

ХОХЛЕНКОВА НАТАЛЯ ВІКТОРІВНА

УДК 615.322:582.632.2:615.451.16:615.454:615.014.2:615.072

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
НА ОСНОВІ КОРИ ДУБА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ
ТЕРАПІЇ РАНЕВОГО ПРОЦЕСУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
заслужений діяч науки і техніки України
ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГУДЗЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ,
ДЗ «Луганський державний медичний університет»,
завідувач кафедри технології ліків, організації та економіки фармації;

доктор фармацевтичних наук, професор
БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІВНА,
ВАТ «Фармак»,
керівник департаменту з біотехнології;

доктор фармацевтичних наук, професор
ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ,
Українська військово-медична академія,
начальник кафедри військової фармації.

Захист відбудеться «___» _____ 2013 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 ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «___» _____ 2013 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради професор

О.І. Зайцев

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікарські засоби, отримані з рослинної сировини, широко застосовуються у медичній практиці і відіграють важливу роль у фармакотерапії, входять до складу багатьох препаратів різних фармакологічних груп і практично не мають рівноцінних синтетичних замісників.

У процесі створення нових фітопрепаратів одним із основних завдань є аналітичне забезпечення розробки, що полягає у стандартизації рослинної сировини. Зокрема, уведення в дію Державної фармакопеї України (ДФУ), гармонізованої з Європейською фармакопеєю (ЄФ), викликало необхідність розробки монографій на вітчизняну рослинну сировину.

Отже, стандартизація рослинних сировинних джерел і створення на їх основі нових вітчизняних субстанцій є актуальним завданням фармації. Зокрема соціально значущою є розробка ефективних і безпечних фітопрепаратів з комплексною антимікробною, протизапальною, кровоспинною активністю.

У цьому аспекті перспективною лікарською рослинною сировиною є дуб звичайний, який за рахунок комплексу біологічно активних речовин (БАР) проявляє широкий спектр фармакологічної активності. Відсутність сучасної нормативної документації, що регламентує якість дуба кори, обумовлює необхідність проведення досліджень з розробки монографії на дуба кору для внесення у ДФУ.

На ринку України відсутня стандартизована субстанція дуба кори, що обмежує спектр її використання, тому доцільним є створення стандартизованої субстанції – густого екстракту кори дуба з антимікробною, протизапальною, кровоспинною активністю.

При промисловому виробництві сумарних фітопрепаратів ефективність вилучення комплексу діючих речовин інколи сягає лише 40-50%. Цей факт свідчить про необхідність удосконалення та пошуку нових технологічних прийомів, що підвищують ефективність екстракції. У зв'язку з цим доцільним є проведення досліджень з обґрунтування параметрів екстракції БАР дуба кори із застосуванням методу вакуум-фільтраційної екстракції.

Раціональне лікування ранового процесу, запальних захворювань шкіри, опіків – одна з найбільш гострих і складних проблем сучасної медичної практики. На сьогоднішній день жоден з методів лікування ран з використанням лікарських засобів не є універсальним. У комплексному підході до лікування вказаних патологій одне з головних місць посідає місцева терапія.

З метою розширення асортименту комплексних фітопрепаратів для лікування ранового процесу актуальним є створення лікарських препаратів на основі густого екстракту кори дуба у вигляді мазей, пластиру і серветок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно із планом науково-дослідних робіт НФаУ («Створення складу і технології одержання біологічно активних речовин та лікарських засобів природного походження» (номер державної реєстрації 0103U000477) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання досліджень. Метою роботи є теоретичне обґрунтування методологічних підходів до фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі рослинної сировини для комплексної терапії ранового процесу; розробка промислової технології та стандартизація вітчизняної субстанції – густого екстракту кори дуба (ГЕКД), фармацевтична розробка мазей, пластиру і серветок на основі ГЕКД.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо сучасного стану лікування ран різної етіології; провести дослідження фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів для лікування даної патології;
- на підставі комплексу досліджень розробити монографію на дуба кору з метою внесення у ДФУ;
- визначити критичні параметри технологічного процесу та розробити промислову технологію ГЕКД; упровадити ГЕКД у виробництво в умовах ПАТ «ХФЗ Червона зірка»;
- провести фізико-хімічні дослідження дослідно-промислових зразків ГЕКД, встановити термін придатності;
- визначити методологію фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі ГЕКД у формі мазей, пластиру і серветок для комплексного лікування ранового процесу;
- провести комплекс технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень з метою фармацевтичної розробки мазей «Біотанін» і «Біофлорин», бактерицидного пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд»;
- розробити промислову технологію та технологічні регламенти на виробництво мазей «Біотанін» і «Біофлорин», бактерицидного пластиру з ГЕКД, серветок «Альгікорд» та апробувати їх у промислових умовах;
- розробити методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин мазей «Біотанін» і «Біофлорин» та проекти МКЯ, вивчити стабільність одержаних препаратів у процесі зберігання;
- розробити інформаційні листи на запропоновані лікарські препарати та впровадити їх в роботу аптек;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розроблених лікарських препаратів.

Об'єкти дослідження. Дуба кора, ГЕКД, ефірна олія коріандру, сік каланхое, натрію альгінат, мазеві основи, неткані матеріали; модельні зразки мазей, насичувальних розчинів, пластиру і серветок; мазі «Біотанін» і «Біофлорин», пластр з ГЕКД, серветки «Альгікорд».

Предмет дослідження. Предметом дослідження є розробка монографії на дуба кору, наукове обґрунтування промислової технології вітчизняної субстанції природного походження – ГЕКД та її стандартизація, фармацевтична розробка на основі ГЕКД мазей, пластиру і серветок для комплексного лікування ранового процесу.

Методи дослідження. При виконанні поставлених завдань були використані такі методи: органолептичні, технологічні (визначення плинності, кута природного укусу, насипної густини тощо), фізичні та фізико-хімічні (визначення розчинності,

pH, втрати в масі при висушуванні, структурно-механічних властивостей, осмотичної активності, термостійкості, споживчих характеристик), мікробіологічні (визначення антимікробної активності, мікробіологічної чистоти, ефективності антимікробної консервувальної дії), фармакологічні.

Ідентифікацію та кількісний аналіз діючих речовин здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), газової хроматографії (ГХ), високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та абсорбційної спектрофотометрії. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше обґрунтовано методологічний підхід до створення лікарських препаратів на основі сировини рослинного походження для комплексного лікування ранового процесу, на підставі якого проведено фармацевтичну розробку мазей, пластиру і серветок на основі дуба кори.

Уперше із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ТШХ, ВЕРХ, абсорбційної спектрофотометрії) проведено дослідження дуба кори за якісним і кількісним вмістом танінів.

Уперше проведено дослідження з порівняння вимог статті ГФ XI «Кора дуба» та монографії ЄФ 5 «Oak bark»; експериментально показана збіжність і відмінності цих вимог на прикладі дуба кори, зібраної на території України.

Для чіткої ідентифікації дуба кори серед інших рослинних об'єктів уперше розроблено уніфіковану методику якісного визначення дуба кори методом ТШХ, яку внесено до національної частини монографії ДФУ на цей вид сировини.

Експериментально обґрунтовано доцільність використання методу вакуум-фільтраційної екстракції при виробництві ГЕКД, який дозволяє використовувати в процесі тонко подрібнену сировину, скоротити час екстракції та підвищити її ефективність до 95%.

Проведено поглиблене вивчення хімічного складу, фізико-хімічних властивостей дослідно-промислових серій ГЕКД.

На підставі фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію мазі «Біотанін».

Розроблено промислову технологію та встановлено критичні параметри виробництва мазі «Біофлорин», бактерицидного пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд».

Уперше на підставі результатів фізико-хімічних досліджень розроблено методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин мазей «Біотанін» і «Біофлорин», проведено валідацію аналітичних методик; визначено умови і термін зберігання.

Проведено фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні дослідження дослідно-промислових зразків розроблених мазей, пластиру і серветок із ГЕКД.

Новизна досліджень захищена 6 патентами України на винахід (№ 99868 «Фармацевтична композиція у формі мазі») та корисні моделі (№ 53420 «Спосіб одержання засобу з протизапальною, мембраностабілізуювальною та антимікробною активністю», № 73424 «Спосіб одержання гідрогелевої композиції з вмістом натрію альгінату для лікування ран різної етіології», № 73426 «Перев'язувальний засіб з вмі-

том гідрогелевої композиції для лікування ран різної етіології», № 75916 «Медичний перев'язувальний виріб», № 75917 «Гідрогелева композиція для лікування ран різної етіології»).

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для застосування в практичній медицині вітчизняну субстанцію рослинного походження – ГЕКД, а також низку препаратів на її основі у вигляді двох мазей, пластиру і серветок для комплексного лікування ранового процесу.

Розроблено монографію «Дуба кора», яку внесено у ДФУ.

Розроблено технологічний регламент, паспорт безпеки та МКЯ на виробництво і контроль якості ГЕКД. ГЕКД упроваджено в промислове виробництво на ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (акт упровадження від 03.04.2012 р.). Розроблено відповідні розділи ТУ У 24.5-31342973-017:2010 «Екстракти рослинні».

Уперше розроблено, затверджено та апробовано в промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» нормативно-технічну документацію (технологічні регламенти, МКЯ) на виробництво мазей «Біотанін» і «Біофлорин» (акти апробації від 03.09.2012 р., 05.06.2012 р.). Мазь «Біофлорин» упроваджено в промислове виробництво в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» як лікувально-косметичний засіб (акт упровадження від 27.06.2012 р.). Мазь «Біотанін» внесено до перспективного плану виробництва (лист від 27.06.2013 р. № 1166).

В умовах ЗАТ «АУП Сарепта-медипласт» апробовано промислову технологію та МКЯ бактерицидного пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд» (акт апробації від 10.04.2012 р.); серветки «Альгікорд» внесено до перспективного плану виробництва на 2012-2017 рр. (лист від 28.05.2012 р. № 970).

За результатами досліджень розроблено, затверджено Укрмедпатентінформ МОЗ України та видано 4 інформаційних листи, які упроваджено в роботу низки аптек (акти упровадження від 15.03.2012 р., 17.03.2012 р., 05.02.2013 р. та ін.).

Розроблено та впроваджено у роботу аптек і медичних закладів методичні рекомендації «Фітотерапія ран, опіків, запальних захворювань шкіри» (акти упровадження від 03.06.2013 р., 04.06.2013 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено у науково-педагогічний процес кафедр промислової фармації (акти упровадження від 23.01.2012 р., 07.09.2013 р.) і заводської технології ліків (акти упровадження від 18.01.2012 р., 07.09.2013 р.) Національного фармацевтичного університету, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт упровадження від 07.02.2012 р.), кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акти упровадження від 08.02.2012 р., 09.04.2012 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт упровадження від 26.01.2012 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін (курс технології ліків) Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акти упровадження від 19.01.2012 р., 27.01.2012 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

У комплексному дослідженні з упровадження в медичну практику вітчизняної фармацевтичної субстанції – ГЕКД та препаратів на її основі, над яким працював

творчий колектив співавторів, особисто дисертанту належить вирішальна роль у визначенні мети дослідження, шляхів її реалізації, плануванні та виконанні експерименту, його обробці, інтерпретації та узагальненні одержаних результатів, формуванні основних положень і висновків, що захищаються.

Автором особисто проаналізовано наукові джерела стосовно заготівлі, хімічного складу, фармакологічної активності та використання в медичній практиці дуба кори; на підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень гармонізовано вимоги національної законодавчої бази на цей вид лікарської рослинної сировини із вимогами Європейської фармакопеї, визначено показники якості дуба кори та розроблено методики їх контролю; розроблено монографію «Дуба кора», яку внесено у ДФУ.

На основі проведеного аналізу сформульовано напрямок досліджень з отримання та упровадження в медичну практику ГЕКД, визначено методологічні підходи до створення ГЕКД та фармацевтичної розробки лікарських препаратів на його основі у вигляді мазей, пластиру і серветок для комплексного лікування ранового процесу.

Автором особисто виконана експериментальна частина роботи, яка викладена у дисертації. Автором на підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень розроблено та апробовано промислову технологію ГЕКД, розроблено склад, промислову технологію та методики контролю якості мазей «Біотанін», «Біофлорин», пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд», запропоновано постадійний контроль якості виробництва.

За безпосередньої участі автора здійснено промислове напрацювання ГЕКД, мазей «Біотанін» і «Біофлорин», пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд»; проведено поглиблене вивчення технологічних, фізико-хімічних та інших властивостей дослідно-промислових серій субстанції та лікарських препаратів.

За безпосередньої участі автора було розроблено технологічні регламенти на виробництво ГЕКД, мазей «Біотанін» і «Біофлорин», пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд», а також розроблені МКЯ.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Ярних Т. Г., Буряк М. В., Купріяною О. М., Чушенко В. М., Трутаєвим І. В., Журавльовою Л. В., Котовим А. Г., Котовою Е. Е.) вказано у тексті дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на: Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2007, 2009, 2010, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011, 2012), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008), Ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакогнозія ХХІ сторіччя. Досягнення та перспективи» (Харків, 2009), 74-й ітоговий науковий сесії співробітників Курського державного медичного уни-

верситета и Центрально-Черноземного Центра РАМН (Курськ, 2009), IV Всеросійській конференції «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2009), VIII съезде фармацевтических работников Республики Беларусь (Витебск, 2010), XXVII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (Харків, 2010), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні напрямлення теоретичних та прикладних досліджень '2010» (Одеса, 2010), Всеросійській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм» (Курськ, 2011), I-й науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2010), VII з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010), I-й науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю «Chemistry and chemical technology 2010» (Львів, 2010), науково-практичній конференції «Нанотехнології в фармації та медицині» (Харків, 2011), 15-th International Congress Phytopharm (Нюрнберг, Germany, 2011), Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичне і медичне право України (фармацевтичне і медичне законодавство, судова фармація, доказова фармація)» (Харків, 2012), Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень» (Київ, 2012), Міжнародній науково-практичній конференції «Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах» (Одеса, 2012), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» (Москва, 2012), I-й Міжнародній науково-практичній конференції «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, 2013), Міжнародній науковій конференції в рамках Наукової сесії НІУ «БелГУ» «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (Белгород, 2013), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 83 наукові роботи, зокрема 40 статей (з яких 29 у фахових виданнях), 4 інформаційних листи, 1 методичні рекомендації та 32 тези доповідей; одержано 6 патентів України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 378 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 281 сторінка. Робота ілюстрована 73 таблицями, 71 рисунком. Бібліографія містить 361 джерело літератури, із них 94 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі «Сучасний стан фармакотерапії ранового процесу та створення фітопрепаратів для його комплексного лікування» проаналізовано дані літератури щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії ранового процесу. Узагальнено дані літератури щодо застосування активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження у складі лікарських препаратів для лікування ран. Проведено огляд даних літератури про хімічний склад, фармакологічну активність і застосування дуба кори в терапії різних захворювань. Обґрунтовано актуальність створення вітчизняної субстанції рослинного походження – густого екстракту кори дуба з в'яжучою, антимікробною, протизапальною та кровоспинною активністю.

З метою розширення асортименту фітопрепаратів для лікування ранового процесу, запальних захворювань шкіри, опіків показано доцільність створення низки препаратів на основі ГЕКД для комплексного лікування цієї патології.

Визначено основні складові процесу фармацевтичної розробки мазей і фармакологічно активних перев'язувальних засобів, призначених для лікування ранового процесу.

У другому розділі «Вибір загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень» обґрунтовано методологічні підходи до створення субстанції рослинного походження – ГЕКД та фармацевтичної розробки препаратів на її основі у формі мазей, пластиру і серветок для лікування ранового процесу, запальних захворювань шкіри, опіків середнього ступеня.

Наведено характеристики діючих та допоміжних речовин. Визначено методи досліджень, необхідні для розробки ГЕКД, оптимальні склади та раціональна технологія препаратів у формі мазей, пластиру і серветок.

Третій розділ «Розробка промислової технології та дослідження густого екстракту кори дуба» присвячений дослідженням з розробки монографії на дуба кору з метою внесення її у ДФУ, розробці промислової технології ГЕКД, встановленню критичних параметрів його виробництва, визначенню фізико-хімічних властивостей ГЕКД.

Першим етапом досліджень зі створення монографії на дуба кору було порівняння вимог ЄФ та ГФ XI до сировини «Кора дуба» для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на дуба кору з вимогами ЄФ. Встановлено різницю в підходах до ідентифікації та кількісного визначення дубильних речовин і вмісту сторонніх домішок.

Метою подальшої роботи було дослідження якості дуба кори, що використовується в Україні, на відповідність вимогам ЄФ. Дослідження проводили на базі Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» під керівництвом провідного наукового співробітника, к. хім. н. Котова А. Г. Макроскопічні дослідження показали, що за винятком такого показника, як товщина кори, всі 10 серій сировини за зовнішніми ознаками відповідали ви-

могам монографії ЄФ. Слід зазначити, що 60% сировини було завтовшки понад 3 мм, що було враховано при розробці національної частини монографії ДФУ. При проведенні мікроскопічних досліджень у всіх зразках були виявлені діагностичні анатомічні структури, характерні для дуба кори. За розділом «Сторонні домішки» жодна серія не відповідала вимогам ЄФ.

Для ідентифікації дуба кори ЄФ пропонує якісну реакцію, що заснована на утворенні червоного забарвлення при взаємодії випробовуваного витягу дуба кори із розчином ваніліну у кислоті хлористоводневій. Але ця реакція не є специфічною для цієї сировини, тому нами були проведені дослідження з розробки уніфікованої методики. Для цього нами було обрано метод ТШХ із використанням доступних вітчизняних стандартів. Розроблена методика заснована на хроматографуванні випробовуваного витягу дуба кори із розчином порівняння фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ) катехіну та галової кислоти у суміші: *кислота оцтова льодяна P – ефір P – гексан P – етилацетат P(20 : 20 : 20 : 40)*. Зони виявляють обробкою хроматограми розчином *міцного синього B, солі P*.

При дослідженні дуба кори за цією методикою нами виявлено, що хроматографічний профіль випробовуваних витягів сировини досить специфічний – окрім катехіну (рис. 1, d) у верхній частині хроматограми виявляється кислота галова (рис. 1, i), що дозволяє ідентифікувати дуба кору серед інших рослинних об'єктів.

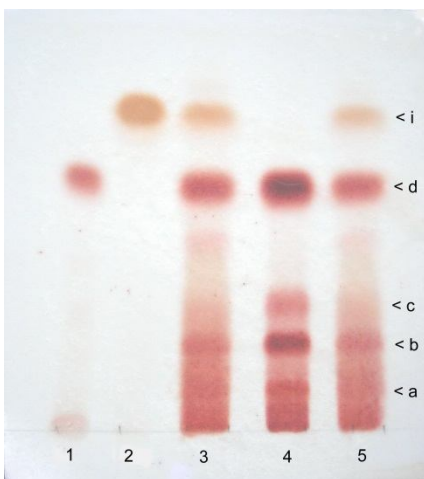


Рис. 1. Хроматограми, отримані у процесі розробки тесту «Ідентифікація. Метод ТШХ»:

- 1 – розчин ФСЗ катехіну;
- 2 – розчин ФСЗ кислоти галової;
- 3 – випробовуваний витяг кори дуба;
- 4 – розчин сухого стандартизованого екстракту перстачу прямостоячого;
- 5 – розчин ФСЗ сухого стандартизованого екстракту кори дуба

Кількісне визначення танінів у дуба корі проводили методом абсорбційної спектрофотометрії, використовуючи як стандарт розчин ФСЗ пірогалолу.

На підставі проведених досліджень визначено комплекс показників якості дуба кори, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення сировини. Ці розробки увійшли до національної частини монографії «Дуба кора», яку внесено у ДФУ.

Наступним етапом досліджень був пошук раціональних прийомів екстрагування БАР дуба кори. Попередніми дослідженнями нами зі співавторами експериментально підібрано спосіб подрібнення дуба кори – вальцювання, метод екстракції – вакуум-фільтраційний, обґрунтовано вибір води очищеної як екстрагенту, встановлено оптимальну висоту шару сировини.

При визначенні критичних параметрів технологічного процесу ГЕКД враховано, що метод вакуум-фільтраційної екстракції, який заснований на принципах розчинення і фронтального змиву речовин із поверхні подрібненого рослинного матері-

алу, передбачає використовувати в процесі тонко подрібнену сировину з розміром часток 0,02-1 мм. Тому одним з важливих параметрів, що впливає на ефективність екстракції при застосуванні цього методу, є спосіб подрібнення та середній розмір часток сировини.

При перенесенні технології ГЕКД у промислові умови встановлено низку недоліків тільки вальцьованої сировини: дуба кора після вальцювання має вигляд неоднорідних за розміром пелюсток, що впливає на завантаження сировини в екстрактор, а також ступінь виснаження сировини при екстракції. Тому нашою метою було отримання сировини зі стандартним розміром часток, що досягалось додатковим подрібненням вальцьованої сировини та просіюванням.

Для вивчення впливу способу подрібнення на технологічні властивості сировини та ефективність екстракції дуба кору, подрібнену різними методами (вальцюванням та вальцюванням з наступним дробленням), екстрагували водою очищеною при температурі 90 ± 5 °С, отримуючи 6-кратний об'єм витягу (по відношенню до маси сировини). Ефективність екстракції оцінювали за кількісним вмістом танінів та екстрактивних речовин в отриманих витягах (табл. 1).

Таблиця 1

Залежність виходу БАР кори дуба від способу подрібнення сировини

Досліджуваний параметр	Методи подрібнення	
	вальцювання	комбінований метод (вальцювання та дроблення)
Вміст танінів у перерахунку на пірогалол, %	$3,75 \pm 0,07$	$4,56 \pm 0,14$
Вміст екстрактивних речовин, %	$14,32 \pm 0,18$	$17,65 \pm 0,29$

Примітка. $n = 5$; $P = 95$ %.

Встановлено, що додаткове подрібнення вальцьованої сировини істотно зменшило середній розмір часток (від 0,48 см до 0,05 см), що вплинуло на отримання більш розвинутої поверхні сировини та призвело до інтенсифікації процесу екстракції, що супроводжувалось збільшенням виходу танінів на 21 %, а також екстрактивних речовин – на 23 %.

При масштабуванні технології ГЕКД використовували вакуум-фільтраційний екстрактор, розроблений співробітниками ДП ДНЦЛЗ (проф. В. І. Литвиненком зі співавторами). Конструкційною особливістю екстрактора є ніж-маніпулятор, здатний здійснювати зворотно-поступальний і реверсивно-обертальний рух. На відміну від існуючих екстракторів завантажувати сировину до цього екстрактора можна вільним укладанням за допомогою вакууму або пошаровим укладанням за допомогою ножа-маніпулятора. Подачу екстрагенту на сировину також можна проводити двома способами: крізь розпилювач або крізь отвори на валу ножа-маніпулятора та перфоровану поверхню ножів. Це забезпечує можливість вибору найбільш раціональних режимів екстракції залежно від гістологічної будови і технологічних властивостей рослинної сировини.

Нами було досліджено вплив способу укладання сировини та подачі екстрагенту на ефективність екстракції (табл. 2).

Таблиця 2

Залежність ефективності екстракції БАР кори дуба від способу укладання сировини та подачі екстрагенту в екстрактор

Спосіб подачі екстрагенту	Спосіб укладання сировини	Кількісний вміст танінів, %
Розпилювач	За допомогою вакууму	4,38±0,12
	За допомогою ножа-маніпулятора	5,20±0,18
Ніж-маніпулятор	За допомогою вакууму	4,49±0,14
	За допомогою ножа-маніпулятора	6,12±0,19

Примітка. $n = 5$; $P = 95\%$.

Встановлено, що за рахунок руйнування застійних зон уздовж всього шару сировини використання ножа-маніпулятора як при укладанні сировини, так і при подачі екстрагенту приводить до збільшення кількісного вмісту танінів у витяжках та підвищення ефективності екстракції до 90-95%.

При обґрунтуванні технологічного процесу виробництва ГЕКД, підборі необхідного обладнання необхідно було провести вивчення показників пожежовибухонебезпеки вихідної сировини – дуба кори та готового продукту – ГЕКД. Експериментальні дослідження з вивчення показників пожежовибухонебезпеки були проведені на базі науково-дослідного відділу № 1 Українського науково-дослідного інституту пожежної безпеки МНС України, результати яких наведено в табл. 3.

Встановлено, що ГЕКД є негорючою речовиною. Але пил дуба кори є пожежовибухонебезпечним, тому на стадії підготовки сировини передбачені додаткові заходи пожежовибухонебезпеки: подрібнення кори дуба проводиться в приміщенні, де змонтована місцева витяжна вентиляція з установкою, що уловлює пил; транспортування подрібненої кори дуба проводиться з використанням герметичних контейнерів; передбачене регулярне пилоприбирання приміщення із застосуванням промислових пилососів. За результатами досліджень було розроблено паспорти безпеки (Material Safety Data Sheet (MSDS)) на дуба кору та ГЕКД, які містять інформацію щодо забезпечення безпеки при їх виробництві, застосуванні, зберіганні, транспортуванні.

Таблиця 3

Показники пожежовибухонебезпеки кори дуба та ГЕКД

Об'єкт дослідження	Агрегатний стан за нормальних умов	Температура спалаху, °C	Температура самозаймання, °C	Нижня концентраційна межа розповсюдження полум'я, г/м ³	Питомий об'ємний електричний опір, Ом·м	Характеристика речовини
Дуба кора	Тверда речовина	38	395	50(63-100)	0,6x10 ⁷	Горюча речовина, пил пожежовибухонебезпечний
ГЕКД	Густа рідина	Відсутня	Відсутня	Відсутня		Негорюча речовина

Примітка. $n = 5$; $P = 95\%$.

При апробуванні технології ГЕКД у промислових умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка» нами було проаналізовано кожну стадію технологічного процесу для встановлення параметрів, що підлягають моніторингу під час промислового виробництва та при проведенні валідації технологічного процесу (табл. 4).

Таблиця 4

Критичні параметри технологічного процесу виробництва ГЕКД

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Зважування сировини	Маса сировини
Подрібнення сировини на валковій дробарці	Швидкість обертання вальців (16-20 об/хв) Зазор між валками (3-5 мм) Маса сировини
Подрібнення сировини на молотковій дробарці	Розмір отворів сита (0,5±0,05) мм Маса сировини
Приготування екстрагенту	Об'єм Температура (90 ± 5°C)
Завантаження сировини	Маса сировини Режим руху ножа-маніпулятора: частота обертів (3-5 об/хв), швидкість вертикального руху (2-5 мм/об) Висота шару сировини
Подача екстрагенту на сировину	Об'єм екстрагенту Температура екстрагенту (90 ± 5°C) Спосіб подачі екстрагенту (крізь отвори ножа-маніпулятора)
Екстрагування	Режим вакуумування (глибина вакууму 0,06-0,08 МПа) Об'єм отриманої витяжки (6-кратні витяжки по відношенню до маси сировини) Кількісний вміст танінів
Фільтрування витяжки	Режим вакуумування (глибина вакууму 0,06-0,08 МПа) Зовнішній вигляд
Концентрування витяжки	Режим вакуумування (глибина вакууму 0,06-0,08 МПа) Температура (60-70 °C) Кількість отриманого відгону Якість готового продукту на відповідність вимогам МКЯ

За результатами досліджень розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва ГЕКД.

Отже, на підставі проведених досліджень обґрунтовано параметри екстракції кори дуба методом вакуум-фільтраційної екстракції, який дозволив підвищити ефективність екстракції до 90-95%, що забезпечило повноту екстрагування дубильних речовин з дуба кори та отримати більш концентровані витяжки. Спосіб отримання ГЕКД захищено патентом України на корисну модель № 53420.

Метою подальшої роботи було поглиблене дослідження фізико-хімічних властивостей дослідно-промислових зразків ГЕКД.

За результатами термогравіметричного аналізу, який проведено на кафедрі фізики НФаУ під керівництвом проф. В. О. Тіманюка, встановлено, що ГЕКД в інтервалі температур (25–100) °C характеризується поступовими процесами випаровування вологи, є відносно термостабільною речовиною, яка не змінює хімічної структури до 104 °C (рис. 2).

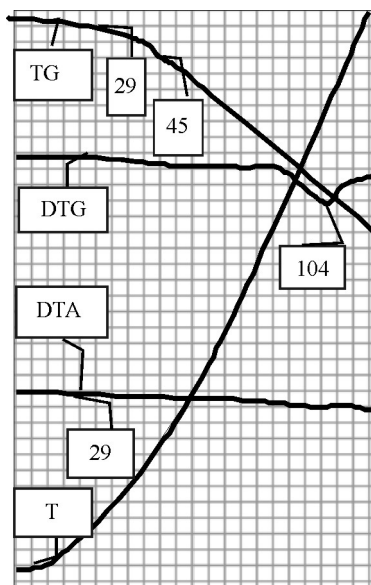


Рис. 2. Дериватограма ГЕКД

Методом ВЕРХ встановлено наявність у ГЕКД кислоти галової, пірогалолу, катехіну та кислоти елагової, а також ідентичність БАР ГЕКД і сировини – дуба кори.

Дослідження макро- та мікроелементного складу ГЕКД показали наявність 19 елементів з перевагою кількісного вмісту калію, кальцію, силіцію, магнію, фосфору та натрію, що дозволить прогнозувати інші види фармакологічної активності ГЕКД та розширити спектр його використання.

Розроблено методики ідентифікації (кольорова реакція з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій і метод ТШХ) та кількісного визначення танінів ГЕКД (метод абсорбційної спектрофотометрії при довжині хвилі 760 нм). На підставі проведених фізико-хімічних досліджень розроблено МКЯ на ГЕКД.

З метою дослідження ймовірного впливу змін у технологічному процесі на якість готового продукту нами був проведений порівняльний аналіз лабораторних та дослідно-промислових зразків ГЕКД на відповідність вимогам МКЯ. Результати досліджень, які наведені у табл. 5, свідчать, що зміни в технологічному процесі ГЕКД не вплинули на якість готового продукту.

Встановлено стабільність ГЕКД у процесі зберігання протягом 2 років 6 місяців в оригінальному пакуванні при температурі від 2 °С до 8 °С, у результаті чого був встановлений термін придатності – 2 роки.

У четвертому розділі «Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки мазей з ГЕКД» наведені результати експериментальних досліджень щодо фармацевтичної розробки двох мазей на основі ГЕКД для комплексного лікування ран залежно від фази ранового процесу.

Для забезпечення широкого спектра фармакологічної активності мазі під умовною назвою «Біотанін», призначеної для лікування I фази ранового процесу, до її складу введено сік каланхое, який має виражені протизапальні та антимікробні властивості.

Враховуючи медико-біологічні вимоги, що висуваються практичною медициною до мазей, призначених для лікування вказаної патології, та відомі переваги гідрофільних основ перед гідрофобними, для створення мазі «Біотанін» було використано основу, яка складається із суміші ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні (8 : 2).

Таблиця 5

Порівняльний аналіз якості ГЕКД, отриманого в лабораторних і промислових умовах на відповідність вимогам МКЯ

Показник	Характеристика та допустимі межі показника якості	Значення показників	
		лабораторні зразки	дослідно-промислові зразки
Опис	Густа однорідна маса без сторонніх домішок темно-коричневого кольору, зі специфічним запахом	Відповідає	Відповідає
Розчинність	Легко розчинний у воді, 40 % спирті, не розчинний у хлороформі і етилацетаті	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація: Фенольні сполуки	Реакція з розчином <i>ваніліну в кислоті хлористоводневої Р</i> : з'являється червоне забарвлення <i>ТШХ</i> Мають бути плями на рівні плям катехіну, галової кислоти, пірогалолу. Допускається наявність інших плям	Відповідає	Відповідає
Сухий залишок, %	Не менше 75 % (за п. 3, ДФУ 1.1 2.8.16)	78,2 ± 0,5	79,4 ± 0,3
Важкі метали	Не більше 0,01 % (за п. 4, ДФУ 1.0, 2.4.8 метод А)	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	ТАМС (2.6.12) 10 ⁵ КУО/г або КУО/мл; ТУМС (2.6.12) 10 ⁴ КУО/г або КУО/мл Відсутність <i>Escherichia coli</i> у 1 г або 1 мл. Відсутність <i>Salmonella</i> у 25 г або у 25 мл	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст танінів, %	Не менше 10 % (абсорбційна спектрофотометрія)	11,35 ± 0,28	12,98 ± 0,34

З урахуванням рідкої консистенції активних компонентів мазі необхідно було дослідити вплив уведення ГЕКД та соку каланхое на структурно-механічні властивості основи. З метою зміцнення структури до складу модельних зразків було введено ПЕО-4000, гліцерин виконує функцію розчинника діючих компонентів. Концентрація ГЕКД та соку каланхое у всіх досліджуваних зразках становила 3% та 5% відповідно (табл. 6).

Таблиця 6

Склад модельних зразків при виборі основи мазі «Біотанін»

Компонент	Вміст компонентів, %				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
ГЕКД	3	3	3	3	3
Сік каланхое	5	5	5	5	5
Гліцерин	–	10	10	10	10
ПЕО-1500	20	20	10	20	20
ПЕО-4000	–	–	3	4	5
ПЕО-400	До 100				

Досліджували реологічні властивості модельних зразків на віскозиметрі з коаксіальними циліндрами та будували реограми залежності напруги зсуву від швидкості зсуву, які наведені на рис. 3.

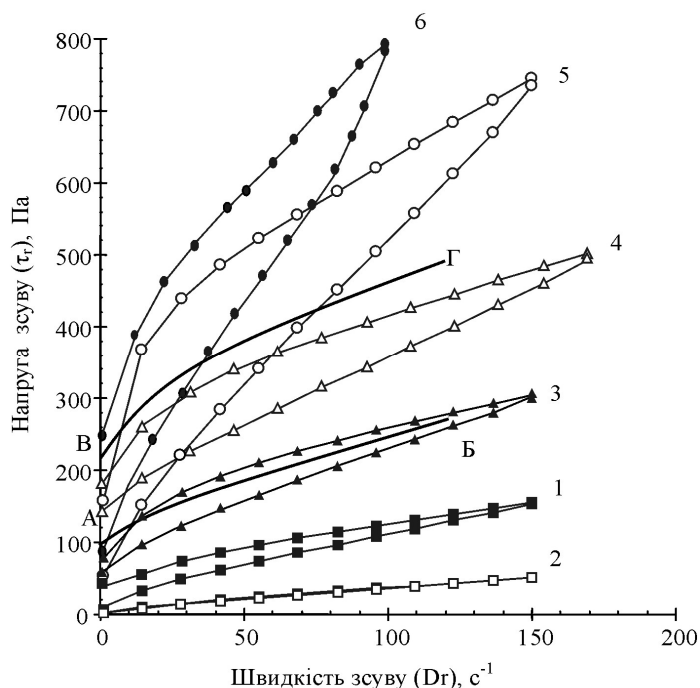


Рис. 3. Повна реограма плинучих модельних зразків:

№ 1-5 – дослідні зразки;

№ 6 – основа ПЕО-400 + ПЕО-1500 (8 : 2);

криві АБ і ВГ – ділянка реологічного оптимуму для гідрофільних мазей

Структурну в'язкість модельних зразків досліджували одразу після приготування, потім – після руйнування структури в процесі перемішування протягом 5 хв при швидкості зсуву $14,5 \text{ с}^{-1}$, а також після зберігання зразків без перемішування в процесі відновлення структури.

Як видно з рис. 3 і табл. 7, уведення ГЕКД, соку каланхое та гліцерину призвело до розрідження основи і зниження структурної в'язкості системи (зразки № 1, 2).

Додавання до складу основи високомолекулярного ПЕО-4000 дозволило вплинути на в'язкість зразків і отримати більш структуровані системи (зразки № 3–5). Лише реограма зразка № 4 знаходиться в зоні реологічного оптимуму для гідрофільних мазей і має задовільну структурну в'язкість.

Таблиця 7

Структурна в'язкість модельних зразків після руйнування та відновлення структури

№ зразка	Структурна в'язкість, Па·с					Органолептичні характеристики
	початкова	після перемішування протягом 5 хв	після зберігання (відновлення, %)			
			1 год	2 год	24 год	
1	5,68	1,43	1,82 (32,1)	1,97 (34,7)	2,32 (40,8)	Часткове розрідження поверхневого шару
2	2,32	0,41	0,46 (19,4)	0,48 (20,6)	0,53 (22,8)	Розрідження поверхневого шару
3	8,67	3,73	4,16 (48,1)	4,54 (52,4)	6,43 (74,2)	Мазеподібна консистенція
4	25,74	10,97	22,5 (87,5)	23,7 (92,3)	25,4 (98,7)	Мазеподібна консистенція
5	32,12	13,75	27,9 (86,9)	29,4 (91,5)	31,6 (98,4)	Пастоподібна консистенція

Також слід зазначити, що зразки, до складу яких входить ПЕО-4000, більш повно відновлюють свою структуру, що сприяє підвищенню стабільності системи. Задовільні консистентні властивості та гарну здатність до відновлення структури практично до початкового рівня має зразок № 4, який і було обрано нами як основу мазі «Біотанін». Суміш високо- та низькомолекулярних ПЕО буде забезпечувати необхідний рівень осмотичної активності мазі, ПЕО-400 – сприяти всмоктуванню діючих речовин, гліцерин – виконувати функцію розчинника ГЕКД та соку каланхое.

Оптимальну концентрацію соку каланхое (4 %) визначали на підставі досліджень протизапальної активності модельних зразків мазі під умовною назвою «Біотанін» з різним вмістом соку каланхое на моделі термічного запалення лапи у щурів (рис. 4).

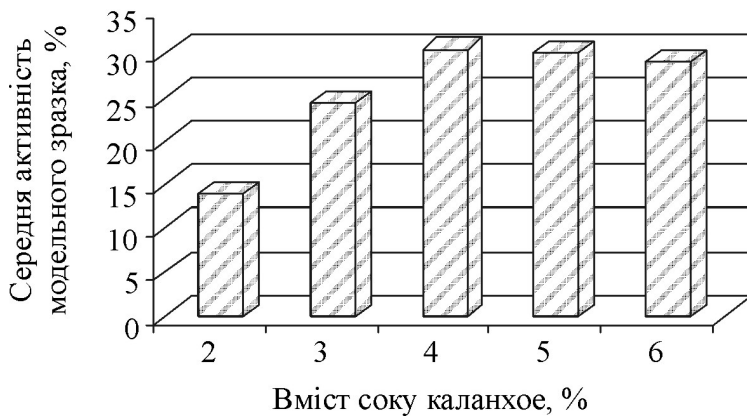


Рис. 4. Залежність протизапальної активності зразків мазі «Біотанін» від концентрації соку каланхое

Мікробіологічними дослідженнями встановлювали оптимальну концентрацію ГЕКД. Вивчення антимікробної активності модельних зразків мазей з різним вмістом ГЕКД проводили в досліджах *in vitro* методом дифузії в агар (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив концентрації ГЕКД на антимікробну активність модельних зразків мазі «Біотанін»

Концентрація ГЕКД, %	Діаметри зон затримки росту, мм				
	<i>Staphyloc. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
1	21,31 ± 0,22	13,05 ± 0,31	22,62 ± 0,41	21,32 ± 0,63	11,82 ± 0,24
2	22,53 ± 0,31	14,27 ± 0,30	24,23 ± 0,30	23,21 ± 0,51	12,57 ± 0,41
3	23,97 ± 0,42	15,61 ± 0,44	25,95 ± 0,38	24,05 ± 0,32	13,81 ± 0,23
4	23,25 ± 0,90	15,72 ± 0,50	25,45 ± 0,27	23,23 ± 0,90	13,9 ± 0,50

Отримані експериментально дані свідчать про те, що найбільш високу активність до еталонних штамів грампозитивних культур *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P і грамнегативної культури *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 виявив зразок із вмістом ГЕКД 3 %.

Нами були проведені дослідження ефективності антимікробної консервуючої дії мазі «Біотанін», які показали, що наявність у препараті ГЕКД, соку каланхое та ПЕО-основи забезпечила необхідний рівень консервуючої дії, що дозволило не включати до складу мазі додатковий антимікробний консервант.

Отже, на підставі проведених досліджень було теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад мазі під умовною назвою «Біотанін».

Метою наших подальших досліджень була розробка технології мазі «Біотанін» в аптечних і промислових умовах. Для цього нами був проаналізований вплив на якість мазі таких технологічних факторів: послідовність уведення діючих речовин, температурний режим, час перемішування, частота обертання мішалки реактора та інші параметри.

Температурний режим (60-65) °C одержання основи шляхом плавлення ПЕО різної молекулярної маси був обраний експериментально з урахуванням температури плавлення ПЕО-4000 (53-59 °C).

Послідовність уведення діючих речовин обумовлена фізико-хімічними властивостями ГЕКД та соку каланхое, які вводили до гідрофільної основи у вигляді гліцеринового розчину з утворенням мазі-розчину.

Для обґрунтування температурних режимів виробництва мазі «Біотанін» були досліджені її структурно-механічні властивості при різних температурах (рис. 5).

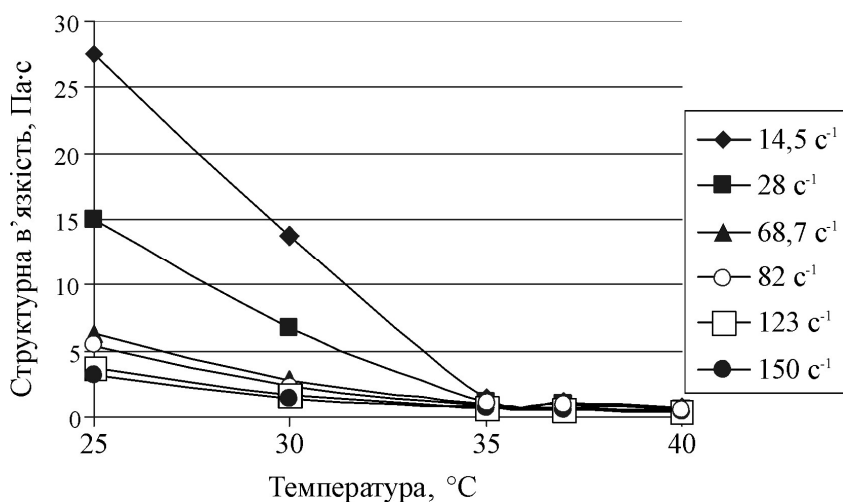


Рис. 5. Залежність структурної в'язкості мазі «Біотанін» від температури

Дослідження залежності структурної в'язкості мазі від температури при різних швидкостях зсуву показало, що при зміні температури дослідних зразків від 25 °C до 35 °C значення структурної в'язкості мазі при градієнті швидкості зсуву 14,5 с⁻¹ зменшується більш ніж у 19 разів. При подальшому збільшенні температури до 40 °C тип течії мазі змінюється, а консистенція мазі стає рідкою.

За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що протягом виробничого процесу при зниженні температури у реакторі-гомогенізаторі відбувається золь-гель перехід, після якого структурна в'язкість різко збільшується і з'являються тиксотропні властивості. Враховуючи встановлену залежність структурної в'язкості мазі «Біотанін» від температури, гомогенізацію мазі необхідно проводити при температурі не нижче 35 °C.

Для встановлення режиму перемішування при виробництві мазі «Біотанін» нами було досліджено вплив часу перемішування на структурну в'язкість та тиксотропність системи. Для цього зразки мазі перемішували при 30 об/хв до отримання постійного значення в'язкості, який склав 20-25 хв (рис. 6).

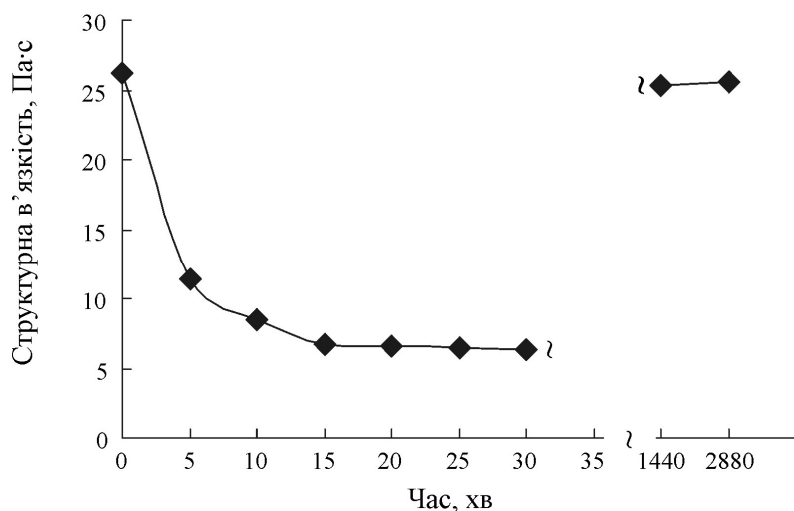


Рис. 6. Залежність структурної в'язкості мазі «Біотанін» від часу перемішування та відновлення структури

Як видно з даних, наведених на рис. 6, при перемішуванні мазь втрачає структурну в'язкість. Перемішування протягом 15 хв призводить до зменшення структурної в'язкості на 74,22 %. Подальше перемішування суттєво не впливає на структурну в'язкість мазі.

Потім зразки мазі залишали без перемішування на 24 год і знову вимірювали в'язкість. Встановлено, що після 24 годин структурна в'язкість мазі збільшувалась практично до початкового рівня і становила 25,36 Па·с, що свідчить про відновлення коагуляційної структури мазі та відсутності залежності остаточної структури мазі від часу попереднього перемішування.

Отримані дані враховані нами при встановленні допустимих відхилень значень варіабельних критичних параметрів технологічного процесу, а саме часу перемішування, особливо на стадії фасування мазі.

Отже, на підставі проведених досліджень встановлено, що обраний склад мазі забезпечує відновлення структурної в'язкості після руйнування, що характерно для основ, до складу яких входять високомолекулярні поліетиленоксида.

На етапі гомогенізації мазі ще одним важливим критичним параметром є час перемішування, який впливає на однорідність розподілення діючих компонентів в основі. Для встановлення часу перемішування нами було проведено кількісне визначення ГЕКД та соку каланхое в пробах дослідно-промислових зразків мазі «Біотанін», які відбирали в 9 точках реактору, що дозволило достовірно оцінити повноту розчинення та розподілення діючих речовин. Процес гомогенізації мазі проводили при 30 об/хв і температурі 35 °С. Встановлено, що мінімальний час перемішування, який забезпечує рівномірний розподіл діючих речовин під час їх уведення в основу, становить 25 хв. Подальше перемішування є недоцільним.

На підставі результатів проведених досліджень нами були визначені критичні параметри кожної стадії технологічного процесу виробництва мазі «Біотанін», вста-

новлені допустимі межі їх відхилень (табл. 9), розроблено технологічну і апаратурну схеми виробництва.

Таблиця 9

Критичні параметри виробництва мазі «Біотанін»

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Зважування сировини	Маса компонентів (ваговий метод)
Плавлення маzewої основи	Температура плавлення – 60–65 °С (датчик температури) Частота обертів мішалки (25-30 об/хв) Повнота розплавлення (органолептично)
Приготування концентрату ГЕКД і соку каланхое у гліцерині	Повнота перенесення ГЕКД і соку каланхое у реактор Частота обертів мішалки (25-30 об/хв) Зовнішній вигляд розчину (органолептично)
Уведення діючих речовин і гомогенізація мазі	Режим перемішування: температура 35-40 °С, оберти мішалки (25-30 об/хв), тривалість перемішування (30-40 хв) Якість нефасованого продукту (опис, ідентифікація, рН, кількісний вміст) на відповідність вимогам МКЯ
Фасування	Режим роботи тубонаповнювального автомата (контроль за допомогою програмного управління обладнання) Температура (25 °С з попереднім перемішуванням протягом 15 хв) Маса туби з маззю Відповідність маркування (органолептично) Герметичність контейнерів

Враховуючи залежність фармакотерапії ранового процесу від стадії перебігу, наступним етапом наших досліджень була фармацевтична розробка мазі на основі ГЕКД під умовною назвою «Біофлорин» для лікування ран у 2 фазі ранового процесу.

Раніше проведеними зі співавторами дослідженнями було розроблено склад та лабораторну технологію мазі «Біофлорин».

Як основу при створенні мазі «Біофлорин» було обрано емульсійну систему типу олія/вода, яка найбільшою мірою відповідає медико-біологічним вимогам до мазей, призначених для лікування ран у 2 фазі ранового процесу. Як гідрофобну фазу було обрано олію рицинову у кількості 10%, а емульгатора – гідрогенізовану оксиетильовану рицинову олію (Eumulgin HRE 40) (4%), яка має спорідненість до олійної фази.

Для створення системи із заданою осмотичною активністю та як гідрофільну фазу до складу мазі «Біофлорин» уведено суміш високо- і низькомолекулярних ПЕО (ПЕО-400, ПЕО-1500 та ПЕО-4000). Кількісний вміст і співвідношення компонентів основи встановлювали експериментально на підставі проведення реологічних досліджень. З метою покращення вивільнення діючих речовин з мазі, запобігання висихання емульсії, а також як розчинник ГЕКД до складу мазі введено гліцерин у кількості 10%.

Для забезпечення репаративної, антимікробної дії до складу мазі додатково було введено ефірну олію коріандру, концентрацію якої (0,5 %) обґрунтували на підставі досліджень антимікробної активності модельних зразків мазі.

Концентрацію ГЕКД у мазі (3%) визначали на підставі фармакологічних досліджень на моделі термічного запалення лапи у щурів.

На підставі комплексу проведених досліджень розроблено склад мазі (г) під умовною назвою «Біофлорин»: ГЕКД (у перерахунку на 10 % вміст пірогалолу та на суху речовину) – 3,0; ефірна олія коріандру – 0,5; олія рицинова – 5,0; Eumulgin HRE 40 – 4,0; гліцерин – 10,0; ПЕО-1500 – 20,0; ПЕО-4000 – 4,0; ПЕО-400 – до 100,0. Склад мазі «Біофлорин» захищено патентом України на винахід № 99868.

З урахуванням попередніх експериментальних досліджень метою нашої роботи була розробка промислової технології мазі «Біофлорин» для упровадження її у виробництво на ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

При обґрунтуванні параметрів технологічного процесу мазі «Біофлорин» враховували вплив температури на її реологічні властивості. Структурно-механічні властивості модельних зразків мазі «Біофлорин» при різних температурах наведені на рис. 7 та 8.

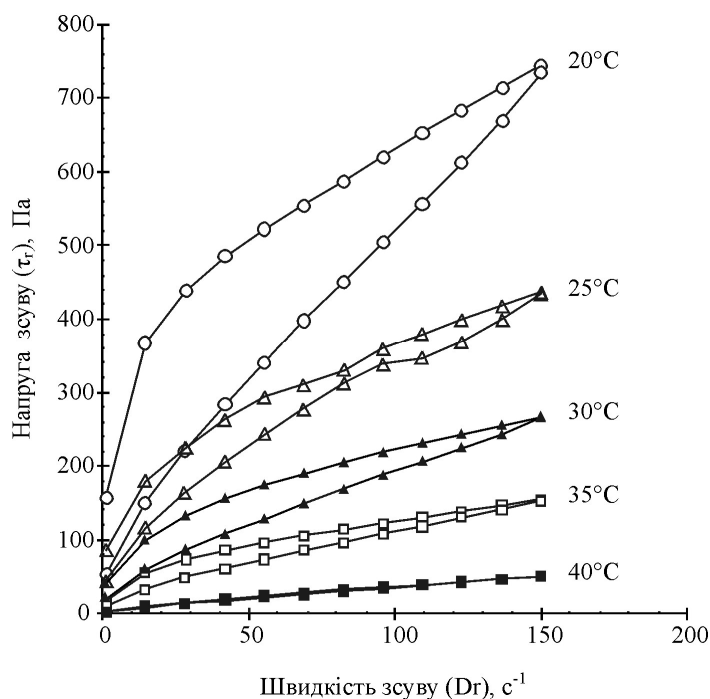


Рис. 7. Реограми мазі «Біофлорин» при різних температурах

Як видно з експериментальних даних, мазь в інтервалі температур від 20 °С до 40 °С має пластичний тип плинності. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що досліджені дисперсні системи володіють тиксотропними властивостями. При збільшенні температури площа петель гістерезису поступово зменшується, а при 40 °С система набуває н'ютонівського типу плинності.

Встановлено, що при підвищенні температури від 20 °С до 40 °С значення структурної в'язкості при швидкості зсуву $28,09 c^{-1}$ зменшується майже у 30 разів (рис. 8). Зменшення структурної в'язкості мазі «Біофлорин» спостерігається і при

інших значеннях швидкості зсуву. Враховуючи встановлену залежність структурної в'язкості мазі «Біофлорин» від температури, гомогенізацію мазі необхідно проводити при температурі не менше 35 °С.

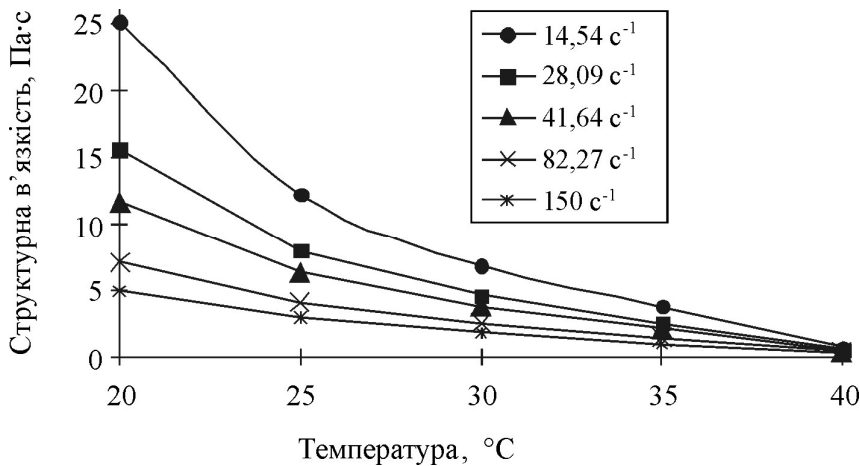


Рис. 8. Залежність структурної в'язкості мазі «Біофлорин» від температури

Для встановлення впливу процесу перемішування на структурну в'язкість системи та здатності мазі поновлювати значення структурної в'язкості нами були отримані зразки мазі «Біофлорин», які перемішували при 30 об/хв до отримання постійного значення в'язкості. Перемішування проводили протягом 20-25 хв при температурі 25 °С (рис. 9).

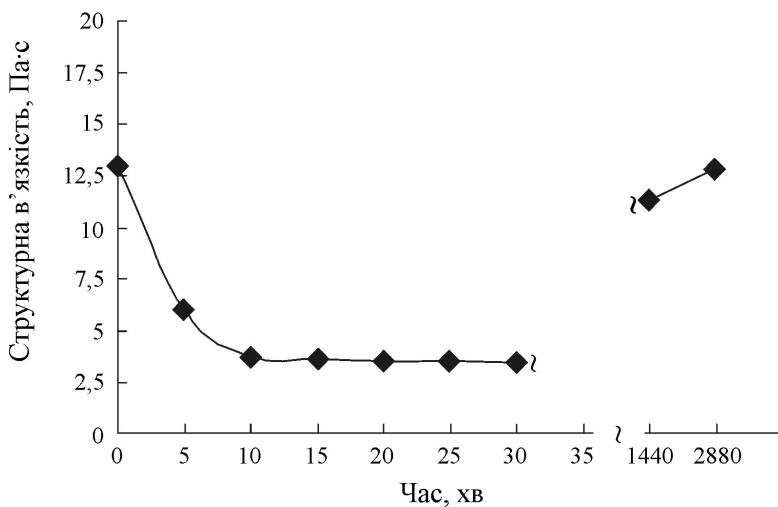


Рис. 9. Залежність структурної в'язкості мазі «Біофлорин» від часу перемішування та відновлення структури

Отримані результати свідчать, що при перемішуванні мазь втрачає структурну в'язкість. Перемішування протягом 10 хв призводить до зменшення структурної в'язкості на 71,84 %; подальше перемішування суттєво не впливає на структурну в'язкість мазі. Після 24 годин зберігання мазі «Біофлорин» її структурна в'язкість значно збільшувалась і становила 11,40 Па·с, що складає 87 % від початкового значення. Практично повністю (на 98%) система відновлювалась після зберігання протягом 48 год.

У технологічному процесі виробництва емульсійних мазей одним з критичних параметрів, що впливає на стабільність отриманої емульсійної системи, є температура процесу, яка має перевищувати температуру плавлення емульгаторів. Викорис-

таний нами емульгатор (гідрогенізована рицинова олія) при температурі 25 °С має рідку консистенцію, тому, приготування гідрофобної фази можна проводити без додаткового нагрівання, що дозволить скоротити час технологічного процесу та позитивно вплине на собівартість продукції. Також це дало можливість обґрунтувати спосіб уведення ефірної олії коріандру – безпосередньо у гідрофобну фазу.

Температурний режим отримання гідрофільної фази, що складається з ПЕО різної молекулярної маси, обумовлений температурою плавлення компонентів і становить 60-65 °С.

При змішуванні фаз необхідно було дослідити вплив температурного режиму процесу на стабільність ефірної олії коріандру. Для цього були приготовані зразки мазі «Біофлорин» з різним температурним режимом уведення ефірної олії коріандру та досліджено кількісний вміст цього інгредієнта методом ГХ (табл. 10).

Таблиця 10

Залежність кількісного вмісту ефірної олії коріандру від температурного режиму введення в основу

Температура, °С	Уведено ефірної олії коріандру, %	Знайдено ефірної олії коріандру, % від уведеного
35 ± 1	101,22	99,41
40 ± 1	100,91	86,78
45 ± 1	99,97	81,23

Примітка. n = 5, P = 95%.

Встановлено, що для забезпечення стабільності вмісту ефірної олії коріандру змішування фаз і гомогенізацію мазі «Біофлорин» необхідно проводити при температурі не вище 35 °С.

Отже, при розробці промислової технології мазі «Біофлорин» нами було проаналізовано кожну стадію технологічного процесу з метою встановлення параметрів, що підлягають моніторингу під час упровадження у промислове виробництво та при проведенні валідації технологічного процесу (табл. 11).

У процесі розробки технологічного процесу мазей «Біотанін» і «Біофлорин» нами були досліджені показники пожежовибухонебезпеки інгредієнтів мазей. Встановлено, що всі компоненти мазей, за винятком соку каланхое, є горючими речовинами. Тому в технологічному регламенті на виробництво мазей «Біотанін» і «Біофлорин» нами передбачено комплекс заходів щодо безпечного ведення технологічного процесу.

З урахуванням отриманих даних було розроблено інформаційні листи на приготування мазей «Біотанін» і «Біофлорин» в умовах аптек і технологічні регламенти на їх промислове виробництво в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

Важливим критерієм, що впливає на фармакологічну ефективність мазей для лікування ранового процесу, є осмотична активність. Осмотичну активність мазей «Біотанін» і «Біофлорин» оцінювали за ступенем абсорбції рідини крізь напівпроникну мембрану. Як препарат порівняння використовували мазь «Левосин», яка застосовується в лікуванні інфікованих ран у 1 фазі розвитку ранового процесу.

Критичні параметри виробництва мазі «Біофлорин»

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Зважування сировини	Маса компонентів (ваговий метод)
Приготування концентрату ГЕКД	Повнота перенесення ГЕКД у реактор Частота обертів мішалки (30 об/хв) Повнота розчинення ГЕКД
Приготування гідрофільної фази	Температура плавлення – 55–60 °С, охолодження до 35°С (датчик температури) Частота обертів мішалки (30 об/хв) Повнота розплавлення (органолептично)
Приготування гідрофобної фази	Температура – 25-30 °С (датчик температури) Частота обертів мішалки (30 об/хв) Зовнішній вигляд розчину (органолептично)
Гомогенізація та охолодження мазі	Режим перемішування: температура (35 °С), оберти мішалки турбінної (3000 об/хв) і рамної (30 об/хв), тривалість перемішування (не менше 40 хв) Якість проміжного продукту (опис, ідентифікація, рН, кількісний вміст) на відповідність вимогам МКЯ
Фасування та пакування	Режим роботи тубонаповнювального автомата (контроль за допомогою програмного управління обладнання) Температура (25 °С) (датчик температури) з попереднім перемішуванням при 30 об/хв протягом 10 хв Вага туби з маззю (ваговий метод) Відповідність маркування (органолептично) Герметичність контейнерів

Результати досліджень (рис. 10) показали, що загальна маса абсорбованої води мазями «Біотанін» і «Левосин» становить 322% і 334% відповідно, що забезпечує рівень осмотичної дії, необхідний для мазей, що застосовуються в терапії ран у першій фазі ранового процесу.

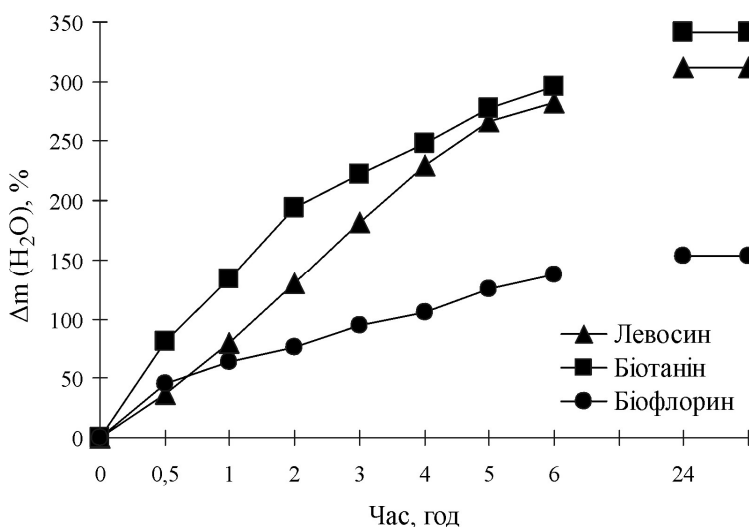


Рис. 10. Кінетика абсорбції води маззю «Біотанін» і «Біофлорин»

Рівень осмотичної активності мазі «Біофлорин» становить близько 150 %, що доводить її помірну осмотичну активність. Також необхідно зазначити, що абсорбція води маззю проходить рівномірно і пролонговано.

З метою визначення показників якості мазей «Біотанін» і «Біофлорин» були проведені фізико-хімічні дослідження. При розробці методики кількісного визначення ГЕКД у мазях за основу було взято розроблену нами методику кількісного визначення танінів методом абсорбційної спектрофотометрії, яка наведена в МКЯ на ГЕКД.

Оптичну густина випробовуваних розчинів та розчину стандарту вимірювали при довжині хвилі (760 ± 2 нм). Спектр поглинання розчину мазі «Біофлорин» та розчину ГЕКД наведений на рис. 11.

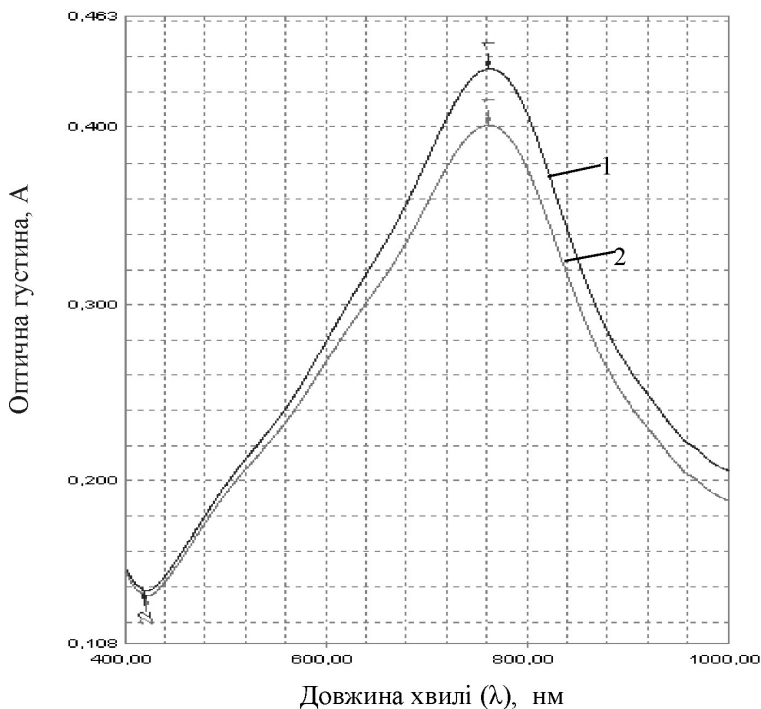


Рис. 11. Спектр поглинання: 1 – розчину ГЕКД; 2 – випробовуваного розчину мазі «Біофлорин»; 3 –

У процесі розробки методики нами було розроблено процедуру пробопідготовки, яка забезпечила повне вилучення танінів з проби і дозволила надійно розділити активні компоненти мазей у ході кількісної оцінки їх вмісту. Нами була проведена валідація методики кількісного визначення танінів на модельних сумішах, які за складом допоміжних речовин відповідали препарату.

У зв'язку з однаковим вмістом ГЕКД у мазях «Біотанін» і «Біофлорин», однотипністю гідрофільної основи та розробленою специфічною пробопідготовкою розроблена методика кількісного визначення танінів ГЕКД внесена до МКЯ обох мазей.

Ідентифікацію соку каланхое в мазі «Біотанін» запропоновано визначати методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників: *96 % спирт Р – розчин аміаку концентрований Р – вода Р (50 : 15 : 2,5)*. Як стандартний зразок використовували розчин кислоти яблучної. Кількісний вміст органічних кислот соку каланхое в перерахунку на кислоту яблучну проводили титриметричним методом. Кількісний вміст ефірної олії коріандру в мазі «Біофлорин» визначали методом ГХ. Проведена валідація розроблених методик.

На підставі проведених досліджень нами було розроблено проекти МКЯ на мазі «Біотанін» і «Біофлорин». Вивчено та доведено стабільність мазей за такими показниками: «Опис», «Ідентифікація», «рН», «Однорідність», «Маса вмісту упаковки», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення» за умови зберігання при температурі 8-15 °С.

Фармакологічними дослідженнями, проведеними на базі ЦНДЛ та кафедри патологічної фізіології НФаУ доведено антимікробну та протизапальну активність мазі «Біотанін» і репаративну, антимікробну і протизапальну активність мазі «Біофлорин». Результати вивчення підгострої та хронічної токсичності мазей показали відсутність будь-якого токсичного впливу препаратів на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин.

Системний підхід у лікуванні ранового процесу передбачає застосування як м'яких лікарських засобів, так і фармакологічно активних перев'язувальних засобів (ФАПЗ). Враховуючи, що в Україні зареєстрована досить незначна кількість перев'язувальних засобів, що мають фармакологічну активність, причому переважно іноземного виробництва, метою наших подальших досліджень було створення ФАПЗ на основі ГЕКД у вигляді пластиру і серветок.

У розділі 5 «Розробка промислової технології та фізико-хімічні дослідження перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба» наведені дослідження зі створення пластиру і серветок, які проводили згідно з визначеним нами методологічним підходом до створення ФАПЗ.

Першим етапом досліджень було обґрунтування вибору матеріалу-носія, який проводили на підставі вивчення показників капілярності, водопоглинання та швидкості змочування марлі медичної та декількох марок нетканого матеріалу (табл. 12).

Таблиця 12

Вивчення гігроскопічних властивостей матеріалів-носіїв

Об'єкт	Водопоглинення, г/м ²	Капілярність, мм/год	Швидкість змочування, с
Марля медична	107 ± 3	74 ± 3	5 ± 1
Нетканый поліпропіленовий матеріал «Medipad WPS065»	827 ± 11	111 ± 4	10 ± 1
Матеріал віскозно-поліпропіленовий термопрошивний «Vilmed M1552»	473 ± 7	104 ± 3	11 ± 1
Нетканый поліпропіленовий матеріал марки I «Комітекс»	620 ± 9	105 ± 2	12 ± 2

Примітка. $n = 6$; $P = 95\%$.

Встановлено, що всі досліджувані неткані матеріали мають значну перевагу перед марлею медичною за показниками водопоглинення та капілярності. Тому при проведенні подальших досліджень щодо створення ФАПЗ з ГЕКД нами використовувались тільки неткані матеріали. Остаточний вибір матеріалу-носія для створення пластиру і серветок проводився за результатами додаткових експериментальних досліджень залежно від виду лікарської форми.

На етапі фармацевтичної розробки бактерицидного пластиру з ГЕКД раніше нами зі співавторами було обґрунтовано склад насичувального розчину, обрано матеріал-носії, розроблено технологію. Для іммобілізації ГЕКД при створенні пластиру нами було обрано метод адсорбції, який є найпростішим у виконанні та економічно найвигіднішим і по суті являє собою насичення носія розчином лікарських речовин.

У результаті проведених технологічних та мікробіологічних досліджень як розчинник у складі насичувального розчину нами було обрано спирт етиловий 30 % (об/об), що також дозволило досягти необхідного рівня мікробіологічної чистоти і не включати до складу насичувального розчину антимікробні консерванти. Встановлення концентрації ГЕКД (5%) у насичувальному розчині проводили за результатами мікробіологічних досліджень.

Для обґрунтування матеріалу-носія було досліджено здатність матеріалу до іммобілізації насичувального розчину ГЕКД. Встановлено, що максимальну адсорбтивну здатність відносно насичувального розчину, що забезпечило максимальну концентрацію БАР ГЕКД, має матеріал віскозно-поліпропіленовий термопрошивний «Vilmed M1552», Freudenberg Vliesstoffe KG, (Німеччина), який був обраний нами як матеріал-носії.

На підставі проведених фізико-хімічних, технологічних і біофармацевтичних досліджень було розроблено технологію насичення матеріалу-носія, яка дозволяє досягти максимальної концентрації БАР ГЕКД у пластирі – перше насичення методом занурення тривалістю 20 хвилин з наступним віджиманням та сушінням, повторне насичення терміном 10 хвилин з подальшим віджиманням та сушінням при температурі 75 ± 5 °С.

Метою наших подальших досліджень була адаптація технології бактерицидного пластиру з ГЕКД до промислових умов ЗАО «АУП Сарепта-медипласт». З урахуванням наявного на підприємстві обладнання насичення матеріалу-носія може проводитися способом занурення або дотику. Нами було визначено вплив способу нанесення, швидкості руху полотна та кратності насичення на значення коефіцієнта насичення, а відповідно й на кількісний вміст БАР ГЕКД у готовому пластирі.

Для встановлення допустимих відхилень деяких критичних параметрів, для яких вихід за встановлені межі може призвести до збою у технологічному процесі або до отримання продукції, що не відповідає встановленим параметрам якості, нами було розроблено критерій, за яким оцінювали якість приготованих зразків пластиру – коефіцієнт насичення.

Для визначення впливу способу нанесення на значення коефіцієнта насичення насичувальний розчин наносили на матеріал-носії шляхом занурення і дотику на різних швидкостях руху матеріалу-носія (рис. 12).

Як видно з рис. 12, вищий ступінь адсорбції досягається за умови насичення матеріалу способом занурення, що було враховано при розробці промислової технології пластиру.

Одним із критичних параметрів технологічного процесу є кратність просочення матеріалу насичувальним розчином. З метою встановлення значень цього пара-

метра, нами було вивчено вплив швидкості руху полотна та кратності насичення на ступінь насичення.

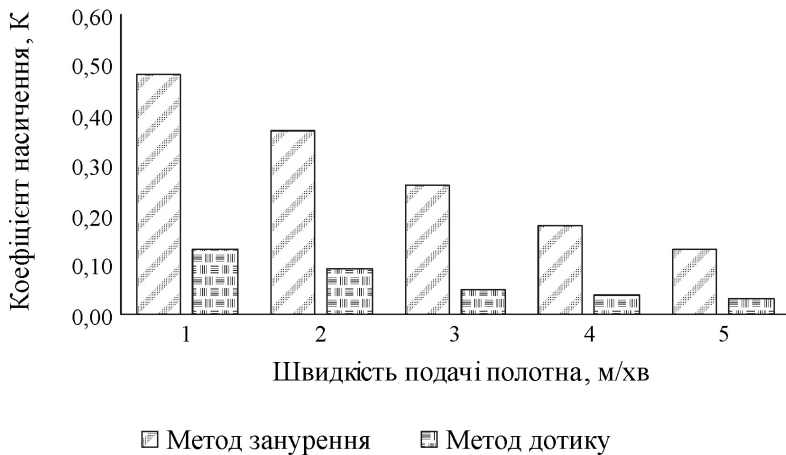


Рис. 12. Залежність значення коефіцієнта насичення від способу нанесення насичувального розчину та швидкості подачі матеріалу-носія

За результатами досліджень, які наведено в табл. 13, встановлено, що максимальний ступінь насичення досягається при трикратному пропусканні матеріалу через вузол насичення на швидкості 1 м/хв. При збільшенні кратності насичення спостерігається зниження коефіцієнта насичення, що можна пояснити процесами десорбції речовин.

Таблиця 13

Вивчення залежності коефіцієнта насичення від швидкості руху полотна та кратності пропускання через вузол насичення

Кратність пропускання полотна через вузол насичення	Швидкість руху полотна		
	1 м/хв	2 м/хв	3 м/хв
Однократне	0,50 ± 0,09	0,36 ± 0,05	0,27 ± 0,03
Двократне	0,98 ± 0,13	0,54 ± 0,08	0,45 ± 0,06
Трикратне	1,43 ± 0,17	0,95 ± 0,11	0,81 ± 0,08
Чотирикратне	1,21 ± 0,15	0,82 ± 0,08	0,75 ± 0,07

Примітка. $n = 6$; $P = 95\%$.

Розроблена технологія була відпрацьована при різних параметрах притискання вальців. Встановлено, що за умови притискання вальців менш ніж 1,0-1,5 атм. відбувається недостатній віджим, що призводить до залишкового надлишку насичувального розчину та отримання неякісної продукції. Притискання вальців понад 1,0-1,5 атм. призводить до механічної деформації матеріалу-носія. Отже, проведені дослідження дозволили встановити допустимі відхилення притискання вальців – 1,0-1,5 атм.

Наступним параметром, що впливає на якість виробу, є температура сушіння. Враховуючи результати досліджень термостійкості матеріалу-носія та ГЕКД, температура сушіння встановлена 75 ± 5 °С. Зважаючи на безперервність процесу виготовлення насиченого матеріалу, що не передбачає тривале знаходження носія у сушарці, доцільним є використання вакуумної сушарки, яка забезпечує більш швидке і повне висушування при встановленій температурі.

З урахуванням результатів досліджень була розроблена блок-схема та апаратурна схема виробництва пластиру з ГЕКД.

Для вивчення можливого впливу змін у технологічному процесі на якість готового продукту нами було проведено фізико-хімічні дослідження пластирів, отриманих у лабораторних і промислових умовах. За результатами досліджень, які наведено в табл. 14, встановлено, що пластирі, отримані як в лабораторних, так і у промислових умовах (при проведенні технологічного процесу в межах встановлених параметрів) відповідають вимогам МКЯ.

Таблиця 14

Показники якості пластиру з ГЕКД, отриманого в лабораторних і промислових умовах

Показник	Вимоги МКЯ	Показник якості	
		лабораторні зразки	дослідно-промислові зразки
Опис	Матеріал світло-коричневого кольору зі специфічним запахом, без сторонніх домішок	Відповідає	Відповідає
рН водної витяжки	Від 6,0 до 7,0	$6,20 \pm 0,05$	$6,35 \pm 0,04$
Ідентифікація: Фенольні сполуки	Реакція з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій: з'являється червоне забарвлення	Відповідає	Відповідає
Втрати в масі при висушуванні, %	Від 4,0 до 6,0	$4,85 \pm 0,04$	$4,40 \pm 0,05$
Мікробіологічна чистота	ТАМС не більше 10^2 КУО/г ТУМС не більше 10^1 КУО/г Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 грамі	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст танінів ГЕКД, у 1 г	Від 0,075 до 0,085 (абсорбційна спектрофотометрія)	$0,0785 \pm 0,0015$	$0,0794 \pm 0,0015$

Наступним етапом наших досліджень стала розробка перев'язувального засобу на основі ГЕКД у формі серветок, які мають пролонговану фармакологічну дію і атравматичні при застосуванні. Для забезпечення широкого спектра фармакологічної активності та пролонгації лікувальної дії серветок нами до складу серветок був уведений натрію альгінат, який має кровоспинні та ранозагоювальні властивості.

При обґрунтуванні складу альгінатного гідрогелю раніше проведеними зі співавторами дослідженнями встановлено, що попереднє диспергування натрію альгінату в присутності ПЕО-400 значно прискорює процес розчинення натрію альгінату у воді (з 17 год до 23 ± 1 хв у холодній воді та до 15 ± 2 хв при температурі 50°C). Також введення ПЕО-400 до складу гелю забезпечує високу осмотичну активність (231 %), що відповідає медико-біологічним вимогам до препаратів для використання у першій фазі ранового процесу.

Оптимальну концентрацію натрію альгінату встановлювали на підставі даних наукової літератури та вивчення в'язкості модельних зразків гідрогелів з урахуванням можливостей промислового обладнання. Технічні характеристики обладнання,

що застосовувалось нами при отриманні серветок, передбачають використання розчину з в'язкістю від 0,9 до 1,3 Па·с. Результати досліджень показали, що встановленому оптимуму в'язкості відповідає в'язкість розчину з концентрацією натрію альгінату 2 % та ПЕО-400 2 %.

Мікробіологічними дослідженнями визначено оптимальну концентрацію ГЕКД в альгінатному гідрогелі – 5%. На підставі одержаних результатів досліджень встановлено оптимальний склад насичувального розчину у вигляді альгінатного гідрогелю, (%): ГЕКД (у перерахунку на суху речовину та 10% вміст танінів) – 5,0; натрію альгінат – 2,0; ПЕО-400 – 2,0; вода очищена – до 100,0.

Розроблений насичувальний розчин у вигляді гелю може бути використаний шляхом безпосереднього нанесення на ранову поверхню або у складі перев'язувальних засобів. На підставі проведених досліджень розроблено інформаційний лист «Склад та технологія приготування ранозагоювального гелю в умовах аптек», який впроваджено у роботу низки аптек.

У зв'язку з призначенням серветок і враховуючи показники капілярності та швидкості змочування досліджуваних нетканих матеріалів, як носій при створенні серветок із ГЕКД було обрано матеріал «Medipad WPS065», Magic S.R.L. (Італія). З урахуванням наявного обладнання насичення проводили шляхом поверхневого нанесення альгінатного гідрогелю на матеріал-носії.

Приріст гідрогелю на 1 см² встановлювали експериментальним шляхом, вартуючи швидкість подання матеріалу-носія. Якість насичення оцінювали візуально, після чого ваговим методом розраховували приріст гідрогелю (табл. 15).

Таблиця 15

Визначення оптимальної швидкості подання матеріалу

Швидкість подачі полотна, м/хв	Результат візуального контролю	Приріст, г/см ²
1	Надлишок гідрогелю; перехід гідрогелю на зворотний бін; жорсткість серветки після сушіння	0,25 ± 0,02
2	Рівномірне нанесення	0,20 ± 0,01
3	Нерівномірне нанесення, наявність непросочених ділянок матеріалу-носія	0,15 ± 0,01

Примітка. $n = 6$; $P = 95 \%$.

Як видно з табл. 15, оптимальне розподілення насичувального розчину на носії, що забезпечує приріст $0,20 \pm 0,01$ г/см², досягається при швидкості подачі матеріалу-носія 2 м/хв.

На підставі проведених досліджень розроблено промислову технологію серветок «Альгікорд», встановлено критичні параметри, які впливають на якість серветок: в'язкість насичувального розчину, швидкість подачі матеріалу, температура сушіння. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва.

За розробленою технологією було напрацьовано дослідно-промислові зразки серветок «Альгікорд» і досліджено їх якість відповідно до вимог МКЯ. Порівняльний аналіз показників якості серветок «Альгікорд», отриманих у лабораторних і

промислових умовах, проводили на підставі комплексу фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень (табл. 16).

Таблиця 16

**Показники якості серветок «Альгікорд», отриманих
в лабораторних і промислових умовах**

Показник	Вимоги МКЯ	Показник якості	
		лабораторні зразки	дослідно-промислові зразки
Опис	Матеріал світло-коричневого кольору зі специфічним запахом, без сторонніх домішок	Відповідає	Відповідає
pH водної витяжки	Від 6,0 до 8,0	7,40 ± 0,04	7,03 ± 0,05
Ідентифікація: Фенольні сполуки	Реакція з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій: з'являється червоне забарвлення	Відповідає	Відповідає
Натрію альгінат	Реакція з розчином кальцію хлориду: з'являється гелеподібна маса	Відповідає	Відповідає
	Реакція з кислотою сірчаною розведеною; з'являється гелеподібна маса	Відповідає	Відповідає
Втрати в масі при висушуванні, %	Від 4,0 до 6,0	4,60 ± 0,03	4,75 ± 0,05
Мікробіологічна чистота	ТАМС не більше 10 ² КУО/г ТУМС не більше 10 ¹ КУО/г Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 грамі.	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст танінів ГЕКД у перерахунку на пірогалол, у 1 г	Від 0,0521 г до 0,0629 (абсорбційна спектрофотометрія)	0,0595 ± 0,0009	0,0605 ± 0,0007
Кількісний вміст натрію альгінату, в 1 г	Від 0,0207 г до 0,0253 (абсорбційна спектрофотометрія)	0,0245 ± 0,0005	0,0230 ± 0,0005

За результатами досліджень встановлено, що розроблена промислова технологія дозволяє отримати серветки, які відповідають встановленим специфікаціям і показникам якості.

Лікування ранового процесу за допомогою перев'язувальних засобів пов'язано з частим проведенням перев'язок. Відомо, що шкіра навколо рани подразнена, з ознаками запалення та набряку, тому зниження травматичності перев'язувальних засобів є актуальним завданням фармацевтичної науки і практики.

Нами було досліджено споживчі властивості дослідно-промислових зразків пластиру і серветок з ГЕКД, а саме гігроскопічну активність і атравматичність.

Результати проведених досліджень, які наведені у табл. 17, свідчать про задовільні споживчі властивості пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд», які сприятимуть зниженню травматичності при їх використанні.

Результати вивчення споживчих характеристик дослідно-промислових зразків пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд»

Показник	Вимоги НТД	Серветки «Альгікорд»		Пластир з ГЕКД	
		лабораторні зразки	дослідно-промислові зразки	лабораторні зразки	дослідно-промислові зразки
Опір відшаруванню липкого шару, Н/м	25-200	110,0 ± 5,0	112,0 ± 4,0	108,0 ± 4,0	111,0 ± 2,0
Сорбційна ємність, крапель/см ²	не менше 1	5 ± 1	5 ± 1	4 ± 1	5 ± 1
Швидкість змочування, с	не більше 5	4,0 ± 1,0	4,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	4,0 ± 1,0
Ступінь атравматичності, %	не більше 30	15 ± 1	12 ± 1	21 ± 1	20 ± 2

Примітка. $n = 6$; $P = 95\%$.

Важливим показником атравматичності перев'язувальних засобів є також їх здатність знаходитися у вологому стані між перев'язками, не присихаючи до рани. З метою вивчення швидкості висихання серветок «Альгікорд» була досліджена кінетика їх втрати вологи (рис. 13).

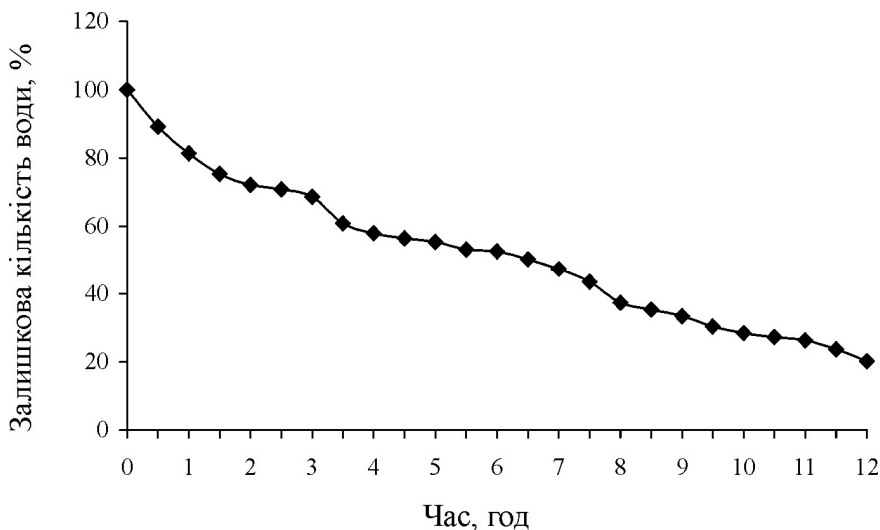


Рис. 13. Кінетика висихання серветок «Альгікорд»

Як видно з рис. 13, висихання серветок протягом 12 год відбувається повільно і поступово, причому залишкова вологість становить понад 20 %. Це дозволить під час чергової перев'язки атравматично видалити серветки.

Біофармацевтичні дослідження дослідно-промислових зразків пластиру і серветок показали, що з пластиру відбувається більш швидке вивільнення танінів ГЕКД, а із серветок «Альгікорд» таніни дифундують повільно та поступово.

Фармакологічними дослідженнями встановлено кровоспинну дію пластиру з ГЕКД і кровоспинну, антиексудативну, ранозагоювальну активність серветок «Альгікорд».

ВИСНОВКИ

Запропоновано методологічні підходи до фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі рослинної сировини для комплексної терапії ранового процесу. Створено і запропоновано для застосування в практичній медицині субстанцію рослинного походження – ГЕКД, а також низку препаратів на його основі у вигляді мазей, пластиру та серветок для лікування ранового процесу, запальних захворювань шкіри, опіків середнього ступеня.

1. За результатами проведених досліджень та аналізу даних наукової літератури обґрунтовано доцільність застосування кори дуба як сировини при створенні лікарських препаратів для лікування ран різної етіології.

2. На підставі теоретичних та експериментальних досліджень гармонізовано вимоги національної законодавчої бази на кору дуба з вимогами ЄФ. Визначено показники якості кори дуба та розроблено методики їх контролю. Розроблено та внесено у ДФУ монографію «Дуба кора».

3. Проведені дослідження щодо фармацевтичної розробки субстанції рослинного походження – ГЕКД, що володіє протизапальними, мембраностабілізуючими та антимікробними властивостями. Експериментально обґрунтовано доцільність застосування методу вакуум-фільтраційної екстракції при отриманні ГЕКД, що дозволило підвищити ефективність екстракції до 90-95%. Визначено критичні параметри виробництва, розроблено промислову технологію ГЕКД. Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель. Розроблено відповідні розділи ТУ У 24.5-31342973-017:2010 «Екстракти рослинні». ГЕКД упроваджено в промислове виробництво на ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (акт упровадження від 03.04.2012 р.).

4. Проведено поглиблене вивчення фізико-хімічних властивостей дослідно-промислових зразків ГЕКД. За результатами досліджень було розроблено паспорти безпеки (Material Safety Data Sheet (MSDS)) на кору дуба та ГЕКД, які містять інформацію про забезпечення безпеки при їх виробництві, застосуванні, зберіганні, транспортуванні.

5. Визначено методологічний підхід до фармацевтичної розробки мазей, пластиру і серветок на основі ГЕКД для лікування ранового процесу, запальних захворювань шкіри, опіків середнього ступеня.

6. На підставі фізико-хімічних, технологічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад мазей «Біотанін», «Біофлорин», бактерицидного пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд», призначених для лікування ранового процесу, запальних захворювань шкіри, опіків середнього ступеня. Новизна досліджень захищена патентами України. Біофармацевтичними дослідженнями доведено, що обраний склад мазей забезпечує необхідний рівень осмотичної активності для препаратів, що застосовуються у I фазі (мазь «Біотанін») та у II фазі (мазь «Біофлорин») ранового процесу.

7. Розроблено та впроваджено у роботу аптек інформаційні листи з технології запропонованих лікарських препаратів в аптечних умовах (акти упровадження від

15.03.2012 р., 17.03.2012 р., 05.02.2013 р. та ін.) та методичні рекомендації «Фітотерапія ран, опіків, запальних захворювань шкіри» (акти упровадження від 03.06.2013 р., 04.06.2013 р.).

8. На підставі комплексу фізико-хімічних і реологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано промислові технології мазей, пластиру і серветок з ГЕКД. Уперше розроблено, затверджено та апробовано в промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» технологічні регламенти на мазі «Біотанін» і «Біофлорин» (акти апробації від 03.09.2012 р.; 05.06.2012 р.). Мазь «Біофлорин» упроваджено в промислове виробництво в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» як лікувально-косметичний засіб (акт упровадження від 27.06.2012 р.). В умовах ЗАТ «АУП Сарепта-медипласт» апробовано промислову технологію бактерицидного пластиру з ГЕКД і серветок «Альгікорд» (акт апробації від 10.05.2012 р.); серветки «Альгікорд» внесено до перспективного плану розвитку виробництва на 2012-2017 рр.

9. З використанням сучасних методів дослідження вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих компонентів запропонованих препаратів, які внесені до МКЯ на мазі «Біотанін», «Біофлорин», пластир з ГЕКД і серветки «Альгікорд». Проведено апробацію проектів МКЯ (акти апробації від 03.09.2012 р.; 05.06.2012 р.).

10. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено антимікробну, протизапальну активність мазей «Біотанін» і «Біофлорин»; антимікробну та кровоспинну активність пластиру з ГЕКД; кровоспинну, антимікробну, ранозагоювальну дію серветок «Альгікорд».

11. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес низки вищих навчальних закладів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях

1. Хохленкова Н. В. Перспективи застосування полісахаридів природного походження у фармації / Н. В. Хохленкова, В. М. Чушенко, Т. Г. Ярних // Фармац. журн. – 2006. – № 4. – С. 41–49. *(Особистий внесок: аналіз та узагальнення даних наукової літератури, написання та оформлення статті).*

2. Хохленкова Н. В. Вибір оптимальних технологічних параметрів отримання густого екстракту з кори дубу / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (51). – С. 27–29. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, аналіз результатів досліджень, оформлення статті).*

3. Спектрофотометричне визначення дубильних речовин у корі дубу / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, М. В. Буряк // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 3(7). – С. 10–12. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, виготовлення модельних зразків, аналіз отриманих результатів).*

4. Хохленкова Н. В. Вивчення технологічних властивостей кори дубу / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 1 (5). –

С. 12–15. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, аналіз результатів досліджень, оформлення статті)*.

5. Хохленкова Н. В. Аналіз сучасного ринку фітоекстрактів в Україні / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – № 2. – С. 68–72. *(Особистий внесок: планування та аналіз результатів досліджень)*.

6. Хохленкова Н. В. Вивчення асортименту перев'язувальних засобів на українському фармацевтичному ринку / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, О. М. Купріянова // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4 (9). – С. 61–63. *(Особистий внесок: планування експерименту, аналіз результатів досліджень)*.

7. Хохленкова Н. В. Експериментальне обґрунтування основних параметрів екстракції кори дуба. Повідомлення 1 / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк, Т. Г. Ярних // Вісник фармації. – 2009. – № 4 (60). – С. 35–38. *(Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

8. Порівняльний аналіз нормативної документації на сировину «Дуба кора» / А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Н. В. Хохленкова та ін. // Фармаком. – 2010. – № 3. – С. 21–26. *(Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

9. Реологічне дослідження мазі з густим екстрактом кори дуба / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, І. В. Трутаєв // Фармац. журн. – 2010. – № 5. – С. 45–49. *(Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

10. Хохленкова Н. В. Експериментальне обґрунтування основних параметрів екстракції кори дуба. Повідомлення 2 / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк, Т. Г. Ярних // Вісник фармації. – 2010. – № 1 (61). – С. 13–15. *(Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

11. Купріянова О. М. Вивчення актуальності розробки нових перев'язувальних засобів з використанням сировини природного походження / О. М. Купріянова, Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних // Запорожский мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 114–115. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

12. Хохленкова Н. В. Вивчення якісного складу густого екстракту кори дуба / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 3. – С. 561–565. *(Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень та аналіз результатів досліджень)*.

13. Хохленкова Н. В. Розробка антисептичних ранозагоювальних серветок з густим екстрактом кори дуба та натрію альгінатом / Н. В. Хохленкова, О. М. Купріянова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2011. – Вип. 20, кн. 3. – С. 565–569. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

14. Хохленкова Н. В. Фізико-хімічні дослідження густого екстракту кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Фітотерапія часопис. – 2011. – № 4. – С. 81–83. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

15. Ярних Т. Г. Фізико-хімічні дослідження мазі на основі густого екстракту кори дуба / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011 – Вип. XXIV, № 1. – С. 81–82. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

16. Хохленкова Н. В. Вибір та обґрунтування складу нової мазі на основі густого екстракту кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 47–49. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

17. Хохленкова Н. В. Мікробіологічні дослідження перев'язувальних засобів з густим екстрактом кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, О. М. Купріянова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 2 (110). – С. 431–438. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

18. Хохленкова Н. В. Розробка методичних підходів до створення фармакологічно активних перев'язувальних засобів / Н. В. Хохленкова // Запорожский мед. журн. – 2012. – № 5 (74). – С. 105–109.

19. Хохленкова Н. В. Розробка антисептичного кровоспинного пластиру з густим екстрактом кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, О. М. Купріянова // Вісник фармації. – 2012. – № 2 (70). – С. 14–16. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

20. Хохленкова Н. В. Изучение физико-химических характеристик и потребительских свойств перевязочных средств с густым экстрактом коры дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярных // Вестник фармации (Беларусь). – 2012. – № 4 (58). – С. 43–48. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, виготовлення модельних зразків, аналіз результатів досліджень)*.

21. Ярних Т. Г. Создание мазей с густым экстрактом коры дуба / Т. Г. Ярных, Н. В. Хохленкова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина, Фармация. – 2012. – Вып. 20/1, № 22 (141). – С. 120–123. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, аналіз результатів досліджень)*.

22. Khokhlenkova N. V. Study of Oak bark's technological properties and their influence on extraction / N. V. Khokhlenkova, M. V. Buryak // A Journal of pharmacy research. – 2013. – Vol. 8. – P. 83–87. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, аналіз результатів досліджень)*.

23. Khokhlenkova N. V. Development of ointment composition with dense oak bark extract / N. V. Khokhlenkova, T. G. Yarnykh, M. V. Buryak // Research J. Pharm. and Tech. – 2013. – № 6 (7). – P. 715–717. *(Особистий внесок: планування та проведення експерименту, виготовлення модельних зразків, аналіз результатів досліджень)*.

24. Дослідження з розробки та введення монографії на сировину кори дуба до Державної фармакопеї України / А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Н. В. Хохленкова та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013 – № 1 (11). – С. 2–7. *(Особистий внесок: планування експерименту та аналіз результатів досліджень)*.

25. Хохленкова Н.В. Дослідження мікроелементного складу кори дуба / Н. В. Хохленкова // Фітотерапія. Часопис. – 2013 – № 2. – С. 52–57.

26. Хохленкова Н. В. Дослідження стабільності мазі з густим екстрактом кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 41–43. (*Особистий внесок: планування та проведення експерименту, аналіз результатів досліджень*).

27. Хохленкова Н. В. Разработка промышленной технологии салфеток «Альгикорд» / Н. В. Хохленкова // Вестник фармации (Беларусь). – 2013. – № 2. – С. 40–47.

28. Хохленкова Н. В. Розробка промислової технології бактерицидного пластиру з густим екстрактом кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, Л. В. Журавльова // Запорожский мед. журн. – 2013 – № 3 (78) . – С. 108–110. (*Особистий внесок: планування та проведення експерименту, виготовлення модельних зразків, аналіз результатів досліджень, оформлення статті*).

29. Хохленкова Н. В. Разработка промышленной технологии густого экстракта коры дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярных // Фармация Казахстана. – 2013. – № 8. – С. 58–60. (*Особистий внесок: планування та проведення експерименту, аналіз результатів досліджень, оформлення статті*).

Статті в наукових виданнях

30. Дуб звичайний. *Quercus robur* L. / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, М. В. Буряк // Провизор. – 2008. – № 7. – С. 36–38.

31. Застосування кори дуба звичайного в науковій, народній і гомеопатичній медицині / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, В. М. Чушенко, М. В. Буряк // Фармацевт–практик. – 2009. – № 2. – С. 48–50.

32. Хохленкова Н. В. Влияние способа измельчения на изменение технологических параметров коры дуба / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк, Т. Г. Ярних // Сборник научных трудов 74-й итоговой научной сессии сотрудников Курского государственного медицинского университета и Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2009. – Т. 2. – С. 278–281.

33. Хохленкова Н. В. Разработка методов контроля качества лекарственного растительного сырья – коры дуба / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья : материалы IV Всерос. науч. конф., г. Барнаул, 21–23 апр. 2009 г. – Барнаул : Изд-во Алт. ун-та, 2009. – Кн. 2. – С. 80–82.

34. Буряк М. В. Изучение осмотической активности новой мази на основе дуба коры экстракта густого / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. / под ред. М. В. Гаврилина. – Пятигорск : Пятигорская ГФА, 2010. – С. 172–173.

35. Хохленкова Н. В. Исследования для выбора оптимальных параметров экстракции биологически активных веществ из коры дуба / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Материалы VIII съезда фармацевтических работников Республики Беларусь : сб., 8–9 апр. 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 262–266.

36. Ярних Т. Г. Физико-химические исследования антисептического пластыря с густым экстрактом коры дуба / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, О. Н. Куприянова // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм : материалы Всероссийской науч.–практ. Интернет–конф с между-

нар. участием, г. Курск, 27 апр. 2011 г. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 229–231.

37. Хохленкова Н. В. Разработка технологии густого экстракта коры дуба / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., г. Москва, 20 нояб. 2012 г. – М. : Изд-во «Спутник +», 2012. – С. 49–52.

38. Khokhlenkova N. V. The study of rheoparameters of ointment with dense oak bark extract / N. V. Khokhlenkova, M. V. Buryak // 1st International Scientific Conference «Applied Sciences in Europe: tendencies of contemporary development» : Papers of the 1st International Scientific Conference. – April 21, 2013. – Stuttgart, 2013. – P. 62–63.

39. Буряк М. В. Физико-химические свойства мази на основе густого экстракта коры дуба и сока каланхоэ / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова // Health protection and physical development of a person in conditions of the biospheric crisis : materials digest of the XLU International Research and Practice Conference and I stage of the championship in medicine and physical culture, pharmaceuticals, 28 February – 5 March 2013, London. – London : published by IASHE, 2013. – P. 111–112.

40. Хохленкова Н.В. Разработка методик контроля качества густого экстракта коры дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства : материалы III Междунар. науч. конф. в рамках науч. сессии НИУ «БелГУ», г. Белгород, 12–17 апр. 2013 г. – Белгород : ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 166–169.

Патенти

41. Пат. на корисну модель № 53420 Україна, МПК (2006) А 61 К 36/49, А 61 К 129/00, А 61 К 31/08. Спосіб одержання засобу з протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною активністю / Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Буряк М. В., Яковлева Л. В., Ткачова О. В. ; заявник та патентовласник НФаУ. – № у 2010 02924; заявл. 15.03.10; опубл. 11.10.2010. – Бюл. 19. – 4 с. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка технології ГЕКД, підготовка формули винаходу та опису до патенту*).

42. Пат. на корисну модель № 73424 Україна, МПК А 61 К 9/06, А 61 К 36/49, А 61 К 36/185, А 61 К 47/00, А 61 Р 17/02, А 61 F 13/02. Спосіб одержання гідрогелевої композиції з вмістом натрію альгінату для лікування ран різної етіології / Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Купріянова О. М.; заявник та патентовласник НФаУ. – № у 2012 02253; заявл. 27.02.2012; опубл. 25.09.2012. – Бюл. 18. – 4 с. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка технології гідрогелевої композиції, підготовка формули винаходу та опису до патенту*).

43. Пат. на корисну модель № 73426 Україна, МПК А 61 К 9/06, А 61 К 36/49, А 61 К 36/185, А 61 К 47/00, А 61 Р 17/02, А 61 F 13/02. Перев'язувальний засіб з вмістом гідрогелевої композиції для лікування ран різної етіології / Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Купріянова О. М. ; заявник та патентовласник НФаУ. – № у 2012 02256; заявл. 27.02.2012; опубл. 25.09.2012. – Бюл. № 18. – 4 с. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка технології серветок «Альгікорд», підготовка формули винаходу та опису до патенту*).

44. Пат. на корисну модель № 75916 Україна, МПК (2012.01), А 61 F 47/00, А 61 Р 17/02 (2006.01), А 61 F 13/–2 від 25.12.2012. Медичний перев'язувальний ви-

ріб / Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Купріянова О. М. ; заявник та патентовласник НФаУ. – № у 2012 02258; заявл. 27.02.2012; опубл. 25.12.2012. – Бюл. № 24. – 4 с. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка технології пластиру з ГЕКД, підготовка формули винаходу та опису до патенту*).

45. Пат. на корисну модель № 75917 Україна, МПК (2012.01), А 61 К 47/00, А 61 Р 17/02 (2006.01), А 61 F 13/-2. від 25.12.2012. Гідрогелева композиція для лікування ран різної етіології / Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Купріянова О. М.; заявник та патентовласник НФаУ. – № у 2012 02262; заявл. 27.02.2012; опубл. 25.12.2012. – Бюл. № 24. – 4 с. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка складу гідрогелевої композиції, підготовка формули винаходу та опису до патенту*).

46. Пат. на винахід № 99868 України, МПК А 61 К 9/06, А 61 К 36/185, А 61 К 36/23, А 61 К 36/49, А 61 Р 17/02. Фармацевтична композиція у формі мазі / Ткачова О. А., Трутаєв І. В., Хохленкова Н. В., Яковлева Л. В.; заявник та патентовласник І. В. Трутаєв. – № а 2011 00734; заявл. 24.01.2011; опубл. 10.10.2012. – Бюл. № 19. – 8 с. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка складу мазі, підготовка формули винаходу та опису до патенту*).

Методичні рекомендації

47. Ярних Т. Г. Фітотерапія ран, опіків, запальних захворювань шкіри : метод. рек. / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк. – Х. : НФаУ, 2013. – 26 с. (*Особистий внесок: узагальнення даних та написання методичного матеріалу*).

Інформаційні листи

48. Методика кількісного визначення дубильних речовин в корі дуба спектрофотометричним методом : інформ. лист / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, В. М. Чушенко, М. В. Буряк. – К. : Укрмедпатентінформ, 2009. – № 103. – 2 с.

49. Ярних Т. Г. Склад і технологія виготовлення нової екстемпоральної мазі з густим екстрактом кори дуба та ефірною олією коріандру : інформ. лист / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк. – К. : Укрмедпатентінформ, 2011. № 163–2011. – 2 с.

50. Ярних Т. Г. Склад і технологія виготовлення нової екстемпоральної мазі з соком каланхое і густим екстрактом кори дуба : інформ. лист / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк. – К. : Укрмедпатентінформ, 2011. – № 164. – 2 с.

51. Хохленкова Н. В. Склад та технологія приготування ранозагоювального гелю в умовах аптек : інформ. лист / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, О. М. Купріянова. – К. : Укрмедпатентінформ, 2012. – № 119. – 2 с.

Тези доповідей

52. Вплив способу подрібнення на вихід екстрактивних речовин з кори дубу / М. В. Буряк, Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, В. М. Чушенко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 16-17 квіт. 2008 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 121.

53. Розробка методики кількісного визначення дубильних речовин у корі дубу спектрофотометричним методом / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, М. В. Буряк // Сьогодення та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харків, 16-19 квіт. 2008 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 235.

54. Вивчення впливу технологічних параметрів шару сировини на вихід біологічно активних сполук з дуба кори / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова // «Chemistry and

chemical technology 2010» (CCT–2010), Lviv, Ukraine, 25-27 november 2010. – Львів : Видавництво Львівської політехніки, 2010. – 52 с.

55. Ярних Т.Г. Обґрунтування використання густого екстракту кори дуба при розробці перев'язувальних засобів / Т. Г. Ярних, Н. В.Хохленкова, О. М. Купріянова // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. – Х. : НФаУ, 2010. – С. 408.

56. Khokhlenkova N. V. TLC method for identification of tannins in Oak bark / N. V. Khokhlenkova, T. G. Yarnykh // Abstracts book of the 15th International Congress Phytopharm, 25-27 July, 2011. – Nuremberg, 2011. – С. 59–60.

57. Купріянова О. М. Вивчення фізико–хімічних і біофармацевтичних властивостей антисептичного кровоспинного пластиру з густим екстрактом кори дуба/ О. М. Купріянова, Н.В. Хохленкова, Т. Г.Ярних // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали II наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 листоп. 2011 р. – Х. : Вид–во НФаУ, 2011. – С.101–102.

58. Ярных Т. Г. Физико–химические исследования антисептического пластыря с густым экстрактом коры дуба / Т. Г. Ярных, Н. В. Хохленкова, О. Н. Куприянова // Современные аспекты разработки и совершенствования состава технологии лекарственных форм : материалы Всероссийской науч.–практ. интернет–конф. с междунар. участием, г. Курск, 27 апр. 2011 г. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – 229 с.

59. Ярних Т. Г. Актуальність використання ефірної олії коріандру для лікування гнійно–запальних процесів м'яких тканин / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 листоп. 2011 р. – Х. : Вид–во НФаУ, 2011. – С. 226–227.

60. Ярних Т. Г. Актуальність використання соку каланхое в терапії ранових процесів / Т. Г. Ярних, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів : матеріали 4–ї міжнар. наук.–практ. конф., м. Тернопіль, 29-30 верес. 2011 р. – Тернопіль : “Укрмедкнига”, 2011. – С. 104–105.

61. Ярных Т. Г. Разработка рациональной технологии густого экстракта коры дуба / Т. Г. Ярных, Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Современные аспекты разработки и совершенствования состава технологии лекарственных форм : материалы Всерос. науч.–практ. интернет–конф. с междунар. участием, г. Курск, 27 апреля 2011 г. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – 227 с.

62. Хохленкова Н. В. Вивчення осмотичної активності ранозагоювальних серветок з густим екстрактом кори дуба та натрію альгінатом / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, О. М. Купріянова // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів : матеріали 4–ї міжнар. наук.–практ. конф., м. Тернопіль, 29-30 верес. 2011 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 98–99.

63. Хохленкова Н. В. Доказова фармація : створення мазей з густим екстрактом кори дуба для лікування ран у різних фазах раневого процесу / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В Буряк // Український вісник психоневрології. – 2012. – Вип. 2

(71) : Фармацевтичне і медичне право України (фармацевтичне і медичне законодавство, судова фармація, доказова фармація) : матеріали ІХ Міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 16 лист. 2012 р. – С. 172–173.

64. Хохленкова Н. В. Дослідження антимікробної активності густого екстракту кори дуба / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних, М. В. Буряк // Медичні науки: проблеми та досягнення сучасних наукових досліджень : зб. тез. наук. робіт міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 2–3 листоп. 2012 р. –К. : «Київський медичний науковий центр», 2012. – С. 101–105.

65. Хохленкова Н. В. Обґрунтування складу мазей з густим екстрактом кори дуба для лікування ран у різних фазах раневого процесу / Н. В. Хохленкова, М. В. Буряк // Способи захисту та збереження здоров'я людини в сучасних умовах : матеріали міжнар. наук.–практ. конф., м. Одеса, 23-24 листоп. 2012 р. – Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2012. – С. 22–24.

66. Хохленкова Н. В. Паспорт безпеки речовини як елемент ідентифікації ризиків при виробництві лікарських препаратів / Н. В. Хохленкова, І. В. Трутаєв // Управління якістю в фармації : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 трав. 2013 р. – Х. : НФаУ, 2013. – С. 139.

67. Хохленкова Н. В. Перспективы использования биологически активных соединений коры дуба в медицине / Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярных, М. В. Буряк // Биотехнология. Взгляд в будущее : материалы II междунар. науч. интернет-конф., г. Казань, 26-27 марта 2013 г. – Казань : ИП Синяев Д. Н., 2013. – С. 374–375.

Разом за результатами досліджень опубліковано 32 тези доповідей.

АНОТАЦІЯ

Хохленкова Н.В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі кори дуба для комплексної терапії раневого процесу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2013.

Дисертація присвячена визначенню методологічного підходу до створення лікарських препаратів на основі рослинної сировини для комплексного лікування раневого процесу.

Уперше із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу проведені дослідження дуба кори з метою гармонізації вимог національної законодавчої бази на даний вид лікарської рослинної сировини із вимогами Європейської фармакопеї. Розроблено та внесено у ДФУ монографію «Дуба кора».

Проведено комплексне дослідження, спрямоване на створення стандартизованої субстанції – густого екстракту кори дуба (ГЕКД). Експериментально обґрунтовано доцільність використання при виробництві ГЕКД методу вакуум-фільтраційної екстракції, який дозволив підвищити ефективність екстракції до 90-95%.

На підставі фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень проведено фармацевтичну розробку мазей

«Біотанін» та «Біофлорин», бактерицидного пластиру з ГЭКД і серветок «Альгікорд» для комплексного лікування ранового процесу; доведено стабільність та фармакологічну активність розроблених препаратів.

Ключові слова: дуба кора, екстракція, густий екстракт кори дуба, мазь, пластр, серветка, технологія, рановий процес.

АННОТАЦІЯ

Хохленкова Н.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование фармацевтической разработки лекарственных препаратов на основе коры дуба для комплексной терапии раневого процесса. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2013.

Диссертация посвящена обоснованию методологического подхода к созданию лекарственных препаратов на основе растительного сырья для комплексного лечения раневого процесса и применению данного подхода в процессе фармацевтической разработки лекарственных препаратов в форме мазей, пластыря и салфеток на основе коры дуба.

Впервые на основании теоретических и экспериментальных исследований гармонизированы требования законодательной базы Украины на дуба кору с требованиями Европейской фармакопеи. Определены показатели качества дуба коры и разработаны методики их контроля. Разработана и включена в Государственную фармакопею Украины монография «Дуба кора».

Проведено комплексное исследование, направленное на создание стандартизированной субстанции природного происхождения – густого экстракта коры дуба (ГЭКД). Изучено влияние способа измельчения дуба коры на выход танинов. Установлено, что дополнительное измельчение вальцованного сырья привело к существенному уменьшению среднего размера частиц (от 0,48 см до 0,05 см), получению более развитой поверхности сырья и интенсификации процесса экстракции. Экспериментально обоснована целесообразность использования метода вакуум-фильтрационной экстракции при производстве ГЭКД, что позволило повысить эффективность экстракции до 90-95%. Разработана и апробирована промышленная технология ГЭКД, определены критические параметры технологического процесса. Всесторонне изучены физико-химические свойства опытно-промышленных серий ГЭКД, исследованы показатели пожаровзрывоопасности субстанции. На основании проведенных физико-химических исследований разработаны методики контроля качества ГЭКД, в соответствии с которыми изучена и доказана стабильность субстанции в течение 2 лет хранения при температуре 2-8 °С.

Фармакологическими исследованиями доказана антимикробная, мембранно-стабилизирующая, противовоспалительная активность ГЭКД, установлено отсутствие иммунотоксического, аллергизирующего действия, а также куммулятивных свойств.

На основании физико-химических, технологических, фармакологических и микробиологических исследований, а также с учетом медико-биологических требований теоретически и экспериментально обоснован состав и разработана рациональная технология мази «Биотанин» для лечения ран в 1 фазе раневого процесса. Обоснован выбор действующих веществ (ГЭКД, сок каланхоэ), на основании фармакологических и микробиологических исследований определена их рациональная концентрация в составе мази. В результате структурно-механических исследований определены соотношения компонентов основы (сплав полиэтиленоксидов различной молекулярной массы). При разработке технологии мази «Биотанин» определены критические параметры технологического процесса, влияющие на качество готового продукта (температура процесса, частота оборотов мешалки, время перемешивания).

Разработана промышленная технология мази «Биофлорин» для лечения ран во 2 фазе раневого процесса. Проанализированы все стадии технологического процесса с целью установления параметров, подлежащих мониторингу в процессе промышленного производства и при проведении валидации технологического процесса. Установлено влияние температуры, последовательности введения компонентов, времени и скорости перемешивания на качество мази «Биофлорин». Проведены физико-химические и биофармацевтические исследования опытно-промышленных образцов мази «Биофлорин».

С учетом полученных данных были разработаны информационные листы для приготовления мазей «Биотанин» и «Биофлорин» в условиях аптек и технологические регламенты на их промышленное производство в условиях ПАО ХФЗ «Красная звезда». Разработаны и валидированы методики количественного определения действующих веществ предложенных мазей, проекты методик контроля качества, в соответствии с которыми изучена и доказана стабильность препаратов в течение 2 лет хранения при температуре 8-15 °С.

Биофармацевтическими исследованиями установлено, что высвобождение танинов ГЭКД из мази «Биофлорин» на гидрофильной эмульсионной основе носит постепенный, поддерживающий характер; гидрофильная полиэтиленоксидная основа мази «Биотанин» обеспечивает более быстрое и полное высвобождение действующих веществ.

Теоретически обоснован и экспериментально подтвержден методологический подход к созданию фармакологически активных перевязочных средств. Проведены исследования по фармацевтической разработке бактерицидного пластыря с ГЭКД и салфеток «Альгикорд», предназначенных для лечения раневого процесса. Обоснован выбор материала-носителя, разработаны составы растворов для насыщения материала-носителя, выбраны методы их иммобилизации. Разработана и апробирована промышленная технология пластыря и салфеток, определены критические параметры производственного процесса: скорость подачи материала-носителя, кратность насыщения раствором лекарственных веществ, температура сушки.

Установлены удовлетворительные потребительские характеристики разработанных мазей и фармакологически активных перевязочных средств с ГЭКД.

Новизна исследований защищена 6 патентами Украины на изобретение и полезную модель.

Ключевые слова: дуба кора, экстракция, густой экстракт коры дуба, мазь, пластырь, салфетка, технология, раневой процесс.

SUMMARY

Khokhlenkova N.V. Theoretical and experimental basement of pharmaceutical development of drugs on base of oak bark for treatment of wound process. – A manuscript.

A Thesis for the Doctor of pharmacy degree in specialty 15.00.01 –Technology of drugs, Organization of Pharmacy and Judicial Pharmacy. – National pharmaceutical university, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2013.

The thesis is devoted to developing new technologies of substances of natural origin – dense oak bark extract (DOBE) and the creation of ointments, plaster and medical pad from DOBE for the integrated treatment of wounds, inflammatory skin diseases, burns middle scale.

For the first time with the use of modern physico-chemical methods of analysis, studies of oak bark for the qualitative and quantitative content of tannins were conducted. A monograph «Oak bark» is developed and included in the SPU.

A comprehensive study was aimed at creating a standardized national substance of natural origin – DOBE. It was experimentally proved that using of vacuum-filtration method of extraction in the production DOBE allows to increase the extraction efficiency up to 90-95%.

Based on the physico-chemical, technological, biopharmaceutical, biological studies theoretically and experimentally composition and rational technology of ointments «Bio-tanin», «Biofloryn» bactericidal plaster of DOBE and medical pad «Alhikord» are developed intended for the treatment of wounds, inflammatory diseases, skin burns middle scale. Methods of quality controls are developed; stability and pharmacological activity are studied.

Keywords: oak bark, extraction, dense oak bark extract, ointment, plaster, medical pad, technology, wound.

Підписано до друку 29.10.2013 р. Формат 60x90/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 пр. Зам. б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Тел. (057)7517925.

