

ШПИЧАК ОЛЕГ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 638.135:638.16:615.322:615.45:615.014.2:615.072:613.72

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ
І РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ АПШРЕПАРАТІВ
ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СПОРТИВНІЙ МЕДИЦИНІ**

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

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

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

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

доктор фармацевтичних наук, доцент
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ,
Українська військово-медична академія
Міністерства оборони України, м. Київ,
професор кафедри військової фармації.

Захист відбудеться «02» червня 2016 р. о 13⁰⁰ 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. Розвиток фізичної культури та спорту є невід'ємною складовою частиною соціального суспільства, що впливає на стан здоров'я людини й профілактику різних захворювань. У сучасних умовах з визнанням статусу професійного спорту все більшої актуальності набувають питання впливу несприятливих факторів, які очікують на спортсменів у процесі тривалої спортивної діяльності, пов'язаної зі значним фізичним напруженням або перенавантаженням у цілому, а також упровадження нових комплексних підходів до їх фармакотерапії та реабілітації після отриманих травм. Тому одним із важливих завдань охорони здоров'я та фармації є розробка нових ефективних лікарських препаратів (ЛП) для застосування в спортивній медицині та екстремальних соціальних умовах, створених на основі доступної вітчизняної сировини, які б відповідали сучасним вимогам лікування спортивного травматизму та його наслідків, а також виявляли широкий спектр фармакологічної дії.

На наш погляд, до таких сполук належать продукти бджільництва, які тривалий час з успіхом використовуються в медицині і фармації для профілактики та лікування різних патологічних процесів, а їх біологічно активні стандартизовані субстанції – у виробництві ЛП. Однак необхідно зазначити, що в процесі створення нових апіпрепаратів важливим завданням є аналітичне забезпечення розробок, які включають удосконалення методик стандартизації продуктів бджільництва та їх існуючих і новостворених субстанцій. Так, уведення в дію Державної фармакопеї України (ДФУ), гармонізованої з Європейською фармакопеєю (ЄФ), викликало необхідність розробки низки монографій на сировину природного походження, зокрема й на продукти бджільництва вітчизняного виробництва та їх субстанції з метою подальшого створення нових ефективних та безпечних ЛП.

Особливого значення в цьому відношенні набувають питання щодо розробки апіпрепаратів з комплексною протизапальною, антимікробною, репаративною, знеболювальною, седативною та загальнозміцнювальною дією. Нині найбільш перспективними та доступними серед субстанцій продуктів бджільництва, на наш погляд, залишаються мед натуральний порошкоподібний (МНП) і фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), на основі яких під керівництвом академіка УАН, проф. О.І. Тихонова було розроблено низку лікарських препаратів, які випускаються фармацевтичною промисловістю. Але якщо ФГПП входить до списку зареєстрованих субстанцій Державного реєстру лікарських засобів (ДРЛЗ), то для МНП серед нормативних документів, що контролюють його якість, донедавна існували лише технічні умови (ТУ).

У зв'язку з відсутністю сучасної нормативної документації, що регламентує якість меду та субстанції МНП, яка дасть можливість розглядати не тільки з погляду їх використання у харчовій промисловості, а і як доступну та перспективну сировину для створення лікарських препаратів, постало питання щодо необхідності проведення досліджень з розробки монографій на мед і МНП для внесення їх до ДФУ, а також створення на основі вищезазначених субстанцій лікарських апіпрепаратів комплексної фармакологічної дії у формі твердих, аерозольних і м'яких лікарських форм (ЛФ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Створення стандартизованих біологічно активних субстанцій та лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва» (номер державної реєстрації НДР 0114U000963) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 1 від 30.08.2011 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження методологічних принципів створення лікарських апіпрепаратів на основі природної та рослинної сировини у формі капсул, аерозолю, гелю та мазі для комплексного застосування в спортивній медицині та екстремальних умовах.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити сучасні дані літературних джерел щодо основних напрямків лікування спортивних травм та нервових розладів у період реабілітації спортсменів та відновлення їх працездатності після тривалих перенавантажень;
- провести маркетинговий аналіз асортименту седативних фітопрепаратів для лікування нервових розладів і перенавантажень та ЛП, що використовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю, на фармацевтичному ринку України;
- на підставі комплексу проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень розробити монографії «Мед» і «Мед порошкоподібний» з метою їх уведення до ДФУ;
- визначити критичні параметри технологічного процесу та розробити промислову технологію стандартизованої субстанції меду порошкоподібного (МП);
- провести фізико-хімічні дослідження дослідно-промислових зразків МП, установити термін їх придатності та умови зберігання;
- обґрунтувати шляхи впровадження розробленої субстанції МП в умовах промислового виробництва;
- розробити методологічні підходи до створення лікарських апіпрепаратів на основі стандартизованих субстанцій МП і ФГПП у формі капсул, аерозолю, гелю та мазі для комплексного застосування в спортивній та екстремальній медицині на підставі проведених патогенетичних, фармакоекономічних, фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень;
- обґрунтувати склад лікарських апіпрепаратів у формі капсул, аерозолю, гелю та мазі на підставі комплексу проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фізичних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень;
- експериментально розробити технологію ЛП та провести їх апробацію в умовах промислового виробництва на підставі розроблених проектів технологічних регламентів (ТР) на капсули «Апісед», аерозоль «Кріобіозоль», гель «Артпромент» і мазь «Протабент»;
- розробити та видати інформаційні листи про нововведення щодо виготовлення капсул та гелю в умовах аптек;

– визначити основні фармакотехнологічні показники якості капсул, аерозолю, гелю та мазі, розробити проекти методик контролю якості (МКЯ) на розроблені ЛП;

– провести дослідження стабільності одержаних препаратів, установити терміни придатності та умови їх зберігання;

– проаналізувати та узагальнити результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень розроблених ЛП.

Об'єкти дослідження – стандартизовані субстанції продуктів бджільництва: мед (ДФУ 2.0, Том 2, 2014 р.); МНП (ТУ У 01.2-02010936-001:2007, зміна № 1:2013 до ТУ У 01.2-02010936-001:2007); МП (ТУ У 10.8-39834691-001:2015); ФГПП (Praeparatum Propolis phenohydrophobum, РП № UA/4505/01/01, наказ МОЗ України № 337 від 07.06.2011 р.); трава меліси лікарської; шишки хмелю звичайного; суцвіття лаванди вузьколистої; артикаїну гідрохлорид; лідокаїну гідрохлорид; ментол; розмаринова олія; обліпихова олія; хладони; бентонітова глина таджицького родовища (БГТР); мазеві та гелеві основи; модельні зразки капсул, аерозолю, гелю та мазі; капсули «Апісед»; аерозоль «Кріобіозоль»; гель «Артпромент»; мазь «Протабент», а також дані ДЕЦ МОЗ України, ДРЛЗ України; електронні бази даних та інформаційно-пошукові системи лікарських засобів (ЛЗ); інформаційно-пошукова програма «Моріон»; прайс-листи сервісної компанії «БаДМ», щотижневика «Аптека» та дайджесту науково-популярного журналу «Провізор» за 2010–2015 роки.

Предмети дослідження: монографія «Мед» до ДФУ 2.0 (2014); проект монографії «Мед порошкоподібний» до ДФУ 2.1; промислова технологія і стандартизація субстанції МП, отриманої методом активаційного сушіння за ЮВЕТ-технологіями з метою внесення проекту монографії «Мед порошкоподібний» до ДФУ; фармацевтична розробка капсул на основі МП та лікарської рослинної сировини (ЛРС) для лікування патологічних станів і нервових розладів у період реабілітації та відновлення працездатності спортсменів після тривалих перенавантажень та мікротравм; фармацевтична розробка аерозолю, гелю та мазі для комплексного лікування запальних захворювань ОРА та інших травм на основі стандартизованої субстанції ФГПП.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у роботі були використані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, смак, запах), фармакотехнологічні (питома маса, об'ємна та насипна густина, плинність, кут природного укусу, питома поверхня та середній розмір частинок, вологість та ін.), фізичні (теплофізичні – теплопровідність, теплоємність, температуропровідність; оптичні – коефіцієнт пропускання, розсіювання, поглинання світла та глибина його проникнення), фізико-хімічні (розчинність, рН, втрата в масі при висушуванні, в'язкість, механічна стабільність, термостабільність, термостійкість, споживчі характеристики), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин «in vitro»), мікробіологічні (мікробіологічна чистота, антимікробна активність), біологічні (специфічна фармакологічна активність і нешкідливість розроблених препаратів), математичні (статистична обробка даних) та графічні методи досліджень, які дозволяють на підставі одержаних результатів експериментальних досліджень об'єктивно оцінити якісні та кількісні показники розроблених субстанцій і ЛП.

Ідентифікацію та кількісний аналіз діючих речовин здійснювали за допомогою паперової хроматографії (ПХ), тонкошарової хроматографії (ТШХ), вискоефектив-

ної рідинної хроматографії (ВЕРХ), газової хроматографії (ГХ), тандемної хромато-мас-спектрометрії (ГХ-МС-МС) та абсорбційної спектрофотометрії в УФ- і видимій ділянках. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ з використанням прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 7.0.

Наукова новизна одержаних результатів. Вирішено важливе теоретичне завдання встановлення методологічних принципів оптимізації досліджень зі створення високоефективних апіпрепаратів у формі капсул, аерозолу, гелю та мазі на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва – МП та ФГПП для комплексного лікування травмованих спортсменів.

Уперше проведено дослідження з порівнянням вимог ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» і монографії ЄФ 7 «Honey»; експериментально доведено схожість і розбіжність відповідних вимог на прикладі 70 дослідних зразків меду, зібраного майже на всій території в різних регіонах України. Для чіткої ідентифікації меду вперше до розділу «Випробування» внесено уніфіковані методики якісного визначення показників «Діастанне число» та «Пролін», які внесено до національної частини монографії «Мед» ДФУ 2.0 у процесі гармонізації національних вимог ДФУ з ЄФ.

Уперше обґрунтовано доцільність застосування ЮВЕТ-технологій з використанням методу активаційного сушіння при виробництві субстанції МП, який дозволяє не лише повністю зберегти комплекс біологічно активних речовин (БАР), що містяться у вихідній сировині, але й скоротити час одержання субстанції та підвищити ефективність її виробництва до 95 %.

Проведено поглиблене вивчення амінокислотного та елементного складу і фізико-хімічних властивостей дослідно-промислових серій МП з метою розробки й упровадження проекту монографії «Мед порошкоподібний» до ДФУ 2-го видання.

Уперше із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ПХ, ТШХ, ВЕРХ, ГХ, абсорбційної спектрофотометрії) проведено дослідження меду натурального та субстанції МП за якісним складом і кількісним вмістом біологічно активних речовин.

На підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію нових лікарських апіпрепаратів у формі капсул, аерозолу, гелю та мазі для комплексного застосування в спортивній медицині та екстремальних умовах. Розроблено промислову технологію та встановлені критичні параметри виробництва капсул «Апісед», аерозолу «Кріобіозоль», гелю «Артпромент» і мазі «Протабент».

Уперше на підставі одержаних результатів фізико-хімічних досліджень розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення розроблених апіпрепаратів, проведено валідацію аналітичних методик; доведено їх стабільність і визначено умови та термін їх зберігання, які забезпечують незмінність їх складу і властивостей упродовж усього терміну придатності, що зазначено в проектах МКЯ та тимчасової фармакопейної статті (ТФС). Проведено фізико-хімічні, фармако-технологічні та біофармацевтичні дослідження дослідно-промислових зразків розроблених препаратів.

Фармакологічними доклінічними дослідженнями доведено специфічну активність і безпечність розроблених лікарських апіпрепаратів.

Новизна досліджень захищена 6 патентами України, з яких 3 – на винахід і 3 – на корисну модель, 1 патентом на винахід Республіки Таджикистан та 4 авторськими свідоцтвами.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі цілеспрямованого регулювання фармакотехнологічних факторів розроблені нові оригінальні вітчизняні ЛП у вигляді твердих, м'яких та аерозольних лікарських форм з використанням стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва – МП та ФГПП для комплексного застосування в спортивній медицині та екстремальних умовах.

Розроблено монографію «Мед», яку введено до ДФУ 2.0, Том 2, 2014 р., с. 436–439. Створено і запропоновано для застосування в практичній медицині вітчизняну стандартизовану субстанцію продуктів бджільництва – МП, на яку розроблено та представлено проект монографії «Мед порошкоподібний» для її введення до ДФУ 2.1. Із використанням субстанції МП та стандартизованої субстанції ФГПП розроблено низку лікарських препаратів у вигляді твердих, м'яких та аерозольних ЛФ для комплексного застосування в спортивній медицині та екстремальних умовах.

В умовах АТ «Лекхім-Харків» розроблено й упроваджено специфікацію СПФ М-4.1/О від 01.02.2011 р. «Мед натуральний порошкоподібний» та СПФ М-4.1/О від 01.02.2016 р. «Мед порошкоподібний». Розроблено зміну № 1:2013 до ТУ У 01.2-020109366-001:2007 «Мед натуральний порошкоподібний» (Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-06/45875 від 30.05.2013 р.). З урахуванням вимог монографії «Мед» ДФУ 2.0 та проекту монографії «Мед порошкоподібний», уперше розроблено та надано чинності з 11.11.2015 р. ТУ У 10.8-39834691-001:2015 «Мед порошкоподібний» (висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-06/33770 від 29.07.2015 р.).

Розроблено технологічний регламент на виробництво стандартизованої субстанції «Мед порошкоподібний». Субстанцію МП упроваджено в промислове виробництво в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) (акт впровадження від 20.03.2014 р.) і ТОВ «ЮВЕТ-ЕКО» (м. Харків) (службова записка № 005 від 18.12.2015 р.).

Уперше розроблено та апробовано в промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) проекти ТР та МКЯ на капсули «Апісед» (акти апробації від 21.05.2014 р., 17.02.2015 р.). Капсули «Апісед» включено до перспективного плану виробництва на 2017–2020 р.р. (лист № 01 від 15.07.2015 р.).

У промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) розроблено та апробовано проекти ТР та МКЯ на аерозоль «Кріобіозоль» (акти апробації від 28.08.2015 р., 10.09.2015 р., 17.09.2015 р.) та гель «Артпромент» (акти апробації від 10.09.2015 р., 23.09.2015 р., 27.10.2015 р.), які включено до перспективного плану промислового випуску виробництва на 2017–2020 р.р. (листи № 1313 та № 1314 від 28.07.2015 р.).

У межах договору від 30.10.2009 р. про науково-технічну співпрацю між Національним фармацевтичним університетом та Таджицьким національним

університетом (м. Душанбе) розроблено та затверджено проект ТФС «Бентоніт таджицький». У промислових умовах ЗАТ «Ізотоніка» (м. Душанбе) розроблено, апробовано та затверджено проекти ТР і ТФС на мазь «Протабент», розробленої на основі стандартизованої субстанції ФГПП та БГТР (акти апробації від 01.12.2015 р., 22.12.2015 р., 25.11.2015 р.) з метою подальшого впровадження розробленого препарату в промислове виробництво ЗАТ «Ізотоніка» (м. Душанбе) (акт впровадження від 28.12.2015 р.).

За результатами досліджень розроблено, затверджено та опубліковано Укрмедпатентінформ МОЗ України два інформаційні листи, які ухвалені ПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 89 від 18.02.2015 р.): № 118–2015 (вип. 6 з проблеми «Фармація») «Технологія виготовлення капсул седативної та загальнозміцнюючої дії в умовах аптек» і № 123–2015 (вип. 7 з проблеми «Фармація») «Технологія виготовлення гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії в умовах аптек», які впроваджено в практичну роботу ряду аптек з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів (акти впровадження від 24.07.2015 р., 05.08.2015 р., 20.08.2015 р., 25.09.2015 р., 15.10.2015 р., 05.11.2015 р., 21.12.2015 р., 22.12.2015 р.).

Розроблено й упроваджено в роботу аптек та медичних закладів методичні рекомендації: «Інструкція по лікуванню бджолою отрутою» (акти впровадження від 10.06.2015 р., 28.08.2015 р., 22.10.2015 р.); «Інноваційні підходи в апітерапії» (акти впровадження від 10.06.2015 р., 28.08.2015 р., 22.10.2015 р., 15.10.2015 р.); «Інноваційні підходи в апітерапії», видання 2-ге, доповнене та перероблене (акти впровадження від 10.06.2015 р., 28.08.2015 р., 22.10.2015 р., 25.11.2015 р.); «Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології».

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки профільних кафедр фармації Таджикиського, Казахстанського, Литовського, Белгородського, Кишинівського, Ташкентського медичних університетів (акти впровадження від 05.12.2012 р., 01.10.2014 р.; 15.01.2013 р., 28.12.2015 р.; 08.04.2013 р.; 20.10.2015 р., 23.10.2015 р., 27.10.2015 р.; 03.11.2015 р., 05.11.2015 р., 10.11.2015 р., 12.11.2015 р.; 23.12.2015 р., 25.12.2015 р. відповідно), а також кафедр фармації Вінницького, Тернопільського, Луганського, Київського, Харківського, Львівського, Запорізького, Івано-Франківського, Одеського медичних університетів (акти впровадження від 12.12.2012 р.; 23.05.2013 р.; 17.01.2014 р.; 10.12.2014 р.; 22.05.2015 р.; 03.07.2015 р.; 17.09.2015 р.; 23.09.2015 р.; 08.10.2015 р., 01.12.2015 р.; 10.12.2015 р. відповідно).

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

У комплексному дослідженні, над яким працював колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом:

- проведено пошук та аналіз літературних джерел за визначеним напрямом досліджень;

- визначено мету, завдання та методологічні підходи до їх вирішення, вибрано об'єкти і методи дослідження, розроблено алгоритм експериментальних досліджень;

- проведено маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку лікарських засобів для застосування в спортивній медицині, зокрема в межах сегмента ЛЗ седативної та місцевоанестезувальної дії;
- проведено комплекс експериментальних досліджень, на підставі якого підготовлено монографію «Мед» і проект монографії «Мед порошкоподібний»;
- теоретично та експериментально обґрунтовано склади і технології виготовлення нових лікарських засобів у формі капсул, аерозолю, гелю та мазі;
- проведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні дослідження розроблених лікарських засобів;
- розроблено методики контролю якості та технологічні регламенти на виробництво субстанції «Мед порошкоподібний» і низки лікарських засобів у формі капсул, аерозолю, гелю та мазі;
- оброблено, систематизовано та узагальнено результати фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (О. І. Тихонов, І. А. Зупанець, Л. В. Яковлева, І. І. Баранова, О. М. Шаповал, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Н. М. Мострянська, В. А. Ханін, С. К. Шебеко, С. М. Мусоєв) указано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати досліджень за темою дисертаційної роботи викладено та обговорено на 42-му Міжнародному конгресі бджільницьких організацій «Аrimondia-2011» (Буенос-Айрес, Аргентина, 2011); 4-й і 5-й науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2011, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Нанотехнології у фармації та медицині» (м. Харків, 2011); VI та VII науково-практичних конференціях «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 2012, 2013); IX Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичне і медичне право України (фармацевтичне і медичне законодавство, судова фармація, доказова фармація)» (м. Харків, 2012); II, III та IV науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 2011, 2012, 2014); Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (м. Харків, 2013); I Міжнародній науково-практичній конференції «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (м. Харків, 2013); IXX, XX та XXI International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student «Actual Questions Of Development of New Drugs» (Харків, 2013, 2014, 2015); XXXIX Міжнародній науково-практичній конференції «Применение лазеров в медицине и биологии» (м. Харків, 2013); I Міжнародній науково-практичній конференції «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (м. Харків, 2013); Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Методы оценки и повышения работоспособности у спортсменов» (м. Санкт-Петербург, 2013); Міжнародному конгресі «Здоровый Мир» – здоровый Человек» (АР Крим, м. Алушта, 2013); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации» (м. Ташкент, Узбекистан, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметология: сегодня та майбутнє» (м. Ха-

рків, 2013); науковій конференції молодих вчених Української військово-медичної академії (м. Київ, 2014); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2014); Республіканській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (м. Ташкент, Узбекистан, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика» (м. Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології» (м. Львів, 2015); V з'їзді апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнародною участю спеціалістів у галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості (м. Київ, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 84 наукові праці: 1 монографія, 1 монографія, яку введено до ДФУ 2.0, 38 статей (з яких 27 у фахових виданнях, з них 7 – у закордонних виданнях), 2 навчально-методичні посібники, 2 практикуми, 2 інформаційні листи, 4 методичні рекомендації та 23 тези доповідей на з'їздах і науково-практичних конференціях; одержано 6 патентів України та 1 патент Республіки Таджикистан (4 – на винахід, 3 – на корисну модель) і 4 авторські свідоцтва.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 437 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів та методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-6), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 394 сторінки. Робота ілюстрована 84 таблицями та 63 рисунками. Бібліографія містить 398 джерел літератури, з них 118 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, подано відомості про апробацію досліджень та структуру дисертації.

У **першому розділі «Сучасний стан фармакотерапії захворювань, що зустрічаються в спортивній медицині та створення апіпрепаратів для їх комплексного лікування»** проаналізовано дані літературних джерел щодо основних напрямків лікування спортивних травм і нервових розладів у період реабілітації спортсменів та відновлення їх працездатності після тривалих перенавантажень. Наведено характеристику, патогенез і принципи фармакотерапії мікротравм та нервових розладів, характерних для спортивної медицини. Узагальнено дані літератури щодо застосування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження в складі ЛП для лікування травм ОРА, нервових розладів і перенавантажень.

Проведено маркетингові дослідження ринку седативних лікарських засобів рослинного походження на основі трави меліси лікарської, шишок хмелю звичайного та суцвіть лаванди вузьколистої, а також аналіз ринку препаратів, що використовуються місцево при суглобовому і м'язовому болях та захворюваннях ОРА.

Проведено огляд сучасних літературних джерел щодо хімічного складу, фармакологічної активності і застосування меду натурального та прополісу в спортивній медицині. Обґрунтовано актуальність створення вітчизняної субстанції природного походження – мед порошкоподібний – для використання у фармацевтичній промисловості з метою створення на її основі нових ЛЗ.

З метою розширення асортименту апіпрепаратів для лікування травм і нервових розладів доведено доцільність створення лікарських апіпрепаратів на основі МП та ФГПП для комплексного лікування вказаної патології.

Наведено характеристику бентонітових глин, їх застосування в медицині та фармації, проведено порівняльний аналіз місцевоанестезувальних лікарських засобів, та сформульовано загальну концепцію створення лікарських апіпрепаратів для лікування нервових розладів та фізичних і психологічних перенавантажень унаслідок отриманих спортивних травм і захворювань ОРА, характерних для спортивної медицини. Визначено основні складові процесу фармацевтичної розробки капсул, аерозолу, гелю та мазі, призначених для комплексного застосування в спортивній медицині та екстремальних умовах.

У другому розділі «Вибір загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень» обґрунтовано методологічні підходи до створення субстанції МП і фармацевтичної розробки лікарських апіпрепаратів на основі МП і ФГПП у формі капсул, аерозолу, гелю та мазі для комплексного застосування в спортивній медицині при лікуванні травм та нервових розладів і стресових станів.

Наведено характеристики діючих та допоміжних речовин. Визначено методи досліджень, необхідні для розробки субстанції МП, оптимальних складів та раціональних технологій апіпрепаратів у формі капсул, аерозолу, гелю та мазі.

Третій розділ «Теоретичне й експериментальне обґрунтування технології та дослідження стандартизованої субстанції меду порошкоподібного» присвячений дослідженням з розробки монографії «Мед» з метою введення її до ДФУ 2.0, розробці промислової технології МП, установленню критичних параметрів його виробництва, вивченню фізико-хімічних властивостей субстанції МП, термінів її придатності та умов зберігання.

При розробці монографії «Мед» на першому етапі досліджень було проведено порівняльний аналіз показників якості меду вітчизняних виробників відповідно до вимог Європейської (ЄФ), Британської (БрФ) фармакопей, Фармакопеї США (Ф США), національних стандартів України, Російської Федерації та Республіки Білорусь для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на мед натуральний з ЄФ. У результаті було визначено незначні розбіжності органолептичних показників за кольором, смаком та ароматом і встановлено, що на відміну від перших, крім зазначених у національному стандарті ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний», було введено такі показники якості меду, як «Консистенція» (що також регламентується монографією ЄФ «Honey») та «Кристалізація».

На наступному етапі роботи досліджувалась якість вітчизняних сортів меду натурального на відповідність вимогам ЄФ. Дослідження проводили на базі Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» під керівництвом провідного наукового співробітника, д-ра хім. наук А. Г. Котова. У роботі були використані 70 зразків різних сортів меду натурального,

Крім того додатково визначали питому електропровідність (k) та оптичне обертання (α). При зіставленні цих показників було встановлено, що їх граничні дані за вмістом води коливаються залежно від сорту, виду, періоду та місця збору меду, а також географічного розташування пасік.

Методом абсорбційної спектрофотометрії в досліджуваних зразках меду було проведено визначення домішки 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ).

Наступним етапом досліджень була оцінка методик контролю якості низки показників, наведених у ДСТУ 4497:2005 «Мед натуральний» та в інших нормативних документах, з метою їх введення до національної частини монографії «Мед» ДФУ 2.0. У ході експерименту нами проводилось випробування з визначення діастазного числа та проліну в досліджуваних зразках меду натурального. Результати, наведені в табл. 1, свідчать про те, що всі досліджувані зразки меду витримують випробування за показником «Діастазне число» національної частини монографії, оскільки його значення коливаються в межах від 17,7 і більше, що перевищує встановлену норму – 15,0 одиниць Готе, у перерахунку на безводну речовину. За результатами визначення показника «Пролін», 53 зразки із 70 досліджуваних пройшли випробування на його вміст і відповідають вимогам національного стандарту (норма – не менше 300 мг/кг), значення яких коливається в межах від 303 (№ 51) до 709 (№ 54) мг/кг.

На підставі проведених експериментальних досліджень, нами було визначено комплекс показників якості меду натурального, розроблено методики його ідентифікації та кількісного визначення, що увійшли до монографії «Мед», яку введено до ДФУ 2.0, а також розроблено методики контролю якості та встановлено межі значень показників «Діастазне число» та «Пролін», що внесені нами до національної частини цієї монографії.

Наступним етапом досліджень була розробка промислової технології субстанції МП на підставі аналізу сучасних методів сушіння біологічної сировини природного й рослинного походження (інфрачервоного, мікрохвильового, сублімаційного, кондуктивного, конвективного, акустичного та ін.).

У результаті проведеного порівняльного аналізу було встановлено, що із наведених вище методів, найбільш прийнятним для отримання стандартизованої субстанції МП є метод активаційного сушіння за «ЮВЕТ-технологією», який дозволяє повністю зберегти комплекс БАР вихідної сировини, скоротити час одержання субстанції та підвищити ефективність її виробництва.

З метою ефективного проведення зневоднення дослідних зразків меду натурального та підтвердження спроможності в подальшому серійного виробництва одержаної субстанції меду порошкоподібного в експерименті було використано нові сертифіковані установки «ЮВЕТ-СП» попереднього сушіння та «ЮВЕТ 005» (ТУ У 29.5-23913766-004:2005), виготовлені Українським технологічним центром (м. Харків), які використовуються на підприємствах харчової і переробної промисловості, а також у фармацевтичній, косметологічній та інших галузях народного господарства для виробництва порошків активаційним методом за ЮВЕТ-технологією та дозволяють одержати порошкоподібну масу з достатньою плинністю та продуктивністю 5–80 кг/год, дисперсністю 25–100 мікрон та вологістю 6–10 %.

**Показники органолептичних та фізико-хімічних властивостей субстанції МП,
одержаної методом активаційної сушки**

Показник	Нормативний показник згідно з вимогами ТУ У 10.8-39834691-001:2015	Показники субстанції МП
Зовнішній вигляд	Сухий, тонкодисперсний однорідний порошок, без сторонніх домішок	Сухий, однорідний порошок без сторонніх домішок
Консистенція	Сипка, однорідна	Сипка, однорідна
Смак і запах	Приємні, властиві натуральному меду, без сторонніх присмаків і запахів	Приємні, властиві натуральному меду, без сторонніх присмаків і запахів
Колір	Однорідний по всій масі з різними відтінками залежно від кольору вихідної сировини	Однорідний по всій масі порошку
Масова частка вологи та летких речовин, %, не більше	8,0±0,5	8,0±0,2
Масова частка відновлювальних вуглеводів (до безводної речовини), %, не менше	70,0±2,0	72,0±2,0
Масова частка сахарози (до безводної речовини), %, не більше	6,0±0,3	4,0±0,2
Діастазне число, од. Готе, у перерахунку на безводну речовину, не менше	15,0±0,2	19,0±0,2
Вміст 5-ГМФ, у перерахунку на сухий залишок, не більше	0,008 % (80 ppm) 80±2,0 мг/кг	0,0055 % (55 ppm) 55±2,0 мг/кг
Кислотність, міліеквіваленти гідроокису натрію (0,1 моль/дм ³) на 1 кг, не більше	50,0±2,0	47,0±1,5
Вміст проліну, у перерахунку на безводну речовину, не менше, %	0,03 % 300±0,5 мг/кг	0,037 % 368±0,5 мг/кг
Масова частка золи, %, не більше	7,0	6,0

Експериментальні дослідження проводились в умовах ТОВ «ЮВЕТ-ЕКО» (м. Харків) (лист № 005 від 18.12.2015 р.).

У ході експерименту нами було виготовлено дослідно-промислові партії п'яти зразків МП з різних сортів меду натурального: акацієвого, квіткового, соняшникового, липового та гречаного. Отримані зразки МП піддавали випробуванням з контролю якості згідно з розробленими нами ТУ У 10.8-39834691-001:2015 «Мед порошкоподібний» (табл. 2). У результаті було встановлено, що усі одержані серії зразків МП відповідають якісним і кількісним показникам, наведеним у ТУ У 10.8-39834691-001:2015 «Мед порошкоподібний». За результатами порівняльного аналізу органолептичних та фізико-хімічних показників якості субстанцій – МНП і МП, відповідно отриманих методами сублімаційного та активаційного сушіння, нами було розроблено проект монографії «Мед порошкоподібний», яку представлено для введення до ДФУ 2.1. Субстанцію «Мед

порошкоподібний», отриману методом активаційного сушіння впроваджено у промислове виробництво ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків), а субстанцію «Мед порошкоподібний очищений», отриману сублімаційним сушінням – у виробництво ПАТ «Фармстандарт-Біолік» (м. Харків).

У четвертому розділі «Наукове обґрунтування складу і розробка технології капсул на основі меду порошкоподібного та лікарської рослинної сировини для лікування нервових розладів і перенавантажень» наведено результати експериментальних досліджень щодо фармацевтичної розробки апіфітопрепарату «Апісед» у формі капсул на основі субстанції МП та ЛРС – трави меліси лікарської, шишок хмелю звичайного, суцвіть лаванди вузьколистої для лікування стресових станів та нервових розладів ЦНС.

Обґрунтування складу АФІ лікарської рослинної сировини і меду порошкоподібного та їх співвідношення було проведено спільно з фармакологами з урахуванням літературних даних. При цьому співвідношення МП : ЛРС було визначено як 40 : 60.

Таблиця 3

Результати визначення основних технологічних параметрів досліджуваної ЛРС та її суміші ($n = 5, P = 95\%$)

Технологічні параметри	Трава меліси	Шишки хмелю	Суцвіття лаванди	Суміш з ЛРС
Вологість сировини, %	7,586±0,026	5,930±0,015	7,968±0,022	6,814±0,036
Плинність, с/100 г	81,14±2,87	108,50±20,11	111,86±20,95	92,40±0,65
Кут природного укоосу	43–44	52–53	45–46	57–58
Насипний об'єм, мл				
V_0	70,4±0,52	90,3±0,56	74,2±0,71	97,00±0,88
V_{10}	56,2±1,04	72,7±0,83	57,3±1,36	78,4±1,89
V_{500}	47,2±1,04	63,6±1,42	48,7±1,21	69,6±1,42
V_{1250}	46,2±1,04	62,2±1,04	47,2±1,04	65,2±1,04
V_{2500}	45,8±1,04	61,8±1,04	46,7±1,04	63,2±1,04
Питома маса, г/см ³	1,3543±0,0040	1,4790±0,0034	1,3678±0,0020	1,4119±0,0026
Об'ємна густина, г/см ³	0,6505±0,0059	0,7502±0,0060	0,6634±0,0055	0,7062±0,0057
Насипна густина, г/см ³	0,3083±0,0018	0,1910±0,0015	0,2434±0,0025	0,2189±0,0051
Пористість сировини	0,5197±0,0037	0,4927±0,0045	0,5150±0,0045	0,4998±0,0035
Порізність шару	0,5261± 0,0060	0,7455±0,0022	0,6330±0,0048	0,6901±0,0074
Вільний об'єм шару	0,7724± 0,0015	0,8709± 0,0012	0,8220± 0,0017	0,8449± 0,0037
Питома поверхня частинок, см ² /г	613,79±5,58	993,06±14,23	777,33±8,97	866,26±20,46
Середній розмір частинок, см	0,02	0,02	0,02	0,02

Важливим завданням при розробці технології фітохімічних препаратів є вивчення основних технологічних параметрів ЛРС. Нами було проведено випробування для порошків з ЛРС та їх сумішей за методиками, викладеними в ДФУ. Рослинну сировину попередньо подрібнювали за допомогою роторного млину

виробництва заводу «Спецтехобладнання» (м. Харків) до ступеня дисперсності $0,12 \pm 0,02$ мм. Залишок порошку, що не проходив крізь сито № 46, має складати не більше 10 %. Основні технологічні параметри ЛРС та її суміші, що входять до складу апіпрепарату «Апісед», наведені в табл. 3, результати якої свідчать про те, що насипний об'єм рослинної сировини після усадки зменшується в 1,46–1,58 рази, що свідчить про доцільність ущільнення рослинного матеріалу при наповненні капсул.

Результати цього експерименту було використано для обґрунтування складу та розробки промислової технології комплексного апіфітопрепарату «Апісед».

З метою обґрунтування якісного складу та кількісного вмісту допоміжних речовин досліджувались технологічні характеристики суміші МП з подрібненою ЛРС. За результатами проведених досліджень було встановлено, що без додаткового введення допоміжних речовин неможливо отримати масу для капсулювання із задовільними показниками плинності та їх здатності до усадки. Тому до суміші діючих речовин для покращення її плинності додавали такі антифрикційні речовини: тальк, крохмаль, Plasdone K29/32, а також кальцію стеарат і аеросил у кількості 0,5–2,0 %.

Таблиця 4

Фармако-технологічні характеристики мас для капсулювання ($n = 5, P = 95 \%$)

Показник	Суміш АФІ, тальку та крохмалю	Суміш АФІ та 2 % аеросилу	Суміш АФІ, 0,5 % кальцію стеарату та 1,5 % аеросилу	Суміш АФІ, та 2 % кальцію стеарату	Суміш АФІ, 5 % Plasdone K29/32 та 1 % кальцію стеарату
Плинність, с/100 г	$115,5 \pm 0,6$	25 ± 2	24 ± 2	33 ± 2	33 ± 6
Кут природного укосу, °	45–46	35–36	34–35	38–39	38–39
Насипний об'єм V_0 , мл	378 ± 2	398 ± 2	394 ± 2	396 ± 2	381 ± 2
Насипний об'єм після усадки V_{10} , мл	265 ± 2	276 ± 2	275 ± 2	278 ± 2	273 ± 2
Насипний об'єм після усадки V_{500} , мл	234 ± 2	241 ± 2	240 ± 2	245 ± 2	239 ± 2
Насипний об'єм після усадки V_{1250} , мл	214 ± 2	221 ± 2	218 ± 2	218 ± 2	220 ± 2
Здатність до усадки $V_{10} - V_{500}$, мл	31	35	35	33	34
Насипна густина m/V_0 , г/мл	$0,265 \pm 0,002$	$0,251 \pm 0,002$	$0,254 \pm 0,002$	$0,253 \pm 0,002$	$0,262 \pm 0,002$
Насипна густина після усадки m/V_{1250} , г/мл	$0,467 \pm 0,002$	$0,452 \pm 0,002$	$0,459 \pm 0,002$	$0,459 \pm 0,002$	$0,455 \pm 0,002$

Одержані результати, наведені в табл. 4, свідчать про те, що найбільш доцільним для поліпшення плинності суміші діючих речовин є додавання аеросилу або його суміші з кальцію стеаратом (3:1) у кількості 2 %. Але незважаючи на це, сукуп-

ний аналіз отриманих даних свідчить про необхідність пошуку більш кардинальних прийомів.

У зв'язку з цим нами було запропоновано провести попереднє гранулювання суміші діючих речовин. Як зволожувачі було використано крохмаль, ПВП, Plasdone K29/32 та Plasdone S629 (у вигляді 5 % розчинів). Результати дослідження плинності отриманих гранульованих мас для капсулювання (рис. 1) свідчать про те, що найкращі показники плинності спостерігалися у випадку використання розчину Plasdone K29/32 як зволожувача в кількості 5 %. При цьому здатність до усадки зменшувалася і досягала прийнятних значень. Необхідно також зазначити, що час розпадання гранул при цьому не перевищував допустимих меж. Використання як зволожувача розчину крохмалю призводило до злипання отриманого грануляту, що унеможливило його використання для виробництва капсул «Апісед».

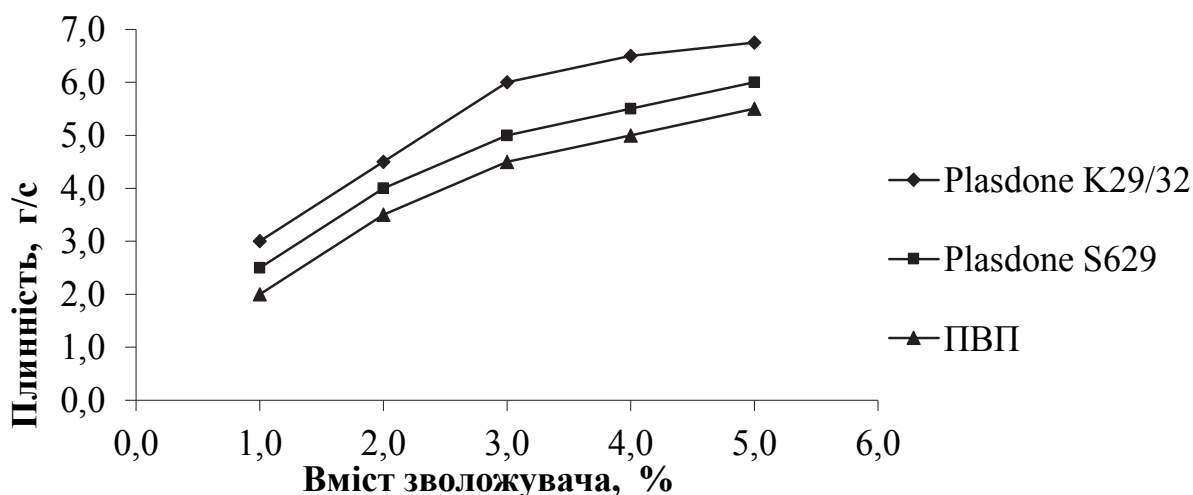


Рис. 1. Залежність плинності маси для капсулювання від вмісту зволожувачів

Наступним етапом досліджень був вибір оптимального порядку змішування та гранулювання діючих і допоміжних речовин. У ході експерименту було досліджено різні варіанти одержання маси для капсулювання. У результаті проведених досліджень було встановлено, що оптимальні фармакотехнологічні показники були отримані при застосуванні варіанта приготування маси для капсулювання, в якому до суміші ЛРС додавали 5 % розчин Plasdone K29/32 і проводили гранулювання, а потім до отриманого грануляту додавали МП та антифрикційну речовину (аеросил). Цей варіант технології і було використано в процесі розробки технології виробництва капсул «Апісед».

Отже, комплекс проведених фармакотехнологічних досліджень дозволив обґрунтувати якісний склад і кількісний вміст допоміжних речовин у складі маси для капсулювання при виготовленні в аптечних та виробництві в промислових умовах розроблених нами капсул «Апісед»: аеросил – 2 %, Plasdone K29/32 – 5 %, а також технологію отримання маси для капсулювання. На підставі проведених досліджень нами було обґрунтовано склад апіфітопрепарату – капсул «Апісед»:

Склад лікарського апіфітопрепарату «Апісед» на одну капсулу, г:

Мед порошкоподібний (МП) або

Мед натуральний порошкоподібний (МНП)

– 0,100

Трава меліси лікарської	– 0,045
Шишки хмелю звичайного	– 0,060
Суцвіття лаванди вузьколистої	– 0,040

Допоміжні речовини:

Кремнію діоксид колоїдний безводний	– 0,005
Plasdone K29/32 (5 % розчин)	– 0,013

Маса вмісту однієї капсули – 0,263

За результатами проведених фізичних, фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень АФІ та їх сумішей з допоміжними речовинами нами була розроблена технологія одержання капсул «Апісед» методом вологого гранулювання.

Технологічна схема виробництва капсул «Апісед» зображена на рис. 2.

Для стандартизації капсул «Апісед» згідно з ДФУ були використані такі показники: опис, ідентифікація, середня маса вмісту, однорідність вмісту, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

При якісному визначенні за допомогою ТШХ, диференційної УФ-спектрофотометрії і тандемної хромато-мас-спектрометрії (ГХ-МС-МС) контролюється наявність флавоноїдів, фенолкарбонових кислот і терпеноїдів. Кількісний аналіз здійснюється методом ВЕРХ з використанням СЗ кверцетину, кислоти хлорогенової, ліналоолу, мірцену, кислоти розмаринової: специфікаційні дані використані при складанні проекту МКЯ на запропоновані капсули.

Результати дослідження стабільності капсул «Апісед» при їх спостереженні протягом 27 місяців дозволили визначити термін придатності – 2 роки при зберіганні в сухому, захищеному від світла місці в інтервалі температур 15–25 °С.

Вивчення седативної дії капсул «Апісед» та препарату порівняння капсул «Фітосед» проводили на базі ЦНДЛ НФаУ, під керівництвом д-ра фармац. наук, проф. Л. В. Яковлевої за допомогою методу «відкритого поля» з використанням 40 білих щурів масою 180–200 г. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що капсули «Апісед» виявляють виражену седативну дію в дозі 60 мг/кг, яка перевищує седативну дію референтних капсул «Фітосед» у терапевтичній дозі 108 мг/кг на 10 %.

Таблиця 5

**Вплив апіфітопрепарату «Апісед» та референтних капсул «Фітосед»
на тривалість медикаментозного сну**

№ з/п	Умови дослідю	Тривалість сну, хв	Седативна дія, %
1	Контрольна патологія	148,40±11,30	–
2	Капсули «Апісед», 60 мг/кг	196,20±9,26 *	32,20
3	Капсули «Фітосед», 108 мг/кг	182,30±10,13	22,84

Примітка: *Відхилення показника достовірно по відношенню до групи інтактного контролю ($P \leq 0,05$).

Аналіз результатів, наведених у табл. 5, свідчить про те, що капсули «Апісед» у дозі 60 мг/кг достовірно порівняно з групою контрольної патології, а капсули «Фітосед» у дозі 108 мг/кг тенденційно подовжують тривалість медикаментозного сну в 1,32 та у 1,22 рази відповідно, що свідчить про їх здатність пригнічувати діяльність ЦНС на 32 та 23 % відповідно і про перевагу нового апіфітопрепарату над референтним у 10 %.



Рис. 2. Блок-схема технологічного процесу виробництва капсул «Апісед»

Така активність нового препарату в цьому тесті переконливо свідчить про здатність капсул «Апісед» ефективніше за препарат порівняння «Фітосед» чинити не тільки седативний, але й слабкий снодійний та анксиолітичний ефект, що є важливим для лікування фізичного і психологічного перезбудження організму та невротичних станів. Результати експерименту також свідчать про доцільність комбінування в складі розробленого апіфітопрепарату ефіроолійної рослинної сировини зі стандартизованою субстанцією меду порошкоподібного, що чинить стимулювальний вплив на синергізм фармакологічної дії досліджуваного ЛП.

Проведеними дослідженнями з вивчення гострої токсичності капсул «Апісед» встановлена відсутність його токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам-самцям та щурам-самкам у дозі 5000 мг/кг, що свідчить про те, що середньолетальна доза ЛД₅₀ знаходиться за межами введеної тваринам дози – 5000 мг/кг. Це дає змогу дійти висновку про те, що згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова капсули «Апісед» при внутрішньошлунковому введенні належать до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин.

У розділі 5 «Фармацевтична розробка аерозольного лікарського препарату «Кріобіозоль» для миттєвого охолодження та ефективного знеболення гострих мікротравм в спортивній медицині» наведено результати щодо створення аерозольного лікарського препарату охолоджувальної та анальгезивної дії для екстреного знеболення травм.

Одним з важливих завдань спортивної медицини є надання первинної допомоги та усунення небезпеки для життя травмованого, при якому тамування болю, викликаного внаслідок отримання травматичних пошкоджень суглобів і м'язів, є першочерговим, оскільки впливає на подальше усунення симптомів розвитку патології та швидкість реабілітації спортсмена. Найбільш поширеними видами травм, також і під час занять спортом, є забиття, розтягнення і вивихи, які супроводжуються первинним пошкодженням тканин, що, зі свого боку, викликає розвиток місцевої запальної реакції. У зв'язку з цим перша допомога при спортивних травмах має спрямовуватися на усунення болю та попередження розповсюдження запальної реакції на здорові тканини.

Нині одним з ефективних методів знеболення та лікування травм є застосування кріотерапії, в основі якої лежить сукупність фізичних методів лікування, побудованих на використанні низьких температур для охолодження тканин, органів або всього організму, що призводить до активізації імунної системи організму, мобілізації ендокринної і нейрогуморальної систем, а також забезпечення стійкості до стресів і перенавантажень, підвищення самопочуття і працездатності. Миттєве охолодження травмованої частини тіла викликає місцеву втрату чутливості тканин, блокуючи проведення імпульсів у нервових волокнах.

У зв'язку з відсутністю на фармацевтичному ринку України та за її межами зареєстрованих лікарських препаратів миттєвої охолоджувальної (заморожувальної) та анальгезивної дії для лікування гострих мікротравм, що супроводжуються забиттями, вивихами, розтягненнями, розривами зв'язок, сухожилів тощо переважно в спортивній медицині та при запальних захворюваннях ОРА, а також зважаючи на звернення Генерального директора та медичного персоналу ПАТ «ФК «Металіст» (м. Харків) (лист № 67/05 від 12.04.2011 р.) щодо недостатньої ефективності

існуючих охолоджувальних спреїв, нами було прийнято рішення про створення аерозольного лікарського препарату під умовною назвою «Кріобіозоль» для екстреного знеболення травмованих ОРА, аналогів якому на фармацевтичному ринку України зараз не існує.

З погляду на те, що розроблюваний препарат має швидко усувати біль у м'язах та суглобах унаслідок гострої травми під час змагань, і в найкоротший термін повернути спортсмену його колишній фізіологічний стан для продовження його спортивної діяльності, необхідно було створити таку аерозольну композицію, в якій шляхом підбору АФІ та допоміжних речовин досягалась ефективна комплексна поліфункціональна фармакологічна дія на основні ділянки запального процесу, а саме швидка охолоджувальна (заморожувальна), місцевоанестезувальна, протизапальна, анальгезивна і репаративна дія, та забезпечувалося миттєве усунення гострого больового синдрому і набряків при мікротравмах, що виникають в екстремальних і силових видах спорту.

При вирішенні поставленого завдання для такої фармацевтичної композиції як АФІ було обрано стандартизовану субстанцію ФГПП, місцевий анестетик, ментол, розмаринову та обліпихову олії, а як допоміжні речовини були використані пропіленгліколь, етанол та ізопропіловий спирт. Співвідношення компонентів розроблюваного лікарського засобу підбирались у фармакологічному експерименті таким чином, щоб забезпечити фармацевтичній композиції необхідні знеболювальні, протизапальні та анальгетичні властивості, а також швидку фармакологічну дію та довгостроковий ефект при його використанні.

Доклінічними фармакологічними дослідженнями експериментально було встановлено, що при введенні до складу аерозольної композиції субстанції ФГПП досягається посилення протизапальних та анальгезивних властивостей розробленого засобу, а також стимулювальної дії. ЛП, що містить як АФІ ФГПП, виявляє також антимікробну, протизапальну, анальгезивну та репаративну активність.

У процесі обґрунтування складу і розробки технології аерозолю були проведені дослідження з вивчення розчинності АФІ в пропіленгліколі, етанолі, ізопропіловому спирті та їх сумішах із пропелентом. У результаті проведених комплексних фізико-хімічних і технологічних досліджень було встановлено, що найбільш раціональним є поєднання в одній системі етанольного розчину, що містить лідокаїну гідрохлорид, ментол і розмаринову олію з розчином ФГПП у пропіленгліколі (3:10), розчином обліпихової олії в спирті ізопропіловому та пропелентом – хладоном R134a.

Одержаний концентрат, що являє собою гомогенну рідину, фасують у аерозольні флакони, герметизують за допомогою розпилювального пристрою з поліетилену низької густини із запобіжним ковпачком і заповнюють пропелентом, який додають за масою. Необхідно зазначити, що після змішування концентрату з пропелентом у флаконі отримують гомогенну суміш світло-коричневого кольору з максимальним ступенем евакуації вмісту контейнера (99,5 %), що забезпечує досліджуваному препарату високі споживчі властивості.

На підставі проведених досліджень нами було розроблено раціональний склад фармацевтичної композиції у формі аерозолю під умовною назвою «Кріобіозоль» при такому співвідношенні компонентів:

Діючі речовини, г:

ФГПП	– 3,0
лідокаїну гідрохлорид	– 3,0
ментол	– 1,0
розмаринова олія	– 1,0
обліпихова олія	– 5,0

Допоміжні речовини, г:

пропіленгліколь	– 10,0
спирт ізопропіловий	– 7,0
етанол 96 %	– 10,0
1,1,1,2-тетрафторетан (R 134a)	– 60,0
<u>Маса вмісту аерозольного балону</u>	– 100,0

Блок-схема технологічного процесу виробництва комбінованого аерозолю «Кріобіозоль» зображена на рис. 3.

Стандартизацію аерозольного препарату «Кріобіозоль» згідно з ДФУ проводили за такими показниками: опис, ідентифікація, визначення відсотка виходу вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. При якісному визначенні за допомогою кольорових реакцій, УФ-спектрофотометрії, ГХ і ТШХ контролюється наявність фенольних сполук, місцевого анестетика, ментолу та олійних компонентів.

Кількісний аналіз здійснюється шляхом спектрофотометричного визначення суми фенольних сполук (при 290 ± 2 нм), лідокаїну гідрохлориду (при 263 нм), каротиноїдів (при 450 ± 2 нм) та газохроматографічного визначення ментолу і летких компонентів розмаринової олії та пропіленгліколю й етанолу. Специфікаційні дані використано при складанні МКЯ на розроблений аерозоль.

Результати дослідження стабільності досліджуваного аерозолю «Кріобіозоль» при зберіганні в інтервалі температур 15–25 °С дозволили визначити термін його придатності – 2 роки.

Оскільки однією з важливих функцій шкірного покриву є терморегуляція організму, значний інтерес мають дослідження з вивчення теплових процесів у замінниках шкірного покриву при їх охолодженні під дією аерозольного препарату «Кріобіозоль», які проведено на базі кафедри фізики НФаУ під керівництвом професорів В. О. Тіманюка і М. Г. Кокодія.

Під час експерименту використовували штучну шкіру «Ксеноімпланти із шкіри свині ліофілізовані» (Lyophilized pig skin xenografts) (серія 14049636) виробництва ПП «Комбустіолог» (м. Тернопіль). У процесі дослідження експериментальний макет, що складався із шести пластин штучної шкіри розмірами 50×50 мм і товщиною 0,3 мм, щільно притиснутих одна до одної, дозовано нагрівався або охолоджувався під дією досліджуваних препаратів. При цьому за допомогою спеціальних термопар (мідь-константан), які розміщені між шістьма шарами ксеношкіри, вимірювалася температура між ними.

Сигнали з термопар через аналого-цифровий перетворювач напруги марки E14-140-M-D виводилися на монітор комп'ютера, в якому проводилася їх математична обробка.



Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виробництва аерозолію «Кріобіозоль»

На першому етапі дослідження були визначені теплофізичні параметри штучної шкіри, зокрема, теплопровідність, теплоємність та температуропровідність, їх порівняння з теплофізичними властивостями нормальної шкіри людини для подальшого зіставлення та інтерпретації.

На другому етапі дослідження вивчались інтенсивність і тривалість охолодження штучної шкіри досліджуваним аерозолем «Кріобіозоль». Паралельно досліджувалась охолоджувальна дія спреїв закордонного виробництва, які використовуються для швидкого знеболення поверхні шкіри та м'язових тканин при забиттях, розтягненні зв'язок і сухожилля, вивихах, що зустрічаються в спортивній медицині, та аерозольних композицій запропонованого препарату «Кріобіозоль». Результати дослідження наведено в табл. 6 і на рис. 4.

Таблиця 6

Мінімальна температура та час її зберігання на охолоджуваній поверхні шкіри після нанесення охолоджувальних спреїв і досліджуваних зразків аерозолю «Кріобіозоль»

№ з/п	Зразки охолоджувальних спреїв і фармацевтичної композиції – аерозолю «Кріобіозоль»	$T_{\text{мін}}, ^\circ\text{C}$	Час збереження температури, сек
1	Охолоджувальний спрей «Cold Spray»	$-20 \pm 0,5$	$50 \pm 0,4$
2	Охолоджувальний спрей «Cryos [®] Spray» Phyto Perfomance	$-15 \pm 0,2$	$67 \pm 0,5$
3	Охолоджувальний спрей швидкої дії «ДИП ФРІЗ» (Нова формула)	$-4 \pm 0,5$	$30 \pm 0,2$
4	Охолоджувальний спрей «Frost Force [™] Coolant»	$-25 \pm 0,5$	$60 \pm 0,5$
5	Охолоджувальний спрей «Frost ⊕ Spray» ГОСТ Р 53427-2009. СГР № RU.25.ПЦ.01.001.Е.000476.06.11 від 17.06.2011 р. СДС. Б00099 від 30.06.2011 р.	$-21 \pm 0,5$	$16 \pm 0,4$
6	Охолоджувальний спрей «Mueller [®] Coolant Cold Spray»	$-26 \pm 0,2$	$60 \pm 0,5$
7	Хлоретил. Chloroethyl Dr. Henning	$-23 \pm 0,5$	$58 \pm 0,5$
8	Хладон R134a (1,1,1,2-тетрафторетан)	$-3 \pm 0,2$	$34 \pm 0,4$
9	Розчин артикаїну гідрохлориду в етанолі 96 % і хладоні R134a	$-6 \pm 0,5$	$38 \pm 0,5$
10	Розчин лідокаїну гідрохлориду в етанолі 96 % і хладоні R134a	$-12 \pm 0,5$	$45 \pm 0,2$
11	Розчин ФГПП в етанолі 96 % і хладоні R134a	$+10 \pm 0,2$	$55 \pm 0,5$
12	Аерозоль «Кріобіозоль»	$-18 \pm 0,2$	$180 \pm 0,5$

На підставі аналізу одержаних даних можна оцінити внесок окремих складових аерозолю «Кріобіозоль» у досліджуваний кріоефект, а також порівняти дію низки охолоджувальних засобів, але за тривалістю дії (до 180 сек), що дуже

важливо, аерозоль «Кріобіозоль» перевершив дію усіх існуючих засобів та окремих композицій його складу, які були використані в експерименті.

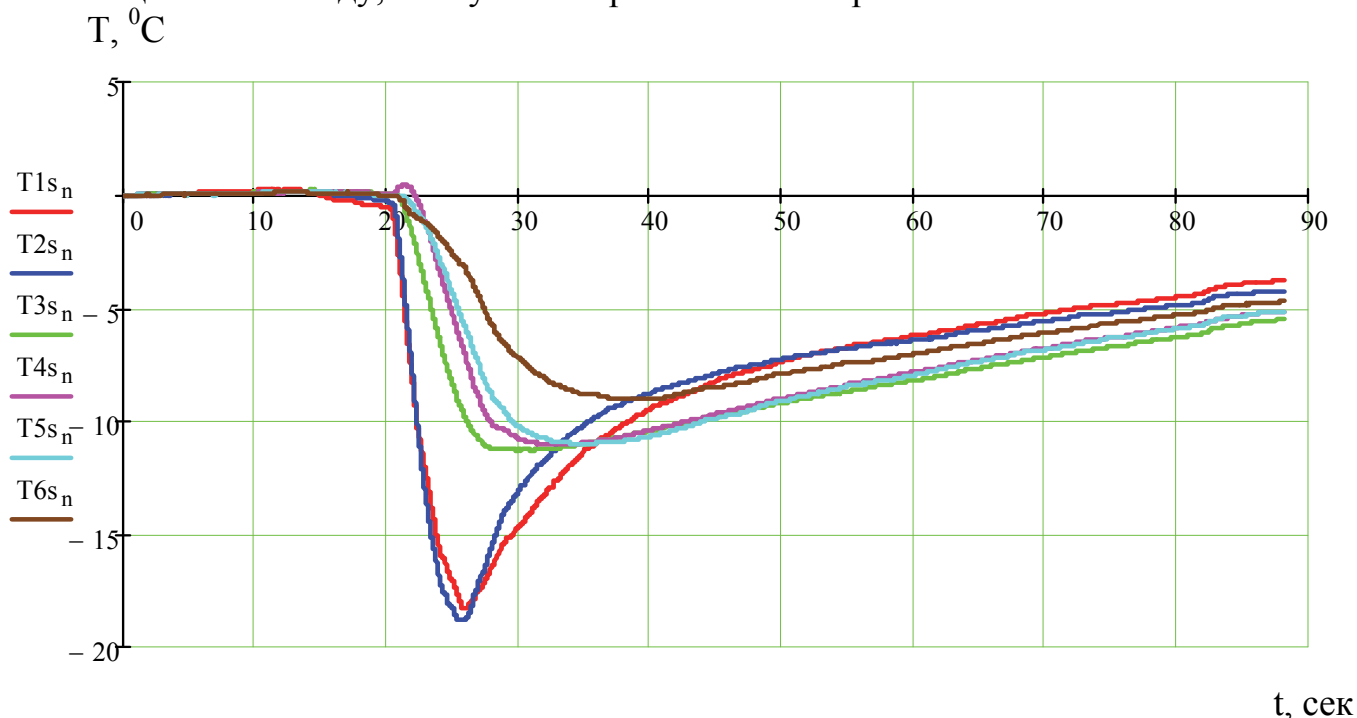


Рис. 4. Охолодження штучної шкіри розробленим аерозолем «Кріобіозоль»

Доклінічні фармакологічні дослідження аерозолю «Кріобіозоль» проведені на базі кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології НФаУ під керівництвом проф. І. А. Зупанця.

Специфічну активність аерозолю «Кріобіозоль» було доведено шляхом дослідження протизапальних і анальгетичних властивостей порівняно з препаратом «Пропосол». За результатами проведених токсикологічних досліджень аерозоль «Кріобіозоль» належить до V класу токсичності – практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

У розділі 6 «Обґрунтування складу та розробка технології м'яких лікарських форм на основі стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу для лікування спортивних травм різної етіології» наведено результати досліджень з розробки складу і технології гелю протизапальної та місцевоанестезувальної дії і мазі антимікробної та протизапальної дії для лікування травм і захворювань ОРА, а також результати дослідження їх біофармацевтичних та доклінічних фармакологічних властивостей.

З метою розробки стабільного гелю з обраними АФІ, для обґрунтування складу гідрофільних основ нами було проведено комплексні дослідження, при яких як гелеутворювачі використовували ксантанову камідь, натрію альгінат, модифікований крохмаль марки «Structure[®] XL» і карбомер марки Ultrez-10 NF. Як нейтралізатор для карбомеру було використано органічну основу – трометамол. Зразки досліджуваних гелів були виготовлені за загальноприйнятими технологіями: гомогенізацію проводили при кімнатній температурі при середній швидкості обертання мішалки (40–60 об/хв).

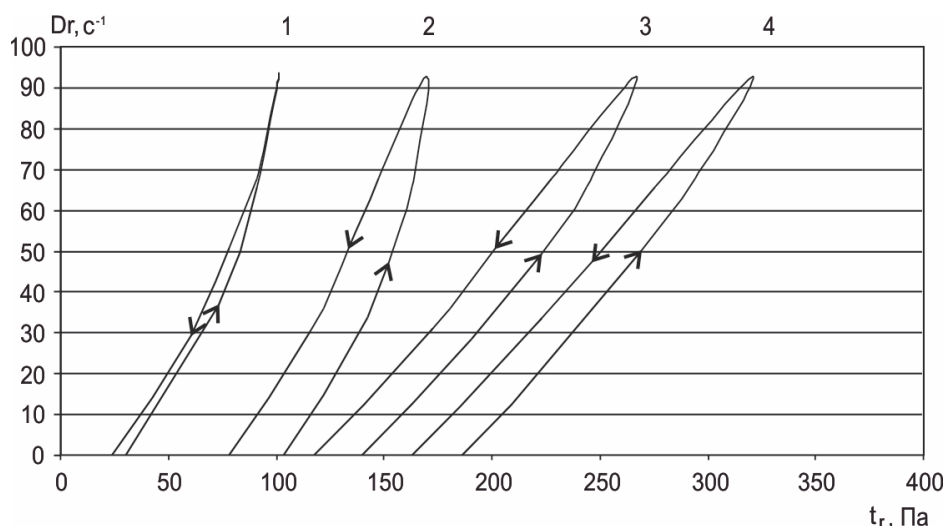


Рис. 5. Реограми досліджуваних зразків:

1 – з натрію альгінатом; 2 – із ксантаном; 3 – з карбомером марки Ultrez-10 NF;
4 – з модифікованим гелеутворювачем «Structure[®] XL»

Отримані реограми (рис. 5) показують, що пластичні гелеві системи можна одержати з усіма гелеутворювачами при виборі їх раціональної концентрації: натрію альгінату – 2 %, ксантанової камеді – 2,5 %, модифікованого крохмалю марки «Structure[®] XL» – 7 %, карбомеру марки Ultrez-10 NF – 1 %. При цьому введення до їх складу АФІ та використаних для їх розчинення допоміжних речовин (пропіленгліколь та етанол) майже не вплинуло на структурно-механічні властивості гелю на основі карбомеру марки Ultrez-10 NF, що і стало однією з причин його вибору як основи для гелю. Далі нами було проведено фармакологічний скринінг протизапальної дії модельних зразків гелю з концентрацією ФГПП від 1 до 5 % і визначено його раціональну концентрацію на рівні 3 % (табл. 7).

За результатами доклінічних фармакологічних досліджень було встановлено, що за глибиною та тривалістю знеболювального ефекту і високим ступенем безпечності найбільш оптимальним місцевим анестетиком є артикаїну гідрохлорид, який виявляв швидко і відносно тривалу місцевоанестезувальну дію.

Таблиця 7

Фармакологічний скринінг протизапальної дії модельних зразків гелю «Артпромент» на моделі карагенінового набряку стопи в щурів

Час, год	Динаміка протизапальної дії						
	Контроль ΔV , у.о.	Гель «Артпромент» з концентрацією ФГПП					
		1 %		3 %		5 %	
		ΔV , у.о.	%	ΔV , у.о.	%	ΔV , у.о.	%
1	15,67±1,82	5,32±0,46*	31,2	8,50±0,67*	45,8	11,23±0,96*	47,4
2	24,00±1,29	8,43±1,54*	36,4	11,50±1,06*	52,1	15,37±1,28*	54,2
3	26,33±1,73	12,58±1,72*	32,7	14,00±1,67*	46,8	18,63±1,32*	47,8
4	22,33±1,84	13,25±1,36	24,5	15,83±1,79	29,1	20,39±2,36	30,5
5	19,00±1,44	12,74±1,22	18,2	14,83±2,90	22,0	19,47±1,68	24,7
Середня за 5 годин	–	–	28,6±8,9	–	39,2±5,8	–	40,9±15,7

Примітка: *Відхилення показника достовірне по відношенню до групи контролю ($P \leq 0,05$).

Ефективною концентрацією цього анестетика у складі гелю виявилася концентрація 5 %, дія якого підсилювалася під впливом ментолу.

У процесі мікробіологічного дослідження запропонованого гелю була обґрунтована необхідність введення до його складу комбінації ніпагіну і натрію бензоату як антимікробних консервантів.

На підставі проведених досліджень було розроблено склад гелю «Артпромент»:

Діючі речовини, г:

ФГПП	– 3,0
Артикаїну гідрохлорид	– 5,0
Ментол	– 1,0
Розмаринова олія	– 1,0

Допоміжні речовини, г:

Пропіленгліколь	– 10,0
Карбомер Ultrez-10 NF	– 1,0
Трометамол	– 2,0
Ніпагін	– 0,1
Натрію бензоат	– 0,5
Етанол 96 %	– 10,0
Вода очищена	– до 100,0

Блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Артпромент» зображена на рис. 6. Вона використана при опрацюванні технологічного регламенту на виробництво гелю «Артпромент». Технологія препарату апробована в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків).

Ідентифікацію та кількісне визначення ментолу, розмаринової олії й етанолу проводили за допомогою методу газової хроматографії, що відповідає вимогам ДФУ. Ідентифікацію фенольних сполук ФГПП та артикаїну гідрохлориду здійснювали за допомогою кольорових реакцій і за наявністю максимумів в УФ-спектрах розчинів, приготовлених для кількісного визначення суми фенольних сполук ФГПП та артикаїну гідрохлориду, – методом адсорбційної УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 290 ± 2 нм і 272 нм. Для ідентифікації та кількісного визначення комплексу консервантів (ніпагіну і натрію бензоату) використано метод ВЕРХ.

З метою визначення терміну придатності запропонованого препарату дослідні зразки гелю «Артпромент» було закладено на зберігання в тубах алюмінієвих по 50 г при двох температурних режимах 8–15 і 15–25 °С. Вивчення стабільності гелю проводили на п'яти серіях протягом 27 місяців, аналізуючи досліджувані зразки кожні шість місяців за всіма показниками, задекларованими в проекті МКЯ на гель «Артпромент». На підставі аналізу одержаних результатів визначено термін придатності 2 роки при зберіганні препарату в прохолодному місці при температурі 8–15 °С.

За результатами дослідження з вивчення специфічної фармакологічної активності гелю «Артпромент» (табл. 8) встановлено його виражену знеболювальну, місцевоанестезувальну і протинабрякову дію, на рівні препарату порівняння «Диклофен-гель».

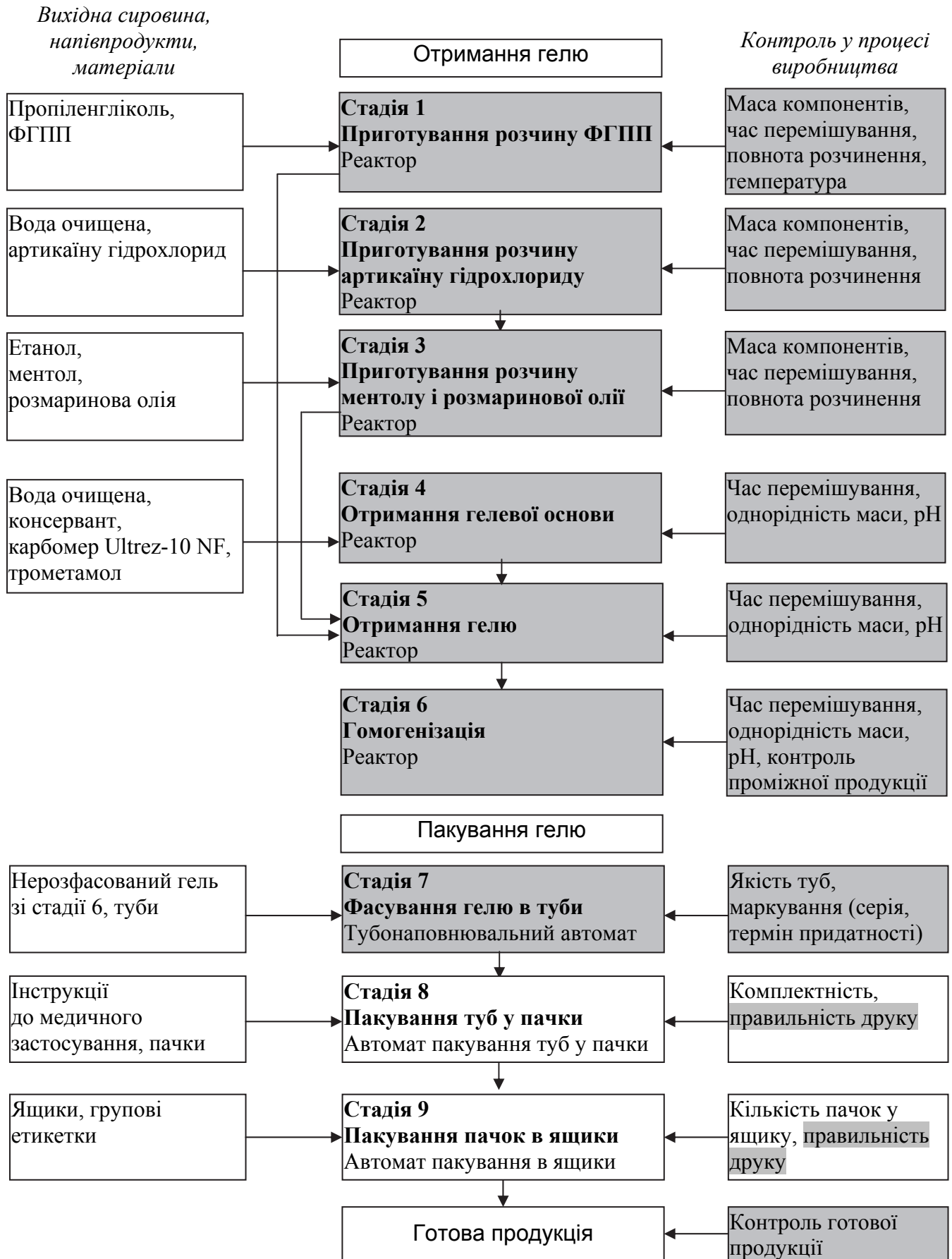


Рис. 6. Блок-схема технологічного процесу виробництва комбінованого гелю «Артпромент» у промислових умовах

Результати визначення безпечності комбінованого гелю «Артпромент» свідчать про те, що згідно із загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова розроблений препарат при нашкірному нанесенні належить до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин ($LD_{50} > 22600$ мг/кг), а при внутрішньошлунковому введенні – до V класу токсичності: практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Таблиця 8

Вивчення анальгетичної та місцевоанестезувальної дії розробленого гелю «Артпромент» та його основи

Час, год	Динаміка анальгетичної дії				
	Контроль	Основа		Гель «Артпромент»	
	Латентний період, с	Латентний період, с	%	Латентний період, с	%
0,5	2,33±0,09	2,34±0,22	0,4	2,92±0,57	20,2
1,5	1,83±0,18	1,87±0,16	2,2	2,10±0,15	14,8
2,5	1,93±0,11	1,81±0,10	6,2	2,92±0,79*	52,0
3,5	1,81±0,27	1,87±0,29	3,3	2,88±0,74*	59,1
4,5	1,84±0,12	2,08±0,31	13,0	2,24±0,42	21,7
Середня за 4,5 год	–	–	2,6	–	33,6

Примітка: *Відхилення показника достовірно по відношенню до групи контролю ($P \leq 0,05$).

Фармацевтична розробка мазі «Протабент» на бентонітовій основі

У зв'язку з тим, що спортивні травми досить часто супроводжуються пошкодженням цілості шкірних покривів, нами було проведено фармацевтичну розробку мазі на бентонітовій основі з використанням стандартизованої субстанції ФГПП як АФІ.

Цей препарат було розроблено в рамках договору від 30.10.2009 р. про науково-технічну співпрацю між Національним фармацевтичним університетом і Таджицьким національним університетом.

На першому етапі було досліджено придатність бентонітових глин таджицького родовища (БГТР) як гідрофільної мажевої основи, за результатами якого було встановлено, що їх натрієва форма за більшістю показників не поступається відомому глинистому мінералу монтморилоніту «Тиха-аскане», а результати їх аналізу свідчать про те, що досліджувані мінерали за вмістом грубих частинок, домішок арсену, важких металів і розчинних солей барію задовольняють вимоги, які висуваються до подібної сировини, що стало підставою для їх використання у подальших експериментальних дослідженнях.

З метою обґрунтування раціонального складу запропонованого апіпрепарату у формі мазі для місцевого застосування у процесі його розробки нами була використана основа, що складається з бентоніту таджицького (очищеного) – 17–20 %, гліцерину – 20–25 % і води очищеної – до 100 %. Одержана суміш за органолептичними показниками являє собою суспензію мазеподібної консистенції з сіруватим відтінком, має приємний зовнішній вигляд, легко наноситься на шкіру і легко змивається з неї водою.

З метою вибору оптимального вмісту ФГПП у складі створеного препарату, нами були приготовлені дослідні зразки мазей з його різною концентрацією – 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 і 5,0 %. На підставі отриманих результатів мікробіологічного тестування дослідних зразків було встановлено, що найбільш оптимальним є введення до її складу субстанції ФГПП у кількості 3 %.

Біофармацевтичними дослідженнями в дослідах «in vitro» були досліджені модельні зразки мазей на дев'яти основах гідрофільного (№ 1–4), гідрофобного (№ 8–9) і амфотерно-дифільного (№ 5–7) характеру, що містять 3 % ФГПП.

Таблиця 9

Кінетика вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з модельних зразків мазей на різних основах методом рівноважного діалізу ($n = 5$)

Основа (№ з/п)	Сума вивільнених фенольних сполук у діалізаті, %							
	15 хв	30 хв	60 хв	120 хв	180 хв	8 год	12 год	24 год
1	4,5	9,5	16,7	25,4	39,9	50,7	56,3	57,0
2	–	18,5	25,5	30,7	39,0	41,5	41,5	41,5
3	12,8	25,5	31,5	50,3	70,0	70,5	70,5	70,5
4	13,4	28,5	37,2	42,5	84,0	84,0	84,0	84,0
5	–	12,1	20,0	25,7	29,1	37,7	39,0	49,0
6	–	18,4	22,2	35,5	40,5	41,2	50,7	65,3
7	7,5	12,4	18,5	27,9	28	39,5	54,3	60,0
8	–	–	7,5	12,9	18,1	20,2	26,4	33,7
9	–	–	10,1	10,1	15,4	18,7	21,2	29,0

За результатами дослідження кінетики вивільнення фенольних сполук ФГПП методом рівноважного діалізу (табл. 9) встановлено, що більш повне й інтенсивне вивільнення відбувається зі зразка мазі (№ 4), приготовленого на основі суміші Бентоніту таджицького, гліцерину і води. На другому місці була мазь за № 3, приготовлена на гідрофільній поліетиленоксидній основі. Оцінка біологічної доступності розроблюваної мазі була також підтверджена методом «дифузії в агар» порівняно з іншими досліджуваними зразками.

На підставі одержаних в експерименті даних запропоновано склад мазі під умовною назвою «Протабент» при такому співвідношенні компонентів, г:

ФГПП	– 3,0
Бентоніт таджицький	– 18,0
Гліцерин	– 22,0
Пропіленгліколь	– 10,0
Вода очищена	– до 100,0

Технологічну схему виробництва мазі «Протабент» у промислових умовах зображено на рис. 7, на якій наведено критичні стадії та показники, що безпосередньо контролюються в процесі виробництва мазі.

Протимікробну активність комбінованої мазі «Протабент» вивчали в умовах «in vitro» методом «дифузії в агар» з використанням методу «колодязів» на базі НДІ профілактичної медицини МОЗ і соціального захисту населення Республіки Таджикистан.



Рис. 7. Блок-схема технологічного процесу виробництва мазі «Протабент»

При цьому було встановлено, що розроблена мазь виявляє високі антимікробні властивості і не поступається за такою активністю досліджуваним референс-препаратам промислового виробництва (табл. 10).

Стандартизацію мазі «Протабент» здійснювали за такими показниками: опис, ідентифікація, однорідність, рН, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Якісний аналіз проводили шляхом визначення фенольних сполук ФГПП за допомогою таких класичних реакцій, як ціанідинова проба за Бріантом, реакція зі спиртовим розчином луку та 5 % розчином заліза (III) хлориду.

**Протимікробна активність дослідних зразків мазі «Протабент»
з концентрацією ФГПП від 0,5 до 5 %**

Концентрація ФГПП, %	Зона затримки росту досліджуваних тест-культур, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
0,5	22,75±0,34	15,26±0,48	11,36±0,24	Ріст	Ріст	Ріст
1	28,62±0,56	19,72±0,24	15,27±0,43	Ріст	Ріст	Ріст
2	31,58±0,48	21,63±0,55	16,58±0,52	14,47±0,35	12,47±0,35	23,25±0,32
3	37,26±0,27	26,38±0,17	19,67±0,37	18,53±0,24	15,53±0,24	25,46±0,38
4	36,48±0,62	26,67±0,32	19,41±0,15	18,86±0,44	14,86±0,44	25,82±0,43
5	37,82±0,38	27,57±0,62	20,85±0,44	19,24±0,57	15,24±0,57	26,12±0,52
Контроль – мазі промислового виробництва						
Назва	Зона затримки росту досліджуваних тест-культур, мм					
Мазь іхтіолова	23,32±0,35	19,57±0,45	12,72±0,15	14,0±0,47	10,27±0,54	16,0±0,2
Мазь еритроміцинова	25,74±0,27	16,82±0,36	11,37±0,24	7,0±0,25	9,58±0,48	17,0±0,3
Бальзам «Золота зірка»	20,65±0,43	17,72±0,62	12,09±0,32	9,0±0,66	11,63±0,35	15,0±0,2

Примітка. $n = 6$; $P = 95\%$.

Кількісне визначення фенольних сполук ФГПП у мазі визначали за допомогою УФ-спектрофотометрії з подальшою комп'ютерною обробкою результатів. На підставі даних досліджень розроблено проект ТФС на запропоновану мазь.

Результати вивчення стабільності комбінованої мазі «Протабент» свідчать про те, що досліджуваний препарат зберігає свої фізико-хімічні та антимікробні властивості протягом 27 місяців зберігання при температурі 8–15 °С.

Специфічна ранозагоювальна дія мазі «Протабент» була доведена на трьох моделях *in vivo*: інфікованих, повношарових площинних та лінійних різаних шкірних ран. Препаратами порівняння було обрано мазь еритроміцинову, мазь «Вундехіл» та олію обліпихову.

За результатами проведених токсикологічних досліджень мазь «Протабент» зараховано до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено методологічні принципи оптимізації багатофакторних досліджень з одержання субстанції «Мед порошкоподібний» методом активаційного сушіння з використанням ЮВЕТ-технології та удосконалення технології отримання і контролю якості стандартизованої субстанції ФГПП. Установлено закономірності дії фармакотехнологічних факторів, що впливають на основні стадії технологічного процесу, які дозволяють прогнозувати та науково обґрунтувати технологію лікарських апіпрепаратів для комплекс-

ного лікування спортивних травм та нервових розладів у період реабілітації спортсменів і відновлення їх працездатності після тривалих перенавантажень.

1. На підставі системного аналізу наукових інформаційних джерел і одержаних результатів проведених експериментальних досліджень, гармонізовано національні вимоги законодавчої бази на мед натуральний та розроблено і впроваджено до ДФУ монографію «Мед», визначено показники його якості, а також для чіткої ідентифікації меду вперше в розділ «Випробування» включено уніфіковані методики якісного визначення показників «Діастазне число» та «Пролін», які внесено до національної частини монографії «Мед» ДФУ 2.0.

2. Проведено маркетингові дослідження ринку седативних ЛЗ рослинного походження та препаратів, що використовуються місцево при суглобовому і м'язовому болях та захворюваннях ОРА. Встановлено поступове збільшення їх асортиментних пропозицій у період 2010–2015 рр. та розраховано цінові характеристики, які свідчать про доступність вітчизняних ЛЗ по відношенню до імпорتنих. У результаті проведених розрахунків з визначення прогнозної собівартості запропонованих ЛП у формі капсул, аерозолу та гелю, зроблено висновок про економічну доцільність їх розробки та впровадження в промислове виробництво, враховуючи їх високу цінову доступність для цільового контингенту (спортсменів) та населення в цілому.

3. Розроблена оригінальна технологія одержання субстанції МП методом активаційного сушіння, який є основою ЮВЕТ-технології, що ґрунтується на подрібненні сировини в порошок при кімнатній температурі з безперервним механічним розтином капілярів твердих часток сировини та одночасним випаровуванням вивільненої з них води, яка у вигляді оболонки з пароповітряної суміші захищає кожну висушену частинку від дії теплового агента. Цей метод дозволяє повністю зберегти комплекс БАР, що містяться у вихідній сировині, одержати стабільну субстанцію, скоротити час її одержання та підвищити ефективність виробництва до 95 %.

4. На підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень МНП та МП, на ці субстанції розроблено НТД, узгоджену відповідними органами МОЗ України – МНП (змiна № 1:2013 до ТУ У 01.2-02010936-001:2007) та МП (ТУ У 10.8-39834691-001:2015), удосконалено МКЯ та розроблено і впроваджено в умовах АТ «Лекхім-Харків» відповідні специфікації. Промислове виробництво субстанції «Мед натуральний порошкоподібний», отриманої методом сублімаційного сушіння, впроваджено у ПАТ «Фармстандарт-Біолік» (м. Харків).

5. Відповідно до розробленої автором промислової технології одержання субстанції МП і ТУ, розроблено проект монографії «Мед порошкоподібний» з метою її подальшого введення до ДФУ. Запропонована автором оригінальна технологія упроваджена в промислове виробництво ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» та ТОВ «ЮВЕТ-ЕКО» (м. Харків).

6. Удосконалено технологію промислового виробництва і МКЯ стандартизованої субстанції ФГПП без застосування легкозаймистих речовин та попередньою обробкою вихідної сировини гарячою водяною парою під тиском, виплавляючи із прополісу-сирця воски.

7. На підставі фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень, з урахуванням наявного на підприємствах фармацевтичної галузі обладнання, теоретично та експериментально обґрунтовано

промислові технології лікарських апіпрепаратів, розроблених на основі МП капсул «Апісед» та ФГПП аерозолу «Кріобіозоль», гелю «Артпромент» та мазі «Протабент» для комплексного застосування в спортивній медицині і терапії мікротравм різної етіології та нервових розладів.

8. Науково обґрунтовано та запропоновано зручну технологію екстемпорального виготовлення для апіпрепаратів капсул «Апісед» і гелю «Артпромент», яка викладена в інформаційних листах, виданих Укрмедпатентінформ МОЗ України з проблеми «Фармація» та методичних рекомендаціях, затверджених Проблемною комісією «Фармація» МОЗ та НАМН України і Департаментом медичної допомоги МОЗ України.

9. Установлено, що БГТР забезпечують оптимальне вивільнення ФГПП із м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування і характеризуються при цьому високою тиксотропністю («механічна стабільність» 1,39) та доброю намазуваністю. У результаті проведених досліджень вперше розроблено склад та науково обґрунтовано промислову технологію виробництва мазі «Протабент» для подальшого її впровадження в промислове виробництво ЗАТ «Ізотоніка» (м. Душанбе, РТ).

10. Із використанням сучасних методів дослідження розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ запропонованих препаратів і внесено до МКЯ на капсули «Апісед», аерозоль «Кріобіозоль», гель «Артпромент» і мазь «Протабент». Проведено валідацію аналітичних методик та апробацію проектів МКЯ в умовах промислового виробництва.

11. Експериментально доведено фізико-хімічну, фармакотехнологічну та мікробіологічну стабільність розроблених лікарських апіпрепаратів і встановлено терміни їх придатності 2 роки і умови зберігання при температурі 15–25 °С (капсул – у блистерах або пластмасових контейнерах та аерозолу – у скляних флаконах або алюмінієвих балонах) і 8–15 °С (гелю та мазі – у тубах алюмінієвих з бушонами).

12. Доклінічними фармакологічними дослідженнями розроблених апіпрепаратів встановлено їх практичну безпечність, а також відсутність шкірно-подразнювальної та алергійної дії. На експериментальних моделях за допомогою методу «відкритого поля» та тесту потенціювання дії барбітуратів доведено седативну, слабку снодійну та анксиолітичну дії капсул «Апісед»; на моделі «карагенінового набряку стопи у щурів» та за методом *Regnier* – протизапальну, анальгетичну та місцевоанестезувальну дії охолоджувального аерозолу «Кріобіозоль» і гелю «Артпромент»; з використанням методу «колодязів» та на моделях інфікованих, повношарових площинних та лінійних різаних ран – протизапальну, антимікробну, репаративну й ранозагоювальну дії мазі «Протабент». При цьому рівень фармакологічної активності розроблених препаратів у 1,5–2,5 рази доказово перевищує відповідний для референтних препаратів (капсул «Фітосед», спрею «Пропосол», гелю «Диклофенгель», мазі еритроміцинової, мазі «Вундехіл» та обліпихової олії), які традиційно використовуються при подібних патологіях, у тому числі й в спортивній медицині. Це дозволяє прогнозувати їх високу клінічну цінність для практичної охорони здоров'я.

13. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки вищих навчальних закладів медичного та фармацевтичного профілю України, Республіки Таджикистан, Литви, Республіки Казахстан, Молдови, Республіки Узбекистан та Російської Федерації.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**Статті у наукових фахових виданнях**

1. Шпичак, О. С. Ідентифікація трави меліси, шишок хмелю та суцвіть лаванди у сумішах з рослинної сировини методом тонкошарової хроматографії / О. С. Шпичак // Вісник фармації. – 2012. – № 1 (69). – С. 57–60.
2. Шпичак, О. С. Ідентифікація та кількісне визначення фенолкарбонових кислот у препараті «Апісед» методом диференціальної УФ–спектрофотометрії / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов // Вісник фармації. – 2012. – № 3 (71). – С. 32–35. *(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*
3. Шпичак, О. С. Обґрунтування вибору гелеутворювача при розробці складу гелю для застосування в спортивній медицині / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов, І. І. Баранова // Вісник фармації. – 2012. – № 4 (72) – С. 7–11. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*
4. Шпичак, О. С. Експериментальне обґрунтування використання капсул «Апісед» як седативного лікарського засобу в період відновлення працездатності спортсменів / О. С. Шпичак, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // Укр. біофармац. журн. – 2012. – № 5–6 (22–23). – С. 78–83. *(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*
5. Шпичак, О. С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед» / О. С. Шпичак // Вісник фармації. – 2013. – № 1 (73). – С. 3–8.
6. Шпичак, О. С. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку седативних лікарських засобів рослинного походження для використання у спортивній медицині / О. С. Шпичак // Вісник фармації. – 2013. – № 3 (75). – С. 64–68.
7. Шпичак, О. С. Експериментальне обґрунтування безпечності нового седативного апіфітопрепарату «Апісед» / О. С. Шпичак, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // Укр. біофармац. журн. – 2013. – № 2 (25). – С. 61–66. *(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, аналіз одержаних результатів, участь у оформленні статті).*
8. Shpychak, O. S. Elaboration of the method of the terpenoid composition determination for essential oils of active pharmaceutical ingredients of "Apised" capsules by gas chromatography / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov, V. A. Khanin // News of Pharmacy. – 2013. – Vol. 76, № 4. – P. 23–27. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*
9. Шпичак, О. С. Питання необхідності та можливості розробки проекту монографії «Мед» Державної Фармакопеї України / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов, А. Г. Котов, Н. М. Мострянська // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 9–17. *(Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, написання статті).*

10. Шпичак, О. С. Разработка состава и технологии мази фенольного гидрофобного препарата прополиса на основе бентонитовых глин Таджикистана / О. С. Шпичак, С. М. Мусоев, А. И. Тихонов // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Естественных наук. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 176–179. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

11. Тихонов, А. И. Разработка методики определения контроля качества аминокислот стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства / А. И. Тихонов, О. С. Шпичак, Е. Е. Богуцкая, Т. Н. Зубченко // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 5 (3). – С. 66–71. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

12. Shpychak, O. S. Marketing research of pharmaceutical market of medicines used topically for diseases of locomotor apparatus / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – Vol. 77, № 1. – P. 63–68. *(Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, проведення маркетингових досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

13. Шпичак, О. С. Экспериментальне обґрунтування безпечності нового комбінованого гелю для лікування мікротравм в спортивній медицині / О. С. Шпичак, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 1 (30). – С. 33–38. *(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

14. Шпичак, О. С. Исследование ранозаживляющей активности мази с фенольным гидрофобным препаратом прополиса на основе бентонитовых глин таджикского месторождения / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, С. М. Мусоев // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Медицина – Фармация. – 2014. – № 1/1 (126). – С. 247–251. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

15. Шпичак, О. С. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка согревающих препаратов для местного применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов // Укр. мед. альм. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 67–70. *(Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, проведення маркетингових досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

16. Тихонов, О. И. Перспектива створення напрямку «Альтернативне лікарське забезпечення населення екстемпоральними препаратами продуктів бджільництва» / О. И. Тихонов, Н. С. Богдан, О. С. Шпичак // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 3. – С. 429–433. *(Особистий внесок: аналіз і обробка літературних даних, написання статті).*

17. Шпичак, О. С. Биофармацевтические исследования мази «Протабент» на опытах «in vitro» / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, С. М. Мусоев, М. К. Одинаев // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Медицина – Фармация. – 2014. – № 1/2 (130). – С. 217–221. *(Особистий внесок: планування експерименту, пі-*

дготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення одержаних результатів, написання статті).

18. Шпичак, О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії для застосування в спортивній медицині / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 54–63. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

19. Shpychak, O. S. Investigation of the composition of active pharmaceutical ingredients in «Apsided» capsules by the method of high performance liquid chromatography / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – № 2 (78). – P. 43–47. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

20. Шпичак, О. С. Експериментальне дослідження специфічної фармакологічної дії комбінованого гелю «Артпромент[®]» / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов // Запорозький мед. журн. – 2014. – № 4 (85). – С. 103–106. *(Особистий внесок: планування експерименту, вибір моделей, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

21. Shpychak, O. S. Development of the formulation of «Artproment[®]» combined gel for application in sports medicine / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – № 3 (79). – P. 4–9. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

22. Шпичак, О. С. Аналіз цінової кон'юнктури вітчизняного ринку протизапальних препаратів, що застосовуються місцево при суглобовому та м'язовому болях / О. С. Шпичак // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 545–552.

23. Шпичак, О. С. Розробка проекту монографії «Мед» Державної фармакопеї України / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Н. М. Мострянська // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 7–17. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення аналізу, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

24. Shpychak, O. S. Substantiation of the choice of excipients when developing the composition of «Apsided» capsules / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – № 4 (80). – P. 43–48. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання статті).*

25. Shpychak, O. S. The experimental study of the anti-inflammatory properties of combined aerosols with the propolis phenolic hydrophobic drug / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko // The Pharma Innovation. – 2015. – Vol. 3, Issue 11. – P. 26–29. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

26. Шпичак, О. С. Исследование антимикробной активности и биологической безвредности комбинированной мази «Протабент[®]» / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов,

С. М. Мусоев // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Фармация. – 2014. – № 1/1 (156). – С. 237–244. *(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, аналіз одержаних результатів, написання статті).*

27. Shpychak, O. S. The study of the analgesic properties of combined aerosols with the propolis phenolic hydrophobic drug in the experiment / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko // The Pharma Innovation. – 2015. – Vol. 4, Issue 3. – P. 78-81. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

Монографії, навчальні посібники, методичні рекомендації

28. Мед : монографія // Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – С. 436–439. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у формуванні монографії, написанні і оформленні).*

29. Тихонов, А. И. Мед натуральный в медицине и фармации (происхождение, свойства, применение, лекарственные препараты) : монография / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, Т. Г. Ярних, О. С. Шпичак и др. ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Оригинал, 2010. – 263 с. *(Особистий внесок: участь у написанні монографії, загальне редагування, монографія містить фрагменти експериментальних досліджень дисертанта).*

30. Тихонов, О. І. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / О. І. Тихонов, П. А. Логвін, С. О. Тихонова, О. В. Мазулін, Т. Г. Ярних, О. С. Шпичак, О. М. Котенко ; за ред. О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ ; Оригінал, 2009. – 432 с. *(Особистий внесок: участь у написанні навчально-методичного посібника, загальне редагування, посібник містить фрагменти експериментальних досліджень дисертанта).*

31. Тихонов, О. І. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник : навчально-методичний посібник для провізорів-інтернів, студентів, магістрантів, аспірантів, слухачів курсів післядипломної освіти вищ. мед. та фармац. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, П. А. Логвін, О. В. Мазулін, Л. В. Соколова, О. С. Шпичак, Є. П. Логвін, Г. В. Мазулін ; за ред. О. І. Тихонова – Х.: НФаУ; Оригінал, 2011. – 279 с. *(Особистий внесок: участь у написанні навчально-методичного посібника, загальне редагування, посібник містить фрагменти експериментальних досліджень дисертанта).*

32. Тихонов, О. І. Практикум з аптечної технології ліків : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, О. П. Гудзенко, Д. В. Семенів, Г. П. Пекліна, О. Г. Башура, Л. В. Соколова, О. С. Шпичак [та ін.] ; за ред. О. І. Тихонова та С. О. Тихонової. – Х.: Оригінал, 2014. – 448 с. *(Особистий внесок: участь у написанні навчального посібника, загальне редагування, посібник містить фрагменти експериментальних досліджень дисертанта).*

33. Тихонов, А. И. Практикум по аптечной технологии лекарств : учеб. пособие для студ. вузов / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, С. М. Мусоев, Г. П. Пеклина,

Л. А. Бондаренко, А. Г. Башура, О. С. Шпичак, Е. Е. Богуцкая ; под ред. А. И. Тихонова и С. А. Тихоновой. – Х. : Оригинал, 2016. – 462 с. *(Особистий внесок: участь у написанні навчального посібника, загальне редагування, посібник містить фрагменти експериментальних досліджень дисертанта).*

34. Тихонов, О.І. Інструкція по лікуванню бджололиною отрутою : методичні рекомендації / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, Л. В. Соколова, К. І. Бодня, О. С. Шпичак, О. О. Пащенко, Ю. М. Солоденко, Т. П. Гарник, Р. І. Скрипник-Тихонов, В. І. Здибський. – Х. – 2014. – 31 с. // Затверджено Проблемною комісією «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 87 від 23.10.2014 р.). *(Особистий внесок: участь у плануванні змісту та написанні методичних рекомендацій, загальне редагування).*

35. Тихонов, О.І. Інноваційні підходи в апітерапії : методичні рекомендації / О. І. Тихонов, К. І. Бодня, С. О. Тихонова, Т. П. Гарник, Г. П. Пекліна, О. С. Шпичак, О. О. Пащенко, Ю. М. Солоденко, Р. І. Скрипник-Тихонов, В. І. Здибський ; за ред. О. І. Тихонова. – Київ, 2015. – 32 с. // (Узгоджено Департаментом медичної допомоги МОЗ України від 25.03.2015 р.). *(Особистий внесок: участь у написанні методичних рекомендацій, загальне редагування).*

36. Тихонов, О.І. Інноваційні підходи в апітерапії : методичні рекомендації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, К. І. Бодня, С. О. Тихонова, Л. О. Бондаренко, Т. П. Гарник, Г. П. Пекліна, О. С. Шпичак, Ю. Г. Соловйов, Ю. М. Солоденко, Р. І. Скрипник-Тихонов, В. І. Здибський ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 2-ге, доповн. та переробл. – Київ, 2015. – 55 с. // (Узгоджено Департаментом медичної допомоги МОЗ України від 25.03.2015 р.). *(Особистий внесок: участь у написанні методичних рекомендацій та оформленні додатків, загальне редагування).*

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

Патенти

38. Пат. на корисну модель 77952, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/48, А61Р 25/20. Лікувально-профілактичний засіб у формі капсул із седативною дією / Шпичак О. С., Тихонов О. І. – № у 201205333 ; заявл. 28.04.2012 ; опубл. 11.03.2013, Бюл. № 5. – 5 с. *(Особистий внесок: проведення патентного пошуку, обґрунтування складу та розробка технології капсул, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення заявки на патент).*

39. Пат. на корисну модель 80917, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/06, А61К 35/00. Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на основі продуктів бджільництва / Шпичак О. С., Тихонов О. І., Баранова І. І. – № у 2013 00514 ; заявл. 15. 01. 2013 ; опубл. 10. 06. 2013, Бюл. № 11. – 4 с. *(Особистий внесок: проведення патентного пошуку, обґрунтування складу та розробка технології гелю, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення зая-*

вки на патент).

40. Пат. на винахід 89115, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/20, А61К 35/64, А61К 31/194, А61Р 39/00. Фармацевтична композиція на основі продуктів бджільництва у формі таблеток / Тихонов О. І., Тихонова С. О., Тимченко А. Ю., Шпичак О. С. – № а 200805512; заявл. 29.04.2008; опубл. 25.12.2009. – Бюл. № 24. – 3 с. *(Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, розробка складу та розробка технології таблеток, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення заявки на патент).*

41. Пат. на винахід 105243, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/48, А61К 35/64, А61К 36/18, А61К 36/53, А61Р 25/20. Лікувально–профілактичний засіб у формі капсул із седативною дією / Шпичак О. С., Тихонов О. І. – № а 201205332 ; заявл. 28.04.2012 ; опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8. – 5 с. *(Особистий внесок: патентний пошук, розробка складу та технології капсул, підготовка формули винаходу, оформлення заявки на патент).*

42. Пат. на винахід 105437, Україна, МПК⁵¹ А61К 9/06, А61К 35/64, А61К 36/53, А61Р 17/02. Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно–рухового апарату на основі продуктів бджільництва / Шпичак О. С., Тихонов О. І., Баранова І. І. – № а 201300515 ; заявл. 15.01.2013 ; опубл. 12.05.2014, Бюл. № 9. – 4 с. *(Особистий внесок: патентний пошук, розробка складу та технології гелю, підготовка формули винаходу, оформлення заявки на патент).*

43. Пат. на корисну модель № 99947 Україна, МПК⁵¹ А61К 9/12, А61К 35/644, А61Р 19/00. Фармацевтична композиція у формі аерозолю на основі продуктів бджільництва для знеболення та місцевого лікування запальних захворювань опорно–рухового апарату / Шпичак О. С., Тихонов О. І. – № и 201501463; заявл. 19.02.2015; опубл. 25.06.2015. – Бюл. № 12. – 9 с. *(Особистий внесок: проведення патентного пошуку, обґрунтування складу та розробка технології аерозолю, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення заявки на патент).*

44. Пат. на изобретение ТЈ 754 Республика Таджикистан. Ранозаживляющая мазь / Мусоев С. М., Шпичак О. С., Тихонов А. И., Башура А. Г., Хикматзода И. И., Рабиев Р. М., Самариддини Дж. ; заявитель и патентообладатель Мусоев С. М. – № 1501001 ; заявл. 31.12.15; опубл. 19.02.16. *(Особистий внесок: проведення патентного пошуку, обґрунтування складу та розробка технології мазі, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патентної заявки).*

Авторські свідоцтва на твір

45. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 59985. Навчальний посібник «Практикум з аптечної технології ліків» / Тихонов О. І., Тихонова С. О., Шпичак О. С. – заявка від 06.04.2015 № 60417; зареєстр. 04.06.2015.

46. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 59987. Брошура «Методичні рекомендації «Інструкція по лікуванню бджолоїною отрутою» / Тихонов О. І., Тихонова С. О., Скрипник-Тихонов Р. І., Шпичак О. С. – заявка від 06.04.2015 № 60435; зареєстр. 04.06.2015.

47. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 60549. Монографія «Мед натуральний в медицине и фармации» / Тихонов О. І., Тихонова С. О., Скрипник-Тихонов Р. І., Шпичак О. С. – заявка від 08.05.2015 № 60975; зареєстр. 07.07.2015.

48. Свідोцтво про реєстрацію авторського права на твір № 60550. Методичні рекомендації «Інноваційні підходи в апітерапії» / Тихонов О. І., Тихонова С. О., Скрипник-Тихонов Р. І., Шпичак О. С. – заявка від 08.05.2015 № 60976; зареєстр. 07.07.2015.

Наукові статті в інших виданнях

49. Шпичак, О. С. Изучение реологических свойств комбинированной мази на основе фенольного гидрофобного препарата прополиса для применения в спортивной медицине / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов // Апітерапія: сьогодні та майбутнє фармації : матеріали ІV зїзду апітерапевтів України, м. Київ, 12–13 трав. 2011 р. – Х. : Оригінал, 2011. – С. 90–94.

50. Шпичак, О. С. Перспективы применения антисептического средства, содержащего наночастицы серебра в матрице биополимеров морских водорослей, в спортивной медицине / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, В. И. Рябушко, И. Н. Юркова // Нанотехнології у фармації та медицині: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (13—14 жовтня 2011 р., м. Харків, Україна) / Редкол.: В. П. Черних, І. С. Гриценко, С. М. Коваленко, О. І. Тихонов, С. М. Дроговоз, С. О. Тихонова, Г. В. Зайченко. – Х.: 2011. – С. 243-247.

51. Кокодий, Н. Г. Тепловые процессы в заменителе кожного покрова / Н. Г. Кокодий, В. А. Тиманюк, О. С. Шпичак // Применение лазеров в медицине и биологии : материалы XXXIX Междунар. науч.-практ. конф. – Х., 2013. – С. 155–158.

52. Кокодий, Н. Г. Оптические свойства заменителя кожного покрова / Н. Г. Кокодий, В. А. Тиманюк, О. С. Шпичак // Применение лазеров в медицине и биологии : материалы XXXIX Междунар. науч.-практ. конф. – Х., 2013. – С. 158–160.

53. Тихонов, А. И. Изучение противовирусной активности фенольной фракции прополиса / А. И. Тихонов, Л. В. Коношевич, О. С. Шпичак, Л. В. Панченко // Здоровый Мир» – здоровый Человек : сб. тр. Междунар. конгр., г. Алушта, 15–19 окт. 2013 г. – С. 250–257.

54. Тихонов, А. И. Основные положения теории регулирования, определения структурно-механических показателей и деформационных характеристик мягких лекарственных и косметических форм / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак и др. // Косметологія: сьогодні та майбутнє Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 лист. 2013 р. / М-во охорони здоров'я України ; Нац. фармац. ун-т. – Х., 2013. – С. 30–35.

55. Тихонов, О. І. Национальный фармацевтический университет – международный лидер в создании апипрепаратов / О. І. Тихонов, О. С. Шпичак, С. О. Тихонова та ін. // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 2 (79), дод. – С. 229–235.

56. Tikhonov, A. I. Current status of the apipreparation the National University of Pharmacy / A. I. Tikhonov, O. S. Shpychak, R. I. Skrupnik-Tikhonov et al. // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / голов. ред. Володимир Новіков. – Львів : Вид-во Львівської політехніки, 2015. – С. 190–195.

57. Тихонов, А. И. Создание апипрепаратов в Украине – одно из стратегических направлений отрасли фармации и пчеловодства / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, С. А. Тихонова, О. С. Шпичак // Апітерапія України : матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів в галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості, м. Київ, 15–16 жовт. 2015 р. – Х. : Оригінал, 2015. – С. 14–20.

58. Тихонов, О. І. Аналіз елементного складу розчину для ін'єкцій на основі меду натурального порошкоподібного / О. І. Тихонов, А. В. Ємельянов, О. С. Шпичак та ін. // Апітерапія України : матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів в галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості, м. Київ, 15–16 жовт. 2015 р. – Х. : Оригінал, 2015. – С. 131–134.

59. Тихонов, О. І. Вивчення амінокислотного та жирнокислотного складу гелю «Апі-арт» / О. І. Тихонов, В. В. Михайленко, О. С. Шпичак // Апітерапія України : матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнародною участю спеціалістів в галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості, м. Київ, 15–16 жовтня 2015 р. / за ред. академіка УАН О. І. Тихонова – Х.: «Оригінал», 2015. – С. 135–140.

Інформаційні листи

60. Тихонов, О. І. Технологія виготовлення капсул седативної та загальнозміцнюючої дії в умовах аптек : інформ. лист / О. І. Тихонов, О. С. Шпичак; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2015. – Вип. 6. – з проблеми «Фармація». – № 118-2015. – 4 с.

61. Тихонов, О. І. Технологія виготовлення гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії в умовах аптек : інформ. лист / О. І. Тихонов, О. С. Шпичак; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2015. – Вип. 7. – з проблеми «Фармація». – № 123-2015. – 6 с.

Тези доповідей

62. Tikhonov, A. Desarrollo De Api-Medicina es una perspectiva científica de los científicos Ucrucianos / A. Tikhonov, S. Tikhonova, O. Shpychak // Libro de Resumenes (Abstracts Book) 42 Congreso Internacional de Apicultura / 42nd International Apicultural Congress Apimondia 2011. – Buenos Aires, 2011. – Del 21 al 25 de Septiembre / From 21st to 25th September. – P. 31.

63. Шпичак, О. С. Актуальність створення лікарських засобів для лікування захворювань опорно-рухового апарату в спортивній медицині / О. С. Шпичак // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів : матеріали 4-ї міжнар. наук.-практ. конф., 29–30 верес. 2011 р. – Тернопіль, 2011. – С.99–100.

64. Шпичак, О. С. До питання фармацевтичної опіки кріотерапії в спортивній медицині / О. С. Шпичак // Клінічна фармація: 20 років в Україні : матеріали Національного конгр., м. Харків, 21-22 берез. 2013 р. – Х., 2013. – С. 299–300.

65. Шпичак, О. С. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів капсул «Апісед» / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов //

Управління якістю в фармації : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 трав. 2013 р. – Х., 2013. – С. 149.

66. Шпичак, О. С. Эффективность применения лекарственных апипрепаратов для повышения физической работоспособности спортсменов / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов // Методы оценки и повышения работоспособности у спортсменов : материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 13-14 июня 2013 г. – СПб., 2013. – С. 115–116.

67. Мусоев, С. М. Хімічне та фармацевтичне дослідження бентонітових глин Таджикистану / С. М. Мусоев, О. С. Шпичак, М. К. Одинаєв, О. І. Тихонов // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., 16–17 жовт. 2014 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 206–207.

68. Шпичак, О. С. Введение монографии «Мед» в Государственную фармакопею Украины / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов, А. Г. Котов, Э. Э. Котова, Н. М. Мострянская // Интеграция образования, науки и производства в фармации : материалы Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, 14 окт. 2014 г. – Ташкент, 2014. – С. 96–97.

69. Шпичак, О. С. Вивчення антимікробної дії комбінованої мазі на основі ФГПП та бентонітових глин Таджикистану / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов, С. М. Мусоев // Фармацевтична мікробіологія і клінічна лабораторна діагностика : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 27–28 листоп. 2014 р. – Х., 2014. – С. 58–60.

У цілому за результатами проведених теоретико-прикладних досліджень опубліковано 23 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

АНОТАЦІЯ

Шпичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині. – Рукопис.

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, 2016.

Дисертація присвячена обґрунтуванню методологічного підходу до розробки складу і технології лікарських апіпрепаратів на основі природної та рослинної сировини, зокрема стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва МП і ФГПП для комплексного лікування травм і нервових розладів в спортивній медицині та екстремальних умовах, у період реабілітації спортсменів та відновлення їх працездатності після тривалих перенавантажень.

Уперше із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу проведено дослідження меду натурального з метою гармонізації вимог національної законодавчої бази на мед з вимогами ЄФ. Розроблено і введено до ДФУ 2.0 монографію «Мед» та запропоновано до введення в ДФУ 2.1 проект монографії «Мед порошкоподібний».

Проведено комплексні дослідження, спрямовані на створення стандартизованої субстанції МП. Теоретично обґрунтовано та експериментально доведено доціль-

ність використання ЮВЕТ-технології, зокрема методу активаційного сушіння, при виробництві субстанції МП, який дозволив підвищити ефективність її виробництва до 95 %.

На підставі комплексу фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено технологію виробництва капсул «Апісед», аерозолу «Кріобіозоль», гелю «Артпромент» і мазі «Протабент» для комплексного застосування в спортивній медицині та екстремальних умовах; доведено фармакологічну активність і стабільність розроблених препаратів в процесі зберігання.

Ключові слова: мед натуральний, мед порошкоподібний, ФГПП, капсули, аерозоль, гель, мазь, технологія, травми, нервові розлади, реабілітація, спортивна медицина.

АННОТАЦІЯ

Шпичак О. С. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и разработка технологии лекарственных апипрепаратов для применения в спортивной медицине. – Рукопись.

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, 2016.

Диссертация посвящена обоснованию методологического подхода к созданию лекарственных апипрепаратов на основе сырья природного происхождения, в частности стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства МП и ФГПП, для комплексного лечения травм и нервных расстройств, в том числе в спортивной медицине и экстремальных условиях, в период реабилитации спортсменов и восстановления их работоспособности после длительных перегрузок.

Впервые с применением современных физико-химических методов анализа на основании теоретических положений и экспериментальных исследований гармонизированы требования законодательной базы Украины на мед натуральный с требованиями монографии «Honey» ЕФ 7. Экспериментально на примере 70 образцов меда, собранного почти на всей территории различных регионов Украины, доказано сходство и различие соответствующих требований. Определены показатели качества меда и разработаны методики их контроля. Разработана и включена в ГФУ 2.0 монография «Мед», а для более четкой идентификации меда впервые разработаны унифицированные методики качественного и количественного определения показателей «Диастазное число» и «Пролин», которые включены в национальную часть данной монографии. Разработан и представлен для введения в ГФУ 2.1 проект монографии «Мед порошкообразный» (МП).

Проведены комплексные исследования, направленные на создание стандартизированной субстанции продуктов пчеловодства – МП. Теоретически обоснована и экспериментально доказана целесообразность использования ЮВЭТ-технологии, в частности метода активационной сушки, при производстве субстанции МП, который позволяет не только полностью сохранить комплекс биологически активных

веществ, содержащихся в исходном сырье, но и сократить время получения субстанции, а также повысить эффективность ее производства до 95 %.

Разработана и апробирована промышленная технология МП, определены критические параметры технологического процесса. Всесторонне изучены физико-химические свойства, а также проведены глубокие исследования по изучению аминокислотного и микроэлементного состава опытно-промышленных серий МП с целью разработки и внедрения проекта монографии «Мед порошкообразный» в ГФУ 2.1.

Проведен сравнительный анализ органолептических и физико-химических показателей качества субстанций меда натурального порошкообразного и меда порошкообразного, полученных методами сублимационной и активационной сушки соответственно, согласно действующей НТД, а также установлены требования к входящему сырью меда натурального для производства порошкообразных субстанций.

На основании проведенных физико-химических исследований разработаны методики контроля качества МП, в соответствии с которыми подтверждена стабильность и установлен срок годности полученной субстанции в течение 2 лет в процессе хранения при температуре 15-25 °С.

На основании фармакоэкономических, физических, физико-химических, фармакотехнологических, биофармацевтических, микробиологических и фармакологических исследований, а также с учетом медико-биологических требований, обоснован состав и разработана рациональная технология производства (в промышленных условиях и условиях аптечного изготовления) новых лекарственных апипрепаратов капсул «Аписед», аэрозоля «Криобиозоль», геля «Артпромент» и мази «Протабент» для комплексного применения в спортивной медицине и экстремальных условиях.

Установлены критические параметры технологического процесса, влияющие на качество готового продукта (температура процесса, частота оборотов мешалки, время перемешивания и др.), для производства разработанных лекарственных препаратов; разработаны методики их идентификации и количественного определения; проведена валидация аналитических методик; доказана их стабильность и определены условия и срок хранения, которые обеспечивают неизменность их состава и свойств в течение всего срока годности, указанного в проектах МКК и ВФС. Проведены физико-химические, фармакотехнологические и биофармацевтические исследования опытно-промышленных образцов разработанных препаратов.

На основании полученных результатов разработаны информационные письма по приготовлению капсул «Аписед» и геля «Артпромент» в условиях аптек и проекты технологических регламентов на их промышленное производство.

Проведено изучение теплофизических параметров искусственной кожи, в частности, теплопроводности, теплоемкости и температуропроводности, а также изучены оптические свойства ксенокожи. Изучены интенсивность и продолжительность охлаждения искусственной кожи исследуемыми образцами охлаждающих спреев и аэрозолем «Криобиозоль».

Исследована пригодность бентонитовых глин таджикского месторождения в качестве мазовой основы для создания мягких лекарственных форм.

Фармакологическими и микробиологическими исследованиями установлено седативное и общеукрепляющее действие капсул «Аписед», противовоспалительная, анальгезирующая и местноанестезирующая активность аэрозоля «Криобиозоль» и геля «Артпромент», а также антимикробная и противовоспалительная активность мази «Протабент».

Новизна исследований защищена 6 патентами Украины на изобретение и полезную модель, а также 1 патентом на изобретение Республики Таджикистан.

Ключевые слова: мед натуральный, мед порошкообразный, ФГПП, капсулы, аэрозоль, гель, мазь, технология, травмы, нервные расстройства, реабилитация, спортивная медицина.

SUMMARY

Shpychak O.S. The theoretical and experimental substantiation of the composition and development of the technology of apiphytomedicines for use in sports medicine. – A manuscript.

The thesis for a degree of Doctor of Pharmacy in speciality 15.00.01 –Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis is devoted to substantiation of the methodological approach to creation of apiphytomedicines based on the natural raw material, in particular standardized substances of beekeeping products – powdered honey (PH) and the propolis phenolic hydrophobic drug for the complex treatment of injuries and nervous disorders, including sports medicine and extreme conditions, during rehabilitation of athletes and restoration of their performance after sustained overload.

Using modern physical and chemical methods of analysis and on the basis of theoretical concepts and experimental studies the requirements of the national legislative base for natural honey have been harmonized for the first time with the requirements of the European Pharmacopeia. The monograph «Honey» has been developed and introduced to the SPhU 2.0, and the project of the monograph «Powdered honey» is presented for introduction to the SPhU 2.1.

A comprehensive research aimed at creating the standardized substance of beekeeping products – PH has been conducted. The expedience of using UVET-technology, in particular when manufacturing the PH substance the method of activation drying, which allows increasing the efficiency of its production up to 95%, has been theoretically substantiated and experimentally proven.

Based on the complex of physical, physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, microbiological and pharmacological studies the composition and the manufacturing technology of «Аписед» capsules «Crybiosol» aerosol, «Arthproment» gel and «Protabent» ointment have been developed and substantiated for complex use in sports medicine and extreme conditions; the pharmacological activity and stability of the drugs developed during storage has been proven.

Key words: natural honey, powdered honey, propolis phenolic hydrophobic drug, capsules, aerosol, gel, ointment, technology, injuries, nervous disorders, rehabilitation, sports medicine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

5-ГМФ	– 5-гідроксиметилфурфурол
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	– біологічно активні речовини
БГТР	– бентонітова глина таджицького родовища
БрФ	– Британська Фармакопея (British Pharmacopoeia)
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
ГХ	– газова хроматографія
ГХ-МС-МС	– метод тандемної хромато-мас-спектрометрії
ГФУ	– Государственная фармакопея України
ДЕЦ	– Державний експертний центр
ДРЛЗ	– Державний реєстр лікарських засобів
ДСТУ	– Державний стандарт України
ДФУ 2.0	– Державна фармакопея України, 2-е видання у трьох томах
ЄФ	– Європейська Фармакопея
ЛП	– лікарські препарати
ЛФ	– лікарські форми
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
МНП	– мед натуральний порошкоподібний
МП	– мед порошкоподібний
МКЯ	– методики контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НДІ	– Науково-дослідний інститут
НТД	– Нормативно-технічна документація
НФаУ	– Національний фармацевтичний університет
ОРА	– органи рухового апарату
ПАТ	– Публічне акціонерне товариство
ПХ	– паперова хроматографія
РП	– реєстраційне посвідчення
СЗ	– стандартний зразок
ТР	– технологічний регламент
ТУ	– технічні умови
ТШХ	– тонкошарова хроматографія
ФГПП	– фенольний гідрофобний препарат прополісу
ТФС	– Тимчасова фармакопейна стаття
Ф США	– Фармакопея США (United States Pharmacopoeia)
ЦНДЛ	– Центральна науково-дослідна лабораторія
ЦНС	– Центральна нервова система
ЮВЕТ	– високоефективні технології (запатентований знак)
РН	– powdered honey
SPhU 2.0	– State Pharmacopoeia of Ukraine, 2-nd edition

