

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БОБРО СВІТЛАНА ГЕННАДІЇВНА

УДК:615.014.2:615.454.1:638.135:547.461.6:616.53-002

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛІЮ НА ОСНОВІ
ПРОПОЛІСУ ТА КИСЛОТИ АЗЕЛАЇНОВОЇ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі косметології і аромології Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений діяч науки і техніки України, академік Української АН
ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри косметології та аромології.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук
БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛІЧ,
Департамент біотехнології ПАТ «Фармак», м. Київ,
начальник лабораторії розробки фармацевтичних препаратів;

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

Захист дисертації відбудеться «__» _____ 2017 р. о __ 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 «__» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вугрова хвороба (вульгарні вугрі, акне), що належить до особливої групи шкірних захворювань, психосоматичних дерматозів, являє собою поліморфне мультифакторне захворювання сальних залоз. Термін «вугрова хвороба» підкреслює хронічний, часто рецидивний перебіг дерматозу, складність його етіопатогенезу і необхідність комплексного підходу до терапії захворювання.

Наразі рівень захворюваності на акне не тільки не має тенденції до зниження, а й істотно підвищується. З огляду на локалізацію висипів на обличчі практично в усіх пацієнтів, не викликає сумніву факт впливу акне на їх психоемоційний стан. Отже, виражений вплив захворювання на психоемоційну сферу і соціальну адаптацію хворих обумовлюють актуальність цієї проблеми та необхідність розробки нових ефективних засобів лікування. У зв'язку з цим розробка нових препаратів для терапії цього захворювання є актуальним медико-фармацевтичним завданням.

Вирішенням цієї проблеми займалися видатні вітчизняні вчені, в тому числі і провідні науковці НФаУ, а саме: проф. І. І. Баранова, проф. О. І. Тихонов, М. В. Нікітіна, С. А. Шкода, О.Є. Янець та ін.

Перспективною у цьому відношенні є субстанція природного походження – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), що виявляє антимікробні, протизапальні властивості, знижує відчуття болю на уражених ділянках тканини, сприяє росту грануляцій, прискоренню процесів регенерації й епітелізації ранової поверхні. Ця субстанція є ефективною як на ранніх стадіях лікування патологічних процесів, так і при розвинутих некротичних процесах. Для лікування акне часто застосовуються антибактеріальні засоби, які пригнічують ріст бактерій на шкірі й у сальній залозі. Здебільшого до засобів для лікування вугрової входить кислота азелаїнова (КА), яка впливає на ДНК кератиноцитів і уповільнює їх ріст і поділ, що сприяє зменшенню надлишкової кератинізації клітин шкірного епітелію. Ця речовина виявляє комедонолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізує ліпідний бар'єр шкіри, а також виконує важливі функції в обміні речовин організму людини, є незамінною при лікуванні захворювань шкіри обличчя, зокрема акне та розацеа.

З огляду на вищезазначене інтерес викликає створення комбінованих лікарських засобів (ЛЗ) на основі субстанцій ФГПП і КА, які б при сумісному застосуванні забезпечували широкий спектр фармакологічної дії та відсутність побічних ефектів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Створення стандартизованих біологічно активних субстанцій та лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва» (номер державної реєстрації НДР 0114U000963). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 81 від 19.06.2013 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу, технології та методів контролю якості гелю протизапальної та антимікробної дії для лікування вугрової хвороби.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії вугрової хвороби (акне), обґрунтувати лікарську форму для її профілактики та лікування;
- провести комплекс фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень та обґрунтувати раціональний склад і розробити технологію гелю;
- розробити методики ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин – ФГПП та КА у досліджуваному гелі;
- вивчити фізико-хімічні властивості, дослідити показники якості та розробити проект методик контролю якості (МКЯ) на гель під умовною назвою «Прополіс-АК»;
- вивчити стабільність розробленого гелю в процесі зберігання, встановити термін придатності та умови його зберігання;
- розробити проект технологічного регламенту (ТР) на виробництво запропонованого гелю й апробувати його у промислових умовах, скласти інформаційний лист на виготовлення гелю в аптечних умовах та упровадити його в роботу аптек;
- проаналізувати та узагальнити результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень розробленого препарату.

Об'єкти дослідження: ФГПП (фенольний гідрофобний препарат прополісу), КА (кислота азелаїнова), дозволені до медичного застосування допоміжні речовини, гелеві основи, експериментальні зразки гелю «Прополіс-АК», а також дані Державного реєстру лікарських засобів (ДРЛЗ) України; електронні бази даних та інформаційно-пошукова програма «Моріон».

Предмет дослідження: розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології гелю на основі ФГПП і КА для профілактики та лікування акне; визначення оптимальної концентрації діючих і допоміжних речовин; дослідження фармако-технологічних і фізико-хімічних показників розробленого лікарського препарату – гелю «Прополіс-АК»; розробка проектів ТР та МКЯ; встановлення умов зберігання і терміну придатності досліджуваного препарату.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань були використані загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, запах, колір,) фізико-хімічні (розчинність, рН, в'язкість, механічна стабільність, термостабільність, термостійкість, споживчі характеристики, термогравіметричний аналіз), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин «in vitro»), фармако-технологічні, мікробіологічні (мікробіологічна чистота, антимікробна активність), фармакологічні (специфічна

фармакологічна активність і нешкідливість), математичні (статистична обробка даних) та графічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно і повною мірою оцінити якісні та кількісні показники розробленого ЛП, на підставі експериментально одержаних і статистично оброблених результатів відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ).

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ з використанням прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2016.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше науково обґрунтовано доцільність поєднання у формі гелю природної субстанції ФГПП з КА – комплексної антимікробної і протизапальної дії.

Уперше на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано склад та експериментально розроблено технологію нового ЛП на основі ФГПП і КА для профілактики і лікування акне.

Розроблено сучасні методики визначення якісного складу та кількісного вмісту діючих речовин у складі гелю «Прополіс-АК», які включено до проекту МКЯ. Визначено оптимальні умови зберігання і терміни придатності та підібрано раціональне пакування гелю, що забезпечує його стабільність протягом 2-х років.

Новизна досліджень захищена патентами України на корисну модель № 93426 від 25.09.14 р. і на винахід № 107907 від 25.02.15 р. «Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби».

Практичне значення отриманих результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини новий ЛП у формі гелю на основі ФГПП і КА під умовною назвою «Прополіс-АК» для профілактики та лікування вугрової хвороби.

Розроблено промислову технологію та встановлено критичні параметри виробництва гелю «Прополіс-АК».

Розроблено проекти МКЯ і ТР нагель «Прополіс-АК», які апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) (акт апробації від 08. 08. 2016 р.).

Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації й патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (Укрмедпатентінформ) інформаційний лист № 121-2015 «Технологія виготовлення гелю для лікування вугрової хвороби в умовах аптек», який впроваджено в роботу КП «Фармація», м. Київ (акт впровадження від 03.04.2015 р.); КП ОЗ ЦРА № 63, м. Куп'янськ Харківської області (акт впровадження від 07.09.15 р.), ТОВ «Аптека № 9», м. Харків (акт впровадження від 27.07.2015 р.), ОПК «Ліки Херсонщини», м. Херсон (акт впровадження від 03.09.2016 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес низки вищих фармацевтичних та медичних закладів України, а саме: Національного фармацевтичного університету (кафедра промислової фармації, акт впровадження від 31.05.16 р.); Запорізького державного

медичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 20.09.2015 р.); Івано-Франківського національного медичного університету (кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, акт впровадження від 24.09.2015 р.); Одеського національного медичного університету (кафедра організації та економіки фармації, акт впровадження від 13.02.2016 р.); Української військово-медичної академії (кафедра військової фармації, акт впровадження від 05.06.2016 р.); Луганського медичного університету (кафедра технології ліків, організації та економіки фармації, акт впровадження від 10.03.2016 р.), м. Рубіжне.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено сучасні дані літератури стосовно етіології, патогенезу та фармакотерапії акне. Проведені фармако-технологічні, фізико-хімічні, реологічні та біофармацевтичні дослідження модельних зразків нового ЛП у формі гелю під умовною назвою «Прополіс-АК». Теоретично й експериментально обґрунтовано склад та розроблено технологію гелю на основі ФГПП і КА в умовах аптек та промислового виробництва.

Вивчено стабільність препарату в процесі його зберігання. Узагальнено результати мікробіологічних, токсикологічних та фармакологічних досліджень. Результати експериментальних випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами (О.І. Тихоновим, М.Є. Блажеєвським, О.С. Шпичаком, Н.С. Богдан, Л.В. Коношевич) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Блажеєвський М.Є. «Застосування пероксидних похідних карбонових кислот в хімічному аналізі», Дніпропетровськ, 2006; Шпичак О.С. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині», Харків, 2016; Богдан Н.С. «Створення та вивчення препарату противиразкової дії на основі продуктів бджільництва», Запоріжжя, 2017.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія: сьогоднішня та майбутня» (Харків, 2013); 5-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової і практичної косметології» (Запоріжжя, 2014); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014); V Міжрегіональній науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Современная фармация: проблемы и перспективы развития» (Владикавказ, 2015); V з'їзді апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнародною участю (Київ, 2015); II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2015); XXIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2016), X Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання косметології та дерматології» (Запоріжжя, 2016), науково-практичній конференції до VIII Національного з'їзду фармацевтів України «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 праць, з них 6 статей у фахових виданнях (зокрема 2 у закордонних, які входять до науково-метричних баз), 5 статей в інших виданнях, 14 тез доповідей, 2 патенти України: 1 – на корисну модель, 1 – на винахід, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 168 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 34 таблицями і 30 рисунками. Бібліографія включає 177 джерел літератури, з них 62 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульована мета та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведені відомості відносно упровадження результатів роботи, а також структура роботи.

У **першому розділі** «Сучасні аспекти застосування продуктів бджільництва при створенні лікарських препаратів проти запальної та антимікробної дії» проаналізовані дані сучасних літературних джерел щодо підходів до лікування захворювань шкіри, зокрема вугрової хвороби. Обґрунтовано використання ФГПП і КА як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) ЛЗ для лікування вугрової хвороби та показано доцільність створення на їх основі м'яких лікарських форм (МЛФ) аптечного і промислового виробництва.

Проведені маркетингові дослідження ринку препаратів для місцевого лікування вугрової хвороби. Встановлено потребу у вискоєфективних вітчизняних ЛП для місцевого лікування вугрової хвороби, доступних за ціною для широких верств населення.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів досліджень» викладено загальну методику проведення експериментальних досліджень та обґрунтовано основні методологічні підходи до розробки лікарських апіпрепаратів. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу розроблюваного гелю. Обґрунтовано вибір методик ідентифікації та кількісного визначення, що були використані для проведення досліджень та дозволили підібрати ефективну і безпечну концентрацію АФІ та допоміжних речовин.

Описано методи органолептичних, фізико-хімічних, реологічних і біофармацевтичних досліджень та інші методи, які дозволили об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та розробленого ЛЗ.

У третьому розділі «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології гелю «Прополіс-АК» з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та кислотою азелаїною» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування концентрації діючих та вибору допоміжних речовин, а також наведено результати досліджень з розробки складу і технології гелю «Прополіс-АК» та вивчення його фізико-хімічних властивостей.

На першому етапі експериментальних досліджень при розробці складу гелю вивчали розчинність діючих речовин – ФГПП і КА. Зразки готували масо-об'ємним методом у співвідношенні діюча речовина : розчинник – 1:1. Тест «Розчинність» проводили при кімнатній температурі та нагріванні (термостатування на водяній бані протягом 10 хв при зазначеній температурі). Встановлено, що субстанція ФГПП легко розчиняється у пропіленгліколі при температурі від 45 °С і вище, помірно розчинна в етанолі 96 %, мало розчинна в ПЕО-400 і практично не розчинна в гліцерині і воді.

Результати розчинності КА наведено у табл. 1, з якої видно, що КА легко розчиняється у пропіленгліколі і ПЕО-400 при температурі від 70 °С і вище і практично не розчиняється у гліцерині і воді.

Таблиця 1

Розчинність кислоти азелаїнової

Розчинник	Температура / дані про розчинність			
	(40±1) °С	(70±1) °С	(80±1) °С	(90±1) °С
Пропілен-гліколь	Практично не розчинний	<i>Легко-розчинний</i>	Легко-розчинний	Легко-розчинний
Поліетиленоксид-400	Практично не розчинний	Мало-розчинний	<i>Легко-розчинний</i>	Легко-розчинний
Гліцерин	Практично не розчинний	Практично не розчинний	Мало-розчинний	<i>Легко-розчинний</i>
Вода очищена	Практично не розчинний	Практично не розчинний	Мало-розчинний	<i>Легко-розчинний</i>

Примітка: n=6. Після охолодження до кімнатної температури в усіх випадках випадає осад

У всіх досліджуваних зразках при охолодженні з'являється осад, тому що розчини пересичені. Утворення кристалів КА може бути критичним

параметром якості розроблюваного ЛЗ у процесі зберігання, тому наступним етапом роботи стало визначення мінімальної кількості пропіленгліколю та ПЕО-400, які утворювали б стабільні розчини. Для дослідження було виготовлено зразки зі співвідношенням КА : розчинник (1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3) та досліджена їх стабільність при різних температурних режимах: у прохолодному місці (8-15 °С) і при кімнатній температурі (15-25 °С). Встановлено, що всі зразки зберігають стабільність у співвідношенні від 1:1,5 до 1:3. При вивченні бінарної системи розчинників стабільність розчинів КА : пропіленгліколь : гліцерин та КА : поліетиленоксид-400 : гліцерин спостерігалась у інтервалі співвідношень 1 : 3 : 0,3-1 : 3 : 0,6.

Визначення концентрації діючих речовин проводили на підставі мікробіологічних та фармакологічних досліджень. З метою вибору оптимального вмісту ФГПП у складі розроблюваного препарату нами були виготовлені дослідні зразки гелів різної концентрації: 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 і 4,0 %. Результати досліджень наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика антимікробної активності досліджених тест-зразків гелю «Прополіс-АК» залежно від концентрації ФГПП

Тест-зразок / конц. ФГПП, %	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм						
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermitidis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Pr. acnes</i>
1 / 0,5	14,8± 2,5	19,3± 2,5	–	–	–	16,5± 3,1	18,3± 4,2
2 / 1	17,8± 1,5	21,3± 2,6	18,6± 2,5	16,0± 2,8	–	18,8± 2,1	22,5± 1,6
3 / 2	27,3± 2,9	30,0± 2,3	21,2± 3,4	19,5± 1,7	17,8± 2,4	24,2± 1,9	32,8± 3,4
4 / 3	23,0± 1,09	24,8± 1,7	19,8± 2,4	18,6± 2,3	15,6± 3,6	20,0± 2,2	25,3± 1,2
5 / 4	23,0± 2,7	23,3± 2,1	20,8± 2,6	17,5± 2,4	16,8± 2,5	21,0± 2,7	26,0± 1,4

Примітка: n = 6

Встановлено, що найбільш широкий спектр вибірково виражених антибактеріальних властивостей до відповідно регламентованих ДФУ 1 тест-штамів притаманний тест-зразкам № 3, 4, 5.

Слід зазначити, що досліджений тест-зразок № 3 позитивно характеризується вираженою бактерицидною дією по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також відносно грибів роду *Candida*. Тобто найбільш оптимальним для складу гелю є введення субстанції ФГПП у кількості 2 %.

З метою вибору оптимального вмісту КА у складі розроблюваного препарату нами були виготовлені дослідні зразки гелів з різною

концентрацією КА: 6, 8, 10, 12, і 15 %, які піддавали мікробіологічним випробуванням. Результати експериментальних досліджень наведено в табл. 3.

Дані табл. 3 свідчать про те, що найбільш перспективним за антимікробною дією по відношенню як до грампозитивних, так і до грамнегативних мікроорганізмів є зразок № 2, до складу якого входить КА у концентрації 8 %.

Наступним етапом нашої роботи було визначення раціональної концентрації гелеутворювача з метою отримання стабільної в'язко-пластичної системи для розроблюваного препарату. Посилаючись на дані літературних джерел та власні експериментальні дослідження, як гелеутворювач в експерименті було використано карбомер марки ULTREZ 10-NF, на основі якого були виготовлені зразки різної концентрації 0,5, 1, 1,5, 2 %. Як нейтралізуючий компонент нами був запропонований трометамол, оскільки КА є несумісною з основами, які найбільш часто використовуються для нейтралізації гелевих систем. Нейтралізацію водних дисперсій карбомеру проводили в межах рН 5,5-6,0. Виготовлені гелі піддавали реологічним дослідженням з використанням реовіскозиметра «Реотест-2», (Німеччина).

Таблиця 3

Характеристика антимікробної активності досліджених тест-зразків гелю «Прополіс-АК» залежно від концентрації КА

Тест-зразок / конц. КА, %	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм						
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermitidis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Pr. acnes</i>
1 / 6	18,8± 1,6	23,2± 1,2	20,8± 1,5	17,8± 1,9	17,0± 2,1	21,0± 0,9	23,0± 0,9
2 / 8	30,6± 1,9	32,3± 1,6	26,2± 1,5	21,5± 1,4	20,2± 0,9	25,0± 1,4	34,8± 1,7
3 / 10	20,2± 1,5	23,6± 2,1	21,8± 2,5	19,0± 2,3	16,8± 1,5	19,6± 2,7	25,0± 1,8
4 / 12	24,6± 1,2	26,0± 0,9	22,5± 1,0	19,8± 1,5	20,2± 1,5	21,5± 1,0	28,0± 0,9
5 / 15	26,3± 1,2	27,3± 1,2	23,5± 1,0	20,0± 0,9	20,5± 1,0	23,8± 1,5	27,2± 1,5

Примітка: n = 6

Аналіз структурно-механічних показників гелів карбомеру проводили у порівнянні з референс-препаратом – гелем «Скінорен[®]» виробництва «Байер Хелскер Мануфактурінг С.Р.Л., Італія (UA/1074/01/01). Результати досліджень наведено на рис. 1 та 2.

Як видно з наведених даних, усі зразки гелів карбомеру мають пластичний тип течії, тобто їх плин починається не відразу, а після певної прикладеної напруги зсуву.

У зразках із концентрацією карбомеру 0,5 та 1 % висхідні та низхідні криві петель гістерезису практично накладаються одна на одну, що вказує на

миттєве відновлення структури після руйнування. У зразках із концентрацією карбомеру 1,5 та 2 % відновлення структури дещо запізнюється, що можна пояснити високим значенням структурної в'язкості цих зразків.

Невід'ємною складовою для розробки МЛФ є проведення всебічних реологічних досліджень модельних основ, які дозволяють визначити вплив допоміжних речовин на структурно-механічні показники фармацевтичної композиції та її споживчі властивості, а також раціонально підібрати технологічні параметри виробництва.

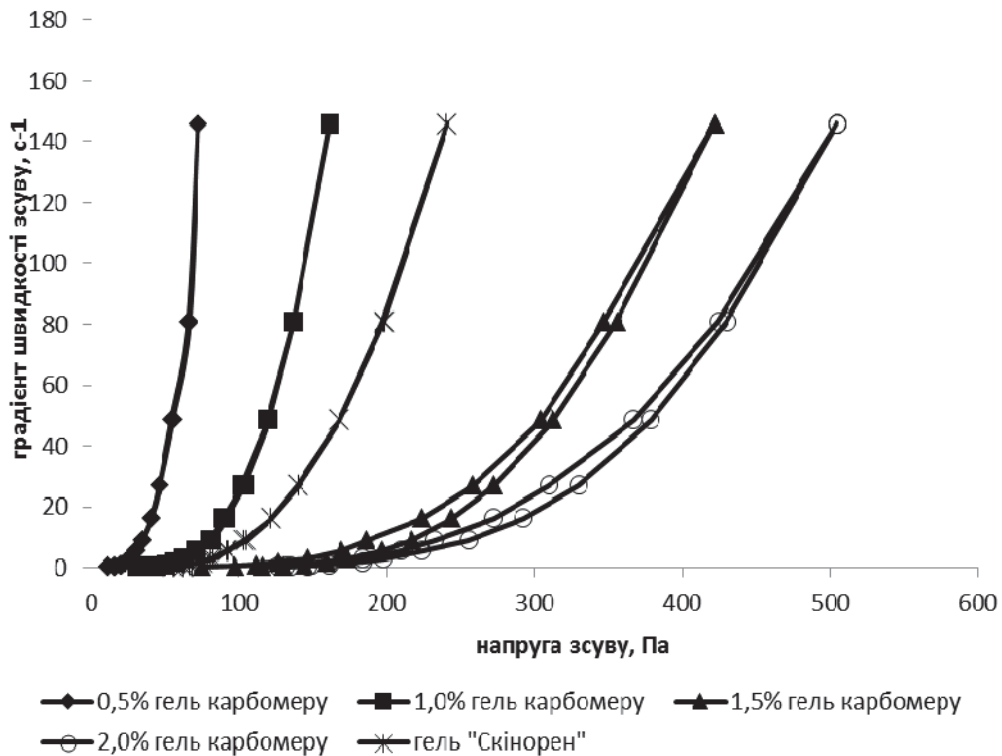


Рис. 1. Реограми плинину гелів карбомеру

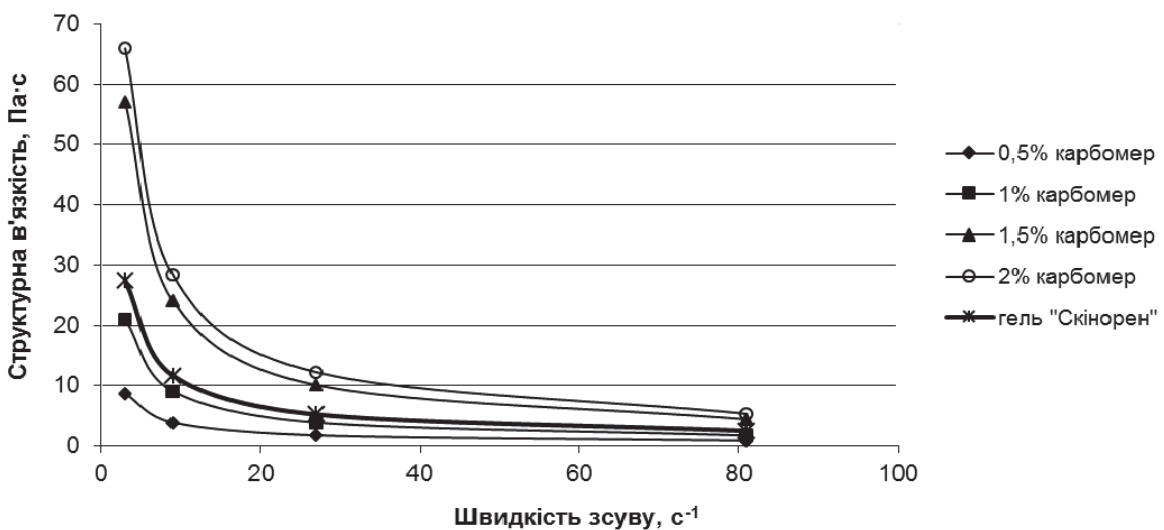


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості гелів карбомеру від градієнта швидкості зсуву

В подальшому нами було досліджено вплив концентрації пропіленгліколю та ПЕО-400, а також їх сумішей на реологічні показники гелю з концентрацією карбомеру і трометамолу по 1,5 %. Вибір концентрації гліцерину (5 %) у складі гелю був обумовлений посиленням на результати досліджень розчинності КА у змішаному розчиннику. Склад досліджуваних зразків наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Склад досліджуваних гелевих основ

Основа	Склад зразків, %						
	1	2	3	4	5	6	7
Карбомер Ultrez 10	1,5						
Трометамол	1,5						
Пропіленгліколь	–	30	–	15	60	–	30
Поліетиленоксид-400	–	–	30	15	–	60	30
Гліцерин	–	5,0					
Вода очищена	до 100 %						

Виготовлені зразки гелевих основ піддавали реологічним дослідженням на реовіскозиметрі «Реотест-2» з набором коаксіальних циліндрів Н. Результати реологічних досліджень наведено на рис. 3 та 4.

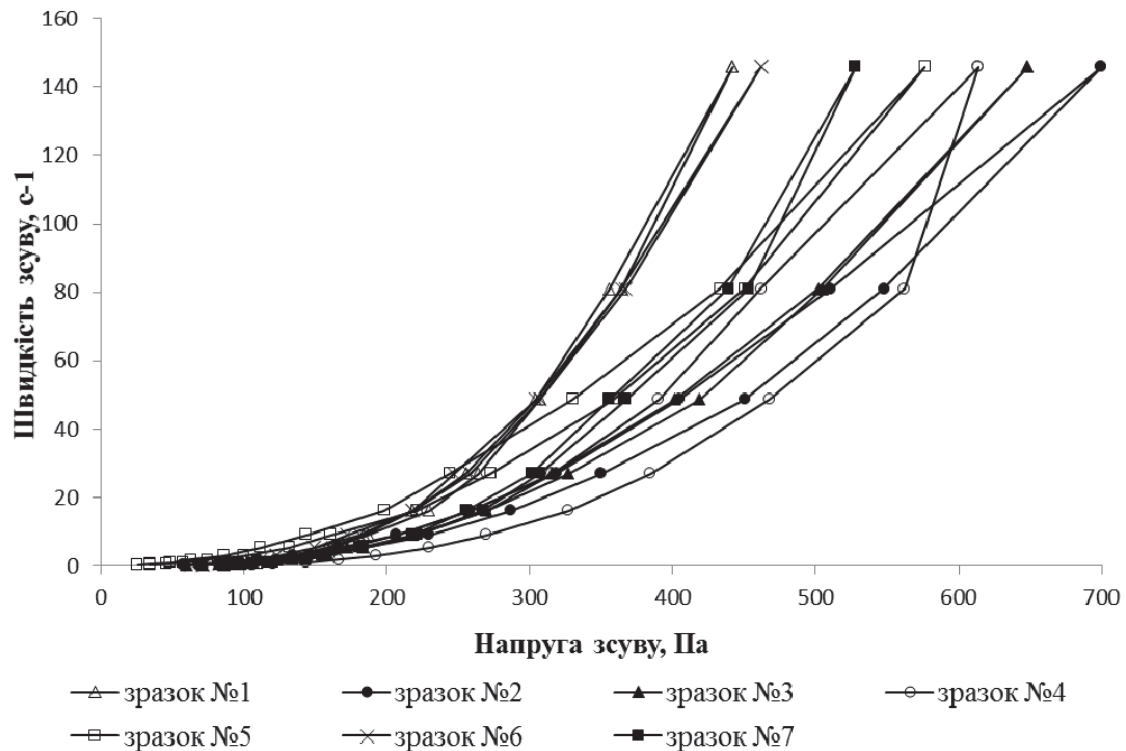


Рис. 3. Реограми зразків гелевих основ

На підставі проведеного аналізу даних рис. 3 і 4 було встановлено, що усі досліджувані зразки мають неньютонівський тип течії, що дає змогу характеризувати їх як системи із пластично-в'язкими властивостями. Плин зразків починається після прикладеної напруження зсуву. Як видно з отриманих

результатів, ПГ та ПЕО-400 мають різний вплив на структурну в'язкість зразків гелю, а їх комбінація призводить до синергізму цієї величини.

Окреме уведення ПГ від ПЕО-400 до складу гелю у концентрації 30 % практично не змінює структурну в'язкість. Комбінація цих речовин по 15 % кожної забезпечує зростання структурної в'язкості на 8-10 %.

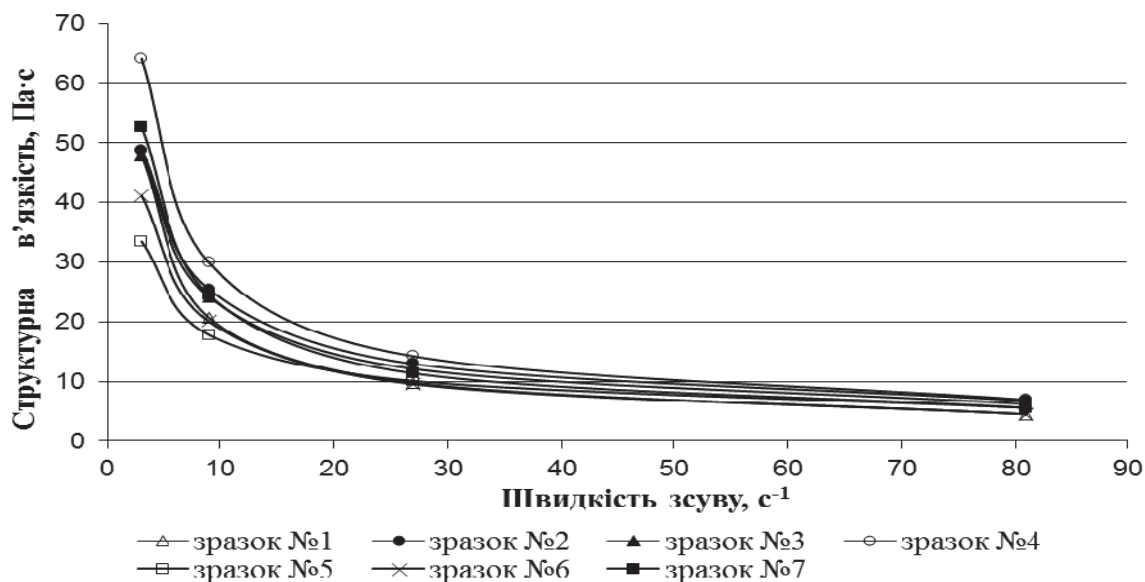


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості гелевих основ від градієнта швидкості зсуву

Подальше збільшення концентрації ПГ та ПЕО-400 у зразках гелю до 60 % різною мірою призводить до зменшення структурної в'язкості. Проте, при їх комбінації по 30 % кожного простежується та сама закономірність. Враховуючи, що реопараметри зразків № 2 і 3 відповідають структурно-механічним властивостям, вони були відзначені як найбільш раціональні.

Дослідження осмотичних властивостей тест-зразків гелю проводили шляхом визначення кінетики абсорбції води крізь напівпроникну мембрану.

Встановлено, що абсорбційна активність досліджуваних основ залежить від виду використовуваної осмотичноактивної речовини та її концентрації. Так, зразок № 6 із вмістом ПЕО-400 має виражені абсорбційні властивості, поглинаючи 100 % рідини (вміст у гелі 60 % ПЕО-400).

Зразок № 3 і поглинає 68 % рідини (вміст у гелі 30 % ПЕО-400). У зразках № 5 і 7 гелеві основи поглинають рідину на рівні 33 і 26 %. У зразку № 4 (комбінація ПГ із ПЕО-400 у концентраціях по 15 % кожного) – абсорбційна активність має значення на рівні 40 %. Зразки № 1 і 2 мають адсорбційну активність на рівні 10-20 % відповідно. Виходячи з отриманих результатів, для подальших досліджень обрано склад основи № 2, а в якості розчинника КА необхідно використовувати ПГ, оскільки використання ПЕО-400 створює високу осмотичну активність, що не відповідає медико-біологічним вимогам до таких препаратів.

На підставі фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень було розроблено склад гелю під умовною назвою «Прополіс-АК»:

<u>АФІ</u>	<u>Кількість, г</u>
ФГПП	2,0
Кислота азелаїнова	8,0
Карбомер	1,5
Трометамол	1,5
Пропіленгліколь	30,0
Гліцерин	5,0
Вода очищена	до 100,0

Наступним етапом було вивчення швидкості та повноти вивільнення діючих речовин із розробленого препарату «Прополіс-АК». Випробування проводили методом *in vitro* за допомогою агарових пластинок. Результати досліджень наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Результати вивільнення фенольних сполук із гелю «Прополіс-АК»

Зразок	Час, год							
	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	6,0	24,0
	Діаметр забарвлених зон, мм							
1	10,0± 0,4	15,0± 0,6	17,0± 0,3	20,0± 0,6	23,0± 0,3	25,0± 0,5	25,0± 0,4	25,0± 0,5

Примітка: n = 6

Дані табл. 5 свідчать про те, що найбільш інтенсивне вивільнення фенольних сполук із гелю «Прополіс-АК» відбувається протягом перших 3-х годин. Навколо лунок з дослідними зразками були зареєстровані зони жовто-коричневого кольору внаслідок взаємодії фенольних сполук тест-зразка з калій гідроксидом, що свідчило про їх вивільнення.

При дослідженні кінетики абсорбції води зразком гелю «Прополіс-АК» у порівнянні з референтним препаратом – гелем «Скінорен[®]» виробництва «Байер Хелскер Мануфактурінг С.Р.Л., Італія (UA/1074/01/01) було встановлено осмотичну активність гелю «Прополіс-АК» на рівні 20 %, який незначною мірою (на рівні 17 %) перевищував осмотичну активність препарату порівняння – гелю «Скінорен», що відповідає медико-біологічним вимогам за цим критерієм. Наявність відповідних споживчих властивостей досліджуваного гелю за реологічними параметрами також проводили у порівнянні з гелем «Скінорен». Результати досліджень наведено на рис. 5.

Як видно з рис. 5, зразки гелів «Прополіс-АК» і «Скінорен» є структурованими системами з неньютонівським типом течії, які мають пластичний тип течії та характеризуються певними тиксотропними властивостями. За результатами розрахунків показників механічної стабільності та коефіцієнта динамічного розрідження встановлено позитивні екструзійні властивості цих ЛЗ і стабільність їх систем.

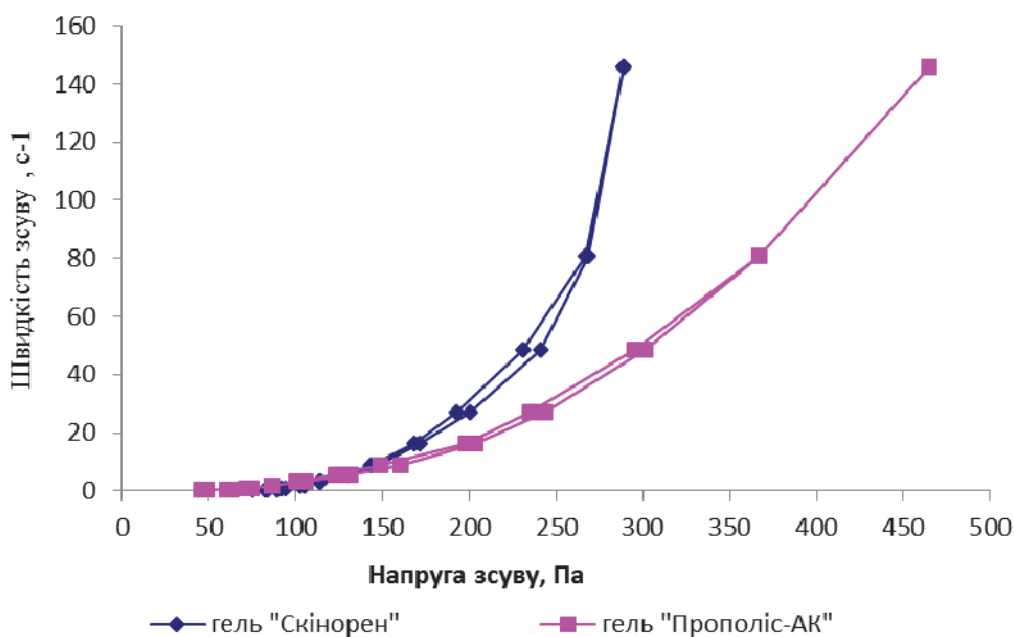


Рис. 5. Реограми гелів «Прополіс-АК» та «Скінорен»

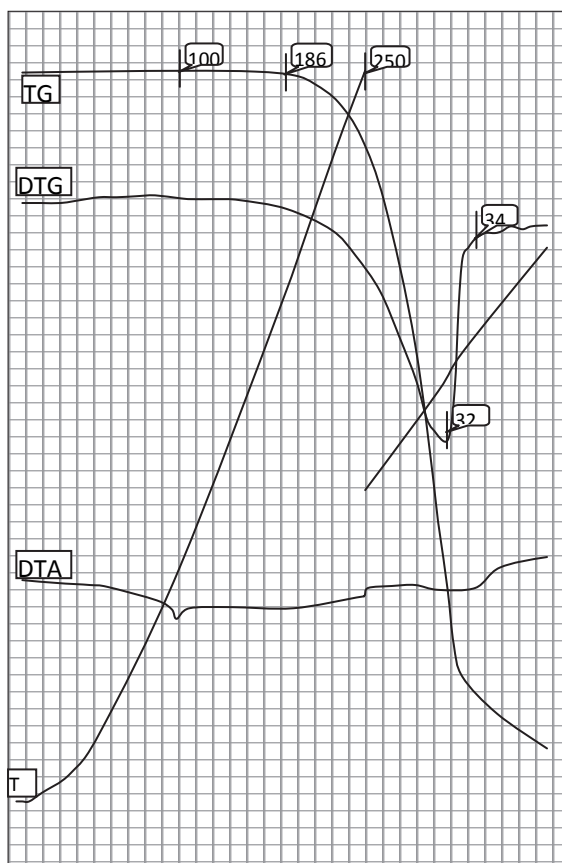


Рис. 6. Дериватограма КА

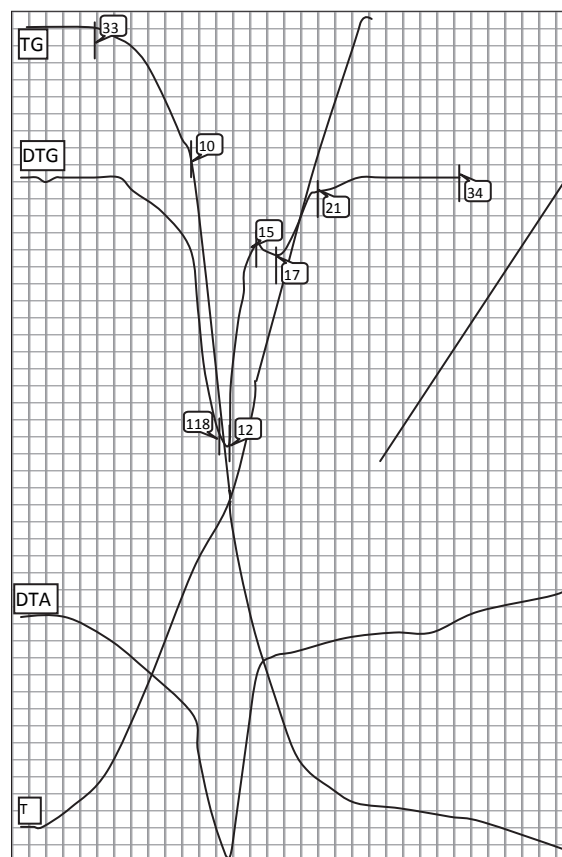


Рис. 7. Дериватограма гелю «Прополіс-АК»

Термогравіметричними дослідженнями (рис. 6, 7) було проаналізовано субстанції КА, ФГПП та гелю «Прополіс-АК» і встановлено відсутність хімічних перетворень та оптимальні параметри температурного режиму під час проведення технологічного процесу виробництва, які не мають перевищувати 103 °С.

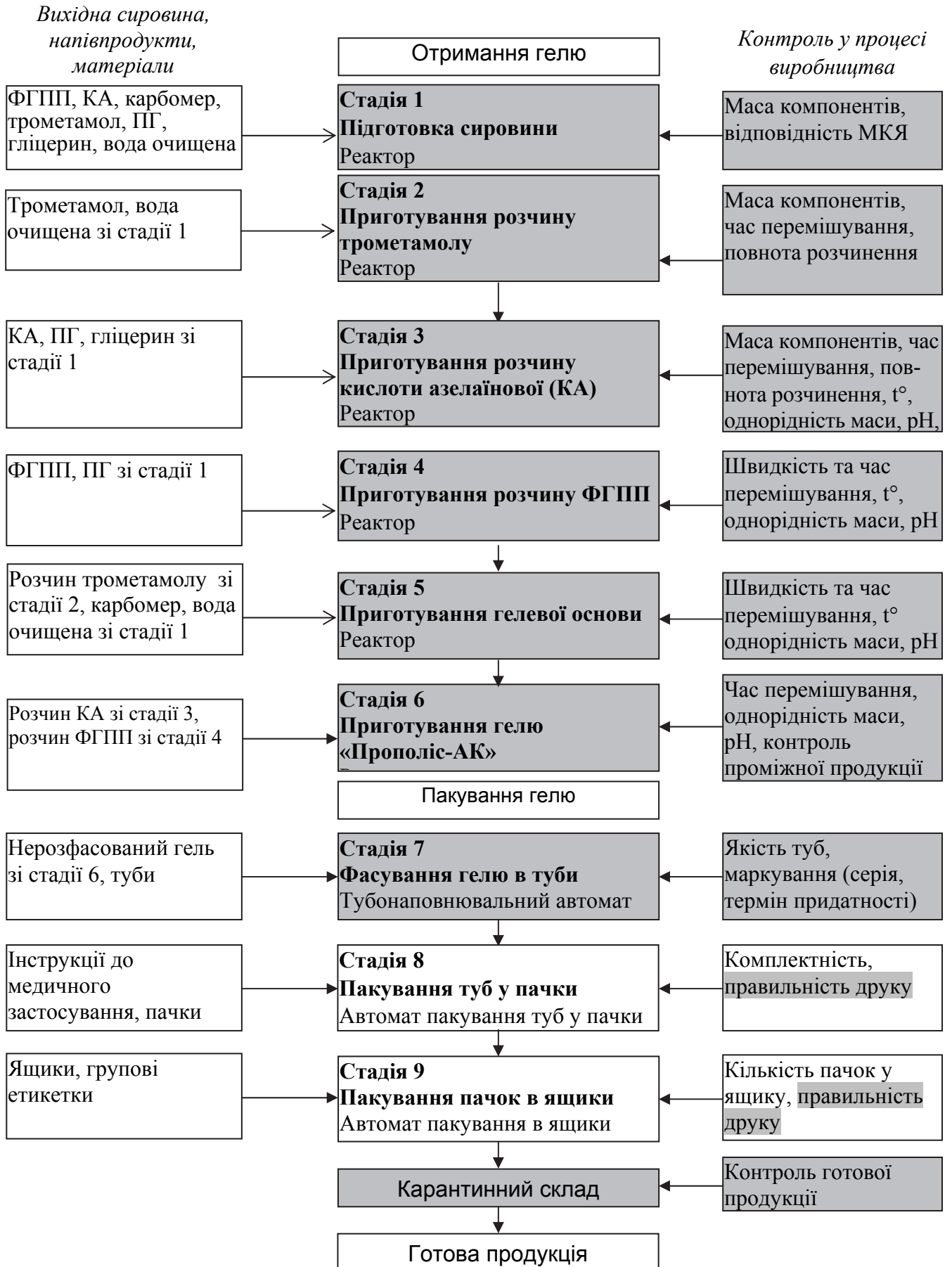


Рис. 8. Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Прополіс-АК» у промислових умовах

При розробці технології вивчали процес гомогенізації гелю, а саме час перемішування, який впливає на однорідність препарату та визначали критичні параметри виробництва розробленого гелю.

На рис. 8 наведено блок-схему технологічного процесу виробництва гелю «Прополіс-АК», яку було використано при розробці проекту ТР на виробництво гелю «Прополіс-АК». Технологія ЛП «Прополіс-АК» апробована в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків). Розроблено інформаційний лист № 121-2015 «Технологія виготовлення гелю для лікування вугрової хвороби в умовах аптек», який упроваджено в роботу виробничих аптек.

У четвертому розділі «Розробка методик контролю якості гелю «Прополіс-АК». Вивчення стабільності препарату» наведено результати досліджень з розробки МКЯ розробленого препарату та дослідження його стабільності у процесі зберігання.

Методики визначення якісного складу і кількісного вмісту АФІ розроблені з використанням сучасних методів аналізу, які відповідають вимогам ДФУ. Ідентифікацію фенольних сполук ФГПП здійснювали за допомогою кольорових реакцій і за наявності максимумів в УФ-спектрах розчинів, приготуєваних для кількісного визначення суми фенольних сполук ФГПП, методом адсорбційної УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 290 ± 2 і 272 ± 2 нм. Встановлено вміст фенольних сполук – 0,0132 г в 1 г гелю (RSD = 2,2 %). Запропоновані умови та опрацьована методика кількісного визначення КА у гелі «Прополіс-АК» методом обернено-фазової рідинної хроматографії (ВЕРХ) зі спектрофотометричним детектором (рис. 9), здійснена процедура валідації розробленої методики.

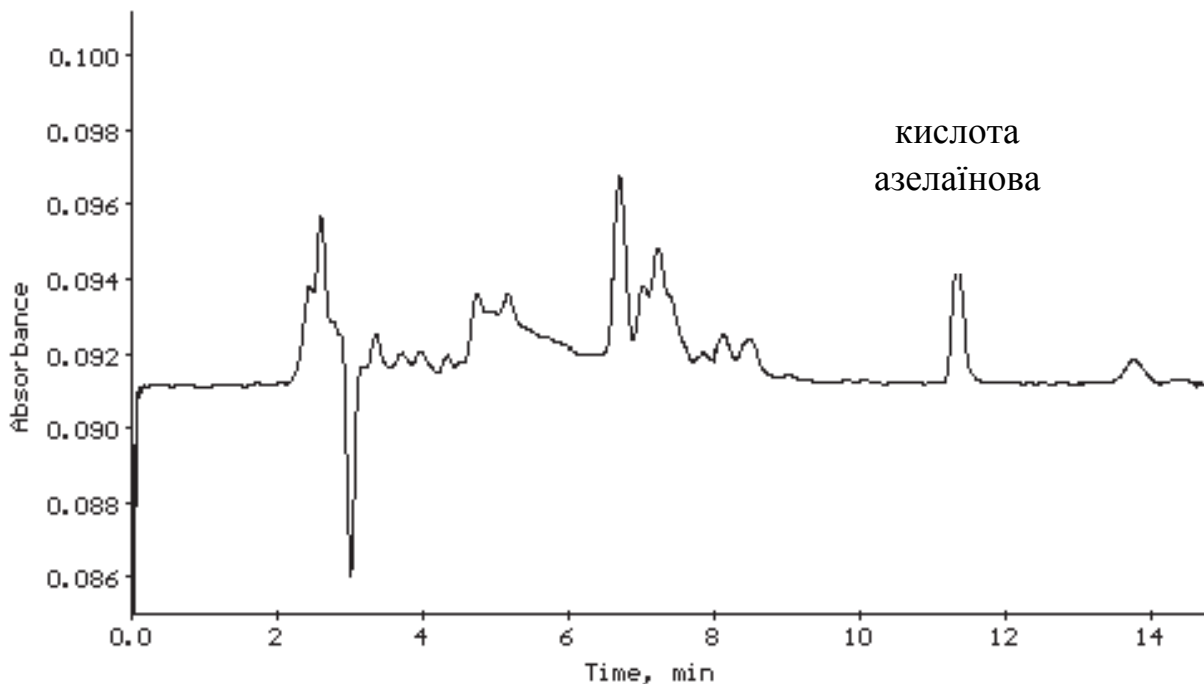


Рис. 9. Хроматограма випробовуваного розчину (препарату)

Органолептичні і фізико-хімічні властивості розробленого ЛП – гелю «Прополіс-АК» за такими показниками, як зовнішній вигляд, колір, запах, рН, ідентифікація та кількісний вміст АФІ (ФГПП і КА), середня маса упаковки та мікробіологічна чистота, наведені у табл. 6.

Таблиця 6

Специфікація на гель «Прополіс-АК» для зовнішнього застосування

Показник	Характеристика та допустимі норми
Опис	Гель світло-коричневого кольору м'якої консистенції зі специфічним запахом прополісу
Ідентифікація	Фенольний гідрофобний препарат прополісу: А) реакція з розчину хлориду заліза (III) Р – з'являється буро-зелене забарвлення В) реакція з розчином свинцю (II) ацетату основного – з'являється жовтий осад Кислота азелаїнова: А) тонкошарова хроматографія (ДФУ, 2.2.27): на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням В) рідинна хроматографія (2.2.29): на хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні кислоти азелаїнової, час утримання основного піка має відповідати часу утримання основного піка на хроматограмі розчину порівняння
Однорідність	Гель має бути однорідним
рН	Від 4,0 до 6,0
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту кожної упаковки має бути не нижче за номінальний вміст (30 г)
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не більше 100 аеробних бактерій і грибів сумарно); відсутність бактерій родини Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S. aureus в 1 г препарату
Кількісне визначення ФГПП	Оскільки у субстанції ФГПП регламентується тільки нижня межа вмісту суми фенольних сполук (не менше 50%), вміст суми фенольних сполук в 1 г гелю регламентується також тільки нижньою межею вмісту (не менше 0,010 г)
Кислоти азелаїнової	Визначення проводять методом ВЕРХ. ДФУ 2,0 рекомендує діапазон вмісту речовин, які підлягають хімічному контролю, не більше $\pm 10\%$ від номінального вмісту. У МКЯ на гель «Прополіс-АК» нами уведено діапазон вмісту КА $\pm 5\%$ від номінального вмісту: вміст КА в 1 г гелю має бути від 0,076 до 0,084 г
C ₉ H ₁₆ O ₄	

Визначення терміну придатності запропонованого препарату проводили при зберіганні в тубах алюмінієвих по 30 г при двох температурних режимах (8–15 і 15–25 °С) протягом 27 місяців.

На підставі аналізу одержаних результатів визначено термін придатності при зберіганні препарату в прохолодному місці при температурі 8–15 °С – 2 роки.

У п'ятому розділі «Мікробіологічні та фармакологічні дослідження гелю «Прополіс-АК» наведені результати експериментальних досліджень з вивчення антимікробної та протизапальної активності гелю «Прополіс-АК». Дослідження проводили в умовах науково-дослідної лабораторії мікробіологічних та імунологічних досліджень НФаУ під керівництвом докт. фарм. наук, проф. Н. І. Філімонової і на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом кандидата. фарм. наук, ст. н. с. О. Ю. Кошової.

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, щогель «Прополіс-АК» виявляє антимікробну активність на рівні препарату порівняння – гелю «Скінорен». За ступенем мікробної контамінації він відповідає вимогам ДФУ щодо препаратів для зовнішнього застосування (категорія 2).

За результатами дослідження з вивчення специфічної фармакологічної активності гелю «Прополіс-АК» встановлено його виражену протизапальну та антимікробну дію на рівні препарату порівняння «Скінорен».

Отже,гель «Прополіс-АК», до складу якого входять субстанція ФГПП (2 %) та кислота азелаїнова (8 %), не поступається препарату порівняння гелю «Скінорен» за антимікробною та протизапальною дією.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Вперше теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад, технологію та методи стандартизації нового комбінованого ЛЗ, який містить діючі речовини синтетичного (кислота азелаїнова) та природного (фенольний гідрофобний препарат прополісу) походження, що дозволило запропонувати для практичної медицинигель «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби.

1. Проаналізовано сучасні аспекти фармакотерапії вугрової хвороби в Україні. Встановлено, що близько 40% цих препаратів представлено у вигляді ЛЗ для місцевого застосування, з яких майже 90 % закордонного виробництва.
2. Встановлено, що відносно висока бактерицидна активність ФГПП обумовлена наявністю поліфенолів, а саме: катехинів, флавонів, флавонолів, антоціанів. Ефективність КА при лікуванні акне обумовлює її антимікробна дія та безпосередній вплив на фолікулярний гіперкератоз. Показано, що поєднання цих речовин робить їх потенційним джерелом для розробки нових ЛЗ різного спектру дії у формі гелю.
3. Фізико-хімічними, мікробіологічними і фармакологічними дослідженнями науково обґрунтовано склад гелю «Прополіс-АК»:

фенольного гідрофобного препарату прополісу – 2,0 г, кислоти азелаїнової – 8,0 г, пропіленгліколю – 30,0 г, карбомеру – 1,5 г, трометамолу – 1,5 г, гліцерину – 5,0 г, води очищеної – до 100,0 г. Біофармацевтичними дослідженнями доведено поступове і пролонговане вивільнення діючих речовин, осмотична активність гелю (20 %) запобігатиме пересушуванню шкіри.

4. На підставі фармако-технологічних, реологічних і термогравіметричних досліджень розроблено технологію гелю «Прополіс-АК». Обрано розчинник діючих речовин, обґрунтовано спосіб їх уведення в основу, визначено критичні параметри виробництва (температура розчинення для ФГПП – 45-50 °С, для КА – 70-75 °С, час перемішування – 50-60 хв, режим роботи мішалки – 40-45 об./хв).
5. Експериментально встановлено органолептичні, фізико-хімічні показники розробленого ЛЗ гелю «Прополіс-АК». Опрацьовано методику кількісного визначення КА у гелі методом оберненофазової рідинної хроматографії (ВЕРХ) зі спектрофотометричним детектором та здійснено процедуру її валідації. Розроблено методику кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у розробленому препараті «Прополіс-АК» методом абсорбційної спектрофотометрії при довжині хвилі 290 нм в УФ ділянці спектра. Складено та апробовано проект МКЯ нагель «Прополіс-АК» (акт від 08.08.2016 р.).
6. Експериментально доведено вплив різних видів первинного пакування на стабільність розробленого гелю «Прополіс-АК», що дозволило встановити термін його придатності 2 роки у тубах алюмінієвих із внутрішнім покриттям лаком типу Raslac 11-15-000 при зберіганні при температурах 8-15 °С та 15-25 °С.
7. Розроблено проект ТР на виробництво запропонованого ЛЗ «Прополіс-АК», який апробовано в умовах промислового виробництва на ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків). Складено та затверджено Укрмедпатентінформ інформаційний лист № 121-2015 «Технологія виготовлення гелю для лікування вугрової хвороби в умовах аптек», який упроваджено в роботу ряду виробничих аптек України.
8. Узагальнено результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Встановлено, щогель «Прополіс-АК», до складу якого входять субстанція ФГПП (2 %) і кислота азелаїнова (8 %), не поступається препарату порівняння гелю «Скінорен» за антимікробною та протизапальною дією.
9. Новизна наукових досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 93426 від 25.09.14 р. і на винахід № 107907 від 25.02.15 р. «Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби». Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес низки вищих медичних і фармацевтичних закладів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Бобро, С. Г. Експериментальне вивчення антимікробної активності гелю на основі ФГПП та його комбінацій з кислотою азелаїною та бензоїлу пероксидом / С. Г. Бобро, О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 2014. – № 5. – С. 36–40. (*Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті*).
2. Актуальність створення в Україні лікарських препаратів із продуктів бджільництва (апітерапія) / О. І. Тихонов, Л. В. Коношевич, Б. Т. Кудрик, С. Г. Бобро // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Кн. 3, вип. 23. – С. 434–439. (*Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, написання статті*).
3. Bobro, S. G. Quantitive determination of azelaic acid in “Propolis” gel with the propolis phenolic hydrophobic drug for treating acne / S. G. Bobro, A. I. Tikhonov, M. Y. Blazheyevskiy // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 73–79. (*Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті*).
4. Бобро, С. Г. Дослідження структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей зразків гелевої основи з метою створення лікарського засобу для лікування вугрової хвороби / С. Г. Бобро, О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 2015. – № 3. – С. 20–25. (*Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті*).
5. Бобро, С. Г. Кількісне визначення вмісту фенольних сполук у гелі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та кислотою азелаїною / С. Г. Бобро, О. І. Тихонов, М. Є. Блажеєвський // Фармац. журн. – 2016. – № 1. – С. 40–48. (*Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті*).
6. Tikhonov, O. I. Studying “Propolis-Gel” pharmacological activity / O. I. Tikhonov, S. G. Bobro // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 26–30. (*Особистий внесок: планування експерименту, вибір моделей, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті*).

Патенти

7. Пат. 93426 Україна А61К 31/14, А61К 9/08. Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби / Тихонов О. І., Бобро С. Г. – № и 2014 05435 ; заявл. 21.05.14 ; опубл. 25.09.14, Бюл. № 18. – 4 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології гелю, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту*).

8. Пат. 107907 Україна МПК А61К 31/14, А61К 9/08, А61Р 17/00. Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби / Тихонов О. І., Бобро С. Г. – № а 2014 05436 ; заявл. 21.05.14 ; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4. – 4 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології гелю, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту*).

Інформаційний лист

9. Тихонов О. І. Технологія виготовлення гелю для лікування вугрової хвороби в умовах аптек : інформ. лист / О. І. Тихонов, С. Г. Бобро; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2015. – Вип. 12. – з проблеми «Фармація». – № 121-2015. – рішення ПК «Фармація» (протокол № 89 від 18.02.2015 р.). – 3 с. (*Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання інформаційного листа*).

Методичні рекомендації

10. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології : метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова, О. Г. Башура, О. С. Шпичак, Л. О. Бондаренко, П. С. Сирота, Б. Т. Кудрик, Р. І. Скрипник-Тихонов, Н. С. Богдан, С. Г. Бобро, Л. В. Коношевич, О. Є. Богуцька ; за ред. О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ, 2016. – 75 с. (*Особистий внесок: участь у написанні методичних рекомендацій, методичні рекомендації містять фрагменти експериментальних досліджень дисертанта*).

Авторські свідоцтва на твір

11. А.с. 64435 Україна. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології : метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова, О. І. Башура, О. С. Шпичак, Л. О. Бондаренко, Б. Т. Кудрик, Р. І. Скрипник-Тихонов, Н. С. Богдан, С. Г. Бобро, Л. В. Коношевич. – № 64958 ; заявл. 16.01.16 ; опубл. 10.03.16.

Наукові статті в інших виданнях

12. Основные положения теории регулирования, определения структурно-механических показателей и деформационных характеристик мягких лекарственных и косметических форм / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак, С. А. Тихонова, С. Г. Бобро, Б. Т. Кудрик // Косметологія: сьогоднішня та майбутня : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. – Х., 2013. – С. 30–34.
13. Бобро, С. Г. «Медовий масаж – одно из главных направлений апітерапии» / С. Г. Бобро, А. И. Тихонов // Апітерапія України : матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів у галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості, м. Київ, 15-16 жовт. 2015 р. – Х., 2015. – С. 278–287.

14. Бобро, С. Г. Влияние вспомогательных веществ на качество потребительских свойств гелевых основ и геля при лечении акне / С. Г. Бобро, А. И. Тихонов // Современная фармация: проблемы и перспективы развития : материалы V Межрегиональной науч.–практ. конф. с междунар. участием, 20-30 мая 2015 г. – Владикавказ, 2015. – С. 171–174.
15. Tikhonov A.I., Shpychak O.S., Skrypnik-Tikhonov R.I., Konoshevich L.V., Bobro S.G., Bogdan N.S., Kudruk B.T. Current status of // Apirration the national university of pharmacy // modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology // Lviv polytechnic publishing house. –2015. – P. 190-195.
16. Бобро, С. Г. Разработка технологии геля с продуктами пчеловодства (ФГПП) для лечения угревой болезни / С. Г. Бобро, А. И. Тихонов // Апітерапія України : матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів у галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості, м. Київ, 15-16 жовт. 2015 р. – Х., 2015. – С. 62-70.

Тези доповідей

17. Бобро, С. Г. Розробка екстемпоральної рецептури косметичних засобів – новий напрямок фармацевтичної технології / С. Г. Бобро, Т. І. Тихонов, О. Г. Башура // Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5-ї наук.–практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 верес. 2013 р. – Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2013. – С. 76–79.
18. Бобро, С. Г. Обґрунтування застосування екстемпоральних косметичних засобів на основі продуктів бджільництва для профілактики та лікування патологій шкіри / С. Г. Бобро, Т. І. Тихонов // Український вісник психоневрології. – 2013. – № 11. – С. 46–47.
19. Bobro, S. G. Development prospects for gel treatment acne / S. G. Bobro, A. I. Tikhonov // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and student, April 22–23, 2014, Kharkiv. – Kharkiv : NUPh, 2014. – P. 86.
20. Бобро, С. Г. Дослідження структурної в'язкості модельних зразків гелю «Прополіс» при розробці лікарського засобу для застосування в косметології / С. Г. Бобро, О. І. Тихонов // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. – Х. : НФаУ, 2015. – С. 40–41.
21. Бобро С. Г., Тихонов О. І. Кількісне визначення вмісту фенольних сполук в гелі «Прополіс» // IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Управління якістю у фармації», м. Харків, 22 трав. 2015 р. – Х., 2015. – С. 24.
22. Tikhonov, O. I. Problem aspects of the new tecnologicie ophtalmic drugs / O. I. Tikhonov, L. V. Konoshevich, S. G. Bobro // Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIII international scientific and practical

conference of young scientists and student, April 21, 2016. – Kh. : Publishing Office NUPh, 2016. – Vol. 2. – P. 316.

23. Бобро, С. Дослідження антимікробної активності гелю «Прополіс» / С. Г. Бобро, О. І. Тихонов // Управління якістю в фармації : матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2016 р. – X., 2016. – С. 24.

У цілому за результатами проведених теоретико-прикладних досліджень опубліковано 14 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

АНОТАЦІЯ

Бобро С. Г. Розробка складу і технології гелю на основі прополісу та кислоти азелаїнової для лікування вугрової хвороби. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2017.

Дисертація присвячена розробці складу і технології лікарського апіпрепарату на основі природної та рослинної сировини, зокрема стандартизованої субстанції продуктів бджільництва ФГПП, а також кислоти азелаїнової для місцевого лікування вугрової хвороби першого та другого ступенів.

На підставі комплексу проведених фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено раціональну технологію виробництва гелю «Прополіс-АК» для місцевого застосування з метою лікування вугрової хвороби. Доведено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання.

За допомогою проведених комплексних досліджень запропоновано методики стандартизації розробленого гелю «Прополіс-АК», розроблено проект МКЯ. Експериментально встановлено умови і термін його зберігання. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антимікробну дію розробленого препарату.

Ключові слова: ФГПП, кислота азелаїнова, гель, склад, технологія, вугрова хвороба.

АННОТАЦИЯ

Бобро С. Г. Разработка состава и технологии геля на основе прополиса и кислоты азелаиновой для лечения угревой болезни. – 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, МЗ Украины, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена созданию комбинированного лекарственного апипрепарата на основе сырья природного происхождения –

стандартизированной субстанции продуктов пчеловодства (ФГПП) и субстанции синтетического происхождения – кислоты азелаиновой – для лечения угревой болезни.

Проведен анализ ассортимента мягких лекарственных форм для наружного применения, представленных на фармацевтическом рынке Украины, с целью терапии угревой болезни на I и II стадиях. Показана ограниченность ассортимента лекарственных препаратов комплексного действия, зарегистрированных в Украине и рекомендованных для лечения угревой болезни. По результатам проведенного скрининга группы АТС классификации установлено, что исследуемые препараты относятся к группе D10A «Местные средства для лечения акне», что указывает на перспективность использования АФИ широкого спектра действия для создания комплексного лекарственного препарата с целью лечения угревой болезни.

На основании проведенных физико-химических исследований разработаны методики контроля качества геля «Прополис-АК», в соответствии с которыми подтверждена стабильность и установлен срок годности разработанного препарата в течение 2 лет в процессе хранения при температуре 15-25 °С.

Впервые на основании фармакоэкономических, физических, физико-химических, фармакотехнологических, биофармацевтических, микробиологических и фармакологических исследований, а также с учетом медико-биологических требований обоснован состав и разработана рациональная технология производства в промышленных условиях и условиях аптечного приготовления нового лекарственного апипрепарата – геля «Прополис-АК» с АФИ природного и синтетического происхождения – ФГПП и кислоты азелаиновой.

Установлены критические параметры технологического процесса, влияющие на качество готового продукта (температура, частота оборотов мешалки, время перемешивания и др.); разработаны методики их идентификации и количественного определения действующих веществ. Проведена валидация аналитических методик; доказана их стабильность и определены условия и срок хранения, обеспечивающие неизменность их состава и свойств на протяжении всего срока годности, указанного в проекте МКК (ПАО «Химико-фармацевтический завод «Червона зірка», г. Харьков).

На основании полученных результатов разработано информационное письмо по технологии приготовления геля «Прополис-АК» в условиях аптек и проект технологического регламента на его промышленное производство.

Фармакологическими и микробиологическими исследованиями установлены антимикробная и противовоспалительная активность геля «Прополис-АК».

Новизна исследований защищена 2 патентами Украины на изобретение и полезную модель.

Ключевые слова: ФГПП, кислота азелаиновая, гель, состав, технология, угревая болезнь.

ABSTRACT

Bobro S. G. Development of the composition and technology of a gel based on propolis and azelaic acid for treating acne. – A manuscript.

The thesis for a degree of Candidate of Pharmacy (PhD) in speciality 15.00.01 – Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The thesis is devoted to substantiation of the methodological approach to development of the composition and technology of an apimedicine based on the natural and plant raw material, in particular the standardized substance of beekeeping products – the propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD), as well as azelaic acid for local treatment of acne of the first and second degree.

Based on the complex of physical, physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, microbiological and pharmacological studies the composition of “Propolis-AC” gel for local treatment of acne has been substantiated; its rational manufacturing technology has been developed; the pharmacological activity and stability of the drug developed during storage has been proven.

Using the comprehensive studies conducted the methods of standardization for “Propolis-AC” gel developed have been proposed; the project for Drug Quality Control Methods has been developed. The conditions and the shelf life of the gel have been experimentally determined. The inflammatory and antimicrobial actions of the drug developed have been found in the pharmacological and microbiological studies.

Key words: PPHD, azelaic acid, gel, composition, technology, acne.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АНД – аналітична нормативна документація
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
БВ – біологічний вік
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВЗ – вірусні захворювання
ВКЯ – відділ контролю якості
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів України
ДФУ – Державна фармакопея України
ЄФ – Європейська фармакопея
КУО – колонієутворююча одиниця
КА – кислота азелаїнова
КП – Комунальне підприємство
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
МБЧ – мікробіологічна чистота
МКЯ – методи контролю якості
МЛЗ – м'який лікарський засіб
МЛФ – м'яка лікарська форма
НТД – нормативно-технічна документація
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПГ – пропіленгліколь
ПЕО-400 – поліетиленоксид-400
РСЗ – розчин стандартного зразка
СЗ – стандартний зразок
ТШХ – тонкошарова хроматографія
Укрмедпатентінформ – Український центр наукової медичної інформації й патентно-ліцензійної роботи МОЗ України
ФГПП – фенольний гідрофобний препарат прополісу
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

Підписано до друку 05.09.2017. Формат 60×84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий. Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № 577.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Академіка Павлова, 311.
Номер запису про включення відомостей до ЄДР про фізичну особу-підприємця
№ 2 480 017 0000 020623 від 28.01.2003р.
e-mail: uatorg0@gmail.com тел.: 063 1913464

