

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОКСЕНЮК ОКСАНА ЄВГЕНІВНА

УДК: 615.014.2:615.282:615.451.3:638.135:616.992

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІКОЗІВ І УРАЖЕНЬ ШКІРИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я України, м. Рубіжне.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор,
Заслужений працівник охорони здоров'я
ГУДЗЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ,
ДЗ «Луганський державний медичний університет»
МОЗ України, м. Рубіжне, декан фармацевтичного
факультету, професор кафедри технології ліків,
організації та економіки фармації.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, професор кафедри технологій
фармацевтичних препаратів;

доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри технології ліків.

Захист дисертації відбудеться «02» жовтня 2020 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «31» серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогоднішній день проблема лікування грибкових інфекцій набуває все більшого актуального значення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожний п'ятий житель планети має схильність до ураження грибковою інфекцією. Особливо гостро стоїть проблема фармакотерапії мікозів у зв'язку зі зростанням кількості хворих на цю патологію, що передусім пов'язано із забрудненням повітря та зміною екології навколишнього середовища, широким використанням засобів синтетичного походження, тривалим і не завжди раціональним застосуванням антибактеріальних препаратів, кортикостероїдів та цитостатиків, зростанням кількості осіб, що зловживають алкоголем і наркотичними засобами, та ін.

Серед мікозів різного ступеня тяжкості найбільш часто зустрічаються грибкові захворювання стоп (епідермофітія) та ураження нігтів (оніхомікоз). Зазвичай джерелом поширення інфекції є власне хворі пацієнти, однак деякі грибкові інфекції є природною частиною мікрофлори здорової людини.

Збудниками грибкових захворювань або дерматомикозів, є патогенні гриби, які паразитують на шкірі та слизових оболонках людини. Дані сучасних літературних джерел свідчать про те, що їх кількість останнім часом значно зросла, у зв'язку з чим дерматологам доводиться досить часто діагностувати патології з грибами дерматофітами, дріжджоподібними грибами роду *Candida*, пліснявими та диморфними грибами тощо.

При виборі фармакотерапії грибкових інфекцій слід віддавати перевагу субстанціям і лікарським засобам (ЛЗ), що виявляють широкий спектр терапевтичної активності. Особливого значення у цьому відношенні набувають продукти бджільництва та їх комбінації з біологічно активними субстанціями природного та синтетичного походження, а саме: з прополісу настійкою, нафтифіну гідрохлоридом, хлоргексидину диглюконатом, хлорхінальдолом та ін.

У зв'язку з вищевикладеним розробка й упровадження у промислове виробництво та медичну практику нових високоефективних лікарських препаратів антифунгального призначення залишається однією з актуальних проблем у системі охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ЛДМУ) «Технологічні аспекти лікарських препаратів з природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0118U004556) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради ЛДМУ (протокол № 6 від 18.02.2016 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу та технології рідких лікарських засобів (РЛЗ) для місцевого лікування мікозів та інших грибкових уражень шкіри.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії дерматологічних захворювань;
- провести аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ протигрибкової дії для місцевого лікування грибкових уражень шкіри з урахуванням усіх форм їх випуску;
- обґрунтувати вибір лікарської форми, а саме розчинів, з подальшим наповненням ними у флаконів-олівців (маркерів) для профілактики та лікування мікозів й інших грибкових уражень шкіри;
- провести комплекс фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і доклінічних фармакологічних досліджень із метою обґрунтування раціонального складу РЛЗ під умовною назвою «Прополіс–Дерма»;
- розробити технологію опрацьованих складів та наповнення ними флаконів-олівців (маркерів);
- розробити методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у досліджуваних засобах, дослідити показники якості та розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) на запропоновані ЛЗ;
- вивчити стабільність розчинів у процесі їх зберігання у флаконах-олівцях, установити термін їх придатності та умови зберігання;
- розробити проекти технологічних регламентів (ТР) на виробництво запропонованих засобів й апробувати їх у промислових умовах, скласти інформаційний лист на виготовлення досліджуваних засобів в аптечних умовах та упровадити його в роботу аптечних закладів України;
- проаналізувати та узагальнити результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень розроблених препаратів.

Об'єкти дослідження: нафтифіну гідрохлорид, хлоргексидину диглюконату 20 % розчин, хлорхінальдол, кислота саліцилова, прополісу настойка, дозволені до медичного застосування допоміжні речовини, експериментальні зразки ЛЗ «Прополіс–Дерма», флакони-олівці (маркери), 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 РЛЗ під умовною назвою «Прополіс–Дерма» у флаконах-олівцях для профілактики та лікування дерматомікозів; визначення оптимальної концентрації діючих і допоміжних речовин; дослідження фізико-хімічних показників розроблених засобів; розробка проектів ТР та МКЯ; установлення умов зберігання і терміну придатності.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань були використані загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, запах, колір) фізико-хімічні (розчинність, рН, в'язкість, ВЕРХ, споживчі характеристики), 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 ЛЗ 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. Розроблено науково-експериментальний підхід до створення розчинів протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії з подальшим їх використанням у лікарських флаконах-олівцях (маркерах). Уперше науково обгрунтована доцільність поєднання у розчинах антифунгального призначення прополісу настойки та субстанцій протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії, зокрема нафтифіну гідрохлориду, хлоргексидину диглюконату 20 % розчину, хлорхінальдолу, кислоти саліцилової, з подальшим наповненням ними флаконів-олівців (маркерів).

Уперше на підставі фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично обгрунтований склад та експериментально розроблена технологія виготовлення 3-х рідких лікарських форм (РЛФ) у вигляді розчинів під умовною назвою «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД»).

Розроблені сучасні методики визначення якісного складу та кількісного вмісту діючих речовин у складі запропонованих засобів, які включені до проєктів МКЯ. Досліджені оптимальні умови зберігання та встановлені терміни придатності, а також підібрано раціональне пакування – флакони-олівці (маркери) у пачці з картону, що забезпечують стабільність ЛЗ протягом 2-х років.

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель № 115974 від 10.05.2017 р. «Фармацевтична композиція з протигрибковою, протимікробною і кератолітичною активністю» та патентами України на корисну модель № 122333 від 26.12.2017 р. і на винахід № 117330 від 15.11.2017 р. «Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії».

Практичне значення отриманих результатів. Створені та запропоновані для практичної медицини нові РЛЗ під умовною назвою «Прополіс–Дерма», які виявляють фунгіцидну і фунгістатичну дію щодо дріжджових грибів та фунгіцидну – щодо дерматофітів, пліснявих та диморфних грибів і показані до застосування при мікозах волосистої частини голови, кандидозі шкіри, дерматомікозах тулуба і кінцівок.

Розроблено нормативну документацію (рецептури РЦ № 3320715444-01:2016, РЦ № 3320715444-02:2016, РЦ № 3320715444-03:2016) до державного стандарту України ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови» на лосьйони косметичні «Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД», «Прополіс–ПНГ» відповідно, погоджену Державною службою України з питань безпечності харчових продуктів та захисту

споживачів (висновки Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/22191 та № 05.03.02-04/22198 від 30.06.2016 р.). з метою їх подальшого використання у комплексній терапії мікотичних інвазій шкіри та нігтів.

Розроблена промислова технологія та встановлені критичні параметри виробництва ЛЗ «Прополіс–Дерма» із подальшим їх розливанням у флакони-олівці (маркери) марки ФК-132.

Розроблені проекти ТР та МКЯ на ЛЗ «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» у вигляді розчинів, які апробовано в умовах промислового виробництва ФО-П Ленчин В. М. (м. Харків) (акт апробації від 20.12.2017 р.).

Розроблений та затверджений Українським центром наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (Укрмедпатентінформ) інформаційний лист № 182-2017 «Технологія фармацевтичних композицій з протигрибковою, антимікробною і кератолітичною активністю», який упроваджено в роботу ПАТ «Аптеки Запоріжжя» (акт впровадження від 20.09.2017 р.); КП ОЗ ЦРА № 63, м. Куп'янськ Харківської області (акт впровадження від 30.11.2017 р.); ТОВ «Аптека № 9», м. Харків (акт впровадження від 31.10.2017 р.); ОПК «Ліки Херсонщини» (акт впровадження від 25.10.2016 р.) і ТОВ «Фармтехнологія», м. Мінськ, Республіка Білорусь (акт впровадження від 22.09.2015 р.).

Результати дисертаційної роботи упроваджені у навчальний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю, а саме: Національного фармацевтичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 10.05.18 р.); Запорізького державного медичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 22.09.2017 р.); Одеського національного медичного університету (кафедра організації та економіки фармації, акт впровадження від 30.06.2017 р.); Української військово-медичної академії (кафедра військової фармації, акт впровадження від 31.10.2018 р.); Луганського державного медичного університету (кафедра технології ліків, організації та економіки фармації, м. Рубіжне, акт впровадження від 07.03.2017 р.) та Казахського національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова, м. Алмати (кафедра технології ліків та інженерних дисциплін, акт впровадження від 25.06.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором особисто здійснений патентно-інформаційний пошук, проаналізовані та узагальнені сучасні дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії дерматологічних захворювань. Проведений аналіз ЛЗ протигрибкової дії для місцевого лікування грибкових уражень шкіри, представлених на фармацевтичному ринку України, з урахуванням усіх форм їх випуску. Обґрунтовано вибір лікарської форми, а саме розчинів із подальшим наповненням ними флаконів-олівців (маркерів) для профілактики та лікування мікозів й інших грибкових уражень шкіри. Проведені фізичні та

фізико-хімічні дослідження модельних зразків розроблених препаратів під умовною назвою «Прополіс–Дерма».

Теоретично й експериментально обґрунтований склад та розроблена технологія 3-х ЛЗ у формі розчинів («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД») на основі прополісу настойки та синтетичних сполук протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії в умовах аптек та промислового виробництва з подальшим їх розливанням у флакони-олівці (маркери) для профілактики та лікування мікозів й інших грибкових уражень шкіри.

Розроблені уніфіковані методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у досліджуваних ЛЗ. Вивчена стабільність препаратів у процесі їх зберігання. Узагальнені результати мікробіологічних, токсикологічних та фармакологічних досліджень. Результати експериментальних випробувань проаналізовані, систематизовані та статистично оброблені.

Персональний внесок дисертанта в наукових працях, опублікованих зі співавторами (О. І. Гудзенком, О. І. Тихоновим, Т. Г. Ярних, О. С. Шпичаком, М. Є. Блажеєвським, С. В. Барнатович, Т. В. Мартинюк, С. М. Новіковим, В. М. Ленчіним), вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Гудзенко О. І. «Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів», Харків, 2004; Тихонов О. І. «Розробка технології та дослідження лікарських форм з фенольними сполуками прополісу», Харків, 1983; Ярних Т. Г. «Створення складів, розробка технології лікарських препаратів прополісу та їх дослідження», Харків, 1992; Шпичак О. С. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині», Харків, 2016; Блажеєвський М. Є. «Застосування пероксидних похідних карбонових кислот в хімічному аналізі», Дніпропетровськ, 2006; Мартинюк Т. В. «Розробка складу та технології лікарської форми для ін'єкцій на основі натурального меду», Харків, 1992; Барнатович С. В. «Формування логістичної моделі управління діяльністю комунальних фармацевтичних підприємств в умовах менеджменту якості», Харків, 2011.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: II та III Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів (Рубіжне, 2016, 2017); Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині. Здоров'я та довголіття: Фундаментальні дослідження, впровадження» (Київ, 2016); X Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання косметології та

дерматології» (Запоріжжя, 2016); X та XII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2016, 2018); науково-практичній конференції до VIII Національного з'їзду фармацевтів України «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016); 6-й Міжнародній науково-практичній телеконференції «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (Белгород, 2016); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (Харків, 2018); II науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку / Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects» (Харків, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (До 50-річчя заснування ЗДМУ, Запоріжжя, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць, а саме: 7 статей у фахових виданнях (зокрема 2 у закордонних виданнях, 1 з них опублікована у виданні, що внесено до наукометричної бази Scopus), 8 статей в інших виданнях, 9 тез доповідей, 3 патенти України (2 – 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 238 сторінках машинопису (обсяг основного тексту – 164 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями і 30 рисунками. Бібліографія містить 147 джерел літератури, з них 68 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо упровадження результатів роботи, а також її структуру.

У **першому розділі «Сучасні аспекти фармакотерапії мікозів та інших уражень шкіри»** проаналізовано дані сучасних літературних джерел щодо підходів і принципів місцевого лікування дерматологічних захворювань, зокрема мікозів та інших уражень шкіри. Обґрунтовано

використання сумісного поєднання прополісу настойки та синтетичних речовин протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) ЛЗ для місцевого лікування дерматомікозів шкіри та показано доцільність створення на їх основі рідких ЛЗ у вигляді розчинів із подальшим їх розливанням в одну з найбільш зручних та альтернативних форм для зовнішнього застосування і зберігання – флакони-олівці (маркери) в умовах аптечного виготовлення та промислового виробництва.

Проведено аналіз та узагальнено результати щодо динаміки розподілу асортименту ЛЗ групи «D01A – Протигрибкові препарати для місцевого застосування в дерматології», представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, з урахуванням усіх форм їх випуску за ціновою категорією з визначенням найнижчої, середньої і найвищої їх цін в Україні в 2017-2019 рр. Установлено потребу в ефективних вітчизняних ЛЗ для місцевого лікування дерматомікозів, доступних за ціною для широких верств населення. Обґрунтовано вибір лікарської форми (розчини) та переваги ЛЗ протигрибкової та кератолітичної дії у формі флаконів-олівців (маркерів).

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції дослідження. Об'єкти та методи досліджень» викладено загальну методологію проведення експериментальних досліджень та обґрунтовано основні методологічні підходи до розробки ЛЗ під загальною умовною назвою «Прополіс–Дерма» протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу препаратів «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД»). Викладено опис основних методів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дозволили об'єктивно оцінювати якість дослідних тест-зразків та розроблених ЛЗ. Обґрунтовано вибір методик ідентифікації та кількісного визначення, які були використані для проведення досліджень і дозволили встановити ефективну і безпечну концентрацію АФІ та допоміжних речовин у досліджуваних препаратах «Прополіс–Дерма».

У третьому розділі «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та розробка технології рідких лікарських засобів «Прополіс–Дерма» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування концентрації АФІ та допоміжних речовин із використанням планування цільового профілю якості для розроблюваних ЛЗ «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД», а також викладено технологічний процес виготовлення в аптечних умовах та промислового виробництва препаратів «Прополіс–Дерма» із подальшим обґрунтуванням марки флаконів-олівців (маркерів) ФК-132, які повністю відповідають вимогам ТУ У 25.2–2094621496–001–2004 «Флакон-олівець для зберігання та нанесення лікарських засобів».

Перспективним напрямком у вирішенні проблеми підвищення ефективності фармакотерапії грибкових уражень шкіри є створення нових препаратів на основі бінарної композиції протигрибкового засобу та

біологічно активних сполук природного походження, які гармонійно поєднують оптимальну, з погляду біофармації, сумісність з організмом і високий терапевтичний ефект за принципом синергетичного впливу антимікробної дії.

Тому на першому етапі експериментальних випробувань нами було заплановано провести дослідження щодо розробки рідкої лікарської форми (ЛФ) для зовнішнього застосування з високим рівнем протигрибкової активності. Як основну діючу речовину було обрано нафтифіну гідрохлорид, який виявляє високу ефективність в терапії грибкових інфекцій шкіри і нігтів різної етіології. З метою розширення спектра фармакологічної активності РЛЗ із нафтифіну гідрохлоридом доцільно було вивчити можливість його комбінації із зареєстрованим в Україні препаратом на основі прополісу – прополісу настойкою.

Із метою вибору допоміжних речовин у складі розроблюваного ЛЗ під умовною назвою «Прополіс–ПНГ» нами було досліджено розчинність нафтифіну гідрохлориду в обраних концентраціях (від 0,05 до 0,3 %) у розчинниках різної природи, а також у прополісу настойці, оскільки як екстрагент вона містить у своєму складі етанол у концентрації 80 %. Установлено, що нафтифіну гідрохлорид розчинний у гідрофільних розчинниках. Однак з метою остаточного вибору допоміжних речовин було проведено мікроскопічний аналіз суміші нафтифіну гідрохлориду з етанолом 96 % (об/об), етанолом 80 % (об/об) та настойкою прополісу, які піддавали дисперсійному аналізу (рис. 1, 2).

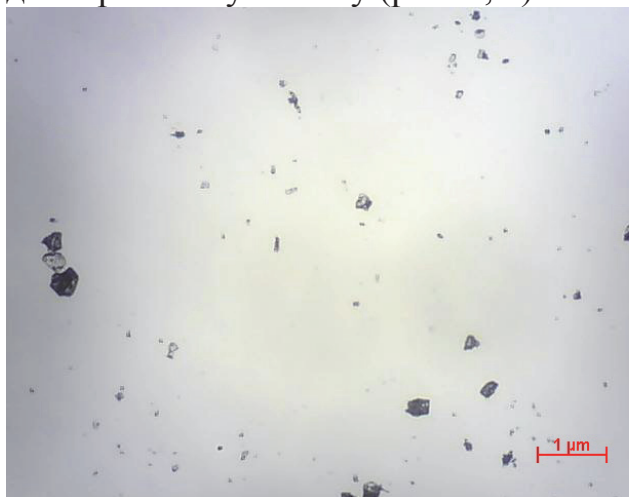


Рис. 1 Мікрофотографія нафтифіну гідрохлориду в етанолі 80 % (об/об)



Рис. 2 Мікрофотографія нафтифіну гідрохлориду у прополісу настойці

Отримані дані щодо розчинності нафтифіну гідрохлориду дозволили обґрунтувати доцільність використання настойки прополісу як основного розчинника у складі розроблюваного РЛЗ із нафтифіну гідрохлоридом під умовною назвою «Прополіс–ПНГ».

Із метою обґрунтування кількісного вмісту нафтифіну гідрохлориду у складі розроблюваного лікарського препарату «Прополіс–ПНГ» нами були виготовлені модельні зразки розчинів з різним вмістом АФІ (від 0,05 до

0,3 %), які піддавали випробуванням для з'ясування їх антимікробних властивостей (табл. 1).

Таблиця 1

Результати вивчення антимікробної активності модельних розчинів із різним вмістом нафтифіну гідрохлориду ($n = 5, P = 95\%$)

Зразок	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 885/653
Етанол 80 % (об/об)	18,34 ± 0,23	14,72 ± 0,56	15,25 ± 0,43	11,65 ± 0,58
Етанол 80 % (об/об) + 0,1 % нафтифіну гідрохлориду	22,67 ± 0,45	24,82 ± 0,36	23,77 ± 0,52	27,65 ± 0,68
Прополісу настойка	20,75 ± 0,75	16,98 ± 0,63	17,75 ± 0,49	12,70 ± 0,76
Прополісу настойка + 0,05 % нафтифіну гідрохлориду	23,74 ± 0,59	20,6 ± 0,54	19,04 ± 0,49	16,20 ± 0,82
Прополісу настойка + 0,1 % нафтифіну гідрохлориду	26,88 ± 0,85	29,15 ± 0,46	27,80 ± 0,63	33,30 ± 0,41
Прополісу настойка + 0,2 % нафтифіну гідрохлориду	27,98 ± 0,83	28,14 ± 0,41	28,40 ± 0,70	34,20 ± 0,24
Прополісу настойка + 0,3 % нафтифіну гідрохлориду	27,86 ± 0,15	28,20 ± 0,12	28,43 ± 0,25	34,18 ± 0,12

Порівняльний аналіз рівня антимікробної активності прополісу настойки та її комбінації з нафтифіну гідрохлоридом дозволив установити, що активність їх суміші значно перевищує антимікробну активність кожного компонента окремо, що переконливо свідчить про наявність синергізму їх комплексної дії при сумісному використанні такої комбінації діючих речовин у складі розроблюваного лікарського препарату «Прополіс–ПНГ».

Найбільш високі показники антимікробної дії по відношенню до набору досліджуваних штамів мікроорганізмів та грибів роду *C. albicans* було зареєстровано у двокомпонентних розчинах зразків прополісу настойки із вмістом нафтифіну гідрохлориду 0,2 та 0,3 %. Однак, незважаючи на те, що розчин, який містить прополісу настойку та нафтифіну гідрохлорид у концентрації 0,1 %, виявляв дещо нижче значення антимікробної активності, було також встановлено його високу чутливість до відповідних мікроорганізмів та несуттєву різницю діаметрів зон затримки їх росту у

досліджуваних двокомпонентних розчинах із вмістом концентрації нафтифіну гідрохлориду від 0,1 до 0,3 %.

Отже, за одержаними результатами проведених фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень було обґрунтовано склад РЛЗ протигрибкової та антимікробної дії під умовною назвою «Прополіс–ПНГ» (г):

Нафтифіну гідрохлориду	0,1
Прополісу настойки	до 100,0.

Одним із можливих шляхів оптимізації зовнішньої терапії мікозів різної локалізації є комбіноване застосування препаратів для нашкірного нанесення, до складу яких входять протигрибковий компонент у комбінації з кислотою саліциловою, яка виявляє кератолітичну дію. Перспективним у цьому відношенні є використання цієї комбінації в терапії грибкових інфекцій шкіри і шкірних складок, оніхомікозів, висівкового лишая, кандидозу шкіри, а також змішаних бактеріально-грибкових уражень.

У зв'язку з цим на наступному етапі експериментальних досліджень нами були проведені випробування щодо обґрунтування складу РЛЗ, який містить комбінацію кератолітичної речовини та протигрибкового компонента. Як кератолітик нами було обрано кислоту саліцилову, як антифунгальний компонент було запропоновано використати хлорхінальдол, який є активним відносно до аскоміцетів роду *Aspergillus* та роду *Penicillium*, дріжджових та дріжджоподібних (*Candida albicans* та ін.) грибів, а також дерматофітів.

За результатами проведених досліджень із вивчення розчинності хлорхінальдолу в різних, як полярних, так і неполярних, розчинниках було встановлено, що ця субстанція легко розчиняється в етанолі з концентрацією від 70 до 96 % (об/об), що дало можливість також провести такі випробування з прополісу настойкою. Результати свідчать про те, що для досліджуваних діючих речовин у РЛЗ прополісу настойка є також прийнятним розчинником, яку й було використано у складі розроблюваного ЛЗ.

Із метою оптимізації технологічного процесу виготовлення розчину препарату «Прополіс–ПХД» і з урахуванням розчинності АФІ, що входять до його складу, нами було запропоновано постадійне розчинення кислоти саліцилової та хлорхінальдолу в етанолі 96 % (об/об) із подальшим змішуванням одержаного розчину з прополісу настойкою.

Отже, на підставі проведених фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень нами було обґрунтовано склад РЛЗ під умовною назвою «Прополіс–ПСХ», який виявляє протигрибкову, антибактеріальну та кератолітичну дію (г):

Хлорхінальдолу	2,0
Кислоти саліцилової	0,8
Етанолу 96 % (об/об)	20,0
Прополісу настойки	до 100,0.

Далі нами були проведені дослідження з обґрунтування складу РЛЗ, що містить один із найбільш ефективних та відносно нешкідливих

антисептичних засобів – хлоргексидину диглюконат. Відомо, що використання розчинів катіонних антисептиків обмежується такими недоліками, як неефективність щодо грамнегативних мікроорганізмів, зокрема бактерій роду *Pseudomonas aeruginosa*, недостатня поверхнева активність при низьких концентраціях, що є меншими за критичну концентрацію міцелоутворення, та подразлива дія при високому вмісті, а також незручність у застосуванні.

Відомо, що ефективне змочування та розтікання забезпечує такий розчинник, як етанол в концентраціях понад 40 % (об/об). У зв'язку з цим, було цікаво дослідити вплив уведення етанолу на поверхневий натяг і, відповідно, антимікробну активність розчинів хлоргексидину диглюконату.

Із метою розробки РЛЗ із хлоргексидином диглюконатом нами були виготовлені тест-зразки розчинів з різним вмістом діючої речовини та етанолу, які піддавали випробуванням щодо вивчення їх антимікробних властивостей. У ході експерименту був використаний метод дифузії в щільні живильні середовища. Результати експерименту наведено в табл. 2, за якими можна зробити висновок, що введення до складу досліджуваних тест-зразків розчинів етанолу сприяє підвищенню антимікробних властивостей хлоргексидину диглюконату.

Таблиця 2

Діаметри зон затримки росту (D) тест-мікроорганізмів у дослідах *in vitro* розчинами хлоргексидину диглюконату різного складу ($n = 5, P = 95\%$)

Кількісний вміст, %		Діаметри зон затримки росту (D), мм			
хлоргексидину диглюконат	етанол 96 % (об/об), мл	<i>S. aureus</i> 1925	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
0,02 %	–	20,45 ± 0,24	19,43 ± 0,24	Зон немає	20,75 ± 0,25
0,04 %	–	21,85 ± 0,18	21,74 ± 0,21	Зон немає	22,17 ± 0,12
0,06 %	–	22,55 ± 0,25	22,93 ± 0,13	Зон немає	24,74 ± 0,25
0,08 %	–	28,35 ± 0,15	23,77 ± 0,32	9,43 ± 0,07	25,27 ± 0,19
0,1 %	–	29,77 ± 0,26	24,10 ± 0,38	10,78 ± 0,03	25,97 ± 0,28
0,06 %	10	23,75 ± 0,26	23,84 ± 0,18	8,23 ± 0,17	25,26 ± 0,21
0,08 %	10	29,15 ± 0,25	24,85 ± 0,12	10,74 ± 0,23	27,14 ± 0,35
0,1 %	10	29,85 ± 0,16	25,20 ± 0,25	11,57 ± 0,14	27,65 ± 0,38
0,06 %	15	24,15 ± 0,16	24,45 ± 0,15	12,75 ± 0,33	25,83 ± 0,25
0,08 %	15	29,21 ± 0,17	25,53 ± 0,11	13,15 ± 0,25	28,32 ± 0,23
0,1 %	15	29,85 ± 0,26	26,75 ± 0,18	14,55 ± 0,14	27,84 ± 0,23
0,06 %	20	26,32 ± 0,18	27,45 ± 0,15	16,23 ± 0,13	27,74 ± 0,17
0,08 %	20	31,28 ± 0,12	34,53 ± 0,11	20,25 ± 0,25	30,44 ± 0,25
0,1 %	20	31,54 ± 0,14	34,75 ± 0,18	19,55 ± 0,14	30,12 ± 0,13
0,06 %	25	26,51 ± 0,11	27,55 ± 0,25	16,86 ± 0,23	27,76 ± 0,11
0,08 %	25	31,45 ± 0,24	34,85 ± 0,14	20,75 ± 0,13	30,23 ± 0,15
0,1 %	25	30,85 ± 0,35	34,60 ± 0,24	20,12 ± 0,11	30,85 ± 0,12

За результатами вивчення антимікробної активності найбільш раціональною концентрацією хлоргексидину диглюконату (у перерахунку на суху речовину) обрано 0,08 %.

На підставі проведених мікробіологічних досліджень нами було розроблено склад РЛЗ під умовною назвою «Прополіс–ПХД», який виявляє антибактеріальну, антисептичну та протигрибкову дію:

Розчину хлоргексидину диглюконату 1 %	8,0
Етанолу 96 % (об/об)	20,0
Прополісу настойки	до 100,0.

У процесі розробки ЛЗ особливого значення набуває вибір раціональної та безпечної упаковки, а також зручність нанесення на шкіру і власне застосування ЛФ. Тому для більш ефективного і зручного способу застосування розроблених нами РЛЗ «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД») як первинну упаковку нами було запропоновано використати скляні флакони з оранжевого скла марки НС-1, закриті пробкою-крапельницею та кришкою, а також альтернативну форму для зберігання та зручного застосування розроблених нами ЛЗ – флакони-олівці (маркери), які відповідають вимогам ТУ У 25.2-2094621496-001-2004 «Флакон-олівець для зберігання та нанесення лікарських засобів».

На першому етапі експериментальних досліджень нами були проведені випробування щодо можливості уведення розроблених ЛЗ «Прополіс–Дерма» у флакони-олівці (маркери) та їх відповідності вимогам нормативної документації.

Розчини-концентрати ЛЗ «Прополіс–Дерма» готували відповідно до вимог технічних умов ДСТУ 4093–2002 «Лосьйони та тоніки косметичні» та Настанов СТ–Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» і СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8). Готові розчини за необхідності фільтрували та фасували у флакони з оранжевого скла, закупорювали пробкою-крапельницею та кришкою. Приготовлені розчини використовували для наповнення флаконів-олівців (маркерів) як первинної упаковки.

Результати випробувань досліджуваних зразків флаконів-олівців (маркерів), заповнених розчинами «Прополіс–Дерма», на відповідність вимогам ТУ У 25.2-2094621496-001-2004 «Флакон-олівець для зберігання та нанесення лікарських засобів» наведено в табл. 3.

Дані табл. 3 свідчать про те, що розроблені ЛЗ «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД»), розлиті у флакони-олівці (маркери) марок ФК-132 і ФК-92 для зберігання та нанесення на шкіру, за показниками випробувань та контролю якості в основному відповідають вимогам, наведеним у ТУ У 25.2-2094624496-001-2004. Однак у ході експерименту було виявлено недостатню герметичність флаконів-олівців марки ФК-92, у зв'язку з чим для подальших випробувань як найбільш раціональну упаковку нами було запропоновано використовувати флакони-олівці марки ФК-132.

**Випробування розчинів лікарських засобів «Прополіс–Дерма»,
уведених у флакони-олівці, на відповідність вимогам
ТУ У 25.2-2094621496-001-2004**

Випробування	Вимоги ТУ У 25.2-2094621496- 001-2004	Результати випробувань	
		флакон- олівець ФК-132	флакон- олівець ФК-92
Перевірка розмірів	Відповідно до ТУ	Відповідає	Відповідає
Перевірка кількості лікарських речовин	Об'єм внесеного антисептичного засобу – 3 мл	Відповідає	Відповідає
Перевірка матеріалів	Відповідно до ТУ	Відповідає	Відповідає
Перевірка якості поверхні та відсутності включень	Відповідно до ТУ	Відповідає	Відповідає
Перевірка герметичності	Відповідно до ТУ	Відповідає	Не відповідає
Перевірка пакування	Відповідно до ТУ	Відповідає	Відповідає
Перевірка маркування	Відповідно до ТУ	Відповідає	Відповідає
Перевірка ЛЗ	Виробник: ФОП Ленчин В. М., серія 010914	Відповідає	Відповідає

Отже, технологічний процес виготовлення ЛЗ складається з 2-х основних стадій: 1) приготування та фільтрація розчину; 2) наповнення розчином флаконів-олівців (маркерів).

За результатами проведених досліджень нами було теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено технологію 3-х РЛЗ «Прополіс-Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД»), яка була опрацьована в умовах аптечного виготовлення та промислового виробництва.

На підставі науково обґрунтованих технологічних підходів до виробництва рідких лікарських форм та з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, що входять до складу ЛЗ «Прополіс–Дерма», нами також було розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва РЛЗ у промислових умовах, яка складається зі стадій допоміжних робіт (підготовки виробництва та первинного пакування), стадій викладення основного технологічного процесу (приготування та фільтрація розчинів, наповнення флаконів-олівців розчином-концентратом лікарських засобів, герметизація флаконів), стадії контролю якості продуктів і відходів та маркування і пакування готового продукту, яка дозволяє здійснювати випуск лікарських засобів «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» відповідної якості. Блок-схему технологічного процесу виробництва ЛЗ «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» наведено на рис. 3.

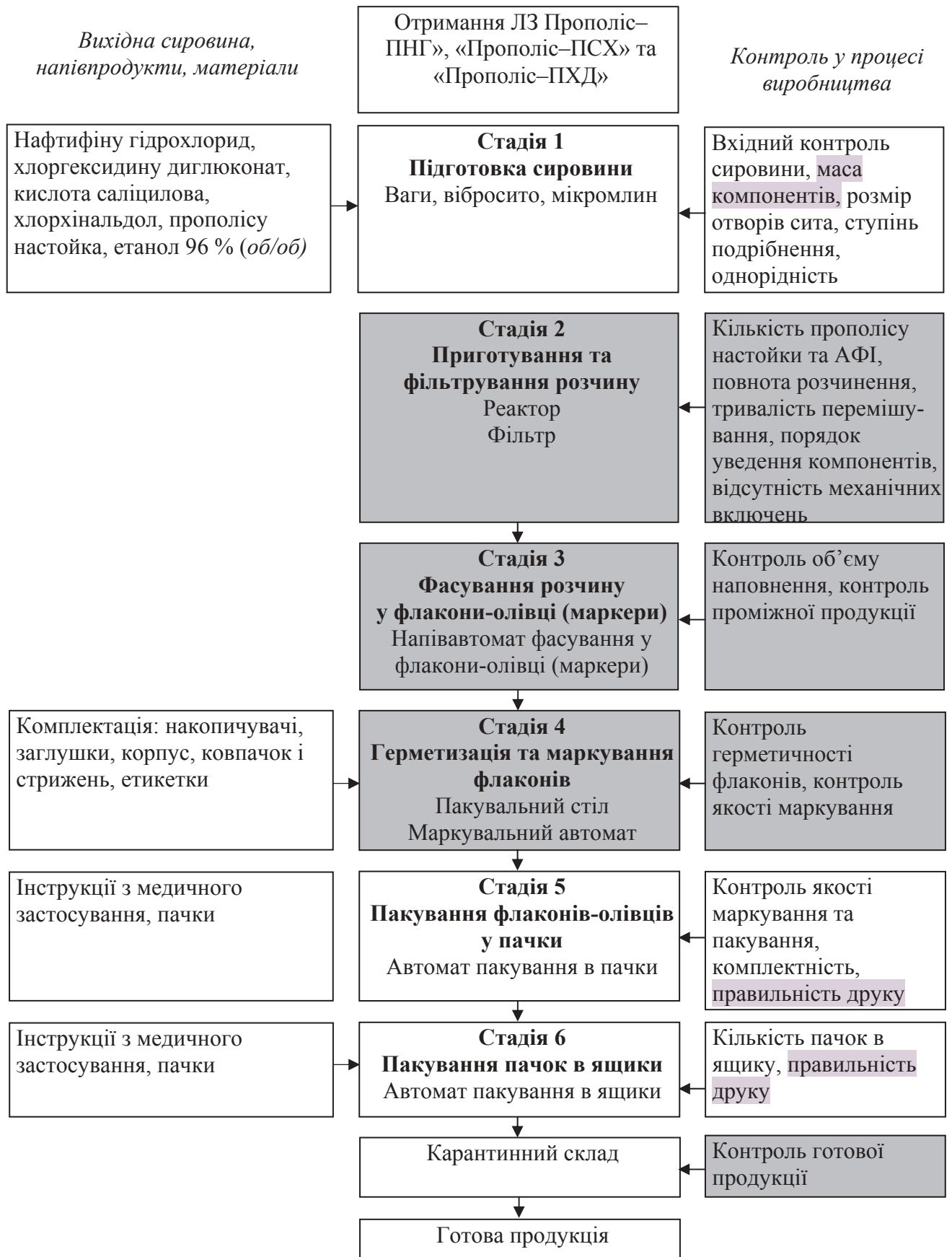


Рис. 3 Блок-схема технології виробництва ЛЗ «Прополіс-Дерма»

в промислових умовах

Під час розробки технології нами було визначено:

- *критичні параметри процесу*: кількість діючих речовин, швидкість обертання лопатевої мішалки;
- *критичні операції*: відважування АФІ та відмірювання етанолу 96 % і прополісу настойки, змішування компонентів, фільтрування;
- *параметри, що контролюються*: маса компонентів, кількість етанолу 96 % і прополісу настойки та АФІ, повнота розчинення, тривалість перемішування, порядок уведення компонентів, відсутність механічних включень, органолептичний контроль, відповідність розчину вимогам МКЯ, контроль об'єму наповнення флаконів-олівців (маркерів), контроль проміжної продукції, контроль герметичності флаконів-олівців, контроль якості маркування, правильність друку, контроль готової продукції;
- *методики вимірювання*: вагові, візуальні, фізичні, фізико-хімічні.

Необхідно відзначити, що під час складання технологічних схем виробництва для розроблених нами лікарських засобів «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПСХ») з урахуванням фізико-хімічних особливостей АФІ, що входять до складу досліджуваних препаратів, нами також було проведено контроль послідовності змішування діючих речовин із розчинниками, отримання розчинів та інших контрольних параметрів, що впливають на якість та стабільність розроблених препаратів.

Із метою встановлення конкурентоспроможності та подальшого просування на вітчизняному фармацевтичному ринку розроблених ЛЗ «Прополіс–Дерма» нами були проведені розрахунки щодо визначення їх собівартості та роздрібною ціни.

Результати свідчать про те, що розрахована роздрібна ціна розроблених препаратів на рівні 15–19 грн є конкурентоспроможною на вітчизняному ринку.

Зважаючи на те, що до параметрів конкурентоспроможності товару крім економічних характеристик, належать також показники якості, розроблені препарати «Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПНГ» за рахунок своєї ефективності можуть мати додаткову конкурентну перевагу.

У четвертому розділі «Розробка методик контролю якості лікарських засобів під умовною назвою «Прополіс–Дерма» наведені результати експериментальних досліджень із розробки МКЯ цих препаратів та дослідження їх стабільності у процесі зберігання.

Методики визначення якісного складу і кількісного вмісту АФІ розроблені з використанням сучасних методів аналізу, які відповідають вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ). Ідентифікацію фенольних сполук прополісу настойки здійснювали за допомогою кольорових реакцій і за наявності максимумів в УФ-спектрах розчинів, приготовлених для кількісного визначення суми фенольних сполук прополісу настойки, методом адсорбційної УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі (290 ± 2) і (272 ± 2)

нм. У результаті проведених досліджень експериментально було встановлено вміст фенольних сполук – 0,0132 г в 1 мл розчину (RSD = 2,2 %).

Кількісне визначення АФІ в ЛЗ «Прополіс–Дерма» проводили методом обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) із використанням мікроколонкового рідинного хроматографа «МІЛІХРОМ А-02».

У табл. 4 наведені результати ідентифікації АФІ в розроблених препаратах «Прополіс–Дерма» та представлені основні хроматографічні параметри ідентифікованих сполук за часом їх утримування ($t_{\text{ут}}$) та величин значень спектральних відношень у запропонованих нами умовах виконання аналізу.

Таблиця 4

**Порівняння хроматографічних та спектральних параметрів АФІ
у стандартних розчинах та розроблених лікарських препаратах
«Прополіс–Дерма»**

№	Назва препарату	Сполука	Час утримування, $t_{\text{ут}}$, хв	Максимум поглинання, λ , нм	Спектральні відношення					
					240	250	260	270	280	300
					нм/ 240 мн	нм/ 240 мн	нм/ 240 мн	нм/ 240 мн	нм/ 240 мн	нм/ 240 мн
1	«Прополіс–ПНГ»	Нафтифіну гідрохлорид	25,4	260	1	1,41	1,41	0,981	0,712	0,224
	Стандартний розчин		25,4	260	1	1,23	1,34	1,1	0,807	0,59
2	«Прополіс–ПСХ»	Хлорхінальдол	25,5	250	1	2,16	1,76	1,08	0,17	0,17
		Кислота саліцилова	13,0	240	1	0,254	0,04	0,06	0,173	0,484
	Стандартний розчин	Хлорхінальдол	25,6	250	1	2,06	1,72	1,07	0,234	0,24
		Кислота саліцилова	13,09	240	1	0,242	0,036	0,666	0,177	0,4
3	«Прополіс–ПХД»	Хлоргексидину диглюконат	25,6	260	1	1,17	1,31	1,02	0,535	0,05
	Стандартний розчин		25,6	260	1	1,04	1,23	1,11	0,786	0,54

Результати проведених досліджень дозволили дійти висновку, що для ідентифікації діючих речовин у лікарських препаратах «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПНГ») можливе використання однієї методики. Зважаючи на те, що час утримування АФІ (нафтифіну гідрохлориду, хлоргексидину диглюконату і хлорхінальдолу) є приблизно однаковим, необхідно зазначити, що за величинами їх спектральних відношень вони суттєво відрізняються: максимум поглинання для нафтифіну гідрохлориду і хлоргексидину диглюконату становить 260 нм, для хлорхінальдолу – 250 нм, а кислота саліцилова надійно ідентифікується за часом утримування.

За результатами проведених нами експериментальних досліджень було складено проєкт МКЯ на розроблені ЛЗ «Прополіс–Дерма». Якість

препаратів регламентується за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Вміст етанолу», «Маса вмісту контейнера», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення».

Для більш ретельного та об'єктивного аналізу поведінки розроблюваних ЛЗ протягом певного терміну придатності та для порівняльної оцінки якості його лабораторних і дослідно-промислових серій нами були проведені випробування стабільності розроблюваних РЛЗ «Прополіс–Дерма».

Визначення умов зберігання і терміну придатності запропонованих нами ЛЗ «Прополіс–Дерма» проводили у 2–х видах упаковки: скляних флаконах з оранжевого скла по 50 або по 100 мл у коробці з флаконами, укупореними пробками-крапельницями та закритими кришками (вторинна упаковка), і флаконах-олівцях (маркерах) марки ФК-132 відповідно до вимог ТУ У 25.2-2094621496-001-2004 «Флакон-олівець для зберігання та нанесення лікарських засобів» при двох температурних режимах (8–15 і 15–25 °С). Одержані результати дозволили встановити для розроблених ЛЗ «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПНГ») умови і термін зберігання, а саме 24 місяці при кімнатній температурі в обох досліджуваних первинних упаковках.

У **п'ятому розділі** «Мікробіологічні та фармакологічні дослідження рідких ЛЗ «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПНГ») наведені результати експериментальних досліджень із вивчення антимікробної, антифунгальної, протизапальної дії, а також подразливої дії на шкіру та гострої токсичності.

Установлено виражені антибактеріальні властивості досліджуваних препаратів «Прополіс–Дерма» по відношенню до грампозитивних бактерій (*S. aureus*, *B. subtilis*), вибіркочу антибактеріальну здатність щодо *E. coli* та виражену антифунгальну дію щодо штамів грибів роду *C. albicans*.

Відсутня наявність кумулятивної місцевоподразливої дії як в умовах одноразової тривалої експозиції, так і при повторних аплікаціях.

На моделі гострого термічного запалення встановлено виражені попротизапальні властивості розроблених ЛЗ «Прополіс–Дерма» у зіставленні з препаратом порівняння «Пантенол». За вираженістю дії досліджувані препарати можна розташувати таким чином: «Прополіс–ПХД» – 61 %, «Прополіс–ПХС» – 30 %, «Прополіс–ПНГ» – 21 %.

За результатами вивчення гострої токсичності ЛЗ «Прополіс–Дерма» встановлено, що вони належать до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Уперше теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад, технологію та методи стандартизації трьох нових ЛЗ під загальною умовною назвою «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПХД», «Прополіс–ПХС» та «Прополіс–ПНГ») у формі розчинів протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії на основі прополісу настойки та синтетичних речовин із

подальшим їх наповненням у флакони-олівці (маркери) для комплексного лікування та профілактики дерматологічних захворювань шкіри, зокрема дерматофітозів.

2. Проаналізовано та узагальнено сучасні аспекти фармакотерапії дерматологічних захворювань в Україні. Проведено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ протигрибкової дії для місцевого лікування грибкових уражень шкіри з урахуванням усіх форм їх випуску. Установлено, що більшість із зареєстрованих препаратів групи «D01A – Протигрибкові препарати для місцевого застосування в дерматології» є препаратами закордонного походження, а частка вітчизняних препаратів становить 41 %.

3. Установлено, що більше половини зареєстрованих лікарських препаратів групи D01A (54 %) представлена у м'яких лікарських формах (креми, мазі та гелі), 30 % становлять препарати у формі розчинів, 8 % із них – у формі спреїв. Серед діючих речовин, представлених на ринку, найбільшою кількістю торгових найменувань, відзначено препарати: тербінафін, клотримазол, кетоконазол, нафтифін та кислота саліцилова. Із зареєстрованих ЛЗ 91 % складають монокомпонентні препарати.

4. Обґрунтовано вибір лікарської форми – розчинів із подальшим їх наповненням у флакони-олівці (маркери) для нанесення їх на поверхню уражених ділянок шкіри для профілактики та лікування мікозів та інших грибкових захворювань.

5. Фізико-хімічними, мікробіологічними і фармакологічними дослідженнями науково обґрунтовано склад і технологію ЛЗ під умовною назвою «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПХД», «Прополіс–ПХС» та «Прополіс–ПНГ») на основі настойки прополісу та субстанцій синтетичного походження: нафтифіну гідрохлориду, хлоргексидину диглюконату, хлорхінальдолу та кислоти саліцилової.

6. Експериментально встановлено органолептичні та фізико-хімічні показники розроблених фармацевтичних композицій «Прополіс–Дерма». Опрацьовано методики кількісного визначення діючих речовин (нафтифіну гідрохлориду, хлоргексидину диглюконату, хлорхінальдолу та кислоти саліцилової) у розчинах методом ВЕРХ та здійснено їх процедуру валідації. Розроблено методику кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у розроблених препаратах методом абсорбційної спектрофотометрії при довжині хвилі 290 нм в УФ ділянці спектра. Складено та апробовано проекти МКЯ на ЛЗ «Прополіс–ПХД», «Прополіс–ПХС» та «Прополіс–ПНГ» (акти апробації від 20.12.2017 р.).

7. Вивчено стабільність розроблених розчинів у процесі їх зберігання у флаконах-олівцях (маркерах), що дозволило встановити умови і термін їх придатності – 24 місяці в упаковках із картону при температурі 8-15 та 15-25 °С.

8. Розроблено проекти ТР на виробництво запропонованих фармацевтичних композицій «Прополіс–Дерма», які апробовано в умовах промислового виробництва ФОП Ленчин В.М. (м. Харків) – виробника флаконів-олівців. Складено та затверджено Укрмедпатентінформ

інформаційний лист № № 182-2017 «Технологія фармацевтичних композицій з протигрибковою, антимікробною і кератолітичною активністю», який упроваджено в роботу низки виробничих аптек України та Республіки Білорусь.

9. Узагальнено результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Установлено, що розроблені ЛЗ «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПХД»), «Прополіс–ПХС» та «Прополіс–ПНГ») належать до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини. Встановлено наявність протигрибкової, протимікробної і кератолітичної активності досліджуваних препаратів «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПХС» та «Прополіс–ПХД», відсутність місцевоподразливої дії і нешкідливість, що обґрунтовує доцільність їх застосування для лікування інфекційних захворювань шкіри та її придатків, спричинених дріжджоподібними грибами роду *Candida* та стафілококами (*S. aureus*).

10. Новизна наукових досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 115974 від 10.05.2017 р. «Фармацевтична композиція з протигрибковою, протимікробною і кератолітичною активністю» та патентами України на корисну модель № 122333 від 26.12.2017 р. і на винахід № 117330 від 15.11.2017 р. «Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії».

11. Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти медичного і фармацевтичного профілю в Україні та Казахстані.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Тихонов О. І., Фролова О. Є., Гудзенко О. П., Барнатович С. В. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2, № 2. С. 77-81. (Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, написання статті).

2. Tikhonov O. I., Frolova O. E., Shpychak O. S. Creation of pharmaceutical compositions with the antifungal, antimicrobial and keratolytic activity. *Clinical Pharmacy*. 2016. Vol. 20, № 3. P. 54-59. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, участь в оформленні статті).

3. Фролова О. Є., Гудзенко О. П., Тихонов О. І., Шпичак О. С. Дослідження протигрибкової, протимікробної і кератолітичної дії фармацевтичних композицій «Прополіс–Дерма». *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2016. Т. 11, № 3. С. 77-80. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь в оформленні статті).

4. Frolova O. Ye., Tikhonov O. I., Shpychak O. S., Novikov S. M., Lenchin V. M. Development of the technology of vials-pencils for storage and

application of medicated products on the skin and its appendages. *The Pharma Innovation Journal*. 2016. № 5 (10). P. 43-48. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті) (Scopus).

5. Tykhonov O. I., Shpychak O. S., Blazheyevskiy M. Ye., Frolova O. E., Gudzenko A. P. Determination of active substances of the «Propolis-Derma» pharmaceutical compositions by reverse-phase high-performance liquid chromatographic method. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. Vol. 11, № 4. P. 259-267. (Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь в оформленні статті).

6. Тихонов О. І., Фролова О. Є., Ярних Т. Г., Шпичак О. С., Мартинюк Т. В. Розробка технології лікувально-профілактичних антисептичних маркерів і їх застосування в комплексній терапії мікозів і уражень шкіри. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2018. № 4 (56). С. 22-30. (Особистий внесок: планування експерименту, вибір моделей, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь в оформленні статті).

7. Оксенюк О. Є., Гудзенко О. П., Шпичак О. С. Аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів протигрибкової дії. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 1. С. 69-80. (Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, написання статті).

Патенти

8. Фармацевтична композиція з протигрибковою, протимікробною і кератолітичною активністю : пат. на корисну модель 115974 Україна / Тихонов О. І., Фролова О. Є., Новіков С. М., Ленчін В. М., Шпичак О. С. ; заявник і патентовласник Тихонов О. І. № u 201607579 ; заявл. 11.07.2016 ; опубл. 10.05.2017, Бюл. № 9. 7 с. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології розчинів, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту).

9. Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії : пат. корисну модель 122333 Україна / Тихонов О. І., Шпичак О. С., Фролова О. Є. ; заявник і патентовласник Тихонов О. І. № u 201711173 ; заявл. 15.11.2017 ; опубл. 26.12.2017, Бюл. № 24. – 5 с. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології розчинів, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту).

10. Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії : пат. на винахід 117330 Україна / Тихонов О. І., Фролова О. Є., Шпичак О. С. ; заявник і патентовласник Тихонов О. І. № a 201711171 ; заявл. 15.11.2017 ; опубл. 10.07.2018, Бюл. № 13. 6 с. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології розчинів, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту).

Інформаційний лист

11. Тихонов О. І., Фролова О. Є., Гудзенко О. П., Шпичак О. С., Кудрик Б. Т. Технологія фармацевтичних композицій з протигрибковою, антимікробною і кератолітичною активністю : інформ. лист / Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2017. Вип. 3. з проблеми «Фармація». № 182-2017. 5 с. (*Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, оформлення інформаційного листа до видання*).

Методичні рекомендації

12. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Фролова О. Є., Гудзенко О. П., Шпичак О. С., Коваль В. М., Руденко В. В., Бобро С. Г., Коношевич Л. В., Шпичак А. О. Виготовлення екстемпоральних лікувально-профілактичних засобів та їх використання в медико-фармацевтичній практиці : метод. рек. / за ред. О. І. Тихонова. Харків, 2017. 40 с. (*Особистий внесок: участь у написанні методичних рекомендацій; методичні рекомендації містять фрагменти експериментальних досліджень дисертанта*).

Авторське свідоцтво на твір

13. Виготовлення екстемпоральних лікувально-профілактичних засобів та їх використання в медико-фармацевтичній практиці. Методичні рекомендації : а. с. на науковий твір 75991 Україна / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. Є. Фролова, О. С. Шпичак, В. М. Коваль, С. Г. Бобро, Л. В. Коношевич, А. О. Шпичак. № 77100 ; заявл. 15.01.18 ; опубл. 17.01.2018.

Наукові статті в інших виданнях

14. Tikhonov O. I., Yarnykh T. G., Shpychak O. S., Kudrik B. T., Bobro S. G., Bohdan N. S., Frolova O. Ye., Bondarenko L. O., Konoshevich L. V. Development of drugs with the apiculture products is one of the strategic research areas of the national university of pharmacy. *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации* : материалы республ. научн.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ташкент, 17-18 нояб. 2016 г. Ташкент, 2016. С. 212-214.

15. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Фролова О. Є., Шпичак О. С., Мельник Г. М. Державне нормування лікарських та косметичних засобів заводського та екстемпорального виготовлення. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 194-197.

16. Фролова О. Є., Тихонов О. І., Шпичак О. С. Опрацювання методик ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин лікувально-профілактичних засобів «Прополіс–Дерма». *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 233-236.

У цілому за результатами проведених теоретико-прикладних досліджень опубліковано 8 статей в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

Тези доповідей

17. Фролова О. Є., Гудзенко О. П., Тихонов О. І. Розробка антисептичних засобів для лікування мікозів і уражень шкіри – одна із проблем дерматології і косметології. *Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині. Здоров'я та довголіття: Фундаментальні дослідження, впровадження* : матеріали наук. симпоз. з міжнар. участю, 8-9 квіт. 2016 р. Київ, 2016. С. 53-54.

18. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Шпичак О. С., Скрипник-Тихонов Р. І., Фролова О. Є., Богдан Н. С., Коношевич Л. В. Створення екстемпоральних алопатичних і косметичних засобів на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10–11 листоп. 2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 159-160.

19. Frolova O. E., Tykhonov O. I., Gudzenko O. P. Survey of choice for packing of the curative and preventive medicines «Propolis-Derma». *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIV international scientific and practical conference of young scientists and student, April 20, 2017. Kharkiv, 2017. Vol. 1. P. 240-241.

20. Тихонов О. І., Фролова О. Є., Ярних Т. Г., Шпичак О. С. Вирішення проблеми комплексної розробки лікувально-профілактичних засобів для застосування в дерматології. *Управління якістю в фармації* : матеріали XII наук.-практ. конф., м. Харків, 18 трав. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 187-188.

У цілому за результатами проведених теоретико-прикладних досліджень опубліковано 9 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

АНОТАЦІЯ

Оксенюк О. Є. Розробка складу та технології антисептичних засобів для лікування мікозів і уражень шкіри. – На правах рукопису.

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, 2020.

Дисертація присвячена розробці складу та технології РЛЗ під умовною назвою «Прополіс–Дерма» протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії на основі прополісу настойки та синтетичних сполук у флаконах-олівцях (маркерах) для місцевого лікування мікозів та інших грибкових уражень шкіри.

На підставі проведених фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено раціональну технологію виробництва 3-х РЛЗ «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» у формі розчинів із подальшим наповненням ними флаконів-олівців (маркерів). Доведено стабільність розроблених препаратів у процесі їх зберігання.

За допомогою проведених комплексних досліджень запропоновано методики стандартизації розроблених ЛЗ, розроблено проекти МКЯ. Експериментально встановлено умови їх зберігання і термін придатності. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено наявність протигрибкової, антимікробної і кератолітичної активності розроблених препаратів «Прополіс-Дерма» та їх нешкідливість.

Ключові слова: рідкі лікарські засоби, розчини, протигрибкові препарати, прополісу настойка, склад, технологія, дерматомікози.

АННОТАЦИЯ

Оксенюк О. Е. Разработка состава и технологии антисептических средств для лечения микозов и поражений кожи. – На правах рукописи.

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, 2020.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии жидких лекарственных средств (ЖЛС) под условным названием «Прополис–Дерма» противогрибкового, антимикробного и кератолитического действия на основе прополиса настойки и синтетических соединений в форме флаконов-карандашей (маркеров) для местного лечения микозов и других грибковых поражений кожи.

На основании проведенных физических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований обоснован состав и разработана рациональная технология производства 3-х ЖЛС «Прополис–ПНГ», «Прополис–ПСХ» и «Прополис–ПХД» в форме растворов с последующим наполнением ими флаконов-карандашей (маркеров). Доказана стабильность разработанных препаратов в процессе их хранения.

С помощью проведенных комплексных исследований предложены методики стандартизации разработанных ЛС, разработаны проекты методик контроля качества. Экспериментально установлены условия их хранения и срок годности. Фармакологическими и микробиологическими исследованиями установлено наличие противогрибковой, антимикробной и кератолитической активности разработанных препаратов «Прополис-Дерма» и их безвредность.

Ключевые слова: жидкие лекарственные формы, растворы, противогрибковые препараты, прополиса настойка, состав, технология, дерматомикозы.

ABSTRACT

Okseniuk O. Ye. Development of the composition and technology of antiseptic agents for the treatment of mycoses and skin lesions. – 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, 2020.

The thesis is devoted to the development of the composition and technology of liquid medicines (LM) based on the propolis tincture and synthetic compounds under the conditional name “Propolis–Derma” with the antifungal, antimicrobial and keratolytic action in the form of vials-pencils (markers) for the local treatment of mycoses and other fungal skin lesions.

The analysis of the market range of antifungal drugs presented at the pharmaceutical market of Ukraine for the treatment of dermatological skin diseases, in particular dermatomycoses, has been performed. The limited range of medicines with the complex action registered in Ukraine and recommended for the treatment of dermatomycoses has been shown. According to the results of the screening of the ATC classification group conducted it has been found that the medicines studied belong to the group “D – Dermatologicals”, in particular “D01A – Antifungals for local dermatological use” with subgroups and “D01A E – Other antifungals for local use”. It indicates the prospects of using a broad-spectrum active pharmaceutical ingredient (API) to create complex medicines for the treatment of dermatomycoses.

Based on the physical and chemical studies conducted, the quality control methods (QCM) of pharmaceutical compositions – “Propolis-PSCh”, “Propolis-PChD” and “Propolis-PNH” have been developed. According to them, their stability has been confirmed, and the shelf life of the medicines developed has been determined; it is 24 months when storing at a temperature of 15-25 °C.

For the first time, based on the pharmacoeconomical, physical, physicochemical, microbiological and pharmacological studies, as well as taking into account biomedical requirements, the composition has been substantiated, and the rational technology of production of new medicines – “Propolis-Derma” with the propolis tincture and synthetic compounds in industrial and pharmacy conditions has been developed.

The critical parameters of the technological process that affect the drug quality (temperature, speed of the stirrer, mixing time, etc.) have been determined; the methods for identification and quantitative determination of API have been developed. The validation of analytical methods has been performed; the stability has been proven; the storage conditions providing the constancy of their composition and properties throughout the shelf life specified in the QCM project have been determined (sole proprietor “Lenchin V. M.”, Kharkiv).

Based on the results obtained the information letter on the technology of preparing “Propolis-Derma” medicines in pharmacies and the projects of master production instructions for their industrial manufacture have been compiled and published. The pharmacological and microbiological studies have found the presence of the antifungal, antimicrobial and keratolytic activity of the medicines “Propolis-Derma”.

The novelty of the research has been confirmed by 3 patents of Ukraine for invention and the utility model.

Key words: liquid medicines, solutions, antifungal medicines, propolis tincture, composition, technology, dermatomycoses.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ДЗ – державний заклад
ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів України
ДФУ – Державна фармакопея України
ЛДМУ – Луганський державний медичний університет
ЛЗ – лікарський засіб
ЛФ – лікарська форма
МКЯ – методики контролю якості
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
РЛЗ – рідкий лікарський засіб
АФИ – активный фармацевтический ингредиент
ГУ – Государственное учреждение
ЖЛС – жидкие лекарственные средства
ЛС – лекарственные средства

