МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГОРЛАЧОВА ВІКТОРІЯ ІГОРІВНА

УДК 615.014:2: 615.454.1:615.262.1:616-001.17

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ НАСІННЯ МОРКВИ ДИКОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКОВИХ РАН

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
професор кафедри аптечної технології ліків
ім. Д. П. Сала.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
РИЖОВ ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри медичної і фармацевтичної
інформатики та новітніх технологій;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ,
доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків.

Захист відбудеться « 1 » липня 2016 року о 15-00 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. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «_____» травня 2016 р.

В. о. ученого секретаря
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання шкіри будь-якого типу та ступеня тяжкості можуть значно погіршити життя людини. Згідно з даними ВООЗ, термічні ураження посідають третє місце серед усіх інших травм, а в деяких країнах – друге після травм, отриманих у дорожньо-транспортних пригодах. У світі щороку на кожний мільйон жителів припадає 300 осіб, які потребують лікування з приводу термічних опіків або їх ускладнень. В Україні випадки термічної травми становлять 21,3 на 10 000 населення (2014 р.). Останнім часом у зв'язку з важким політичним становищем у країні та бойовими діями частота і тяжкість опіків зросли у сотні разів.

За етіологічним фактором опіки поділяють на термічні, електротермічні, хімічні, радіаційні, комбіновані ураження та опіки бойовими запалювальними сумішами. Велика кількість постраждалих з поверхневими (I-II ступені) опіковими ранами не звертається за медичною допомогою до лікарів і намагається самостійно вилікувати опік, використовуючи протиопікові, протизапальні та ранозагоювальні засоби у вигляді м'яких лікарських форм (креми, гелі, мазі тощо), які належать до групи безрецептурних препаратів.

Зважаючи на те, що ранозагоювальні та протизапальні препарати повинні відповідати конкретній фазі ранового процесу, чинити полівалентну фармакологічну дію, бути доступними за ціною, не виявляти побічних ефектів, актуальним питанням є розробка ефективного та безпечного комбінованого лікарського засобу (ЛЗ) комплексної дії у формі дерматологічного крему на основі ліпофільного екстракту насіння моркви дикої (ЛЕНМД) для лікування опікових ран, тако ж і для застосування у дерматології та косметології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної і синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка технології та методів контролю якості (МКЯ) ліпофільного екстракту насіння моркви дикої та обґрунтування складу і розробка технології та МКЯ крему комплексної дії на основі ЛЕНМД для лікування опікових ран легкого ступеня.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати сучасні джерела літератури щодо місцевої терапії опікових ран та запальних захворювань шкіри;
- провести аналіз номенклатури лікарських препаратів місцевої дії, зокрема із природними субстанціями, присутніми на українському фармацевтичному ринку, що застосовуються у фармакотерапії опікових ран;
- вивчити технологічні властивості насіння моркви дикої та розробити технологію одержання ліпофільного екстракту;
- провести фізико-хімічні дослідження ліпофільного екстракту насіння моркви дикої з метою визначення основних показників його якості, розробити

проект МКЯ та вивчити термін придатності;

- вивчити специфічну активність та біологічну безпечність ЛЕНМД;
- провести комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень з метою обґрунтування складу діючих і допоміжних речовин крему з ЛЕНМД;
- розробити раціональну технологію крему із ЛЕНМД;
- провести фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні дослідження крему зі встановлення основних показників його якості, обґрунтувати вибір пакування, умови зберігання і термін придатності з метою розробки проекту МКЯ ЛЗ;
- дослідити специфічну активність та біологічну безпечність розробленого лікарського засобу;
- розробити й апробувати в промислових умовах проекти технологічних промислових регламентів виробництва ЛЕНМД та лікарського засобу у формі крему.

Об'єкти дослідження. Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ): насіння моркви дикої, ліпофільний екстракт насіння моркви дикої, екстракт алое рідкий, ефірна олія ромашки аптечної, хлороформний екстракт насіння моркви дикої, гексановий екстракт насіння моркви дикої; допоміжні речовини: олія кукурудзяна, крем-база № 4, цетилстеариловий спирт; емульсійні основи I та II роду, жирова основа, дослідні зразки кремів з АФІ, крем, процес одержання крему.

Предмет дослідження: розробка технології та дослідження ліпофільного екстракту насіння моркви дикої та обґрунтованого складу і раціональної технології крему на його основі для терапії опікових ран легкого ступеня.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані сучасні методи дослідження: органолептичні (колір, запах, однорідність тощо); фізичні та фізико-хімічні (потенціометричне визначення pH, газова хроматографія, тонкошарова хроматографія, спектрофотометрія); фармакотехнологічні (структурна в'язкість, напруга зсуву, швидкість зсуву, тиксотропні властивості тощо); мікробіологічні (визначення антимікробної активності та мікробіологічної чистоти); біологічні (визначення концентрації діючих речовин, специфічної активності та безпечності ЛЕНМД і крему) і математичні (статистична обробка результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплексне дослідження, спрямоване на створення стандартизованої вітчизняної субстанції природного походження – ЛЕНМД. Із використанням сучасних методів дослідження вивчено її фізико-хімічні, технологічні властивості, запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення біологічно активні речовини (БАР). Встановлено оптимальні умови зберігання і термін придатності.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад, раціональну технологію нового комбінованого ЛЗ місцевої дії у формі крему для комплексного лікування опікових ран. На підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень наведена технологія та проекти технологічного промислового регламенту і МКЯ ліпофільного екстракту

насіння моркви дикої та його застосування як діючої речовини у складі лікарського засобу; науково обґрунтовано склад і раціональну технологію лікарського засобу у формі крему із самоемульгувальною основою крем-база № 4, що містить такі діючі речовини: ЛЕНМД, екстракт алое рідкий, ефірна олія ромашки аптечної.

Із використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості розробленого препарату, запропоновано методики ідентифікації та кількісного аналізу діючих речовин та розроблено проект МКЯ ЛЗ для комплексного лікування опікових ран і запальних захворювань шкіри.

Експериментально обґрунтовано оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом двох років і 3-х місяців спостереження при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям.

За результатами проведених досліджень отримано патент № 105095 України на корисну модель «Лікувально-профілактичний та косметичний засіб у формі крему протизапальної дії» від 10.03.2016 р.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі експериментальних досліджень одержано для практичної медицини нову субстанцію природного походження ЛЕНМД із ранозагоювальними, протизапальними, репаративними властивостями.

Розроблено проекти МКЯ ЛЗ і технологічного промислового регламенту на виробництво ЛЕНМД, технологія якого апробована в умовах промислового виробництва на базі ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир (акт апробації від 12.01.2014 р.).

Розроблено і запропоновано для практичної медицини та косметології новий лікарський препарат у формі крему із ЛЕНМД, призначений для лікування опікових ран легкого ступеня.

Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво крему з ЛЕНМД. Технологію крему із ЛЕНМД апробовано в промислових умовах на базі ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир (акт апробації від 13.01.2015 р.).

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 16.04.2015 р.), кафедри фармації Таджикського національного університету (акт впровадження від 6.05.2015 р.), кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 28.09.2015 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 09.09.2015 р.), кафедри заводської технології ліків Вітебського державного медичного університету (акт впровадження від 20.11.2015 р.), кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 18.12.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною працею. У комплексних дослідженнях, проведених аспірантом та колективом співавторів публікацій, особисто автором дисертаційної роботи здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано й узагальнено дані су-

часних літературних джерел ринку лікарських препаратів, які застосовуються для місцевої терапії опікових ран легкого ступеня, зокрема тих, які містять сировину природного походження; проведено експериментальну частину роботи; розроблено технологію та проведено фізико-хімічні і технологічні дослідження ЛЕНМД; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; опрацьовано методики якісного та кількісного визначення БАР ліпофільного екстракту; розроблено проект промислового технологічного регламенту і МКЯ на ЛЕНМД; теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію комбінованого крему; експериментально досліджено фізико-хімічні, структурно-механічні, фармакотехнологічні, біологічні властивості модельних зразків крему; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; опрацьовано методики кількісного та якісного аналізу розробленого препарату, встановлено терміни його придатності; узагальнено результати доклінічних досліджень; розроблено проект технологічного промислового регламенту і МКЯ ЛЗ.

Дослідження антимікробної активності проводилися на базі Державної установи «Інститут імунології та мікробіології ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом завідувача лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ канд. біол. наук, ст. н. с. Т. П. Осолодченко; фармакологічні дослідження ЛЕНМД проведено на базі Проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень кафедри фізіології та анатомії людини НФаУ під керівництвом завідувача кафедри д. біол. наук, проф. Л. М. Малоштан; фармакологічні дослідження крему з ЛЕНМД – на базі кафедри біохімії НФаУ під керівництвом завідувача кафедри, д. біол. наук, проф. А. Л. Загайка. Розробка методик визначення якісного і кількісного вмісту діючих речовин у препараті проведена на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом к. фарм. наук, доц. С. М. Губарь; біологічні дослідження виконані на базі кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д. фарм. наук, проф. О. П. Стрілець.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Л. І. Вишневською, О. Ю. Ткачук, К. О. Дегтярьовою, Н. П. Половко, Т. М. Зубченко, О. В. Яковенко, Н. В. Деркач, М. Л. Бавикіною, А. Л. Загайком, Л. В. Галузинською, Н. В. Панковим) працях вказується за текстом дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладалися на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації»(м. Луганськ, 2012); III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 2012); Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (м. Харків, 2013); I Міжнародна науково-практична конференція «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (м. Харків, 2013); 17th Міжнародний конгрес «Phytopharm 2013» (м. Відень, 2013); науково-практична конференція з міжнародною участю «Косметологія: сьогодення та майбутнє» (м. Харків, 2013); IV Міжнародна науково-практична конферен-

ція «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (м. Бєлгород, 2014); науково-практична конференція з міжнародною участю «Actual questions of development new drugs» (м. Харків, 2014); конференція «Plants in pharmacy&nutrition» (м. Вроцлав, 2014); II Міжнародна науково-практична конференція «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (м. Харків, 2014); X науково-практична конференція молодих учених та студентів «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» (м. Душанбе, 2015); II Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2015); 6th Міжнародна фармацевтична конференція «Science and practice 2015» (м. Канзас, 2015); дистанційна науково-практична конференція студентів та молодих учених «Инновации в медицине и фармации» (м. Мінськ, 2015); II Міжнародна наукова конференція молодих учених та студентів «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (м. Мінськ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 24 наукових праці, серед яких 7 наукових статей (4 статті у фахових наукових виданнях України, 3 статті у виданнях інших держав), 1 патент на корисну модель та 16 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 125 сторінках машинопису, складається зі вступу, п’яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту – 134 сторінки. Робота ілюстрована 23 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія містить 162 джерела літератури, з них 49 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі розкривається актуальність теми, сформульовані мета і завдання досліджень, визначена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі «Перспективи створення ранозагоювального та протизапального препарату місцевої дії для лікування опікових ран» наведено актуальність розробки та упровадження у виробництво ЛЗ у формі крему комбінованої дії на основі природних субстанцій комплексної дії для лікування опікових ран, проаналізовано літературні джерела щодо етіології, патогенезу і фармакотерапії опікових ран, досліджено номенклатуру препаратів для їх терапії, наявних на фармацевтичному ринку України.

У результаті дослідження асортименту препаратів, що сприяють загоєнню ран, представленого на фармацевтичному ринку України (рис. 1-3), встановлено, що переважають препарати синтетичного походження (91 %); 65,7 % становлять ЛЗ українського виробництва, але фітопрепаратів серед них майже немає, 34,3 % – закордонного виробництва, за лікарськими формами найбільшу частку становлять мазі – 60 %, креми – 22,86 %, але серед них є лише один фітопрепарат («Вундехіл»), аерозолі – 8,57 %.

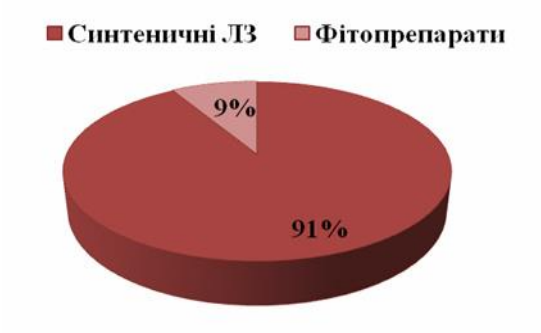


Рис. 1. Аналіз ЛЗ, що сприяють загоєнню ран, за їх походженням

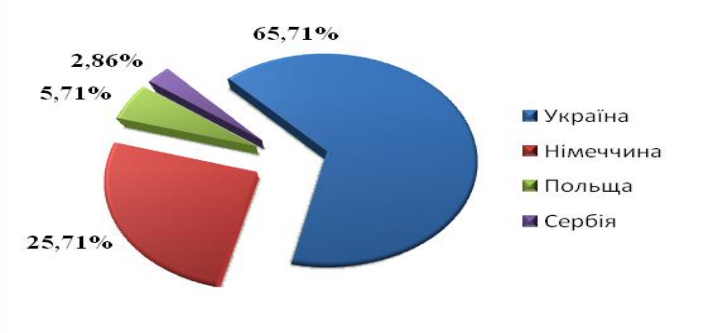


Рис. 2. Аналіз асортименту ЛЗ, що сприяють загоєнню ран, за країною-виробником

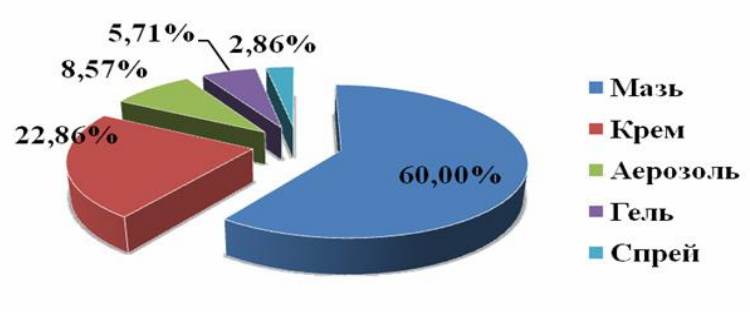


Рис. 3. Аналіз асортименту ЛЗ, що сприяють загоєнню ран, за лікарською формою

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень» наведено загальну методологію проведення досліджень з розробки технології ЛЕНМД та створення крему на його основі та наведені характеристики діючих і допоміжних речовин. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового ЛЗ.

У третьому розділі «Дослідження з розробки ліпофільного екстракту насіння моркви дикої» наведено результати дослідження технологічних параметрів насіння моркви дикої з метою розробки оптимальної технології екстракту, які наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Технологічні параметри насіння моркви дикої

Параметри	Одиниці виміру	Значення
Втрата в масі при висушуванні сировини	%	10,23±0,32
Питома густина	г/см³	1,362±0,04
Насипна маса	г/мл	0,36±0,01
Об'єм V_{10}	г/мл	0,41±0,01
Об'єм V_{500}	г/мл	0,44±0,02
Об'єм V_{1250}	г/мл	0,45±0,01
Здатність до усадки V_{10}-V_{500}	г/мл	0,03
Пористість сировини	–	0,582
Нарізність шару до усадки	–	0,712
Нарізність шару після усадки	–	0,640
Середній розмір часток	мм	0,47
Вільний об'єм шару до усадки	–	0,7357
Вільний об'єм шару після усадки	–	0,6696

У результаті проведених досліджень (табл. 1) було вивчено технологічні параметри насіння моркви дикої, які були враховані при виборі методу екстракції, обладнання та його технологічних характеристик.

Враховуючи те, що, за даними літературних джерел, основними БАР насіння моркви дикої є терпеноїди, жирна олія та флавоноїди, для отримання екстрактів було обрано метод циркуляційної екстракції з використанням апарата Сокслета, як екстрагенти використовували низку неполярних органічних розчинників: гексан, етилацетат і хлороформ, які дозволяють проводити максимальне вилучення діючих речовин. Дослідження БАР в отриманих екстрактах проводили хромато-мас-спектрометричним методом (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст БАР екстрактів насіння моркви дикої залежно від екстрагенту

Біологічно активні речовини	Гексан	Етилацетат	Хлороформ
1	2	3	4
α-пінен	1369.9	69.4	301.9
Сабінен	85.9	2850.1	729.1
Геранілацетат	3273.1	9861.8	3580.8
β -каріофілен	1498.0	2215.2	197.3
β-фарнезен	747.7	611.0	271.3
Мірцен	53.7	370.8	–
Лімонен	34.4	386.9	114.4
Ліналоол	383.6	251.5	–
α-терпінілацетат	189.5	142.7	166.9
Транс-α-бергамотен	433.1	340.2	–
Гумулен	141.3	110.9	–
β-бісаболен	697.0	619.7	184.1
Каріофіленоксид	677.4	634.0	966.3
Міристинова кислота	137.7	216.1	77.8
Пальмітинова кислота	918.7	936.5	320.5
Лінолева кислота	3408.5	3730.1	473.6
Олеїнова кислота	2927.0	2442.6	355.4
Етилпальмітат	103.5	–	–
Дитерпенові похідні гераніолу	819.0	1684.7	102.0
α-амірин ацетат	131.4	107.5	116.6
Ундекан	–	117.1	570.3
Вербенол	–	124.0	–
Додекан	–	190.1	–
Гераніол	–	538.7	–
Транс-2-гептеналь	–	–	608.9
Вербенон	84.6	52.8	116.8
Транс-2-деценаль	–	–	239.7
Транс-2,4-декадієналь	–	–	151.3
Цис-2,4-декадієналь	–	–	250.8
β-сесквіфеландрен	83.1	82.9	471.6
Лупеол ацетат	–	–	176.2

Згідно з результатами, наведеними у табл. 2, більша кількість БАР спостерігалась в етилацетатному екстракті: терпеноїди – геранілацетат (9861.8), β-каріофілен (2215.2), сабінен (2850.1), β-бісаболен (619.7), гераніол (528.7), мірцен (370.8), лімонен (386.9) та ін. – виявляють ранозагоювальну, протизапальну та антисептичну дію; жирні кислоти – міристинова (216.1), олеїнова (2442.6), лінолева (3730.1), пальмітинова (936.5) та ін. – забезпечують виражену протизапальну та бактерицидну дію, що є необхідним при терапії опікових ран легкого ступеня.

З метою вибору оптимального екстрагенту також було проведено фармакологічні дослідження протизапальної активності одержаних екстрактів на моделі карагенінового запалення лапи щура у порівнянні з кремом «Пантенол» (ВАТ «Фармак», Україна). У результаті проведеного дослідження було встановлено, що всі зразки виявляли високу антиексудативну активність, але більшу активність виявили етилацетатний (51,7 %) і хлороформний (44,2 %) екстракти, які перевищували активність препарату порівняння «Пантенол» (41,7 %).

На підставі вищевикладеного, а також враховуючи легкозаймистість гексану та токсичність хлороформу, для подальших досліджень як екстрагент нами було обрано етилацетат.

Наступним етапом нашого дослідження був вибір оптимального співвідношення сировина : екстрагент. Наважку подрібненої сировини заливали розрахованою кількістю екстрагенту (етилацетату), нагрівали на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 90 хв, після чого суміш фільтрували крізь паперовий фільтр («червона стрічка») та отримували маслянисту на дотик коричнювату масу. Екстрагент відганяли на водяній бані, залишок кількісно переносили у попередньо зважену випарну чашку, витримували на повітрі до видалення запаху розчинника, зважували та визначали вихід ліпофільної фракції у відсотках. Графік залежності виходу екстрактивних речовин (ЕР) від співвідношення : екстрагент наведено на рис. 4.

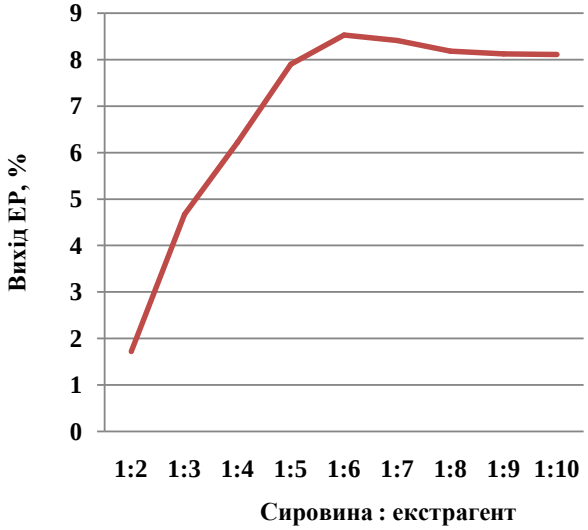


Рис. 4. Залежність виходу ЕР від співвідношення сировина : екстрагент

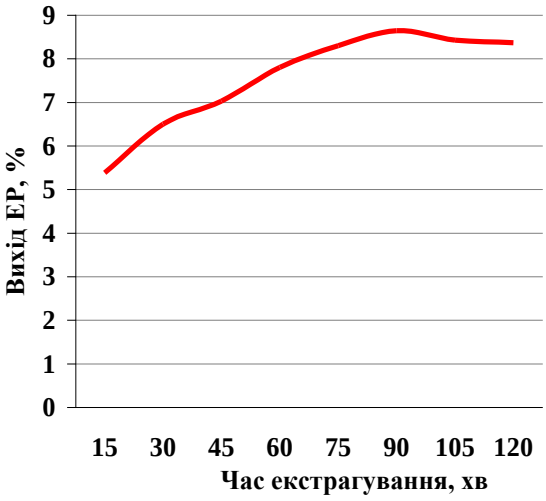


Рис. 5. Залежність виходу ЕР від часу екстрагування

Як видно з рис. 4, оптимальним співвідношенням сировина : екстрагент можна вважати 1 : 6, при якому вихід екстрактивних речовин насіння моркви дикої становив 8,53 %.

З метою визначання оптимальної тривалості процесу екстрагування мацерацію насіння моркви дикої проводили протягом 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 та 120 хв. Результати дослідження кількості виходу екстрактивних речовин із ЛЕНМД від часу екстрагування наведені на рис. 5.

Як видно з рис. 5, екстрагування доцільно проводити протягом 90 хв, вихід ЕР становить є максимальним – 8,64 %.

На підставі проведених досліджень нами було розроблено проект МКЯ на ЛЕНМД, в якому наведено: методики ідентифікації хлорофілів (максимум поглинання при довжині хвилі 665 ± 3 нм), каротиноїдів (максимум поглинання при довжині хвилі 450 ± 2 нм), ефірної олії (метод ТШХ); кількісного визначення вмісту хлорофілів (не менше 450 мг/%), каротиноїдів (не менше 120 мг/%), суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (не менше 0,02 мг/%); густину – 0,2633 г/см^3; залишковий вміст етилацетату – не більше 290 ppm; загальне число аеробних мікроорганізмів – не більше 104 КУО/г, дріжджових та плісеневих грибів – не більше 10^2 КУО/г, відсутність бактерій род. *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* в 1,0 г екстракту.

Встановлено стабільність ЛЕНМД у процесі зберігання протягом 27 місяців у флаконах темного скла (при температурі 5 ± 3 °С), що дало підставу встановити термін придатності екстракту – 2 роки.

Дослідженнями фармакологічної активності встановлено, що ЛЕНМД виявляє виражену ранозагоювальну та протизапальну дію, не виявляє місцево-подразливу і токсичну дію.

На підставі проведених досліджень із вивчення технологічних параметрів сировини, вибору екстрагенту та методу екстракції було розроблено оптимальну технологію ліпофільного екстракту насіння моркви дикої, яку апробовано в умовах виробництва фармацевтичної фабрики ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир (акт апробації від 12.01.2014 р.). Результати дослідження були використані при розробленні проекту технологічного регламенту на ЛЕНМД. Технологічна схема виробництва ЛЕНМД наведена на рис. 6.

У четвертому розділі «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології крему для лікування опікових ран» наведено результати дослідження з вибору різних типів основ та АФІ з метою розробки оптимального складу крему з ЛЕНМД, а саме: емульсійної основи 1 роду (№ 1 – олія кукурудзяна, крем-база № 4, цетилстеариловий спирт, вода очищена), емульсійної основи 2 роду (№ 2 – вазелін, емульгатор Т-2, вода очищена) та жирової основи (№ 3 – олія кукурудзяна, маслинова олія, віск бджолиний, олія мигдалева). Результати цього дослідження фізико-хімічних властивостей модельних основ наведено у табл. 3.

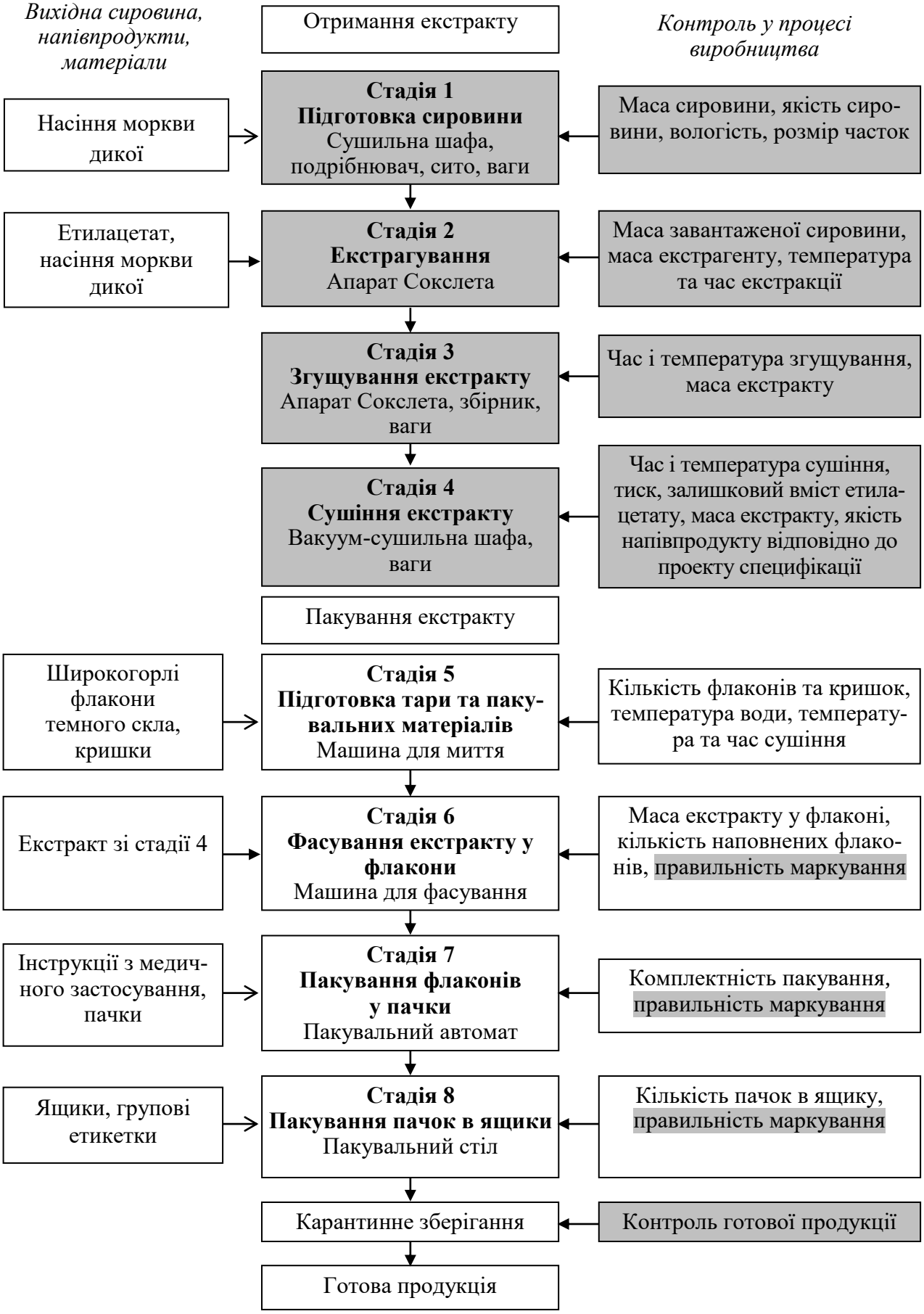


Рис. 6. Технологічна схема виробництва ЛЕНМД

Таблиця 3

Фізико-хімічні властивості дослідних основ

№ основи	Органолептичні властивості	pH	Колоїдна стабільність	Термостабільність при 42 °С	Температура краплепадіння, °С	Кислотне число мг КОН/г	В'язкість, η (мПа·с) при 20 об/хв та 20 °С
1	2	3	4	5	6	7	8
На початку експерименту							
1	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	6,3±0,3	Стабільна	Стабільна	–	1,24	4400±60
2	Консистенція густого щільного крему, всмоктується важче	6,8±0,2	Стабільна	Стабільна	–	1,31	4500±60
3	Жирний крем, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	7,7±0,3	–	–	45±1	2,25	8300±60
При зберіганні протягом 12 місяців							
1	Кремоподібна консистенція, швидко всмоктується,	5,9±0,1	Стабільна	Стабільна	–	1,36	4700±30
2	Жирний крем, більш щільної консистенції, залишає жирний блиск	6,4±0,2	Стабільна	Стабільна	–	1,76	4900±40
3	Жирний крем, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	7,1±0,4	–	–	42±1	5,53	9600±90

Примітка. $n = 5$.

Як видно з даних табл. 3, при зберіганні емульсійних основ спостерігалась практично однакова динаміка збільшення кислотного числа, однак жирова основа та емульсійна основа 2 роду мали незадовільні органолептичні та сенсорні властивості. Отже, за результатами проведених досліджень обрано емульсійну основу 1 роду.

Наступним етапом нашого дослідження став вибір концентрації компонентів емульсійної основи 1 роду. У дослідних зразках варіювали вмістом емульгатора, співемульгатора, олійної та водної фаз. Склад модельних зразків наведений у табл. 4.

Таблиця 4

Склад досліджуваних зразків основи

Склад основи	Кількісний вміст компонентів у зразку, %									
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10
Олія кукурудзяна, г	10	15	20	10	15	0	10	10	10	20
Крем-база № 4, г	6	6	6	6	6	6	3	4	5	6
Цетилстеариловий спирт, г				2	3	2	2	2	1	3
Вода очищена, мл	До 100									

Зразки № 1 та 6 були занадто рідкої консистенції, зразки № 3 та 10 мали консистенцію густого щільного крему, зразок № 7 не витримував випробування на колоїдну стабільність, під час тесту було помітно розшарування олійної та водної фаз.

Тому для подальшої роботи було обрано модельні зразки № 2, 4, 5, 8, 9, реологічні властивості яких наведено на рис. 7.

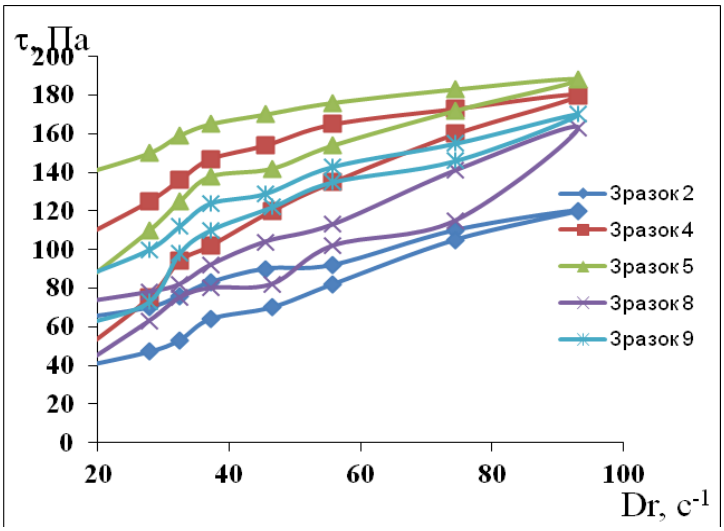


Рис. 7. Реограма залежності напруги зсуву (τ) від швидкості зсуву (Dr)

Як видно з даних рис. 7, усі досліджувані зразки крему є неньютонівськими рідинами з пластичним типом та нижньою межею плину. Плин досліджуваних зразків починався після певного зусилля, тому їх можна віднести до структурованих систем. Аналізовані системи мали тиксотропні властивості, що підтверджується наявністю петель гістерезису.

Отже, за результатами фізико-хімічних та реологічних досліджень, для подальшої роботи обрано зразок № 5, який мав задовільні реологічні, органолептичні та сенсорні властивості, витримував тест на колоїдну і термостабільність.

Наступним етапом наших досліджень був вибір АФІ та їх концентрації.

До складу препарату, що розробляється, були включені АФІ, лікувальні властивості яких здавна використовуються в традиційній та народній медицині, з вираженою протизапальною активністю та широким спектром дії. Співвідношення компонентів у фітокомпозиціях обґрунтовували теоретично з урахуванням внеску кожного компонента у кінцевий лікувальний ефект та експериментально, оцінюючи активність рослинних компонентів. Хімічний склад алое деревоподібного представлений моносахаридами, полісахаридами, органічними кислотами, фітостеринами, кумаринами та сумою антрахінонів. Ранозагоювальна та протизапальна дія алое обумовлена наявністю глюкози, антрахінону, ацеманану, компостерину, фітостерину та лютеолу, болетамувальна – ацемананом, ізобарбалоїном та коричною кислотою. Алое деревоподібне також володіє антисептичною дією, що забезпечується магнієм. Ефірна олія ромашки аптечної має ранозагоювальну (лімонен, бісаболен), антисептичну (фарнезол), регенерувальну (бісаболен) дію та здавна застосовується при опіках, запаленнях шкіри, дерматитах, артритах та абсцесах.

Модельні зразки фітокомпозицій, отриманих на основі № 5, наведені у табл. 5.

Таблиця 5

Модельні зразки фітокомпозицій, виготовлені на основі № 5

№ фітокомпозиції	Склад	Кількість, %
I	ЛЕНМД Ефірна олія квіток ромашки аптечної Ефірна олія листя розмарину	5 1 1
II	ЛЕНМД Екстракт алое рідкий Ефірна олія квіток ромашки аптечної	5 5 1
III	ЛЕНМД Ефірна олія квіток акації Екстракт алое рідкий	5 1 1
IV	ЛЕНМД Екстракт алое рідкий Ефірна олія листя деревію	5 1 1

У результаті проведених скринінгових досліджень на моделі карагенінового запалення лапи щура, порівняння протизапальної активності чотирьох різних за складом фітокомпозицій на моделі термічного опіку та експериментальної еритеми було обрано фітокомпозицію № 2, яка показала найвищу ранозагоювальну, протизапальну та репаративну активність.

Наступним етапом нашої роботи стало дослідження впливу діючих речовин на реологічні параметри основи.

Експериментальні зразки ЛЗ виготовляли за такою технологією: олію кукурудзяну, емульгатор крем-базу № 4, співемульгатор цетилстеарловий спирт поміщали в порцелянову чашку та нагрівали, періодично перемішуючи, на водяній бані до повного сплавлення компонентів. Воду очищену нагрівали до 80 °С і додавали до олійної фази. Крем емульгували, отриману основу охолоджували до 40-45 °С та поступово додавали діючі речовини. Склад дослі-

джуваних зразків наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Модельні зразки крему із ЛЕНМД

Кількість речовин, %				
Речовина / № зразка	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
ЛЕНМД		5	5	5
Ефірна олія ромашки аптечної			1	1
Екстракт алое деревоподібного				5
Олія кукурудзяна	15	15	15	15
Крем-база № 4	6	6	6	6
Цетилстеариловий спирт	3	3	3	3
Вода очищена	До 100			

Для визначення впливу АФІ крему на структурно-механічні властивості експериментальних зразків будували реограми, що дозволяють визначити зміну таких реологічних параметрів, як тиксотропність, структурна в'язкість, гранична швидкість і напруга зсуву при температурі 20 °С (рис. 8).

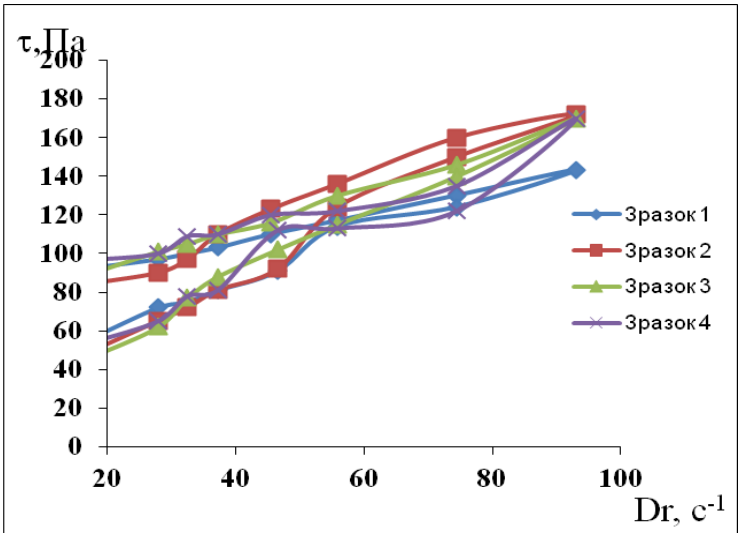


Рис. 8. Реограма залежності напруги зсуву (τ) від швидкості зсуву (Dr)

Як видно з рис. 8, уведення діючих речовин до складу основи незначно знижує реологічні показники, при цьому її тиксотропні властивості зберігаються.

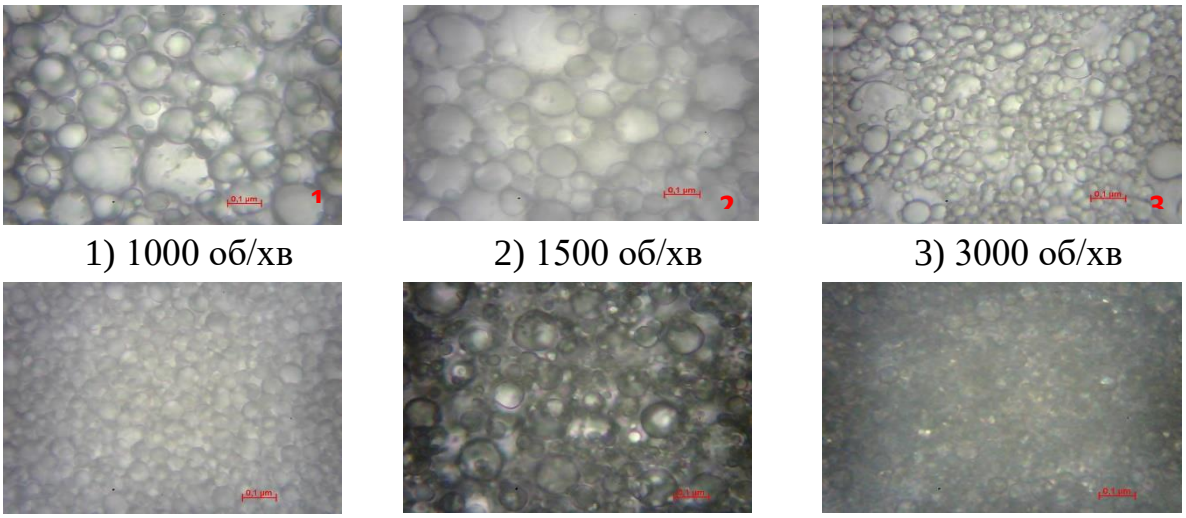
Оскільки компоненти розробленого крему із ЛЕНМД здатні до окиснення у процесі зберігання, наступним етапом став вибір оптимальної концентрації антиоксиданту бутилгідрокситолуолу (БОТ). Досліджували вплив різних концентрацій БОТ на кислотне число крему. Встановлено, що оптимальною є концентрація БОТ 0,02 %.

Наступним етапом розробки складу крему із ЛЕНМД став вибір консерванта. Результати досліджень показали досить високу ефективність усіх антимікробних консервантів (Germaben, EuxylPE 9010, феноксіетанол, натрію бензоат), але нами було обрано Euxyl PE 9010, оскільки, в порівнянні з іншими, він є одним із найбезпечніших, зручний технологічно, має широкий діапазон pH, економічно вигідний.

Параметри технологічного процесу визначали шляхом виготовлення дослідних зразків крему методом інверсії фаз, емульгування проводили за допо-

могою гомогенізаторів Polytron PT 3100 D та Polytron PT 2500 E «Kinematica AG» (Швейцарія) упродовж 10 хв при температурі 60-65 °С зі швидкістю: № 1 − 1000 об/хв, № 2 − 1500 об/хв, № 3 − 3000 об/хв, № 4 − 5000 об/хв, № 5 − 7000 об/хв (Polytron PT 2500 E), № 6 − 5000 об/хв – Polytron PT 3100 D.

Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Akademy» з окуляром-камерою SpoTekDCM510 (рис. 9).



1) 1000 об/хв 2) 1500 об/хв 3) 3000 об/хв

4) 5000 об/хв 5) 7000 об/хв 6) 5000 об/хв

Рис. 9. Мікроскопія досліджуваних зразків крему

У зразках № 1, 2, 3, 5 розмір крапель варіював у широкому діапазоні – від 0,001 до 0,02 мкм, зразок № 6 мав ознаки коалесценції, що свідчить про зменшення ступеня дисперсності емульсії і побічно характеризує низький ступінь в'язкості структури. У зразку № 4 спостерігалася монодисперсність і рівномірна округлість крапель, що дозволяє віднести його до ультрамікрогетерогенної системи. Так, за результатами мікроскопічних досліджень було обрано оптимальні технологічні параметри процесу виготовлення крему: швидкість гомогенізації – 5000 об/хв, час – 10 хв на гомогенізаторі Polytron PT 2500 E.

Отже, на підставі проведених комплексних фармакотехнологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад крему ранозагоювальної та протизапальної дії для лікування опікових ран, г:

ЛЕНМД	− 5,00
Екстракту алое рідкого	− 5,00
Ефірної олії ромашки аптечної	− 1,00
Бутилгідрокситолуолу	− 0,02
Euxyl PE 9010	− 0,50
Крем-бази № 4	− 6,00
Цетилстеарилового спирту	− 3,00
Олії кукурудзяної	− 15,00
Води очищеної	− до 100,00.

Технологічний процес одержання крему складається із 7 стадій. Результати проведених досліджень нами були використані при розробленні проекту технологічного регламенту на крем із ЛЕНМД. Технологічна схема виробниц-

тва крему із ЛЕНМД для лікування опікових ран наведена на рис. 10.

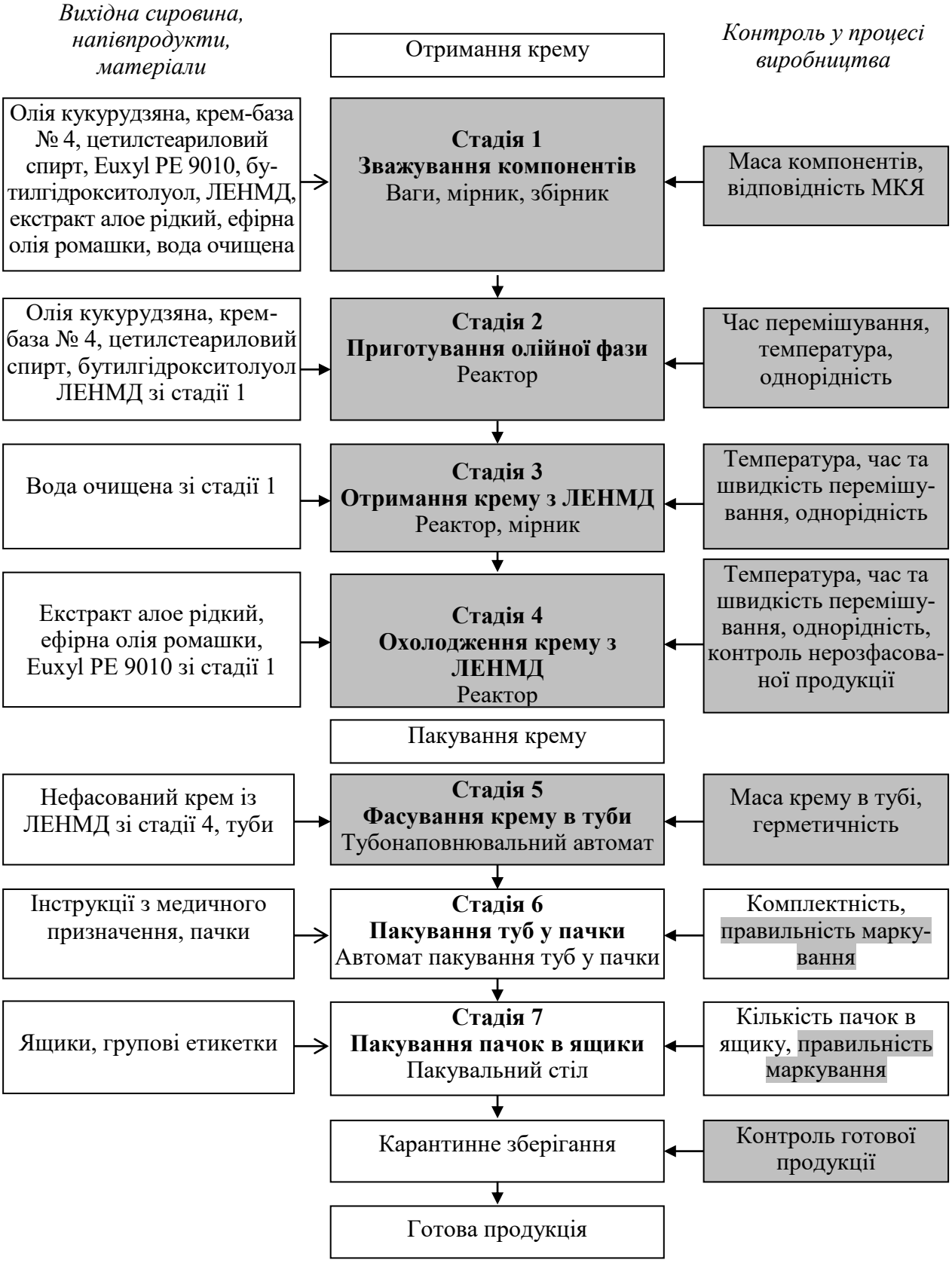


Рис. 10. Технологічна схема виробництва крему із ЛЕНМД для лікування опікових ран

У п’ятому розділі «Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання крему з ЛЕНМД для лікування опікових ран» наведено результати розробки методик ідентифікації та кількісного визначення БАР, дослідження стабільності крему із ЛЕНМД у процесі зберігання, обговорення результатів біологічних досліджень.

Для ідентифікації діючих речовин у складі крему із ЛЕНМД нами був обраний метод тонкошарової хроматографії для ефірної олії і УФ-спектрофотометрії для суми хлорофілів (при довжині хвилі 665 ± 3 нм). Кількісне визначення проводили спектрофотометричним методом за вмістом суми хлорофілів (максимум поглинання при довжині хвилі 665 нм), суми каротиноїдів у перерахунку на β-каротин (при максимумі поглинання 450 нм) (рис. 11).

З метою встановлення терміну придатності крему проводили аналіз п’яти серій дослідних зразків, розфасованих по 50,0 у туби алюмінієві з лаковим покриттям, протягом 2 років 3 місяців при температурі 15-25 °С. Протягом усього терміну спостереження вони відповідали вимогам проекту МКЯ та ДФУ за всіма показниками якості, що дозволило встановити термін зберігання препарату – 2 роки.

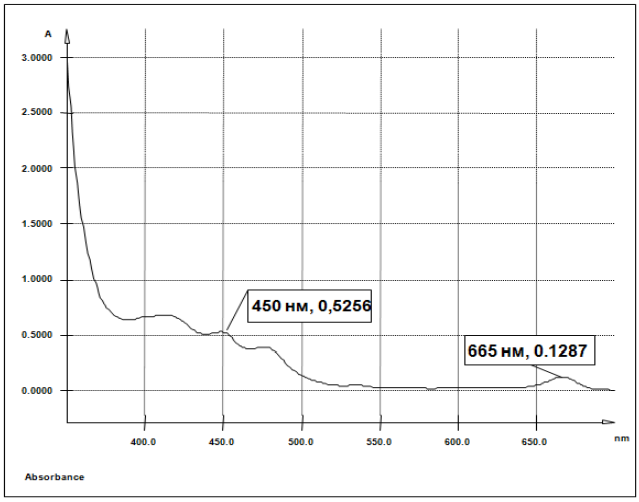


Рис. 11. Кількісне визначення суми хлорофілів та суми каротиноїдів у кремі з ЛЕНМД

Результати вивчення гострої токсичності крему з ЛЕНМД показали відсутність будь-якого токсичного впливу препарату на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукового завдання, що полягає в отриманні стандартизованого ліпофільного екстракту насіння моркви дикої та розробці складу, технології і стандартизації комбінованого крему на його основі для лікування опікових ран легкого ступеня.

1. Проаналізовано й узагальнено дані літератури щодо фармакотерапії опікових ран шкіри. За результатами дослідження фармацевтичного ринку ЛЗ місцевої дії, встановлено доцільність одержання субстанції природного походження – ЛЕНМД та розробки на її основі крему для лікування опікових ран легкого ступеня.

2. Вивчено технологічні властивості насіння моркви дикої, визначено оптимальне співвідношення сировина : екстрагент, яке становить 1 : 6, час екстракції − 90 хв. На підставі результатів експериментальних досліджень розро-

блено технологію ЛЕНМД із ранозагоювальною, протизапальною і репаративною дією, яку апробовано в умовах виробництва фармацевтичної фабрики ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир (акт апробації від 12.01.2015 р.).

3. На підставі вивчення органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних властивостей ЛЕНМД визначено основні показники його якості та розроблено проект МКЯ.

4. На підставі вивчення літературних наукових джерел та проведених фармакологічних досліджень як АФІ крему обрані природні субстанції ЛЕНМД, екстракт алое та ефірна олія ромашки аптечної.

5. Фармакотехнологічними, фізико-хімічними, структурно-механічними та біологічними дослідженнями встановлено тип основи крему та її оптимальний склад: олії кукурудзяної – 15 %, крем-бази № 4–6 %, цетилстеарилового спирту – 3 %, Euxyl PE 9010 – 0,50 %, БОТ – 0,02 %, води очищеної – до 100,0 г.

6. На підставі фізико-хімічних досліджень обґрунтовано і розроблено раціональну технологію крему, яка передбачає певний температурний режим, порядок уведення інгредієнтів, а також режими перемішування та динаміки охолодження. Встановлено відсутність взаємодії між діючими та допоміжними речовинами у складі крему.

7. Із метою стандартизації крему розроблено методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин, які покладено в основу розробки МКЯ на нього. Новизну досліджень підтверджено патентом № 105095 України на корисну модель «Лікувально-профілактичний та косметичний засіб у формі крему протизапальної дії», опубл. 10.03.2016, Бюл. 5.

8. Експериментально доведено стабільність крему протягом 2 років і 3 місяців спостереження при кімнатній температурі. За результатами досліджень обрано вид первинної упаковки – туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям і бушоном.

9. Доклінічними фармакологічними дослідженнями доведено виражену ранозагоювальну, протизапальну і репаративну дію крему та його біологічну безпечність.

10. Розроблено та апробовано проекти технологічних промислових регламентів на виробництво ЛЕНМД та крему з ЛЕНМД в умовах ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акти апробації від 12.01.2014 р. та 13.01.2015 р.).

11. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес низки ВНЗ медичного та фармацевтичного профілю України, республіки Білорусь, Таджикистану.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. Ткачук, О. Ю. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі насіння моркви дикої / О. Ю. Ткачук, В. І. Марків, Л. І. Вишневська // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 18–22. (Особистий внесок: обробка результатів досліджень, підготовка статті до друку).
2. Маркив, В. И. Исследования технологических параметров семян моркови дикой

/ В. И. Маркив, О. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 5. – С. 122–125. (Особистий внесок: проведення експерименту, написання статті).

3. Gorlachova, V. I. Chromato-mass-spectrometry identification oflipophilic compounds in plant extract / V. I. Gorlachova, L. I. Vyshnevskaya, Ye. A. Degtyarova (et al.) // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – № 3 (11). – P. 26–28. (Особистий внесок: виготовлення зразків, оформлення статті).
4. Ткачук, О. Ю. Дослідження компонентного складу летких сполук моркви дикої насіння, ромашки квіток, кукурудзи стовпчиків з приймочками / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко, В. І. Горлачова // Зб. наукових праць ім. П. Л. Шупика. – 2015.– № 24 (5). – С. 234–238. (Особистий внесок: аналіз результатів досліджень, участь у підготовці статті до друку).
5. Horlachova, V. I. Development of composition of medicinal cosmetic cream of anti-inflammatory action / V. I. Horlachova, L. I. Vyshnevska // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – № 5 (1). – P. 35–38. (Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення експериментальної частини, написання статті).
6. Горлачова, В. І. Дослідження ефективності антимікробних консервантів з метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії / В. І. Горлачова, Л. І. Вишневська // Біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 16–20. (Особистий внесок: виготовлення зразків, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку).
7. Горлачова, В. І. Розробка технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. / В. І. Горлачова, Л. І. Вишневська // Journal ScienceRise. – 2016. – № 2/4 (9). – С. 51–57. (Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, обробка та інтерпретація даних, написання статті).

Патент

8. Патент № 105095 України на корисну модель. МКП (2016.01) A61K 8/00, A61K 36/28 (2006.01), A61K 36/886 (2006.01), A61K 131/00, A61P 17/00, A61P 29/00, A61P 39/00, B01F 17/08 (2006.01). Лікувально-профілактичний та косметичний засіб у формі крему протизапальної дії / Горлачова В. І., Вишневська Л. І., Половко Н. П. – № u 2015 06665; заявл. 06.07.2015 р.; опубл. 10.03.2016, Бюл. 5. (Особистий внесок: патентний пошук, проведення експериментальної частини, підготовка формули винаходу та опису патенту).

Тези

9. Насіння моркви дикої як перспективна сировина для розробки лікарських засобів / В. І. Марків, О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська та ін. // Клінічна фармація: 20 років в Україні : матеріали Нац. конгр., м. Харків, 21–22 берез. 2013 р. – Х., 2013. – С. 155.
10. Вибір екстрагенту для отримання ліпофільного комплексу з насіння моркви дикої / В. І. Марків, О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська та ін. // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий різнопланової профілактики захворювань : матеріали І міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 11–12 квіт. 2013 р. – Х. : Вид–вд “ЕСЕН”, 2013. – С. 164.
11. Investigation of biological active substances of carota seeds / V. I. Markiv, O.

Yu. Tkachuk, L. I. Vishnevska et al. // Phytopharm 2013 : 17th International Congress, Viennna, 8–10 July 2013. – Viennna, 2013. – P. 63.

12. Марків, В. І. Насіння моркви дикої, як перспективна сировина для косметології / В. І. Марків, Л. І. Вишневська, С. В. Гарна // Матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Харків, 27-28 вересня 2013 р.). – Х., 2013. – С. 46-47.
13. Марків, В. І. Актуальність використання косметичних засобів після засмаги / В. І. Марків, Л. І. Вишневська // Косметологія: сьогодення та майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. – Х., 2013. – С. 42.
14. Маркив, В. И. Исследование физико–химических свойств основ с целью разработки мягких лекарственных форм / В. И. Маркив, М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишневская // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства : сб. материалов 4–й междунар. науч.–практ. конф., г. Белгород, 9–16 апр. 2014 г. – Белгород, 2014. – С. 98–100.
15. Iakovenko, O. V. Research of toxic properties of ointments based on extracts of seeds Daucus Carota / O. V. Iakovenko, V. I. Markiv, N. V. Derkach // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XX international scientifi c and practical conference of young scientists and student, April 22–23, 2014, Kharkiv. – Kharkiv : NUPh, 2014. – P. 164.
16. Prosrecta on effective utilization of medicinally valuable raw plant material / L. I. Vyshnevskaya, Ye. A. Degtyarova, M. L. Bavikina et al. // Plants in pharmacy & nutrition 2014, Wroclaw, May 30 2014 / Wroclaw medical university. – Wroclaw, 2014. – P. 122.
17. Горлачова, В. І. Вивчення фізико–хімічних властивостей основ з метою розробки крему лікувально–косметичної дії / В. І. Горлачова, Л. І. Вишневська // Химия, био– и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности : сб. материалов II междунар. науч.–практ. конф., г. Харьков, 8–10 дек. 2014 г. – Х., 2014. – С. 28–29.
18. Горлачёва, В. И. Исследования компонентного состава экстракта семян моркови дикой / В. И. Горлачёва, Л. И. Вишневская // Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику : сб. материалов X науч.–практ. конф. молодых учёных и студентов, г. Душанбе, 24 апр. 2015 г. – Душанбе, 2015. – С. 339.
19. Горлачёва, В. И. Анализ липофильных соединений семян dáucus caróta с целью разработки лекарственных средств / В. И. Горлачёва, О. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская // Инновации в медицине и фармации – 2015 : материалы дистанционной науч.–практ. конф. студентов и молодых учёных. – Минск, 2015. – С. 828–831.
20. Horlachova, V. I. Possibility of developing original drugs using the seeds of wild carrot / V. I. Horlachova, L. I. Vyshnevska, O. Yu. Tkachuk // Science and practice 2015 : The 6th International Pharmaceutical Conference, November 5–6, 2015. – Kaunas, 2015. – P. 31–32.

Разом за результатами досліджень опубліковано 16 тез доповідей.

АНОТАЦІЯ

Горлачова В. І. Розробка складу та технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Дисертація присвячена отриманню нової субстанції природного походження – ліпофільного екстракту насіння моркви дикої, теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу і розробці технології нового лікарського засобу – крему з ЛЕНМД для лікування опікових ран легкого ступеня.

Проведено комплексне дослідження, спрямоване на створення стандартизованої вітчизняної субстанції природного походження – ЛЕНМД. Теоретично та експериментально обґрунтовано технологію ЛЕНМД. Із використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні, технологічні властивості ЛЕНМД, запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення БАР ЛЕНМД. Встановлено оптимальні умови зберігання і термін придатності.

На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і раціональну технологію крему з ЛЕНМД для лікування опікових ран. Вивчено стабільність комбінованого ранозагоювального та протизапального крему в процесі зберігання протягом двох років при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих.

Доклінічними фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність і безпечність ЛЕНМД і крему з ЛЕНМД.

Розроблено проект методів контролю якості ЛЕНМД і крему із ЛЕНМД для лікування опікових ран. Технологію ЛЕНМД і крему апробовано в промислових умовах.

Ключові слова: крем, опікові рани, ліпофільний екстракт насіння моркви дикої, сік алое, фітопрепарат, склад, технологія.

АННОТАЦИЯ

Горлачёва В. И. Разработка состава и технологии крема с липофильным экстрактом семян моркови дикой для лечения ожоговых ран. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и разработке технологии новой лекарственной отечественной субстанции природного происхождения – липофильного экстракта семян моркови дикой (ЛЭСМД) и нового лекарственного средства – крема с экстрактом семян моркови дикой для лечения ожоговых ран легкой степени.

Проведен анализ ассортимента препаратов фармацевтического рынка Украины, способствующих заживлению ожоговых ран легкой степени. Доказано, что в структуре их ассортимента преобладают препараты синтетического

происхождения (91 %). Обоснована целесообразность создания нового комбинированного фитопрепарата в форме крема.

Впервые проведены комплексные исследования по разработке технологии липофильного экстракта семян моркови дикой. Изучены технологические свойства сырья: обьемная, удельная и насыпная массы, пористость и порозность сырья. Данные показатели учтены при разработке технологии, выборе метода экстракции, экстракционного оборудования и его технологических характеристик.

С целью выбора оптимального экстрагента, для получения экстрактов использовали органические растворители гексан, этилацетат и хлороформ. В качестве метода, была выбрана циркуляционная экстракция в аппарате Сокслета. В результате эксперимента оптимальное соотношение сырья и экстрагента составило 1 : 6, время экстракции − 90 мин.

Установлена стабильность ЛЭСМД в процессе хранения в течение 27 месяцев (при температуре 5 ± 3 °С), что дало основание установить срок годности − 2 года. На основании проведенных исследований разработан проект «Методик контроля качества» (МКК). Технология липофильного экстракта семян моркови дикой и методики контроля качества апробированы в промышленных условиях на ООО «ДКП «Фармацевтична фабрика» (г. Житомир) (акты апробации от 12.01.2014 г.).

В результате реологических исследований обоснован состав эмульсионной основы, в которую входят: 15 % кукурузного масла, 6 % крем-базы № 4, 3 % цетилстеарилового спирта и воды очищенной до 100 %.

С целью определения концентрации действующих веществ (ЛЭСМ, экстракта алоэ жидкого и эфирного масла ромашки аптечной) были проведены фармакологические (скрининговые исследования на модели каррагенинового воспаления лапы крысы, термический ожог лапы у мышей, ультрафиолетовая эритема у морских свинок), в результате которых выбраны оптимальные концентрации: ЛЭСМД – 5 %; экстракта алоэ – 5 %; эфирного масла ромашки аптечной – 1 %.

Микробиологическими исследованиями обоснован выбор и оптимальная концентрация консерванта Euxyl PE 9010 – 0,5 % и антиоксиданта бутилгидрокситолуола − 0,02 %.

Впервые на основании комплексных исследований научно и теоретически обоснован состав и разработана рациональная технология и технологическая схема производства оригинального крема для лечения ожоговых ран легкой степени.

С использованием современных методов анализа разработаны методики идентификации и количественного определения действующих веществ в составе крема с ЛЭСМД, которые были включены в проект «Методик контроля качества».

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены критические технологические параметры производства – подготовка сырья, приготовление масляной и водной фаз, эмульгирование и охлаждение крема, фасовка крема в ту-

бы. На основании полученных результатов разработан проект технологического регламента, который апробирован в промышленных условиях на ООО «ДКП «Фармацевтична фабрика» (г. Житомир) (акт апробации от 13.01.2015 г.).

Доказана стабильность препарата в тубах алюминиевых в течение 2 лет при температуре не выше 25 °С.

Фармакологическими исследованиями установлено, что разработанный препарат обладает ранозаживляющей, противовоспалительной и репаративной активностью. Результаты изучения острой токсичности крема с ЛЭСМД показали отсутствие токсического влияния.

Новизна исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель.

Ключевые слова: крем, ожоговые раны, липофильный экстракт семян моркови дикой, экстракт алое, фитопрепарат, состав, технология.

SUMMARY

Horlachova V. I. Development of composition and technology of a cream with lipophilic extract of the wild carrot seeds (Daucus carota) for a treatment of burn wounds. – Manuscript.

Dissertation to obtain scientific degree Candidate of Pharmaceutical Sciences in speciality 15.00.01 – Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2016.

The dissertation is aimed to obtaining new substance of natural origin – lipophilic extract of the wild carrot seeds (LEWCS), theoretical and experimental grounds for technology development of a new medical preparation – cream with LEWCS for a treatment of mild burn wounds.

The comprehensive research has conducted in order to create a standardized domestic substance of natural origin – LEWCS. Technology of LEWCS has proved theoretically and experimentally. With applying the current methods of research, the physical, chemical, and technological properties of LEWCS have studied, techniques of identification and quantitative determination of LEWCS BAC have proposed. The optimal conditions for saving and term of validity have specified.

On the basis of physical, chemical, pharmaceutical, technological, and biological research, the optimal composition and rational technology of a cream with LEWCS have been developed for a treatment of burn wounds. Stability of combined wound healing and anti-inflammatory cream has examined during the process of its storage for two years at room temperature in aluminum tubes.

Preclinical pharmacological trials have proved specific activity and safety of LEWCS and a cream with LEWCS.

A project of quality control methods of LEWCS for a treatment of burn wounds has developed. Technology of LEWCS and a cream with LEWCS have a approved under production-line conditions.

Key words: cream, burn wounds, lipophilic extract of the wild carrot seeds (Daucus carota), phytopreparation, composition, technology.

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
БАР – біологічно активні речовини
БОТ – бутилгідрокситолуол
ДФУ– Державна фармакопея України
ЕР – екстрактивні речовини
ЛЕНМД – ліпофільний екстракт насіння моркви дикої
ЛЗ – лікарські засоби
ЛР – лікарська речовина
ЛС – лікарська сировина
ЛРС – лікарська рослинна сировина
МКЯ – методи контролю якості
МЛЗ – м'які лікарські засоби
ТШХ – тонкошарова хроматографія
УФО – ультрафіолетове опромінення

Підписано до друку Формат 60х84/16
Папір офсетний. Друк ризографія.
Умов. друк. арк. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № .
Віддруковано з оригінал-макета в друкарні ФО–П «Азамаєв В. П.»
Свідоцтво про державну реєстрацію ВО2 № 229277 від 06.06.2001 р.
Україна, 61144, м. Харків, вул. Г. Праці, 17, к. 284. Тел.: 65-92-41