного обладнання, міцність та герметичність балонів).

Запропоновані методики ідентифікації фенольних сполук ФГПП (реакції тотожності з 5% розчином заліза хлориду (ІІІ) та ціанідинова проба), тримекаїну (реакція з натрію гідроксидом) та спирту етилового (метод газорідинної хроматографії).

Розроблені методики кількісного визначення суми фенольних сполук ФГПП (УФ-спектрофотометрія), тримекаїну (кислотно-відновне титрування), та спирту етилового (метод газорідинної хроматографії).

При оцінці якості лікарських засобів важлива роль належить результатам їх мікробіологічного контролю. За даними досліджень мікробіологічна чистота аерозольного препарату відповідає вимогам ДФУ для препаратів, які застосовуються зовнішньо.

Дані характеристики увійшли до проекту АНД, у відповідності з яким проведене вивчення стабільності препарату у процесі зберігання. Результати досліджень представлені у таблицях 3 та 4, з яких видно, що препарат не змінює свої властивості протягом 2-х років зберігання у скляних балонах з полімерним покриттям і алюмінієвих балонах у 2-х температурних режимах.

ДР-1
К 1.1

Санітарна підготовка виробництва

ТхР

ДР-2

Миття та сушіння
аерозольних балонів

ДР-2.1
К 2.1

Миття балонів

ДР-2.2
К 2.2

Сушіння
балонів

Автоматична лінія миття балонів ГФ 1

Сушильна
шафа
ГФ-2

ТП-3

Виготовлення
концентрату

ТП-3.1
К 3.1

Розчинення
інгредієнтів у
спирті етиловому

ТП-3.2
К 3.2

Фільтрація
концентрату

Ваги
КП-3

Реактор
Р-5

Друк-фільтр
Ф-6

ПМВ-4

Дозування,
пакування
та маркування
готового продукту

ПМВ-4.1
К 4.1

Дозування,
закатка,
заповнення
хладоном

Установка для запов­нення
балонів
ГФ-7

Ванна ГФ-8

Автоматична лінія паку­вання ГФ-9

ПМВ-4.2
К 4.2

Перевірка на
міцність та
герметичність

ПМВ-4.3
К 4.3

Насадка
ковпачків і
розпилювачів

ПМВ-4.4
К 4.4

Маркірування,
пакування балонів у пачки та коробки

#### **Стіл ГФ-10**

Карантинний склад

Склад готової продукції

Втрати

Втрати

Мірник
М-4

Аерозольні балони

ФГПП,

спирт етиловий,

тримекаїн,

полівінілпіролідон

Концентрат,

хладон 134а, клапани,

балони, насадки

Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва аерозолю
з ФГПП.

Біологічні та мікробіологічні дослідження
плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП

Доклінічні фармакологічні дослідження були виконані нами в Українському НДІ онкології та радіології (м. Київ) під керівництвом доктора біологічних наук, проф. В.А.Барабоя.

В експерименті на моделі локального променевого ураження на трьох видах лабораторних тварин встановлено виражену специфічну протипроменеву активність препарату (табл. 5). Дані таблиці вказують на те, що лікувальний ефект препарату в умовах його місцевого застосування при локальних променевих пошкодженнях шкіри суттєво вищий, ніж при застосуванні олії обліпихи та соєвої олії – одних з найбільш ефективних препаратів, які застосовуються при лікуванні променевих пошкоджень.

В усіх серіях експерименту із застосуванням аерозольного препарату одержаний достовірний протипроменевий ефект, який відбувається в істотному (на 40-60% і більше) прискоренні повної епітелізації шкіряної рани, що виникає у наслідку локальної променевої дії.

Доведено відсутність місцевоподразнюючої, алергізуючої дії, гострої та хронічної токсичності, що свідчить про біологічну нешкідливість плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП.

Антимікробну активність аерозолю ми визначали методом агарових платівок під керівництвом доктора мед. наук, проф. І.Л.Дикого. За результатами проведених досліджень виявлено антимікробну активність препарату по відношенню до грампозитивних (S.aureus, B.subtilis) та грамнегативних (E.coli, P.aeruginosa) мікроорганізмів.

Таблиця 5

**Терміни загоєння місцевих ушкоджень щурів при лікуванні
аерозольним препаратом**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи тварин | Кількістьщуріву групі | Термінизавершення епітелізації, доба | Термінипочаткувідростання шерсті, доба | Термінивідростання шерсті, доба |
| Опромінений контроль | 20 | 31,0±2,0 | 42,0±2,5 | 50,0±3,0 |
| Аерозоль з ФГПП | 20 | 19,0±3,0 | 24,5±2,0 | 30,5±2,0 |
| **Соева олія** | 20 | 27,0±2,0 | 38,0±3,0 | 45,5±3,0 |
| Обліпихова олія | 20 | 23,0±2,0 | 35,0±2,5 | 44,5±3,0 |

ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально доведено доцільність створення плівкоутворюючого аерозольного лікарського препарату на основі біологічно активної субстанції – фенольного гідрофобного препарату прополісу, призначеного для використання у медичній радіології.
2. На підставі результатів проведених фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, біологічних досліджень розроблено оптимальний склад плівкоутворюючого аерозолю, що містить: ФГПП – 0,25 (1%), тримекаїну 1,25 (5%), ПВП – 2,5 (10%), спирт етиловий 21,0 (84%), хладон 134а – 5,0 (20% по відношенню до маси концентрату).
3. Розроблено технологію плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП, яка передбачає визначений порядок розчинення та оптимальні режими перемішування і часу розчинення біологічно активних та допоміжних речовин.
4. Запропоновано методики ідентифікації ФГПП, тримекаїну і спирту етилового у препараті. Визначено органолептичні, фізико-хімічні, мікробіологічні та технологічні показники якості аерозолю з ФГПП.
5. Розроблено методики кількісного визначення суми фенольних сполук (УФ-спектрофотометрія), тримекаїну (кислотно-відновне титрування) та спирту етилового (газорідинна хроматографія) у плівкоутворюючому аерозолі з ФГПП.
6. Експериментально доведено стабільність аерозолю у процесі зберігання впродовж 2-х років при температурі +20±5°С і +5±3°С у двох видах упаковки.
7. Розроблено проекти аналітичної нормативної документації та технологічного регламенту виробництва на плівкоутворюючий аерозоль з ФГПП, які апробовані на дослідному заводі ДНЦЛЗ.
8. У результаті проведення мікробіологічних досліджень встановлено антимікробну активність аерозолю по відношенню до грампозитивних (S.aureus, B.subtilis) та грамнегативних (E.coli, P.aeruginosa) мікроорганізмів.
9. Проведеними біологічними дослідженнями встановлено протипроменеву, анестезуючу, протизапальну, капілярозміцнюючу, репаративну дію, а також нешкідливість препарату, що підтверджено результатами вивчення алергізуючої, місцевоподразнюючої дії, гострої та хронічної токсичності на лабораторних тваринах, а також гістологічними методами.
10. Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу ряду вузів України.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Розробка аерозольного лікарського препарату на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу для використання у радіології / І.В.Андрєєва, С.О.Тихонова, Т.М.Шакіна, Є.І.Компанєєць // Вісник фармації. – 2001. – № 2. – С. 23-28.

Особисто здобувачем проведений аналіз номенклатури лікарських препаратів, які можуть бути використані для профілактики і лікування променевих ушкоджень та розроблені різні склади модельних сумішей плівкоутворюючих речовин з ФГПП.

1. Андрєєва І.В., Тихонов О.І., Азаренко Ю.М. Фізико-хімічні дослідження аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу // Фармацевтичний журнал. – 2001. – № 5. – С. 66-70.

Особисто здобувачем проведені фізико-хімічні дослідження плівкоутворюючого аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу.

1. Андрєєва І.В., Тихонов О.І., Барабой В.А. Фармакологічні дослідження плівкоутворюючого аерозолю з фенольним гфдрофобним препаратом прополісу // Вісник фармації. – 2001. – № 4. – С. 88-91.

При участі здобувача досліджено специфічну протипроменеву активність аерозолю та визначено його оптимальну концентрацію.

1. Андрєєва І.В., Тихонов О.І. Визначення якості розпилу та оптимальної концентрації пропеленту в аерозолі з фенольним гфдрофобним препаратом прополісу // Вісник фармації. – 2001. – № 3. – С.62.

Особисто здобувачем визначено якість розпилу та встановлено оптимальну концентрацію пропеленту в плівкоутворюючому аерозолі з фенольним гфдрофобним препаратом прополісу.

1. Андрєєва І.В., Тихонов О.І. Розробка складу і технології плівкоутворюючого аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 4. – С. 78-82.

Особисто здобувачем розроблено склад і технологію плівкоутворюючого аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу.

1. Андрєєва І.В., Тихонов О.І. Біофармацевтичні дослідження плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП // Матеріали ІІ з’їзду апітерапевтів України “Апітерапія: погляд у майбутнє” – Х.: НФаУ, 2002. – С. 42-46.

Особисто здобувачем проведені біофармацевтичні дослідження плівкоутворюючого аерозолю з ФГПП.

1. Андреева И.В., Тихонов А.И. Создание пленкообразующего аэрозоля на основе прополиса для лечения и профилактики лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек / Тез.доп. науково-практичної конференції “Ліки – людині”. – Харків. – 2001. – С. 3-4.
2. Тихонов О.І., Андрєєва І.В. Розробка лікарського препарату на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу для використання у радіології / Тез.доп. ІІ Національного з’їзду фармакологів України “Фармакологія 2001 – крок у майбутнє”. – 1-4 жовтня 2001 р., м. Дніпропетровськ // Дніпропетровськ, 2001 р. – С. 237-238.
3. Андреева И.В., Тихонов А.И. Профилактика и коррекция осложнений химиолучевой терапии у онкобольных // Мат. науково-практичної конференції “Клінічна фармація в Україні: Фокус на онкологічного хворого”. – Клінічна фармація. – 2001. – № 4. – С. 67-68.
4. Андрєєва І.В., Тихонов О.І. Порівняльне вивчення знеболювальної дії місцевих анестетиків // Тез.доп. Всеукраїнської науково-практичної конфер. “Фармація ХХІ століття”, 23-24 жовтня 2002 р., м. Харків. – Харків: НФаУ, – 2002. – С. 30-31.
5. Андрєєва І.В., Тихонов О.І. Аерозолі – перспективна лікарська форма для застосування у медичній радіології // Тез.доп. міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених “Вчені майбутнього”, 17-19 жовтня 2002 р., м Одеса. – Одеса: Одес.держ.мед.ун-т. – 2002. – С. 42.
6. Пат. 58886А, Україна МКИ3 А61К 35/46. Протипроменевий лікарський засіб у формі плівкоутворюючого аерозолю / О.І.Тихонов, І.В.Андрєєва (Україна) 2002119120 / SU Заявлено 15.11.2002. Опубл. 15.08.2003. Бюл. № 8.

**Андреева И.В. Создание аэрозольного пленкообразующего лекарственного препарата с фенольным гидрофобным препаратом прополиса для использования в медицинской радиологии**. – Рукопись.

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

Впервые проведены комплексные исследования по созданию пленкообразующего аэрозоля на основе биологически активной субстанции – фенольного гидрофобного препарата прополиса, предназначенного для профилактики и лечения лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек.

С целью выбора концентрации ФГПП в составе препарата изучены физико-химические свойства его спиртовых растворов. Установлена область критической концентрации мицеллообразования. На основании физико-химических и биологических исследований установлена оптимальная концентрация действующего вещества – 1%.

В результате проведенного сравнительного изучения обезболивающего действия местных анестетиков установлена концентрация тримекаина – 5%.

С целью подбора вспомогательных веществ, обеспечивающих создание оптимального пленочного покрытия, изучены физические и технологические характеристики пленок, полученных из концентратов с разными пленкообразователями. Доказано, что оптимальными свойствами обладает пленка, полученная из аэрозольного концентрата с пленкообразователем – поливинилпирролидоном (ПВП).

Для изучения влияния пленкообразователей на биологическую доступность препарата исследованы степень высвобождения фенольных соединений ФГПП и тримекаина из концентратов, содержащих ПВП и этилцеллюлозу. Установлено, что оптимальную биодоступность обеспечивает аэрозольный концентрат с ПВП.

Изучена дисперсность, качество распыления аэрозоля и установлена оптимальная концентрация пропеллента – хладона 134а (20% по отношению к массе концентрата).

На основании результатов проведенных физико-химических, биологических, биофармацевтических, микробиологических исследований разработан оптимальный состав пленкообразующего аэрозоля, который содержит: ФГПП – 0,25 (1%), тримекаина 1,25 (5%), ПВП – 2,5 (10%), спирта этилового 21,0 (84%), хладона 134а – 5,0 (20% по отношению к массе концентрата).

С целью разработки оптимальной технологии нами обоснован порядок введения компонентов в аэрозольный концентрат, а также проведены исследования, направленные на отработку оптимальных режимов и времени растворения ингредиентов.

На основании проведенных исследований разработан проект технологического временного регламента, апробированный в заводских условиях.

С целью оценки показателей качества пленкообразующего аэрозоля с ФГПП изучены органолептические, технологические, физико-химические и микробиологические свойства.

Предложены методики идентификации ФГПП, тримекаина и спирта этилового, в препарате. Разработаны методики количественного определения суммы фенольных соединений ФГПП (УФ-спектрофотометрия), тримекаина (кислотно-основное титрование) и спирта этилового (газожидкостная хроматография) в пленкообразующем аэрозоле с ФГПП.

Одним из важнейших критериев качества лекарственного препарата является его стабильность в процессе хранения. Экспериментальными исследованиями установлена стабильность аэрозоля при хранении на протяжении 2-х лет в стеклянных баллонах с полимерным покрытием и алюминиевых баллонах при двух температурных режимах.

На основании проведенных исследований разработан проект аналитической нормативной документации на пленкообразующий аэрозоль с ФГПП.

Экспериментальная оценка биологических свойств аэрозоля с ФГПП показала его выраженную противолучевую активность в эксперименте на модели локального лучевого повреждения на 3-х видах лабораторных животных. Установлено отсутствие острой и хронической токсичности, а также аллергизирующего и местнораздражающего действия, что свидетельствует о биологической безвредности. Показана его более высокая эффективность по сравнению с маслом облепиховым и маслом соевым.

По полученным результатам представлена заявка на изобретение в Институт промышленной собственности за номером 2002119120 от 15.11.2002 г.

Ключевые слова: фенольный гидрофобный препарат прополиса, аэрозоль, технология.

**Андрєєва І.В. Створення аерозольного плівкоутворюючого лікарського препарату з фенольним гідрофобним препаратом прополісу для використання у медичній радіології**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків 2003.

Вперше проведено комплексні дослідження по створенню плівкоутворюючого аерозолю, призначеного для лікування та профілактики променевих пошкоджень шкіри та слизових оболонок.

На підставі результатів фізико-хімічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень розроблено оптимальний склад та обґрунтовано раціональну технологію аерозолю. Вивчено показники якості препарату, стабільність у процесі зберігання, біологічну активність.

Ключові слова: фенольний гідрофобний препарат прополісу, аерозоль, технологія.

**Andreyeva I.V. Creation of the film–forming aerosol with phenolic hydrophobic preparation which is used in medical radiology.** – Manuscript.

The dissertation on reception of a scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences on a speciality 15.00.01 - technology of drugs and organization of pharmaceutical business. - National University of Pharmacy, Kharkov 2003.

Complex investigations about creation of film-forming aerosol, which is used for treatment and preventive therapy, of radiation injures of a skin and mucous membranes have been spent for the first time.

On the basis of results of physical-chemical, biopharmaceutical, microbiological researches is developed the optimum structure and the rational technology of aerosols is reasonable. The parameters of quality of a preparation, stability are investigated during a storage, biological activity.

Key words: phenolic hydrophobic propolis preparation, aerosol, technology.

Підписано до друк. 03.10.2003. Формат 60х84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовних друк. арк. 1,19. Тираж 100 пр. Зам. № 103.

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

Україна, 61144, м. Харків, вул. Г.Праці, б. 17, т. 65-92-41

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