

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОЛЄСНІКОВА ВЛАДИСЛАВА ЄВГЕНІВНА

УДК 615.014.2:615.454.1:615.26:615.5

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, УСКЛАДНЕНИХ
ДЕМОДЕКСОМ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

ХАРКІВ – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
Половко Наталя Петрівна,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків
завідувач кафедри аптечної технології ліків
імені Д. П. Сала.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Мазулін Олександр Владиленович,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та
технології ліків факультету післядипломної освіти;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
Білоус Світлана Богданівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, завідувач кафедри технології
ліків і біофармації

Захист дисертації відбудеться «20» травня 2016 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «___» _____ 2016 року.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Кліщі-демоциди – умовно-патогенні організми, які є складовою мікрофлори шкіри більшості людей (від 90 до 97 %). За несприятливих для кліщів умов вони не впливають на організм людини і жодним чином не виявляють свою присутність на шкірі. Однак під дією певних екзогенних та ендогенних факторів активність кліщів підвищується, і вони можуть викликати або ускладнювати перебіг деяких захворювань, зокрема ураження очей: блефарити, кон'юнктивіти, кератити, та дерматологічних захворювань: розацеа, періоральний дерматит, акне. Ці захворювання посідають провідні місця за поширеністю серед хронічних дерматозів людини. Зокрема, питома вага розацеа становить 5 % серед усіх дерматологічних діагнозів.

На сьогоднішній день проблема лікування та реабілітації хворих на демодекоз, розацеа, періоральний дерматит, акне є досить актуальною, оскільки спостерігається зростання захворюваності серед людей працездатного віку, підвищуються вимоги до зовнішнього вигляду як чинника, який відіграє важливу роль у професійному та особистому успіху в соціумі. У результаті хронічного перебігу запального процесу на шкірі обличчя формуються дефекти, стійкі до більшості методів зовнішньої терапії та косметичної корекції. Косметичні дефекти впливають на соціально-психологічні, міжособистісні стосунки, нерідко викликають відчуття занепокоєння, депресію, знижують якість життя пацієнтів, що робить цю проблему актуальною не тільки у медичному, але й у соціальному аспекті. Вирішенням цієї проблеми займаються видатні вітчизняні вчені Коган Б.Г., Степаненко В.І., Калюжна Л.Д., а також і провідні науковці НФаУ: Башура О.Г., Баранова І.І. та ін.

Труднощі зовнішньої терапії розацеа, періорального дерматиту, вугрової хвороби, спричинених та обтяжених кліщами-демоцидами, пов'язані з недостатньою ефективністю існуючих препаратів та широкою розповсюдженістю цих дерматозів, обумовлюють актуальність розробки нових лікарських засобів комплексної дії з урахуванням усіх ланок патогенезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945) та ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 71 від 19.10.2011 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології лікарського засобу комплексної дії для терапії дерматологічних захворювань, ускладнених кліщем *Demodex folliculorum*.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії дерматологічних захворювань, ускладнених кліщами-демоцидами (ДЗУД);

- проаналізувати ринок фармацевтичних та парафармацевтичних препаратів для зовнішнього використання, необхідних для терапії цих захворювань з метою вибору активних фармацевтичних інгредієнтів та форми випуску лікарського засобу;

- провести комплекс фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень з метою фармацевтичної розробки складу крему для терапії ДЗУД;

- опрацювати технологію запропонованого крему (визначити послідовність введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), температурний режим, швидкість та час емульгування);

- провести дослідження щодо визначення основних показників якості крему, опрацювати методики якісного та кількісного визначення АФІ;

- дослідити стабільність розробленого крему, обґрунтувати умови зберігання і термін придатності лікарського засобу (ЛЗ) в обраному типі пакування;

- проаналізувати та узагальнити результати досліджень фармакологічної активності та безпеки розробленого ЛЗ;

- розробити та апробувати в промислових умовах нормативну документацію на крем (проекти МКЯ і технологічного регламенту).

Об'єктами дослідження були обрані метронідазол, саліцилова кислота, троксерутин, допоміжні речовини для створення емульсійної основи, крем «Метроксал».

Предметом дослідження були розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології крему комплексної дії на основі метронідазолу, саліцилової кислоти, троксерутину, вивчення фізико-хімічних, фармакотехнологічних властивостей, специфічної активності та показників безпеки розробленого засобу.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань використані:

- фізичні (термогравіметричні), фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, високоефективна рідинна хроматографія), структурно-механічні (структурна в'язкість, напруга зсуву, швидкість зсуву, тиксотропні властивості) методи;

- біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*, осмотичні властивості крему) методи;

- фармакотехнологічні методи дослідження лікарського препарату (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера);

- мікробіологічні (визначення антимікробної активності та мікробіологічної чистоти лікарського засобу) методи;

- фармакологічні (визначення специфічної активності і токсичності (алергізувальної та місцевоподразливої дії розробленого лікарського засобу).

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики з використанням прикладних комп'ютерних програм

STATISTICA 8,0 та MS EXCEL 7,0.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі всебічних фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію нового комбінованого лікарського засобу «Метроксал» з метронідазолом, саліциловою кислотою і троксерутином у формі крему для терапії ДЗУД.

Уперше вивчено фізико-хімічні, реологічні, фармакологічні та мікробіологічні властивості розробленого крему. Досліджено вплив обраних АФІ на фізико-хімічні та структурно-механічні властивості розробленого засобу. Науково обґрунтовано й експериментально розроблено технологію крему та визначено критичні технологічні параметри, які забезпечують стабільність розробленого лікарського засобу.

Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення метронідазолу, саліцилової кислоти і троксерутину в складі крему. Експериментально обґрунтовано умови зберігання препарату, які забезпечують його стабільність протягом 2 років. Встановлено виражену специфічну активність крему «Метроксал» та відсутність токсичної дії.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель «Засіб для лікування дерматологічних захворювань з метронідазолом» № 92219 від 06.02.2014 р., Бюл. № 15.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень створено та запропоновано новий лікарський препарат комплексної дії для терапії ДЗУД у формі крему.

Розроблено та апробовано в умовах ПАТ «Червона зірка» технологію крему (акт апробації від 20.02.2015 р.), створено проект технологічного регламенту на крем «Метроксал». Розроблено проект МКЯ, запропоновано вид упаковки та умови зберігання, встановлено терміни придатності препарату.

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес: кафедри промислової технології з курсом факультету підвищення кваліфікації та перепідготовки кадрів Вітебського державного ордена Дружби народів медичного університету (акт впровадження від 01.09.2014 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 31.06.2014 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 16.06.15 р.), кафедри заводської технології ліків (акт впровадження від 30.11.15 р.) і кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 27.11.2015 р.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 140-річчю з дня народження доктора

фармацевтичних та хімічних наук, професора М. О. Валяшка «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2011); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012); національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации», (Ташкент, 2013); 5 науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», (Тернопіль, 2013); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014); 10 науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТДМУ ім. Абуалі ібн Сіно з міжнародною участю «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» (Душанбе, 2015); II міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо сучасного стану фармакотерапії ДЗУД, асортименту лікарських та парафармацевтичних засобів для терапії демодекозу, розацеа, періорального дерматиту; проведено комплекс фізичних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень з обґрунтування раціонального складу і технології емульсійного крему на основі метронідазолу, саліцилової кислоти і троксерутину; вивчено фізико-хімічні та біологічні властивості запропонованого лікарського засобу; узагальнено, систематизовано і статистично оброблено результати експериментальних досліджень; розроблено проекти МКЯ і технологічної документації на крем «Метроксал».

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами (Н. П. Половко, Т. М. Ковальновою, О. Є. Струс, С. М. Коваленко, Т. П. Осолодченко, В. І. Гусаровим, Л. М. Малоштан, І. О. Тимошиною, С. М. Губарь) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку публікацій.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць: 6 статей у наукових фахових виданнях (з них 1 – у закордонному науковому фаховому виданні), патент України на корисну модель та 11 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини власних досліджень (розділи 2-4), загальних висновків, додатків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 32 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел містить 195 найменувань, з яких 63 іноземних. Обсяг основного тексту – 132 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасні аспекти терапії дерматологічних захворювань, ускладнених кліщами роду *Demodex*.

У розділі проаналізовано й узагальнено етіологію, патогенез, клінічні прояви та сучасний стан лікування дерматологічних захворювань, ускладнених кліщами роду *Demodex*; встановлено головні проблеми терапії цих дерматозів. Проаналізовано лікарські та парафармацевтичні засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що використовуються для лікування цих захворювань. На основі результатів аналізу наукової літератури та маркетингових досліджень обґрунтовано необхідність та окреслено напрямки створення полікомпонентного ЛЗ для терапії ДЗУД у формі крему.

Розділ 2. Обґрунтування загальної концепції та методів досліджень.

У розділі обґрунтовано загальну концепцію та методологію проведення досліджень зі створення комплексного лікарського засобу для терапії дерматологічних захворювань, ускладнених кліщами роду *Demodex*, у формі крему. Загальна методика дисертаційного дослідження містить декілька етапів. На першому етапі дослідження на основі аналізу даних фахової літератури та маркетингового аналізу ринку лікарських та парафармацевтичних засобів, що використовуються в зовнішній терапії ДЗУД, обрано лікарську форму – крем і лікарські речовини – метронідазол, саліцилову кислоту і троксерутин. Другим етапом було обґрунтування складу і технології лікарського засобу. Третім етапом – стандартизація та дослідження фармакологічних і токсикологічних властивостей розробленого препарату.

У розділі також наведено характеристику об'єктів дослідження: лікарських та допоміжних речовин, емульсійних основ і розробленого лікарського препарату; обґрунтовано вибір методик, що використовувалися для проведення досліджень; описано як загальноприйняті, так і розроблені або модифіковані методики органолептичних, фізичних, фізико-хімічних, реологічних, фармако-технологічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень.

Розділ 3. Розробка та обґрунтування складу і технології крему для терапії дерматологічних захворювань, ускладнених демодексом.

Розділ присвячено вибору АФІ, лікарської форми, розробці складу і технології ЛЗ. Патогенетично та клінічно обґрунтованим, ефективним і доцільним є використання метронідазолу, який виявляє антибактеріальні, протизапальні, антиоксидантні властивості й антипаразитарний ефект відносно *Demodex folliculorum*. Крім того, як АФІ обрано кислоту саліцилову, яка відповідно до даних літератури, має антисептичну, кератолітичну (або кератопластичну залежно від концентрації), ранозагоювальну та слабку протисвербіжну дію, нормалізує процес оновлення клітин шкіри, пригнічує секрецію сальних залоз, усуває камедони, зменшує фолікулярний гіперкератоз, підвищує проникність шкіри для інших лікарських засобів. Наявність ознак уражень судин шкіри, що призводять до синюшності, венозного застою в шкірі, телеангіектазій, еритрокуперозу, вказує на доцільність використання речовин ангіопротекторної дії, що

обумовило уведення до складу ЛЗ троксетурину, що виявляє венотонізувальну, ангіопротективну, капіляррозміцнювальну, протизапальну, протинабрякову та антиоксидантну дію.

Обґрунтування концентрацій метронідазолу та саліцилової кислоти проводили за результатами мікробіологічних досліджень на базі Інституту мікробіології та імунології під керівництвом Т. П. Осолідченко методом дифузії в агар. Мікробіологічним дослідженням підлягали зразки крему, що містять 1, 2 і 3% метронідазолу (1, 2, 3 відповідно), а також 2,0 метронідазолу та 0,5 і 1,0 саліцилової кислоти (4 та 5). Як основу в дослідних зразках використовували емульсію типу м/в, що містила 20,0 масла вазелінового, 8,0 емульгатора № 1 і води очищеної до 100,0. Як препарат порівняння використовували крем «Демалан» (ТОВ НЕП «Мікрохірургія ока», РФ), що містить 5,0 % метронідазолу. Дані результатів дослідження антибактеріальної активності розроблених зразків, наведені в таблиці 1, показують що всі дослідні зразки виявляють помірні антибактеріальні властивості відносно широкого спектра мікроорганізмів.

Таблиця 1

Антибактеріальна активність дослідних зразків крему

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту в мм, n = 5					
	Вміст метронідазолу/ кислоти саліцилової					
	Зразок 1 1,0 /0	Зразок 2 2,0 /0	Зразок 3 3,0 /0	Зразок 4 2,0 /0,5	Зразок 5 2,0 /1,0	Крем «Демалан»
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15,0 ± 0,5	17,2 ± 0,6	20,4 ± 0,4	20,2 ± 0,2	22,6 ± 0,3	21,5 ± 0,4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	15,3 ± 0,7	16,5 ± 0,6	19,8 ± 0,7	20,1 ± 0,2	20,7 ± 0,2	19,8 ± 0,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	14,2 ± 0,6	18,8 ± 0,7	20,1 ± 0,5	19,8 ± 0,3	20,3 ± 0,5	20,2 ± 0,2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	13,5 ± 0,6	16,7 ± 0,4	18,2 ± 0,4	17,3 ± 0,5	18,0 ± 0,2	21,4 ± 0,3
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	18,0 ± 0,5	20,4 ± 0,2	22,6 ± 0,2	20,8 ± 0,6	21,3 ± 0,5	25,5 ± 0,2
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	Ріст	Ріст	Ріст	11,1 ± 0,2	13,2 ± 0,4	Ріст
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC13/83	21,0 ± 0,8	25,8 ± 0,6	27,3 ± 0,7	26,1 ± 0,2	26,6 ± 0,3	28,2 ± 0,3
<i>Peptococcus niger</i> 1	23,0 ± 0,5	25,3 ± 0,8	27,2 ± 0,3	26,8 ± 0,3	28,2 ± 0,2	29,4 ± 0,2

Більш виражена активність характерна по відношенню до грамнегативних та грампозитивних анаеробів. Зразки 1-3 володіють антимікробною активністю відносно досліджуваних тест-штамів мікроорганізмів і клінічних ізолятів, за

винятком грибів роду *Candida*. Зразки, що містять додатково саліцилову кислоту виявляють незначну протигрибкову активність.

За результатами мікробіологічних досліджень до складу крему введено 2,0% метронідазолу та 1,0 % саліцилової кислоти. Ця концентрація обумовлена необхідністю антипаразитарної дії метронідазолу по відношенню до *D. Folliculorum* та себорегулювальної дії, яку забезпечує саліцилова кислота. Відповідно до літературних даних троксерутин вводили в ефективній концентрації – 2 %.

При обґрунтуванні вибору лікарської форми було проведено вивчення залежності антимікробних властивостей дослідних зразків від природи основи. Як основи використовували емульсійну (1-го й 2-го роду) та гелеву, що як гелетворювач містила 1,5 % гідроксіетилцелюлози. Результати дослідження показують, що більш повне вивільнення лікарських речовин відбувається з гелевої та емульсійної основ типу м/в (табл. 2). Нижчий рівень активності зразка 2 може бути пов'язаний з гідрофобним дисперсійним середовищем цієї емульсійної основи і гідрофільними властивостями живильного середовища, в яке дифузія лікарських речовин відбувається меншою мірою.

Як основу нами обрано емульсію типу (м/в), переваги якої зумовлені мінімальним вмістом масляної фази, що попереджає створення сприятливих умов для розвитку кліща, додатковою зволожувальною, пом'якшувальною та охолоджувальною дією.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність зразків, що містять по 2,0 % метронідазолу і троксерутину та 1,0 % саліцилової кислоти залежно від складу основи

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту в мм, n = 5, p ≤ 0,05		
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
	Тип основи		
	емульсія 1 роду	емульсія 2 роду	гелева
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	22,6 ± 0,3	17,8 ± 0,4	20,1 ± 0,4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	20,7 ± 0,2	16,3 ± 0,2	17,2 ± 0,3
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	18,0 ± 0,2	16,2 ± 0,3	17,0 ± 0,1
<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	21,3 ± 0,5	19,8 ± 0,4	18,6 ± 0,3
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	13,2 ± 0,4	13,0 ± 0,2	14,8 ± 0,2
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 13/83	26,6 ± 0,3	20,6 ± 0,3	22,4 ± 0,5

При розробці складу емульсійної основи використовували емульгатори ПЕГ-400 олеат і стеарат, моностеарату гліцерин (МСГ) та цетилстеариловий спирт (ЦСС) виробництва «Електрогазхім», Україна. Оскільки метою була розробка крему, який не створюватиме сприятливі умови для розвитку кліща і не виявлятиме камедогенної дії, вміст вазелінового масла варіював у діапазоні від 5 до 15%, підвищення в'язкості досягали введенням 2 % ЦСС. Сумарна концентрація емульгаторів варіювала від 3 до 5 % , а співвідношення визначали, враховуючи значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) суміші компонентів масляної фази. Склад модельних основ та їх властивості наведено в табл. 3, 4.

Таблиця 3

Склад експериментальних зразків емульсійних основ

Назва речовини	Концентрація речовин, %								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Масло вазелінове	5,0			10,0			15,0		
ЦСС	2,0								
ПЕГ-400 олеат	1,35	1,8	2,25	1,35	1,8	2,25	1,6	1,6	2,0
ПЕГ-400 стеарат	1,35	1,8	2,25	1,2	1,6	2,0	1,8	1,8	2,25
МСГ	0,3	0,4	0,5	0,45	0,6	0,75	0,6	0,6	0,75
Σ, % ПАР	3,0	4,0	5,0	3,0	4,0	5,0	3,0	4,0	5,0
Вода очищена	До 100,0								

Таблиця 4

Властивості експериментальних зразків емульсійних основ, n = 5, p ≤ 0,05

Показники	Номер зразка				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
Структурна в'язкість (мПа·с) при 20 об/хв, 20° С	760 ± 30	920 ± 40	1040 ± 40	1310 ± 50	1810 ± 30
Термостабільність	Нестабільна	Стабільна	Стабільна	Нестабільна	Стабільна
Колоїдна стабільність	Нестабільна	Стабільна	Стабільна	Нестабільна	Стабільна
Значення рН	7,5 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,2 ± 0,2	7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1
Органолептичні та сенсорні властивості	Рідка емульсія	Рідка емульсія	Кремopodobна консистенція, легко наноситься та розподіляється на шкірі	Кремopodobна консистенція, легко наноситься та розподіляється на шкірі	Кремopodobна консистенція, легко розподіляється, залишає білий слід
Показники	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	
Структурна в'язкість (мПа·с) при 20 об/хв, 20° С	1980 ± 40	2090 ± 30	2580 ± 50	2700 ± 60	
Термостабільність	Стабільна	Нестабільна	Нестабільна	Стабільна	
Колоїдна стабільність	Стабільна	Нестабільна	Нестабільна	Стабільна	
Значення рН	7,2 ± 0,2	7,4 ± 0,1	7,3 ± 0,2	7,2 ± 0,1	
Органолептичні та сенсорні властивості	Кремopodobна консистенція, легко розподіляється, залишає липку плівку та білий слід	Кремopodobна консистенція, легко розподіляється, залишає липку плівку та білий слід	Кремopodobна консистенція, легко розподіляється, залишає липку плівку та білий слід	Кремopodobна консистенція легко розподіляється, залишає липку плівку та білий слід	

За результатами досліджень відмічено, що використання емульгаторів, значення ГЛБ яких відповідає ГЛБ масляної фази, забезпечує стабільність дослідних зразків, навіть при мінімальній концентрації масла та емульгувальної суміші (ЕС).

Зразки із 5 % вазелінового масла і 2 % ЦСС мають низькі показники в'язкості, а зразки із 15 % вазелінового масла не відповідають вимогам до основи для створюваного МЛЗ, тому в подальших дослідженнях використовували емульсійні основи, що містять 10 % масла, 2% ЦСС, 4 і 5 % ЕС. При такому співвідношенні фази та емульгаторів забезпечується стабільність емульсії та показники структурної в'язкості, характерні для емульсійних кремів з догляду за проблемною шкірою (1700-2000 η , мПа·с при 20 об/хв).

Однак, незважаючи на те, що зразки витримували тест на колоїдну стабільність, при тривалому зберіганні (протягом 1 року) спостерігалось розшарування основ № 1, 4, 7 і 8, що вказує на недостатню концентрацію ЕС. Серед недоліків, характерних для зразків 5 і 6, слід відзначити утворення білого сліду під час нанесення на поверхню шкіри, що значно знижує їх споживчі властивості. Для оптимізації складу основи вводили диметикон-100 у концентрації 1 і 2%, що не потребує використання силіконових ПАР. Уведення диметикону змінює сумарне ГЛБ фази і, відповідно, зумовлює необхідність корекції співвідношення емульгаторів (табл. 5).

Таблиця 5

Склад експериментальних зразків емульсійних основ з диметиконом-100

Найменування речовини	Концентрація речовин, %							
	1		2		3		4	
Диметикон-100	1,0				2,0			
ЦСС	2,0							
Масло вазелінове	7,0		7,0		6,0		6,0	
ПЕГ-400 олеат	1,7	4,0	2,15	5,0	1,6	4,0	2,0	5,0
ПЕГ-400 стеарат	1,6		2,0		1,6		2,0	
МСГ	0,7		0,85		0,8		1,0	
Вода очищена	до 100,0							

За узагальненими результатами оцінки сенсорних (споживчих) властивостей (за показниками на діаграмі: 1 – легкість нанесення; 2 – швидкість і ступінь усмоктування; 3 – відсутність жирної плівки; 4 – відсутність білого сліду після нанесення; 5 – відсутність липкості; 6 – стан шкіри після нанесення) будували діаграму (рис.1), яка демонструє, що введення диметикону сприяє більш легкому нанесенню та розподілу крему на поверхні шкіри, попереджає утворенню білого сліду після нанесення, зменшує жирність крему і практично не змінює швидкість і ступінь його усмоктування й практично не впливає на показники в'язкості (рис. 2).

Наведена реограма свічить про те що, дослідний зразок є ньютонівською рідиною, з пластичним типом течії та незначними тиксотропними властивостями, що здатна розріджуватися при підвищенні напруги зсуву (рис. 3).

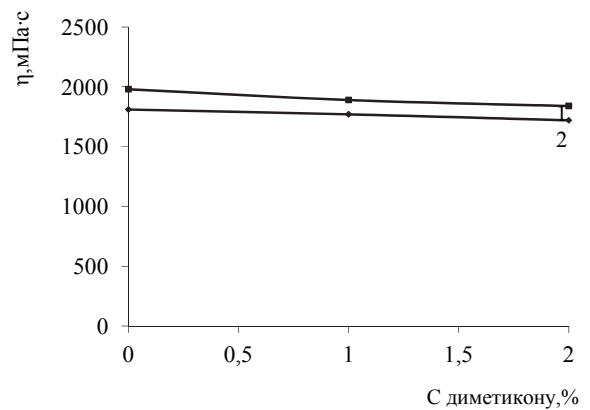
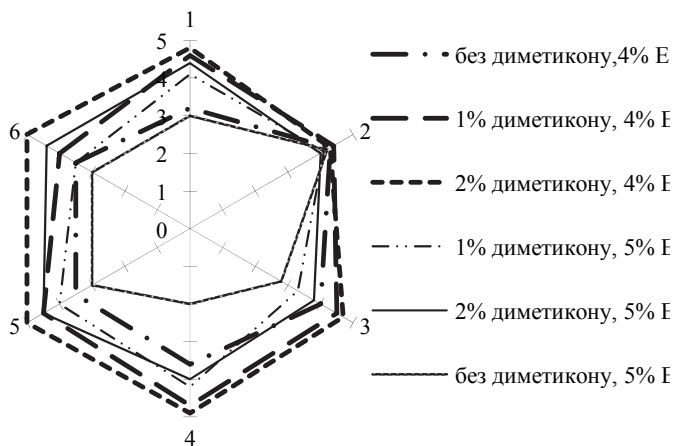


Рис. 1. Залежність споживчих властивостей крему від концентрації диметикону-100 та ЕС, виражена в балах

Рис. 2. Залежність структурної в'язкості крему від концентрації диметикону-100 при 20 об/хв

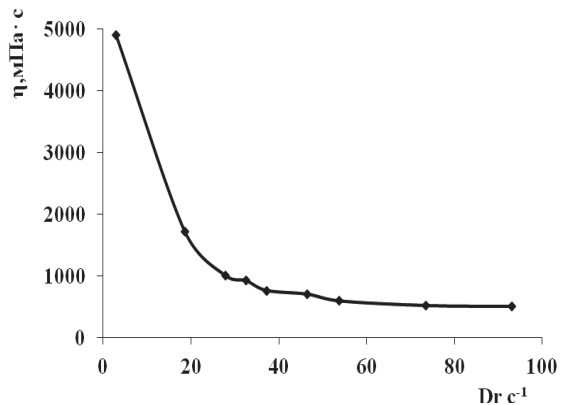
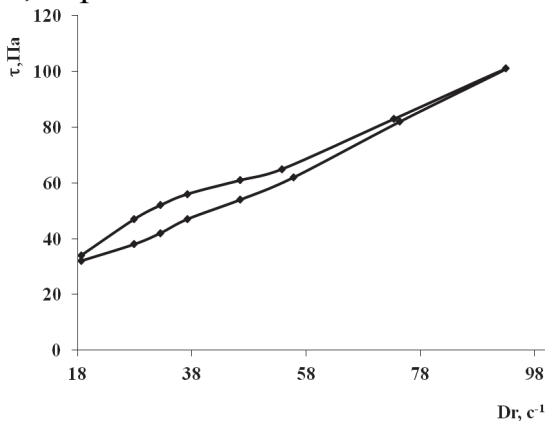


Рис. 3 а. Реограма залежності напру- ги зсуву (τ_r) від швидкості зсуву (Dr)

Рис. 3 б. Залежність структурної в'язкості від швидкості зсуву (зразок 3)

Результати дослідження затримки росту тест-культур мікроорганізмів залежно від складу основи вказують на те, що концентрація масляної фази й емульгатори здатні впливати на швидкість, повноту вивільнення АФІ і, як результат, на інтенсивність фармакологічної дії. Більш повне вивільнення лікарських речовин відбувається із запропонованої основи, у порівнянні з класичною емульсійною основою, яку використовували у дослідженнях з обґрунтування типу основи, що може бути пов'язано з меншим вмістом масляної фази та властивостями емульгаторів (табл. 6).

Визначення кінетики вивільнення лікарських речовин із розробленої основи проводили методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Для кількісного визначення ЛР у діалізатах використовували метод ВЕРХ. Результати визначення динаміки вивільнення ЛР у діалізну рідину, залежно від часу (табл. 7), показують, що найбільш динамічно процес відбувається протягом перших 6 годин, після чого уповільнюється.

Таблиця 6

Антибактеріальна активність зразків залежно від складу основи

Тест-штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту в мм, n = 5,	
	Зразок 1	Зразок 2
Staphylococcus aureus ATCC 25923	22,8 ± 0,2	22,6 ± 0,3
Candida albicans ATCC 653/885	14,4 ± 0,2	13,2 ± 0,2

Таблиця 7

Динаміка вивільнення ЛР залежно від часу (n = 5, p ≤ 0,05)

Час відбору діалізату, год	Ступінь вивільнення ЛР з емульсійної основи, %		
	метронідазол	саліцилова кислота	троксерутин
1	5,04 ± 0,12	2,34 ± 0,10	14,04 ± 0,11
2	8,61 ± 0,13	7,15 ± 0,13	25,63 ± 0,10
4	13,35 ± 0,20	11,84 ± 0,15	41,13 ± 0,12
6	18,15 ± 0,14	14,45 ± 0,17	50,39 ± 0,12
8	21,02 ± 0,16	16,05 ± 0,13	53,56 ± 0,13
12	23,12 ± 0,21	18,02 ± 0,12	61,59 ± 0,10
24	29,73 ± 0,15	19,21 ± 0,15	68,61 ± 0,09

Для інтенсифікації цього процесу до складу крему додавали пропіленгліколь (табл. 8), який, крім того, підвищує й осмотичні властивості – крем із 5 % ПГ абсорбує понад 20 %, а з 10 % – близько 40 % води (рис. 4).

Таблиця 8

Вплив пропіленгліколю на вивільнення ЛР з емульсійної основи (n = 5, p ≤ 0,05)

Час відбору діалізату, год.	Ступінь вивільнення ЛР з емульсійної основи, %		
	метронідазол	саліцилова кислота	троксерутин
1	5,12 ± 0,08	3,24 ± 0,10	17,10 ± 0,13
2	8,92 ± 0,09	8,31 ± 0,12	28,54 ± 0,10
4	14,78 ± 0,10	13,26 ± 0,10	44,20 ± 0,14
6	19,15 ± 0,11	16,18 ± 0,11	53,28 ± 0,08
8	23,02 ± 0,12	18,10 ± 0,10	60,02 ± 0,10
12	28,02 ± 0,12	23,11 ± 0,18	64,21 ± 0,12
24	31,13 ± 0,16	25,20 ± 0,05	70,10 ± 0,11

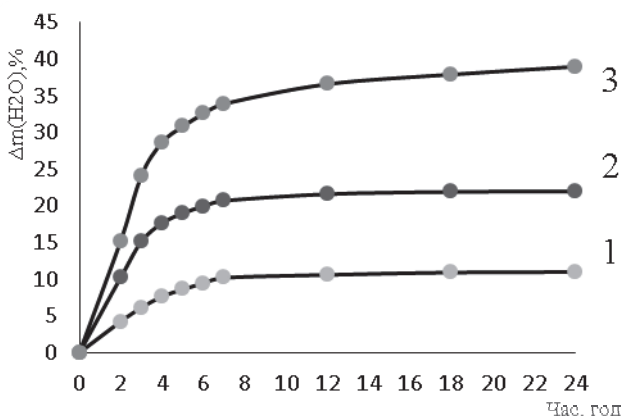


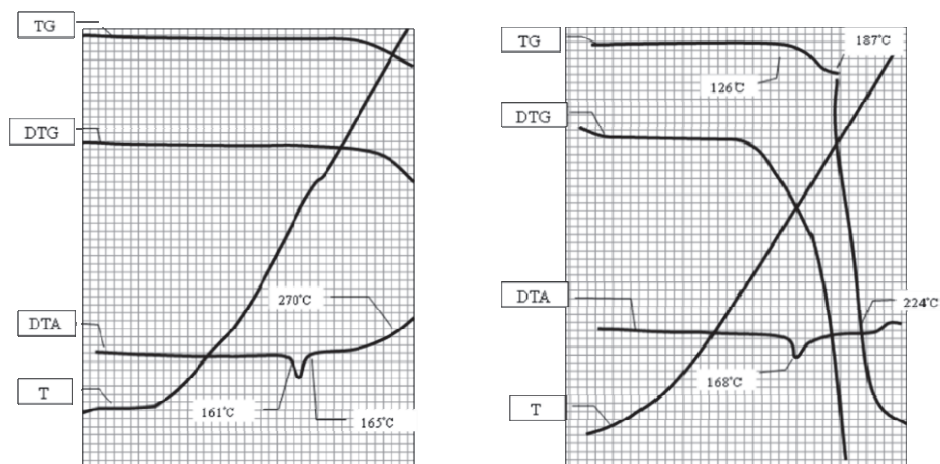
Рис. 4. Кінетика абсорбції води:
1 – емульсійною основою;
2 – 5% ПГ; 3 – 10% ПГ

Враховуючи той факт, що крем повинен зволожувати, а не зневоднювати шкіру, обґрунтованим є використання 5% пропіленгліколю.

Мікробіологічні дослідження показали доцільність уведення до складу розробленого крему консерванту еуксил К 100 у концентрації 0,05 %.

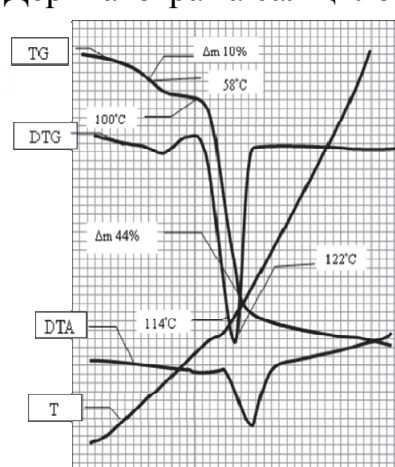
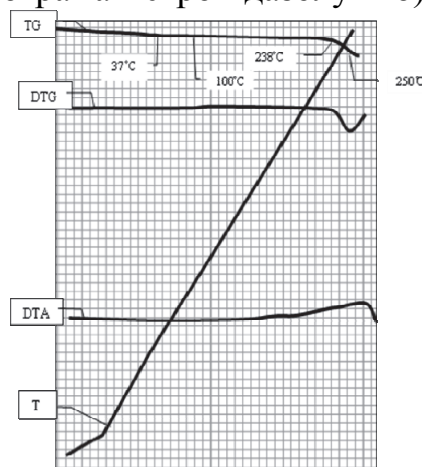
Отже, за результатами комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних та мікробіологічних досліджень запропоновано склад крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодексом, який містить, г/100,0: метронідазолу – 2,0, саліцилової кислоти – 1,0, троксерутину – 2,0, масла вазелінового – 6,0, диметикону-100 – 2,0, ПЕГ-400 олеату – 1,6, ПЕГ-400 стеарату – 1,6, моностеарату гліцерину – 0,8, цетилстеарилового спирту – 2,0, пропіленгліколю – 5,0, еуксилу К 100 – 0,05, води очищеної до 100,0.

З метою вивчення стабільності лікарських речовин та визначення температурного режиму технологічного процесу проведений термогравіметричний аналіз, який показав, що саліцилова кислота, троксерутин та метронідазол є термостабільними речовинами і можуть бути уведені на етапі підготовки масляної або водної фази (рис. 5).



а) Дериватограма метронідазолу

б) Дериватограма саліцилової кислоти



в) Дериватограма троксерутину

г) Дериватограма дослідного крему

Рис. 5. Дериватограма лікарських речовин та дослідного крему

При обґрунтуванні технології необхідно було забезпечити розчинення метронідазолу та саліцилової кислоти. Відповідно до літературних даних, попереднє приготування суміші води з пропіленгліколем забезпечує стабільність розчинів метронідазолу протягом більш тривалого часу зберігання і з більш високим вмістом АФІ. Експериментально визначено, що при розчиненні метронідазолу у воді, розчиняється менше 1% лікарської речовини. Розчинення у попередньо приготовленій суміші розчинників (вода з пропіленгліколем) забезпечує більш високу розчинність метронідазолу – близько 2,5 %. Саліцилову кислоту краще розчинити у вазеліновому маслі. Підтвердження доцільності вибору відповідних розчинників проводили мікроскопічним аналізом експериментальних зразків, отриманих за різною технологією. Для визначення наявності АФІ в дослідних зразках попередньо проводили їх мікроскопічний аналіз (рис. 6).

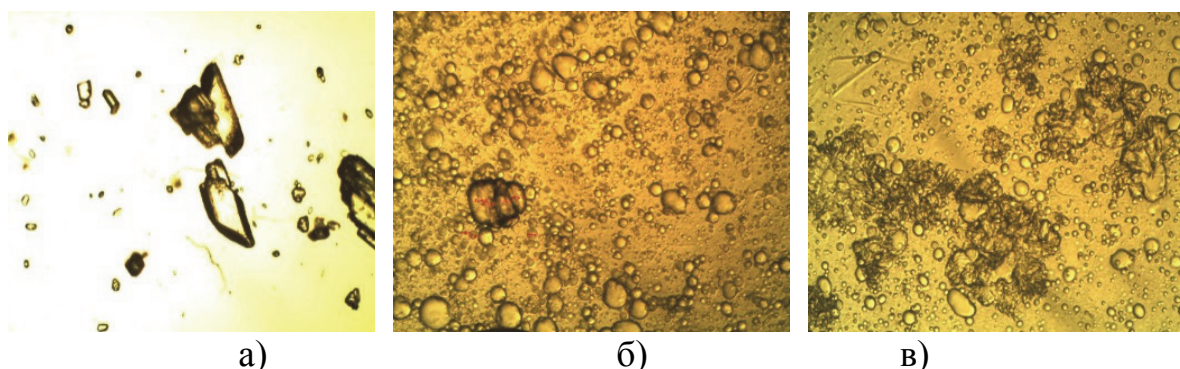


Рис. 6. Мікроскопічний знімок: а – метронідазол; б – крем з метронідазолом, отриманий при швидкості мішалки 1500 об/хв; в – крем з метронідазолом, отриманий при швидкості мішалки 1000 об/хв

У зразках крему, в яких метронідазол розчиняли у воді при 80° С, на стадії приготування водної фази в подальшому при мікроскопії ідентифікували наявність лікарської речовини (рис. 6 б). Відмічено, що при низьких обертах мішалки (1000 об/хв) спостерігається утворення конгломератів метронідазолу (рис. 6 в). У зразку, до складу якого вводили саліцилову кислоту, при розчиненні в гарячій водній фазі (Т 80°С), ідентифікували наявність кристалів саліцилової кислоти та метронідазолу (рис. 7 б).

Розчинення метронідазолу в попередньо приготовленій суміші води з пропіленгліколем та уведення саліцилової кислоти в масляну фазу дало змогу отримати стійкі розчини цих лікарських речовин в емульсійній основі (рис. 7 в).

При визначенні оптимальних параметрів технологічного процесу нами було вивчено вплив швидкості та часу гомогенізації на розміри частинок дисперсної фази емульсії. Візуально та методом оптичної мікроскопії визначали вплив швидкості та часу емульгування на стабільність і однорідність розробленого крему.

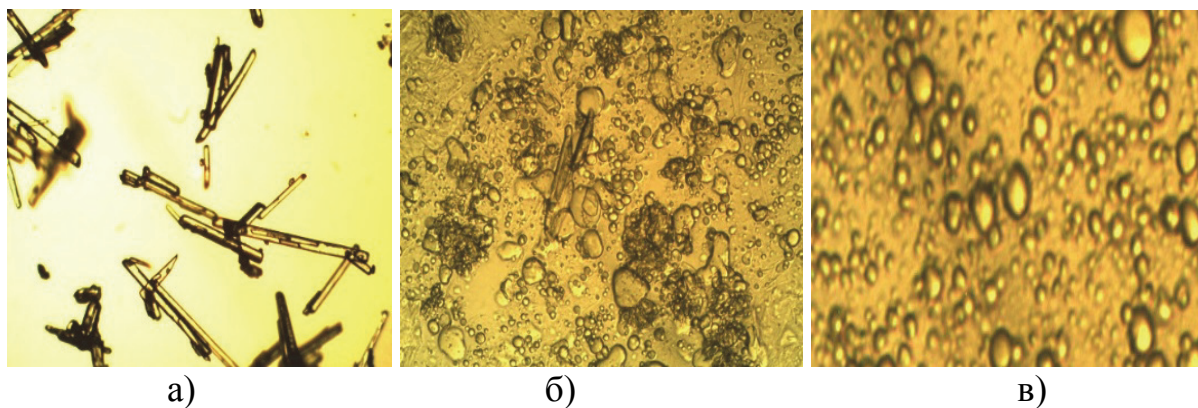


Рис. 7. Мікроскопічний знімок: а – саліцилова кислота; б, в – крем з метронідазолом і саліциловою кислотою

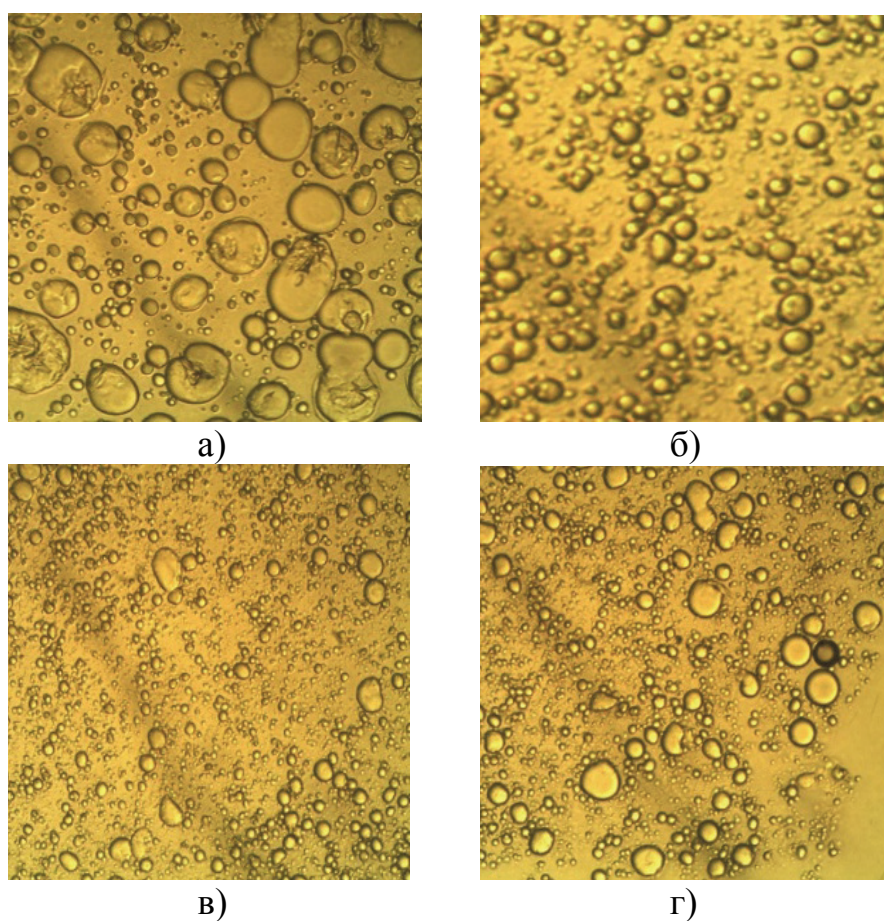


Рис. 8. Креми, отримані при швидкості: а – 500 об/хв; б – 1000 об/хв; в – 1500 об/хв; г – 2000 об/хв

Як свідчать отримані результати (рис. 8), при підвищенні швидкості обертання мішалки спостерігається зменшення дисперсності часток олійної фази. Оптимальною є швидкість емульгування – 2000 об/хв, подальше підвищення швидкості обертів мішалки знижує стабільність емульсії внаслідок інкорпорування повітря.

За результатами досліджень розроблена технологічна схема виробництва крему під умовною назвою «Метроксал», яка наведена на рис. 9.

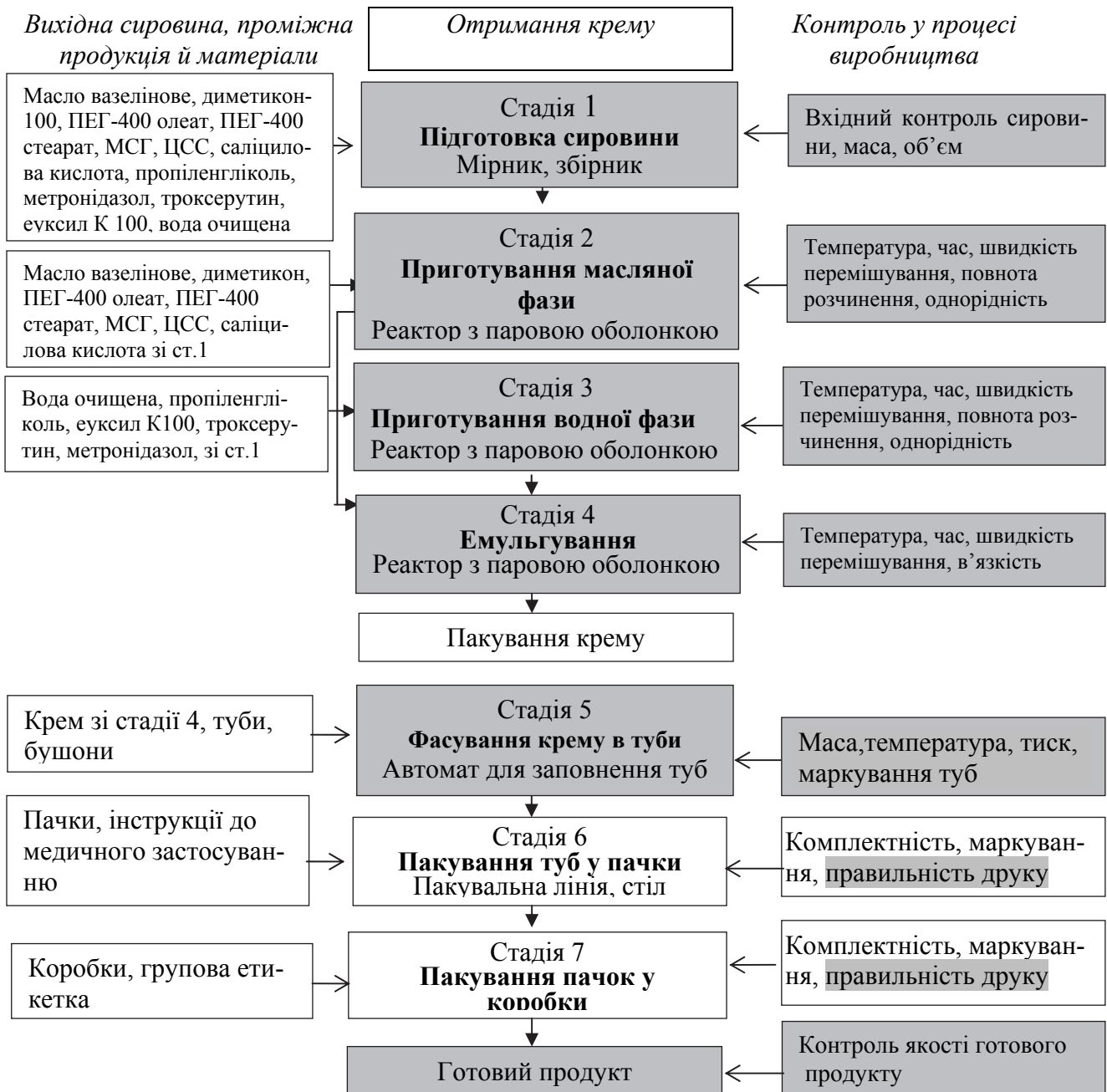


Рис. 9. Блок-схема технологічного процесу виробництва крему

Розділ 4. Розробка методик аналізу, вивчення стабільності та обговорення результатів біологічних досліджень крему «Метроксал»

У розділі наведено результати досліджень з розробки методик контролю якості препарату, визначення його стабільності й аналіз результатів вивчення специфічної активності і токсичності.

Згідно з вимогами ДФУ розроблений крем контролювали за такими показниками: опис, однорідність, маса вмісту та герметичність контейнера, мікробіологічна чистота, рН. Для ідентифікації та визначення кількісного вмісту метронідазолу, саліцилової кислоти і троксерутину в кремні обрано метод високоефективної рідинної хроматографії.

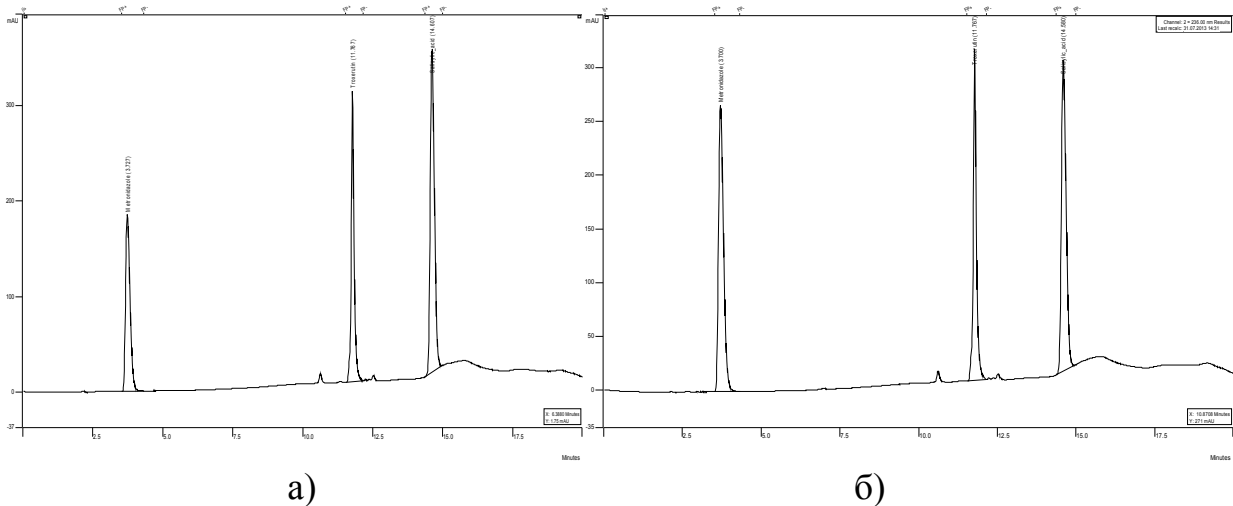


Рис. 10. Хроматограма: а – розчину порівняння; б – випробовуваного розчину

За результатами визначення кількісного вмісту лікарських речовин у процесі зберігання в різних умовах, а також вивчення органолептичних, фізико-хімічних показників та мікробіологічної чистоти опрацьованого препарату обрано упаковку – туби, умови і термін зберігання – 2 роки при кімнатній температурі, які стандартизовано у проекті МКЯ.

Дослідження специфічної активності на моделі неалергічного контактного субхронічного дерматиту, викликаного скипидаром, які проводили на базі кафедри фізіології та анатомії людини під керівництвом проф. Л. М. Малоштан показали, що розроблений крем виявляє протизапальну дію та помірну судинозміцнювальну активність, знижує проникність судинної стінки, що сприяє зменшенню набряку при лікуванні розацеа та інших дерматозів і забезпечує розширення спектра дії розробленого ЛЗ.

Експериментально встановлено, що розроблений препарат є відносно нешкідливим (VI клас токсичності), не викликає гострих токсичних реакцій, не виявляє шкірноподразливу та сенсibiliзуювальної дії

ВИСНОВКИ

Вперше науково й експериментально обґрунтовано склад і технологію лікарського засобу комплексної дії у формі крему для терапії дерматологічних захворювань, ускладнених наявністю *Demodex folliculorum*.

1. Охарактеризовано захворювання, розвиток яких ускладнюється наявністю кліщів-демоцидів – розацеа та періоральний дерматит, наведено їх етіологію та патогенез, а також порівняльну характеристику клінічних проявів. Показано вплив кліщів-демоцидів на виникнення та розвиток цих дерматологічних захворювань. Проаналізовано основні напрямки комплексного лікування розацеа та періорального дерматиту.

2. Вивчено асортимент лікарських та парафармацевтичних засобів, що використовуються для зовнішньої терапії ДЗУД. Встановлено, що близько 80% їх

асортименту – імпортовані препарати, більшість яких (60%) – монокомпонентні засоби. Обґрунтована доцільність створення полікомпонентного дерматологічного засобу у формі крему до складу якого входять речовини з антимікробною, протизапальною, себорегулювальною та капілярозміцнювальною дією.

3. За результатами аналізу мікробіологічних досліджень та літературних даних обґрунтовано використання в складі лікарського препарату для терапії ДЗУД по 2 % метронідазолу і троксерутину й 1 % саліцилової кислоти.

4. За результатами фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних та реологічних досліджень розроблено склад емульсійної основи, яка містить 6,0 % вазелінового масла, 2,0 % диметикону-100, по 1,6 % ПЕГ-400 олеату і ПЕГ-400 стеарату, 0,8 % МСГ, 2,0 % ЦСС, 5,0 % пропіленгліколю, води очищеної до 100,0.

5. За результатами визначення розчинності метронідазолу та мікроскопічного аналізу дослідних зразків обґрунтовано використання в складі крему 5% пропіленгліколю, який підвищує швидкість вивільнення АФІ з емульсійної основи та її осмотичну активність. Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано доцільність уведення 0,05 % еуксилу К 100, який забезпечує мікробіологічну чистоту розробленого лікарського засобу.

6. На підставі термогравіметричних, мікроскопічних, структурно-механічних і технологічних досліджень розроблено та опрацьовано раціональну технологію крему «Метроксал». Досліджено вплив технологічних параметрів швидкості та часу емульгування, послідовності розчинення АФІ на стабільність крему. Обґрунтовано швидкість роботи мішалок та час емульгування (2000 об/хв протягом 20 хв). Визначено критичні параметри технологічного процесу. Технологію крему апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

7. Визначено критерії стандартизації крему. Із використанням методу ВЕРХ розроблено методики кількісного визначення та ідентифікації метронідазолу, троксерутину та саліцилової кислоти в розробленому лікарському засобі. Проведено фізико-хімічні дослідження крему «Метроксал».

8. На підставі результатів визначення кількісного вмісту лікарських речовин у процесі зберігання в різних умовах, а також вивчення органолептичних, фізико-хімічних показників та мікробіологічної чистоти опрацьованого препарату обрано упаковку, умови і термін зберігання – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі, що не перевищує 25°C, які стандартизовані у проекті МКЯ.

9. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений крем виявляє антимікробну, протизапальну (антиальтеративну) та судинозміцнювальну дію, знижує проникність судинної стінки, що сприяє зменшенню набряку при лікуванні розацеа та інших дерматозів і забезпечує розширення спектра дії ЛЗ. Показано, що крем є нешкідливим (VI клас токсичності).

10. На підставі комплексу проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних та мікробіологічних досліджень розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на лікарський препарат. Наукова новизна захищена патентом

України на корисну модель «Засіб для лікування дерматологічних захворювань з метронідазолом» № 92219 від 06.02.2014 р., Бюл. № 15. Фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес низки вищих медичних та фармацевтичних закладів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юрченко, В. Є. Дослідження з розробки емульсійних основ для м'яких лікарських та косметичних форм / В. Є. Юрченко, Т. Н. Ковальова, Н. П. Половко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. – 2012. – Вип. 6 (114) – С. 440-446. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті).*

2. Обґрунтування складу крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодекозом / В. Є. Юрченко, Н. П. Половко, Т. М. Ковальова, О. Є. Струс // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 2 (25). – С.10-13. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті).*

3. Юрченко, В.Є. Разработка технологии крема Метроксал / В. Є. Юрченко, Н. П. Половко, Т. Н. Ковалева // Вестник фармации (журнал Витебского гос. мед. ун-та). – 2013. – № 4 (62). – С. 5-11. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, написання статті).*

4. The study of toxicological properties of “Metroxal” cream / Л. М. Малоштан, В. Є. Юрченко, Н. П. Половко, І. О. Тимошина // Клінічна фармація. – 2014. – Т.18, № 2. – С. 14-16. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, написання статті).*

5. Розробка методики визначення метронідазолу, саліцилової кислоти та троксерутину у кремі «Метроксал» / В. Є. Колеснікова, В. І. Гусаров, С. М. Губарь, С. М. Коваленко, Н. П. Половко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 486-492. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання статті).*

6. Колеснікова, В. Є. Розробка складу дерматологічного крему / В. Є. Колеснікова, Н. П. Половко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – вип. 24, кн. 2. – С. 410-414. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання статті).*

7. Юрченко, В. Є. У полі зору демодекоз / В. Є. Юрченко, Н. П. Половко // Провізор. – 2010. – № 8. – С. 22-25. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання статті).*

Патенти

8. Пат. на корисну модель № 92219 Україна, МПК 2014 А 61К 9/06. Засіб для лікування дерматологічних захворювань з метронідазолом / Половко Н. П.,

Колеснікова В. Є., Ковальова Т. М. – № и 201300514; заявл. 06.02.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15. (*Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка складу основи, систематизація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь у підготовці матеріалів для оформлення патенту*).

Тези доповідей

9. Юрченко, В. Є. Дослідження в області створення емульсійних кремових основ / В. Є. Юрченко, Н. П. Половко, А. С. Ліга // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 572.

10. Юрченко, В. Є. Вивчення властивостей крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодекозом / В. Є. Юрченко, Н. П. Половко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка, м. Харків, 21-22 квіт. 2011 р. – Х.: НФаУ, 2011. – С. 173.

11. Маркетинговий огляд ринку м'яких лікарських форм / Г. Л. Панфілова, Н. П. Половко, А. А. Башура, В. Є. Юрченко // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матеріали наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 квіт. 2011 р. – Х.: НФаУ, 2011. – С. 250-251.

12. Половко, Н.П. Обґрунтування складу емульсійної основи крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодексом / Н. П. Половко, В. Є. Юрченко / Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листоп. 2012 р. – Х., 2013. – С.131.

13. Половко, Н. П. Комплексний підхід до лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодексом / Н. П. Половко, В. Є. Юрченко // Клінічна фармація: 20 років в Україні: матеріали нац. конгр., м. Харків, 21-22 берез. 2013 р. – Х., 2013. – С. 289.

14. Юрченко, В. Е. Разработка состава мази для лечения дерматологических заболеваний, осложненных демодексом / В. Е. Юрченко, Н. П. Половко // Товарознавчі аспекти споживчих товарів: матер. II наук.-практ. конференції з міжнар. участю, м. Харків 19 берез. 2013 р. – Х., 2013. – С. 108.

15. Юрченко, В. Е. Изучение микробиологической чистоты крема «Метроксал» / В. Е. Юрченко, Н. П. Половко // Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации: материалы научн.-практ. конф., г. Ташкент, 6-8 нояб., 2013. – Ташкент, 2013. – С.128-129.

16. Юрченко, В. Є. Термогравіметричне дослідження крему «Метроксал» / В. Є. Юрченко, Н. П. Половко, Т. М. Ковальова // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали 5-ої наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 верес. 2013 р. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2013. – С. 202-203.

17. Колеснікова, В. Є. Вибір умов зберігання і терміну придатності кре-

му «Метроксал» / В. Є. Колеснікова, Н. П. Половко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 146.

18. Колеснікова, В. Е. Обоснование введения пропиленгликоля в состав крема для терапии дерматологических заболеваний / В. Е. Колеснікова // Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику: материалы 10 науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали Ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 24 апр. 2015. – Душанбе, 2015. – С. 346-347.

19. Колеснікова, В.Є. Дослідження технологічних параметрів виробництва крему «Метроксал» / В. Є. Колеснікова, Н. П. Половко // Матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», м. Харків, 12-13 листоп. 2015 р. – Х.: НФаУ, 2015 – С. 144.

АНОТАЦІЯ

Колеснікова В. Є. Розробка складу та технології крему для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених демодексом. – Рукопис.

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

Дисертація присвячена розробці складу і технології крему комплексної дії для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених кліщем *Demodex folliculorum*.

Уперше за результатами вивчення фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено склад крему комплексної дії на основі метронідазолу, троксерутину і саліцилової кислоти для лікування дерматологічних захворювань, ускладнених кліщем *Demodex folliculorum*. За результатами комплексу фізико-хімічних, фармако-технологічних і мікробіологічних досліджень обґрунтовано технологію препарату. Запропоновано показники контролю якості, розроблено методику ідентифікації та комплексного визначення метронідазолу, саліцилової кислоти і троксерутину методом ВЕРХ, які внесено до нормативної документації. Визначено умови і термін зберігання препарату. Доклінічними дослідженнями встановлено антимікробну, протизапальну та капілярозміцнювальну активність розробленого крему.

Експериментальними дослідженнями встановлено відсутність токсичного впливу (VI клас – практично нетоксичні речовини відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова), шкірноподразливої та сенсibiliзуювальної дії крему.

Ключові слова: крем, фармацевтична розробка, дерматологічні лікарські засоби, метонідазол, саліцилова кислота, троксерутин, технологія.

АННОТАЦИЯ

Колесникова В. Е. Разработка состава и технологии крема для лечения дерматологических заболеваний, осложненных демодексом. - Рукопись.

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

Впервые проведены комплексные исследования по разработке состава крема с метронидазолом, троксерутином и салициловой кислотой для лечения дерматологических заболеваний, осложненных демодексом.

На основании анализа литературных данных и результатов микробиологических исследований обосновано использование в составе дерматологического лекарственного препарата по 2 % метронидазола и троксерутина и 1 % салициловой кислоты, которые обеспечивают антипаразитарное, антисептическое, противовоспалительное, антиоксидантное, ранозаживляющее, кератопластическое, противозудное себорегулирующее и капилляроукрепляющее действие.

На основании проведенных биофармацевтических исследований показано влияние на микробиологическую активность типа основы. Более полное высвобождение и, соответственно, противогрибковое действие характерно для эмульсионной основы типа вода/масло. Экспериментально установлено, что интенсивность высвобождения метронидазола, троксерутина и салициловой кислоты повышается при введении пропиленгликоля. На основании результатов физико-химических, биофармацевтических, фармакотехнологических и реологических исследований предложен состав эмульсионной основы, содержащий 8,0 % вазелинового масла, 2,0 % диметикона-100, по 1,6 % ПЭГ-400 олеата и ПЭГ-400 стеарата, 0,8 % моностеарата глицерина, 2,0 % цетилстеарилового спирта, 5,0 % пропиленгликоля и воды очищенной до 100,0.

Микробиологическими исследованиями обоснована целесообразность введения 0,05 % зуксила К 100, который обеспечивает микробиологическую чистоту разработанного лекарственного средства.

Экспериментально определены параметры технологического процесса. С помощью термогравиметрических исследований доказана стабильность активных фармацевтических ингредиентов и готового лекарственного препарата. Микроскопическими исследованиями обоснована скорость и время эмульгирования крема – 2000 об/мин на протяжении 20 мин. На основании полученных экспериментальных данных разработана технология крема, апробированная в условиях промышленного производства на базе ООО «ХФЗ Красная звезда», г. Харьков. Составлен проект технологического регламента на крем «Метроксал».

Для оценки качества разработанного крема «Метроксал» изучены его физико-химические, фармакотехнологические и микробиологические свойства. Определены критерии стандартизации крема. Для качественного и количественного определения лекарственных веществ (метронидазола, троксерутина и салициловой кислоты) предложен метод ВЭЖХ.

Микробиологическими исследованиями установлено, что крем «Метроксал» по уровню микробной контаминации соответствует требованиям ГФУ.

На основании результатов определения количественного содержания лекарственных веществ в процессе хранения при различных условиях, а также изучения органолептических, физико-химических показателей и микробиологической чистоты разработанного препарата установлена стабильность крема при хранении в тубах на протяжении 2 лет при комнатной температуре.

В результате изучения специфической активности установлено, что исследуемый крем проявляет антимикробное, противовоспалительное и сосудукрепляющее действие, снижает проницаемость сосудистой стенки, что способствует уменьшению отека при лечении розацеа и других дерматозов и обеспечивает расширение спектра действия лекарственного средства. Экспериментальными исследованиями установлено отсутствие токсического влияния (VI класс – практически нетоксичные вещества по общепринятой классификации К. К. Сидорова), кожно-раздражающего и сенсибилизирующего действия крема.

Ключевые слова: крем, фармацевтическая разработка, дерматологические лекарственные средства, метронидазол, салициловая кислота, троксерутин, технология.

SUMMARU

Kolesnikova V.Ye. Development of contain and technology of a crème for the medication of dermatological diseases, caused by demodex (manuscript).

The PharmD dissertation for 15.00.01 specialty (medicines technology, pharmacy management and organization and forensic pharmacy. – NUPh, Kharkiv, 2016.

The dissertation is dedicated to the development of contain and technology of a crème for the medication of dermatological diseases, complicated by the Demodex-folliculorum tick.

The dissertation is dedicated to the development of contain and technology of a crème for the medication of dermatological diseases, caused by demodex.

It was first, according to the studying results for the physico-chemical, biopharmaceutical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological investigations, developed the complex action cream contain based on metronidasol, troxerutine and salicylic acid to medicate the dermatological diseases, complicated by the Demodex folliculorum. The complex of physico-chemical, biopharmaceutical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological investigations proved the medicine technology. The quality control indexes are offered, the methods of metronidasol, salicylic acid and troxerutine HQLCG identifying, which is included in the normative documentation. The drug keeping conditions and expiration date are defined. The pre-clinic investigations identified the anti-microbic, anti-inflammatory and capillary strengthening activity of the developed cream.

The experiments defined no toxic influence (VI class of mostly non-toxic substances according to classification by Sidoroff), skin irritating and sensibilising cream action.

Key words: cream, pharmaceutical development, dermatological drugs, metronidasol, salicylic acid, troxerutine, technology.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс
ДЗУД – дерматологічні захворювання, ускладнені демодексом
ЛЗ – лікарські засоби
м/в – масло/вода
МКЯ – методи контролю якості
МЛЗ – м'які лікарські засоби
МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України
ПАР – поверхнево-активні речовини
ПГ – пропіленгліколь
ЦСС – цетилстеариловий спирт

Підписано до друку 12.04.2016 р. Формат 60x84/16
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.
Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. б/н

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

