МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ХАЛАВКА МАРИНА ВАСИЛІВНА

УДК:615.014.2:615.322:615.454.1:616-001.4:616.51

РОЗРОБКА МАЗІ З ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ТА ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант – доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, завідувач кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ,
завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації;

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

Захист дисертації відбудеться "5" лютого 2016 р. о 10^{00} 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. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий "4" січня 2016 р.

Т. в. о. ученого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В Україні інфекційно-алергічні захворювання шкіри мають тенденцію до збільшення й становлять важливу соціальну проблему. Низка чинників, а саме: ступінь соціальної захищеності, часткове безробіття, низький рівень фінансування охорони здоров'я та недостатня доступність медичної допомоги – сприяють поширенню даних патологій в країні.

Згідно з показниками МОЗ України щодо лікувально-профілактичної допомоги хворим на шкірні захворювання, поширеність інфекційно-алергічних захворюваннь шкіри за останні 10 років зросла на 17,5%. Саме тому одним з головних завдань української фармацевтичної промисловості є забезпечення населення недорогими, якісними та ефективними лікарськими засобами з протизапальною, репаративною, антимікробною та антигістамінною дією.

Порушення бар'єрних функцій шкіри при інфекційно-алергічних захворюваннях і зміна мікрофлори шкірного покриву зазвичай призводять до приєднання бактеріальної або грибкової інфекції та розвитку ранового процесу.

Лікування цих груп патологій повинно проводитися комплексно, індивідуально, залежно від провідного патогенетичного механізму, віку пацієнта, клінічних проявів і супутньої патології. Зовнішня терапія інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу є невід’ємним, а іноді й основним видом терапії. Саме тому препаратами вибору стають м’які лікарські засоби.

Місцеве медикаментозне лікування ран повинно будуватися у суворій відповідності щодо процесів, які відбуваються на різних стадіях ранового процесу. Умовами швидкого загоєння ран на другій, репаративно-відновлювальній фазі, є здатність препарату для місцевого застосування захистити від ушкодження грануляційну тканину, надати помірну вологопоглинаючу дію й стимулювати ріст грануляцій. Застосовувані лікарські засоби повинні володіти протизапальним ефектом та поліпшувати умови мікроциркуляції в рані.

Вітчизняні лікарські засоби, що застосовуються для місцевого лікування цих патологій, не повною мірою відповідають сучасним медико-біологічним вимогам та зазвичай мають однонаправлену дію. Саме тому актуальною проблемою є створення комбінованих препаратів різнонаправленої дії.

Серед шляхів вирішення даної проблеми є створення препарату на основі рослинної сировини (екстракту кореня солодки сухого) та речовин синтетичного походження – анестезину та нітазолу.

Сукупне використання синтетичних та речовин рослинного походження у складі м'якої лікарської форми для лікування вищенаведених захворювань дає можливість розширити фармакотерапевтичні властивості препарату та дозволяє без ризику побічних явищ використовувати їх при тривалій терапії.

Таким чином, розробка складу та технології нового препарату у формі

мазі на основі екстракту кореня солодки сухого, нітазолу та анестезину є актуальним завданням сучасної фармації й медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Створення складу і технології одержання біологічно-активних речовин та лікарських засобів природного походження», номер державної реєстрації 0103U000477 (2003–2013 рр.), що перереєстрована на «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини 0114U000945» (2014–2019 рр.)) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 74 від 22.02.2012 р).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є обґрунтування складу та розробка технології м'якої лікарської форми комбінованої дії з екстрактом кореня солодки сухого, анестезином та нітазолом для лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз і узагальнити дані літератури щодо місцевого лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу, їх етіопатогенезу та методів лікування;
- провести маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України щодо забезпечення лікарськими засобами для лікування вищезазначеної патології;
- на підставі комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень обґрунтувати склад діючих та допоміжних речовин у складі мазі;
- на підставі комплексу мікробіологічних та фармакологічних досліджень провести вибір концентрації діючих речовин з метою створення ефективного лікарського препарату;
- розробити оптимальну промислову технологію м'якого лікарського засобу;
- провести біофармацевтичні та фізико-хімічні дослідження розробленої мазі, визначити основні показники якості, опрацювати методики якісного та кількісного аналізу компонентів лікарського засобу, розробити проект МКЯ;
- вивчити специфічну активність та біологічну нешкідливість розробленого препарату;
- дослідити вплив умов зберігання на стабільність розробленого лікарського засобу;
- розробити та апробувати в промислових умовах нормативно-технічну документацію на запропоновану мазь.

Об'єкти дослідження. Анестезин, нітазол, екстракт кореня солодки сухий, емульгатори, гідрофільні неводні розчинники (ГНР), мазеві основи.

Предмет дослідження. Склад та технологія мазі «Глітацид» для лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу.

Вивчення фізико-хімічних властивостей розробленого засобу, вибір та обґрунтування критеріїв якості препарату, а також методик їх визначення. Вивчення специфічної біологічної активності, а також обґрунтування типу упаковки і терміну придатності препарату. Розробка проекту технологічного регламенту виробництва.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі методи досліджень: органолептичні (опис, однорідність та ін.), фізико-хімічні (визначення pH, реологічні параметри, термогравіметричний аналіз, ідентифікація й кількісне визначення діючих речовин – за спектрофотометричними методами та методами високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та ін.), біофармацевтичні (вивчення біологічної доступності діючих речовин), мікробіологічні (вивчення мікробіологічної чистоти та антимікробної активності) та фармакологічні (протизапальна, репаративна активність, біологічна нешкідливість тощо), математичні (статистична обробка результатів), які дозволять об'єктивно оцінити якісні показники розробленого препарату.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію комбінованої мазі «Глітацид» для лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу, що містить як діючі речовини екстракт кореня солодки сухий, анестезин та нітазол.

На основі теоретичного обґрунтування та експериментальних досліджень підібрано якісний та кількісний вміст діючих та допоміжних речовин.

Розроблено сучасні методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у складі препарату, які включено до проекту МКЯ. Встановлено основні показники якості розробленого препарату. Визначено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональне упакування мазі, що забезпечує стабільність препарату протягом двох років.

Новизна досліджень з розробки складу та технології захищена патентом України на корисну модель № 62147 від 10. 08. 2011 р. «Фармацевтична композиція «Глітацид» у формі мазі з протизапальною, антимікробною, знеболювальною та репаративною дією».

Практичне значення одержаних результатів. Як наслідок проведених досліджень розроблено склад і технологію комбінованої мазі «Глітацид» на основі сухого екстракту солодки для лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах організації та економіки фармації й технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету; технології ліків Запорізького державного медичного університету; військової фармації Української військово-медичної академії (м. Київ); управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; аптечної та промислової технології ліків

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; технології ліків та аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації й патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, інформаційний лист № 91–2014 «Розробка технології комбінованої мазі для лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри».

Технологія виготовлення мазі пройшла апробацію в умовах промислового виробництва на базі ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Харків, Україна (акт апробації від 15 січня 2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто автором здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з питань створення засобів для місцевого лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри. Проведені технологічні, фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження модельних зразків. Результати випробувань статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом; відпрацьовані методики якісного та кількісного аналізу препарату. Розроблено проекти технологічного регламенту та методів контролю якості; проведені доклінічні дослідження мазі. Розробку методик визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин в мазі проведено на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ та Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ. Узагальнено результати біологічних досліджень, проведених на базі ЦНДЛ НФаУ (м. Харків) з визначенням фармакологічної активності мазі «Глітацид».

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Рубан О. А., Пуляєвим Д. С., Ковалевською І. В., Осолодченко Т. П., Березняковим А. В., Губарь С. М., Грудько В. О, Грудько К. В.) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті в списку фахових публікацій.

Апробація результатів. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: Всеукраїнській науково–практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19–20 квітня 2012 р., м. Харків); Zbiór raportów naukowych „Postępy w nauce w ostatnich latach. Nowych rozwiązań” (28–30.12.2012 р., Варшава, Польща); І Міжнародній науково-практичній конференції «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (11–12 квітня 2013 р., м. Харків); IX międzynarodowej Naukowi-praktycznej konferencji «Europejska nauka XXI powieką – 2013» (07–15 maja 2013 roku, Польща); 5-ій науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (27–28 вересня 2013 р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, 6 статей у фахових виданнях, з них 2 у виданнях інших держав, одержано 1

патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист та 9 тез доповідей.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 17 додатків. Загальний обсяг роботи складає 164 сторінки машинопису, в тому числі 28 таблиць та 45 рисунків. Бібліографія містить 185 джерел літератури, серед них 62 іноземних. Обсяг основного тексту – 157 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **Вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульована мета та основні завдання досліджень, визначена наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, надані відомості відносно впровадження результатів роботи, а також структура роботи.

У **першому розділі «Сучасні аспекти лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри»** проаналізовані дані літератури з питань лікування ранового процесу на II стадії та інфекційно-алергічних захворювань шкіри та їх ускладнень, охарактеризовані основні напрямки лікування даних патологій. Наведено аналіз основних ланок порушень структурних та метаболічних процесів у шкірі, який дозволив виділити основні шляхи їх медикаментозного лікування. Обґрунтовано доцільність розробки нового м'якого лікарського засобу комбінованої дії для лікування описаних патологій.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи дослідження»** описана загальна методологія проведення досліджень, характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію приготування мазі. Обґрунтовано вибір методик, що використані для проведення досліджень. Описані методи органолептичних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень.

Наведено аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів для місцевої терапії інфекційно-алергічних захворювань шкіри та ранового процесу в Україні, за результатами якого встановлено доцільність розробки нового комбінованого місцевого препарату з екстрактом кореня солодки сухим, анестезином та нітазолом.

У **третьому розділі «Обґрунтування складу та технології емульсійної мазі для лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри»** наведені результати теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування концентрації діючих та вибору допоміжних речовин, а також наведені результати з розробки складу та технології мазі «Глітацид» та визначення її фізико-хімічних властивостей.

З метою визначення концентрації нітазолу у складі мазі було досліджено антимікробну активність експериментальних зразків препарату на емульсійній основі I роду з різним вмістом нітазолу без додавання екстракту кореня солодки: зразок № 1 – 1%, № 2 – 2%, № 3 – 3%, № 4 – 4%. Результати дослідження наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Антимікробні властивості експериментальних зразків мазі

Зразок, №	Діаметр зон затримки росту, мм					
	S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	Ps. aeruginosa ATCC 27853	P. vulgaris ATCC 4636	B. subtilis ATCC 6633	C. albicans ATCC 653/885
1.	15,6±0,47	17,3±0,47	-	-	18,0±0,81	15,0±0,25
2.	27,6±0,48	23,2±0,32	-	-	28,0±0,37	23,0±0,82
3.	29,2±0,32	25,3±0,39	-	-	29,6±0,21	24,6±0,48
4.	30,1±0,31	27,3±0,45	-	-	31,0±0,82	25,1±0,38

Примітка. n=3 * – відмінності вірогідні відносно контролю, $p < 0,05$.

Зі збільшенням концентрації нітазолу у зразках №№ 1-2 відбувалося суттєве підвищення антимікробної дії досліджуваних зразків по відношенню до Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Bacillus subtilis та Candida albicans, але відсутня активність до Pseudomonas aeruginosa і Proteus vulgaris. Подальше підвищення концентрації нітазолу не призводило до істотного збільшення активності.

На наступному етапі досліджували антимікробну активність зразку мазі з 2% нітазолу та 1,5% сухого екстракту кореня солодки. Вміст сухого екстракту солодки обрано на підставі даних літератури. Дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Антимікробні властивості експериментального зразка препарату з 2% нітазолу та 1,5% екстракту солодки

Зразок	Діаметр зон затримки росту в мм					
	S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	Ps. aeruginosa ATCC 27853	P. vulgaris ATCC 4636	B. subtilis ATCC 6633	C. albicans ATCC 653/885
1.	29,8±0,48	24,2±0,47	15,2±0,45	17,2±0,47	28,0±0,81	24,0±0,25

Примітка. n=3 * – відмінності вірогідні відносно контролю, $p < 0,05$.

Як видно з даних таблиці 2, введення до складу мазі 1,5% екстракту солодки сухого приводить до розширення спектру антимікробної активності мазі по відношенню до Ps. aeruginosa та P. vulgaris.

З метою знеболювання ранового ураження, зменшення поверхневої чутливості шкіри та зняття свербіння до складу мазі було внесено анестезин. Для встановлення його концентрації досліджували місцевоанестезуючу дію препарату шляхом оцінювання швидкості появи анестезії та її тривалості після нанесення досліджуваної мазі та препарату порівняння – 5% мазі анестезинової на око кроля. Дослідний зразок з вмістом анестезину 5%, проявив достатньо високу місцевоанестезуючу активність, яка дорівнювала препарату порівняння, що дозолило встановити раціональність обраної концентрації.

З метою встановлення оптимального шляху введення діючих речовин до мазевої основи проведено вивчення дисперсності і розчинності анестезину, нітазолу та екстракту солодки сухого в різних неводних розчинниках.

Було встановлено, що нітазол і анестезин є полідисперсними кристалічними субстанціями з розміром частинок в різних розчинниках від 0,01 до 0,8 мкм (нітазол) і від 0,001 до 5 мкм (анестезин), а сухий екстракт кореня солодки з розміром частинок від 0,01 мкм до 1 мкм. Встановлено, що до складу м'якої лікарської форми нітазол і екстракт кореня солодки раціонально вводити у вигляді суспензії в ПЕО-400, а анестезин – у пропіленгліколі.

Підібрано оптимальний вміст ПГ та ПЕО-400 у складі препарату в кількості 10% за результатами визначення максимальної розчинності, що наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Визначення максимальної розчинності активних інгредієнтів

Назва	Співвідношення АФІ/розчинник	Початкова маса, г	Маса на фільтрі, г	Розчиненої речовини, г
Анестезин	1:1	5,0	4,00±0,02	0,99±0,01
	1:2		2,80±0,02	2,10±0,02
	1:3		2,80±0,04	2,10±0,06
	1:4		2,80±0,05	2,10±0,05
Суміш сухого екстракту солодки та нітазолу	1:1	3,5	3,20±0,05	0,20±0,03
	1:2		2,90±0,06	0,50±0,01
	1:3		2,50±0,08	0,90±0,01
	1:4		2,50±0,08	0,90±0,02

Примітка. n=5, P = 95%.

З даних, наведених у таблиці 3, видно, що максимальну розчинність анестезин має в ПГ при співвідношенні 1:2, подальше збільшення розчинника не призводило до збільшення концентрації анестезину у фільтраті. Найвищий ступінь розчинності суміші сухого екстракту та нітазолу спостерігався при кількості ПЕО-400 – 10,5 г.

У зв'язку з тим, що в процесі отримання мазі температурний режим складає 75±5^{0}С, розчинність діючих речовин вивчена при даній температурі. Встановлено, що підвищення температури покращує розчинність нітазолу на 5%. Це призводить до зниження необхідної кількості розчинника до 10,0 г. Розчинність анестезину і сухого екстракту кореня солодки при підвищенні температури не змінювалася.

На наступному етапі досліджень проводили вибір основи-носія мазі. Для вивчення впливу типу основи лікарського засобу на біодоступність були досліджені основи різного складу, які найчастіше використовуються в сучасній фармацевтичній практиці. Склад модельних зразків наведений у таблиці 4. Діючі речовини вводили до складу зразків згідно з результатами визначення їх розчинності.

Таблиця 4

Склад модельних основ

№ зразка	Тип мазевої основи	Допоміжні речовини	Кількісний вміст складових, г
1.	Гідрофільна	ПЕО-400 ПГ ПЕО-1500	70,0 10,0 20,0
2.	Емульсійна типу о/в	Олія кукурудзяна ПЕО-400 ПГ Емульгатор №1 Вода очищена	20,0 10,0 10,0 8,0 до 100,0
3.	Емульгелева	Карбопол 934 ТЕА Олія кукурудзяна ПГ ПЕО-400 Емульгатор №1 Вода очищена	1,5 1,5 10,0 10,0 10,0 6,0 до 100,0
4.	Гелева	Карбопол 934 ТЕА ПГ ПЕО-400 Вода очищена	2,0 2,0 10,0 10,0 до 100,0
5.	Емульсійна типу в/о	Вазелін Емульгатор Т2 ПГ ПЕО-400 Вода очищена	55,0 10,0 10,0 10,0 до 100,0

Вивільнення фенольних сполук рослинного екстракту із дослідних зразків мазей вивчали за допомогою метода «агарових пластин», використовуючи в їх складі реактив – 1% розчин заліза (III) хлориду, який утворює з фенольними сполуками забарвлені зони.

Результати наведені на рис.1.

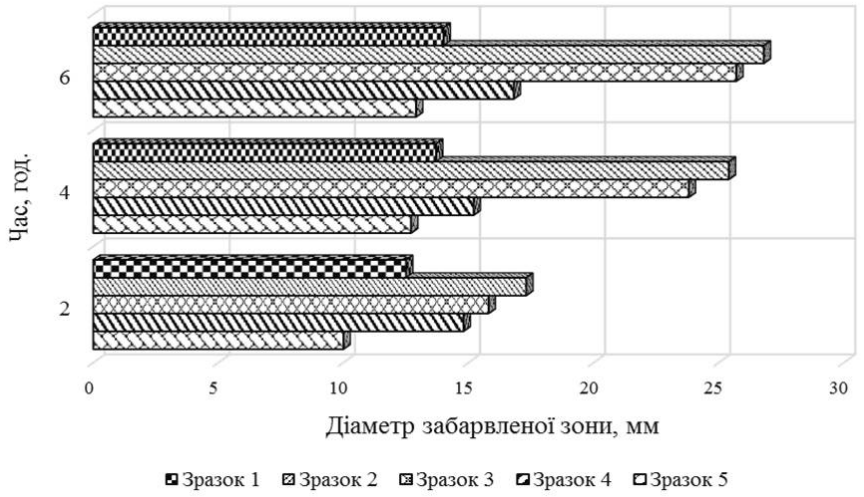

Рис. 1. Вивільнення фенольних сполук із зразків, що виготовлені на різних за природою основах

З даних рис. 1. видно, що найбільш повільно вивільнення фенольних сполук екстракту солодки відбувається із дослідних зразків №1 та №5. Це пояснюється відсутністю спорідненості між дисперсійним середовищем цих зразків і гідрофільним середовищем агарового гелю. Високі показники діаметру забарвленості мають зразки №№ 2, 3, 4 внаслідок гідрофільної природи БАР, носія та середовища.

Вивчення вивільнення анестезину та нітазолу із основи проводили методом рівноважного діалізу в рідке середовище крізь напівпроникну мембрану при температурі (34 ± 0,1) ^{0}С. Кількість речовини, що перейшла у розчин, визначали спектрофотометрично за методом стандарту згідно з методикою ДФУ (рис. 2 та 3).

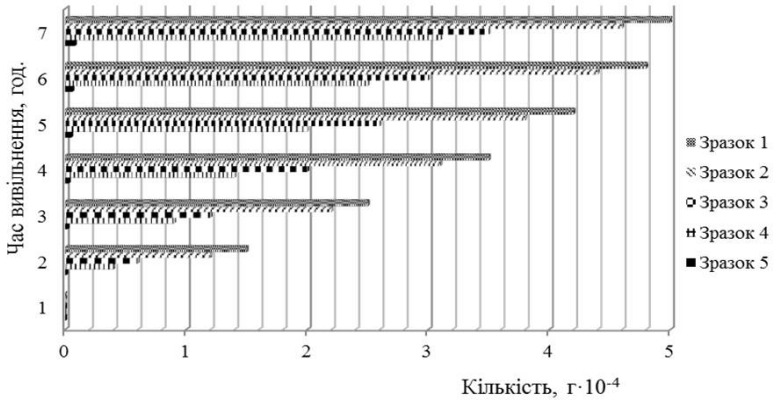

Рис. 2. Динаміка вивільнення анестезину зі зразків модельних основ

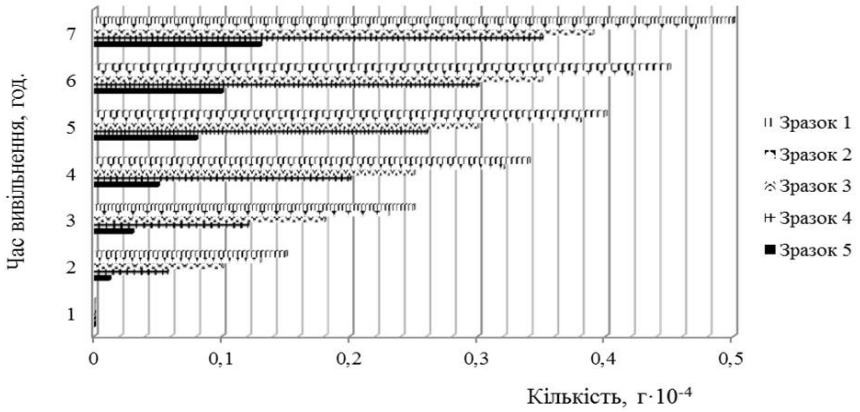

Рис. 3. Динаміка вивільненння нітазолу зі зразків модельних основ

Отримані результати свідчать, що найкраще вивільнення спостерігалося зі зразків № 1 та № 2.

Наступним етапом досліджень стало вивчення осмотичної активності зразків мазевих основ (рис. 4). Результати дослідження свідчать, що зразок №1 проявляє найвищий рівень абсорбції рідини, який на сьомій годині експерименту складає 188%. Високий рівень осмотичної активності є оптимальним для очищення вогнища запалення від зруйнованих тканин і токсичних продуктів, які утворилися в рані, що характерно для першої фази ранового процесу, але на стадії регенерації (ІІ фазі) він не сприяє утворенню й дозріванню грануляційної тканини та буде гальмувати репаративні процеси в рані.

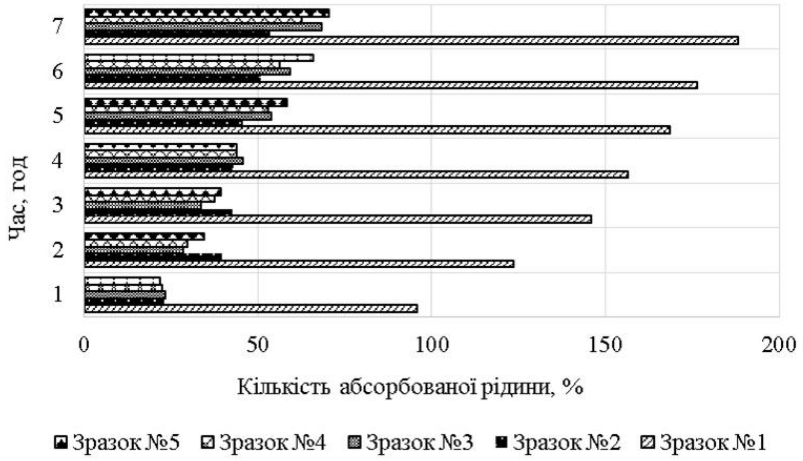

Рис. 4. Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу.

Найменші показники рівня абсорбції виявляє зразок № 2 – 53,6%, зразки № 3, № 4 та № 5 мають значення абсорбованої рідини на рівні 68,4%, 62,7% і 70,6% – відповідно. Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють обрати як оптимальний носій зразок № 2 – емульсійну основу о/в.

Від правильного вибору олійної фази у складі емульсійної системи залежать не тільки споживчі, але й функціональні властивості лікарського засобу. Тому, з метою вибору олійної фази препарату аналізували склад рослинних олій (кокосова, кукурудзяна, оливкова, персикова, соняшникова, соєва). Визначали їх фізико-хімічні показники (йодне число, число омилення, густина, розтікання та ГЛБ), за комплексом яких для подальших досліджень була обрана кукурудзяна олія.

Для визначення концентрації олійної фази виготовляли зразки емульсійних мазей з концентрацією олії кукурудзяної 10, 15, 20, 25%.

Встановили, що при вмісті олії 20% утворювалася система, в якій краплі мають майже однаковий розмір та інтервал між собою. При збільшенні концентрації олії до 25% спостерігалася щільна упаковка крапель, що призводило до отримання нестійкої емульсії.

Для визначення типу емульгатора широко застосовують напівемпіричну шкалу чисел гідрофільно-ліофільного балансу (ГЛБ). Використовуючи зазначену систему, можна спрогнозувати вибір поверхнево-активних речовин та кінцеві характеристики емульсії. Для цього необхідно знати будову ПАР, природу олії, специфічну взаємодію компонентів та співвідношення водної та олійної фаз, тобто визначити показники коефіцієнта розподілу між водною та олійними фазами. Таким чином, отримавши ГЛБ олійної фази, можна визначити оптимальний ГЛБ для її емульгування. Відомо, що необхідне значення ГЛБ можна отримати змішуванням двох емульгаторів з ГЛБ нижче та вище потрібного.

Склад дослідних зразків з різним співвідношенням емульгаторів І-го та ІІ роду наведений у таблиці 5. Співвідношення емульгаторів розраховували за рівнянням визначення масової долі кожного з них та з урахуванням ГЛБ кукурудзяної олії. Зразки емульсій готували шляхом прямого емульгування при температурі 50 – 70°С на лабораторному змішувачі зі швидкістю обертання мішалки 1000 об/хв протягом 15 хв.

Таблиця 5

Склад досліджуваних емульсій із вмістом емульгаторів 6%, 8% та 10%

Назва речовин	Номер зразків/ склад зразків %																					
	6%										8%						10%					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Кукурудзяна Олія	20,0																					
Діючі речовини	8,50																					
Dimodan OT					1,86	1,74					2,48	2,32					3,10	2,90				
Ceteareth 20					4,14			3,96		3,3	5,52			5,28		4,40	6,90			6,60		5,50
Lanette SX									2,64	2,7					3,52	3,60					4,40	4,50
Emulgin SMO 20						4,26	4,02		3,36			5,68	5,36		4,48			7,10	6,30		5,60	
Lanette O							1,98	2,04					2,64	2,72					3,60	3,4		
Olivem 1000			3	5																		
Planta M	3	5																				
ПЕО-400	10,0																					
ПГ	10,0																					
Вода очищена	До 100,0																					

Стійкість отриманих емульсій оцінювали за об’ємом водної та олійної фаз, що відокремилися, і за зміною зовнішнього вигляду (поява пластівців, неоднорідності) через 0,5, 1, 2 та 24 години за 10–бальною шкалою. Однорідність емульсій визначали візуально.

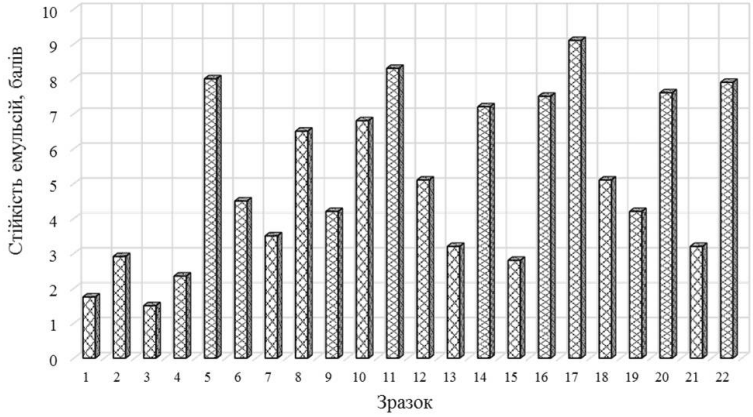

Рис.5. Влив природи емульгаторів на стійкість емульсій

Таким чином, на підставі проведених досліджень для подальшого вивчення нами були відібрані зразки №№ 5, 8, 10, 11, 14, 16, 17, 20, 22, а саме, зразки на основі емульгаторів Dimodan OT, Lanette SX, Lanette O та Ceteareth 20 у концентраціях 6%, 8%, 10%.

Наступним етапом було визначення структурно-механічних властивостей дослідних зразків. Результати досліджень наведені на рис. 6.

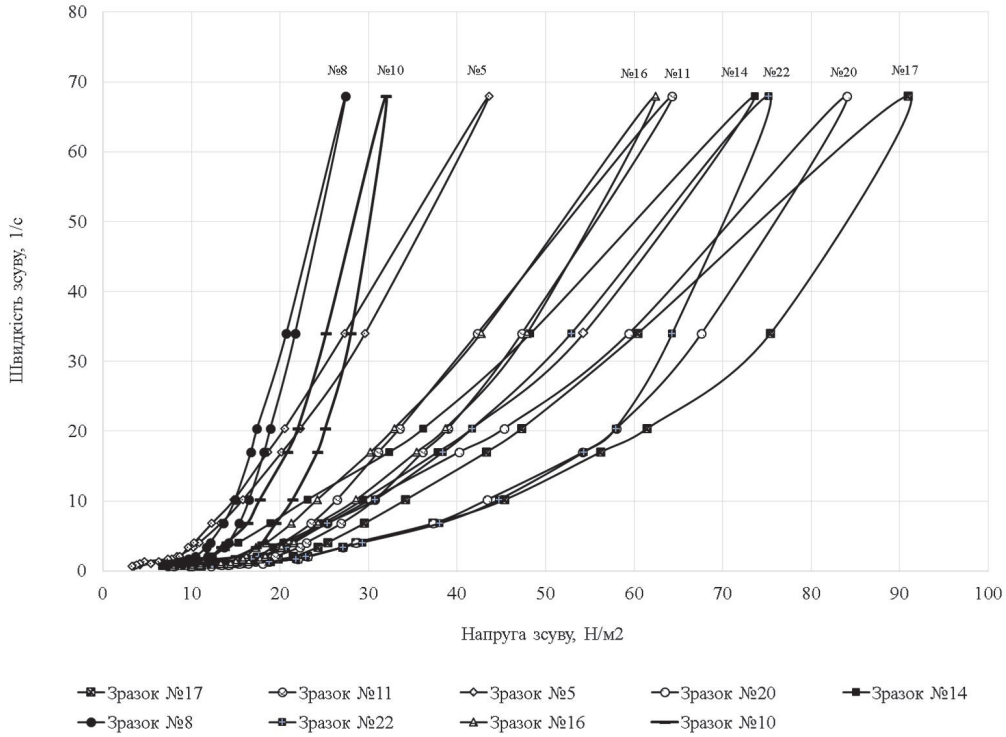

Рис. 6. Реограми плину дослідних зразків

Аналіз даних, наведених на рис. 6, показав, що для всіх сумішей емульгаторів спостерігається залежність наявності певної структури від концентрації ПАР. Так, при використанні 6% суміші емульгаторів (зразки

№№ 5, 8, 10) спостерігається нехтування сил зчеплення між молекулами, з підвищенням швидкості виникають впорядковані шари мазі і в'язкість значно зменшується.

Використання загальної кількості емульгаторів 10% (зразки №№ 17, 20, 22) сприяє отриманню практично незмінної структури мазей з високою в'язкістю, яку можна пояснити створенням ПАР іонного шару між краплями олії. Отримані дані дозволяють прогнозувати незручність їх нанесення на шкіру, фасування, а також незадовільну екструзію із туб.

Застосування суміші емульгаторів у кількості 8 % (зразки №№ 11, 14, 16) викликає часткове руйнування структури зразків з послідовною відбудовою при зниженні напруги зсуву. Таким чином, у всіх зразках спостерігається вплив концентрації емульгаторів на в'язкість мазей. Гранична напруга зсуву, за якої починає текти система, перебуває в межах 9,5–10,4 Н/м^2 для 6% (зразки №№ 5, 8, 10), 13,6–18,5 Н/м^2 для 8% (зразки №№ 11, 14, 16), 19,3–24,1 Н/м^2 для 10% (зразки №№ 17, 20, 22).

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що раціональний вміст суміші емульгаторів, при якому утворюється стійкий стан рівноваги між руйнуванням структури та її відновленням, складає 6%.

За комплексом показників структурно-механічних властивостей для подальших досліджень був обраний зразок №5.

Для остаточного визначення концентрації емульгаторів 1 та 2 роду було проведено дисперсійний аналіз зразків емульсій, приготовлених з використанням різного співвідношення емульгаторів.

Готували зразки зі співвідношенням Dimodan OT та Ceteareth 20 як 1:2, 1:3, 1:4, 1:5. За результатами проведених досліджень був обраний зразок зі співвідношенням Dimodan OT та Ceteareth 20 1:5, який мав в загальному об'ємі дисперсної фази 90% крапель з діаметром 0,5 мкм, що забезпечує стабільну в'язкість отриманої мазі (рис. 7).

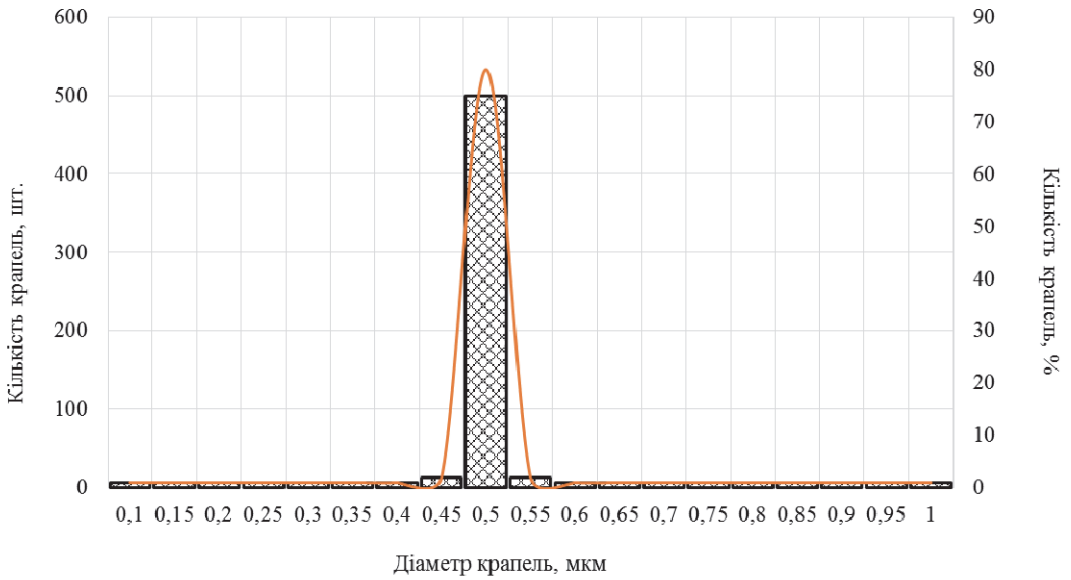

Рис. 7. Гістограма розподілу крапель за розмірами при співвідношенні емульгаторів Dimodan OT та Ceteareth 20 як 1:5

Таким чином, на підставі проведених досліджень було запропоновано склад емульсійної мазі під умовною назвою «Глітацид» для лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри такого складу:

Екстракт солодки сухий	1,5
Нітазол	2,0
Анестезин	5,0
Олія кукурудзяна	20,0
Пропіленгліколь	10,0
Поліетиленоксид-400	10,0
Ceteareth 20	5,0
Dimodan OT	1,0
Вода очищена	до 100,0

Технологічний процес одержання мазі «Глітацид» у промислових умовах складається з 9 стадій: *стадія 1.* Підготовка сировини; *стадія 2.* Приготування концентрату екстракту солодки сухого та нітазолу; *стадія 3.* Приготування концентрату анестезину; *стадія 4.* Приготування олійної фази, *стадія 5.* Приготування емульсійної мазі; *стадія 6.* Гомогенізація та охолодження мазі; *стадія 7.* Дозування мазі в туби; *стадія 8.* Пакування туб в пачки; *стадія 9.* Пакування пачок у групову тару. Схема технологічного процесу виробництва мазі «Глітацид» наведена на рис. 8.

У **четвертому розділі «Розробка методик контролю якості та визначення стабільності мазі «Глітацид»** наведено методики контролю якості мазі «Глітацид» та результати визначення стабільності мазі у процесі зберігання.

Розробка методики визначення гліциризинової кислоти у складі мазі «Глітацид» була проведена на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ під керівництвом канд. фарм. н., с.н.с. Губарь С. М. Визначення проводили методом рідинної хроматографії.

Розробка методик визначення анестезину та нітазолу була проведена на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом доцента Грудька В.О., визначення проводили методом УФ-спектрофотометрії за аналізом спектрів смуг поглинання. Було встановлено, що анестезин має максимум при довжині хвилі 294 нм, нітазол при – 412 нм.

З метою оцінки якості мазі «Глітацид» вивчено її органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах) і фізико-хімічні (колоїдна і термостабільність; pH, тиксотропність, здатність до намазування) властивості. Одержані результати були враховані при розробці проекту МКЯ.

Експериментально доведено сумісність компонентів мазі та її стабільність протягом 24 місяців зберігання. На підставі отриманих результатів розроблено рекомендації щодо вибору первинної упаковки (туби алюмінієві).

У **п'ятому розділі «Мікробіологічні дослідження та обговорення результатів фармакологічних досліджень мазі «Глітацид»** наведено результати мікробіологічних та обговорення результатів фармакологічних досліджень розробленої мазі.

Результати дослідження антибактеріальної активності розробленої мазі представлені в таблиці 6.

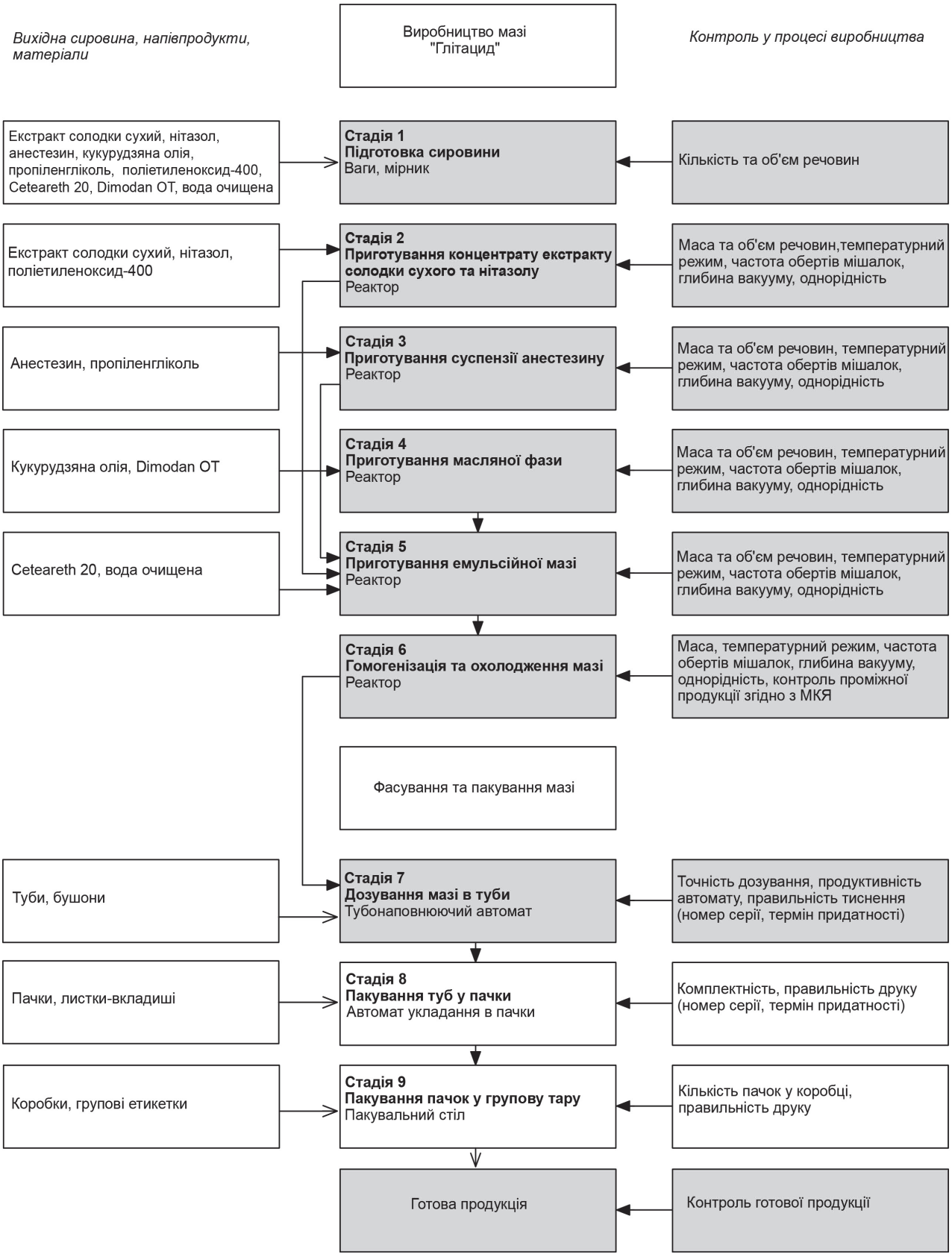

Рис. 8. Схема технологічного процесу виробництва мазі «Глітацид»

Таблиця 6

Антибактеріальна активність мазі «Глітацид»

Тест – мікроорганізм	Діаметри затримки зон росту свіжоприготованого зразка мазі, мм	Діаметри затримки зон росту зразка мазі після 2 років зберігання, мм
Staphylococcus aureus ATCC 25923	28,6 ± 0,58	28,0 ± 0,80
Escherichia coli ATCC 25922	24,2 ± 0,47	23,8 ± 0, 74
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	15,6 ± 0,47	15,5 ± 0, 74
Proteus vulgaris ATCC 4636	17,6 ± 0,47	17,2 ± 0, 74
Basillus subtilis ATCC 6633	31, 0± 0,81	30,5 ± 0,20
Candida albicans ATCC 653/885	25,3 ± 0,47	25,0 ± 0, 74

Примітка. n = 3.

Проведені дослідження підтвердили виражену антибактеріальну активність свіжоприготованої мазі «Глітацид» та після 2-х років зберігання.

Дослідження ефективності консервуючої дії антибактеріальних консервантів мазі «Глітацид» показало, що вона відповідає критерію «В», згідно з вимогами ДФУ.

Було доведено, що мазь «Глітацид» має достатньо високу місцевоанестезувальну активність, яка дорівнювала препарату порівняння – 5% мазі анестезину.

Вивчення протизапальної активності на моделі гострого асептичного карагенінового набряку стопи у щурів підтвердило протизапальну дію мазі «Глітацид» на рівні препарату порівняння.

Репаративну активність досліджували на моделі лінійних різаних ран у щурів. В результаті чого було встановлено високу репаративну активність досліджуваної мазі, що частково перевищувала показники препаратів порівняння – гелю «Пантестин-Дарниця» та мазі «Вундехіл» .

Гостру токсичність мазі «Глітацид» вивчали при епікутанному та внутрішньошлунковому нанесенні. Було доведено, що згідно з класифікаційними таблицями К. К. Сидорова мазь «Глітацид» належить до відносно нешкідливих сполук (V клас токсичності).

ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено склад та розроблено технологію і методи стандартизація нової комбінованої мазі «Глітацид» для лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри.

1. Проаналізовано і узагальнено дані літератури щодо місцевого лікування ранового процесу на II стадії та інфекційно-алергічних захворювань шкіри.

2. За результатами проведеного маркетингового дослідження ринку фармацевтичних препаратів України для місцевого застосування встановлено доцільність створення нової комбінованої мазі для лікування ранового

процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри вітчизняного виробництва.

3. Проведено вибір діючих компонентів, серед яких було обрано сухий екстракт кореня солодки, анестезин та нітазол та за результатами мікробіологічних досліджень визначено їх концентрації. Вміст нітазолу було встановлено на рівні 2%, концентрації анестезину та сухого екстракту кореня солодки визначено на рівні 5% та 1,5% – відповідно.

4. З метою створення ефективного лікарського препарату за результатами фармакотехнологічних досліджень та на основі фізико-хімічних властивостей обґрунтовано склад допоміжних речовин препарату.

- за результатами комплексу фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармако-технологічних досліджень обґрунтований тип та склад основи – емульсія о/в, яка забезпечує найбільш повне вивільнення діючих речовин препарату з урахуванням фармакотерапевтичних особливостей досліджуваних патологій;

- за результатами фізико-хімічних досліджень обґрунтовано введення гідрофільних неводних розчинників пропіленгліколю та поліетиленоксиду-400 у співвідношенні 1:1;

- за результатами реологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано вид та кількість поверхнево-активних речовин у складі мазі, що склала сумарно 6% комплексу емульгаторів I та II роду Dimodan OT та Ceteareth-20.

5. Теоретично та експериментально обґрунтовано і розроблено оптимальну технологію промислового виробництва м′якого лікарського засобу під умовною назвою «Глітацид» для використання в комплексній терапії ранового процесу на II стадії та інфекційно-алергічних захворювань шкіри:

- на підставі результатів термогравіметричного аналізу складових мазі було встановлено раціональний температурний режим ведення технологічного процесу, що становив 70±5 ^{0}С, при якій не будуть спостерігатися незворотні зміни як діючих речовин, так і допоміжних, і буде відбуватися плавлення твердих компонентів;

- запропонований метод виготовлення емульсійної мазі шляхом прямого емульгування при швидкості обертання скребковою та лопатевою мішалок 45 об/хв.

6. З метою стандартизації розробленого препарату опрацьовані методики контролю якості, серед яких – абсорбційна спектрофотометрія та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), на основі яких розроблено проект МКЯ для запропонованого препарату.

7. Досліджено вплив упаковки та умов зберігання на стабільність розробленого лікарського препарату та доведена його придатність протягом 24–х місяців зберігання й відповідність його показників якості встановленим вимогам.

8. Розроблено раціональну технологію виготовлення препарату та складено проект технологічного регламенту виробництва, які було апробовано в умовах промислового виробництва на базі ВАТ «ХФЗ» Червона Зірка».

9. За допомогою комплексу фармакологічних досліджень доведена висока фармакологічна активність та біологічна безпечність розробленого препарату.

Список опублікованих праць за темою дисертації

Статті

1. Халавка, М. В. Термогравіметричний аналіз компонентів мазі під умовною назвою «Глітацид» / М. В. Халавка, О. А. Рубан, Д. С. Пуляєв // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2012. – С. 373–377. (Особистий внесок: планування експериментальних досліджень та їх аналіз результатів, написання статті).
2. Халавка, М. В. Розробка методики кількісного визначення нітазолу в мазі «Глітацид» / М.В. Халавка, К.В. Грудько, О.А. Рубан// Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2013. – С. 415–421. (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів та участь у написанні статті).
3. Обоснование способа введения действующих веществ в состав мази «Глитацид» / О. А. Рубан, М. В. Халавка, И. В. Ковалевская, Д. С. Пуляев // Вестник фармации. – 2014. – № 3 (65). – С. 54–56. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, аналіз одержаних даних, участь у написанні статті).
4. Халавка, М. В. Аналіз українського лікарського ринку лікарських препаратів для лікування дерматитів різної етіології та ранового процесу / Рубан О. А., Халавка М. В. // Військова медицина України. – 2014 – № 2–3 (Том 14). – С. 74–78. (Особистий внесок: проведення досліджень, аналіз одержаних даних, участь у написанні статті).
5. Biopharmaceutical research on the selection of base for “Glytacyd” ointment / M. V. Khalavka, O. A. Ruban, D. S. Pulyaev, K. V. Hrudko // Український біофармацевтичний журнал. – 2014 – № 3 (32). – С. 8–11. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, аналіз одержаних даних, написання статті).
6. Experimental confirmation of the kind and content of surface-active substances in the ointment “Glytatsid” / M. V. Khalavka, O. A. Ruban, D. S. Pulyaev, I. V. Kovalevska // The Pharma Innovation. – 2015 – № 4 (3). – P. 33–35. (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів та написання статті).

Патенти та інформаційні листи

7. Пат. 62147 Україна, МПК А 61К 31/41, А61К 9/06, А61Р 17/00. Фармацевтична композиція «Глітацид» у формі мазі з протизапальною,

антимікробною, знеболювальною та репаративною дією / Попов С.Б., Березняков А.В., Рубан О. А., Крутських Т.В., Пуляєв Д.С., Халавка М.В. – № u201101892; заявл. 18.02.11; опубл. 10.08.2011. – Бюл. № 15 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні).

8. Халавка, М. В. Розробка технології комбінованої мазі для лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри : інформ. лист / О.А. Рубан, М.В. Халавка, Д.С. Пуляєв. – К. : Укрмедпатентінформ, 2014. – 2 с.

Тези

9. Халавка, М. В. Обґрунтування доцільності розробки мазі для лікування другої фази ранового процесу / Халавка М.В., Пуляєв Д.С., Рубан О.А. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матер. Всеукр. наук.– практ. конф. студ. та молодих учених, присвяченої 140-річчю з дня народження докт. фарм. та хім. Наук, проф. М.О. Валяшка, 21 квіт. 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – 560 с.

10. Халавка, М. В. Дослідження по розробці комбінованої мазі з екстрактом кореня солодки / Халавка М.В., Рубан О.А. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук. – практ. конф. студ. та молодих учених (19–20 квітня 2012 р.). – Х.: НФаУ, 2012. – с. – Серія «Наука».

11. Халавка, М. В. Изучение антибактериальной активности препарата «Глитацид» / М. В. Халавка, О. А. Рубан, Т. П. Осолодченко, Д. С. Пуляєв // Zbiór raportów naukowych. „Postępy w nauce w ostatnich latach. Nowych rozwiązań”. (28.12.2012 – 30.12.2012) – Warszawa: Wydawca: Sp. zo.o. «Diamond trading tour», 2012. – Część 9. – С. 34–35.

12. Халавка, М. В. Розробка методики кількісного визначення анестезину у складі комбінованого препарату «Глітацид» / М. В Халавка, О. А. Рубан, К. В. Грудько // Сучасні досягнення фармацевтичної технології; матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю (21–23 листопада 2012 р.). – Х.: Вид-во «НФаУ», 2012. – С. 186.

13. Khalavka, M. V. Aspects of use of glycyrriza glabra extract / M. V. Khalavka, O. A. Ruban, D. S. Pulyaev // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань: Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції (11–12 квітня 2013 р.). – Х. : Вид-во «ЕСЕН», 2013. – С. 292–293.

14. Халавка, М. В. Фармакологические исследования новой комбинированной мази «Глитацид» / Халавка М.В., Березняков А.В., Рубан О.А. // Materiały IX międzynarodowej Naukowi-praktycznej konferencji «Europejska nauka XXI powieką – 2013» (07–15 maja 2013 roku) Vol. 24 Nauk biologicznych Chemia i chemiczne technologie. – Przemyśl: Nauka i studia, 2013. – str. 56–57.

15. Халавка, М. В. Розробка методики кількісного визначення гліцеризинової кислоти у складі комбінованої мазі «Глітацид» /

М. В. Халавка, О. А. Рубан, С. М. Губарь // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали 5-ї науково-технічн. прогрес і оптимізація технологічн. процесів створення лікарських препаратів (27–28 вересня 2013 р.). – Тернопіль: Вид-во «Укрмедкнига», 2013. – С. 197–199.

АНОТАЦІЯ

Халавка М.В. Розробка складу мазі з екстрактом солодки для лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри. – Рукопис.

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

Робота присвячена розробленню м′якої комбінованої лікарської форми на основі екстракту кореня солодки сухого, анестезину та нітазолу.

Проведено комплекс теоретичних і експериментальних досліджень з вивчення технологічних та фізико-хімічних властивостей діючих речовин, досліджено вплив допоміжних речовин на технологічні параметри та показники якості препарату. Розроблено склад і технологію мазі «Глітацид» на емульсійній основі.

Доведено залежність показників якості, структурно-механічних властивостей основи від виду та кількості емульгаторів, наявності гідрофільних неводних розчинників і технологічних параметрів виробництва.

Розроблено методи контролю якості та технологічний регламент на запропонований препарат.

Ключові слова: екстракт кореня солодки сухого, анестезин, нітазол, мазь, технологія.

АННОТАЦИЯ

Халавка М.В. Разработка состава мази с экстрактом солодки для лечения раневого процесса и инфекционно-аллергических заболеваний кожи. - Рукопись.

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

Работа посвящена разработке мягкой комбинированной лекарственной формы на основе экстракта корня солодки сухого, анестезина и нитазола.

Проведен комплекс теоретических и экспериментальных исследований по изучению технологических и физико-химических свойств экстракта корня солодки сухого, анестезина и нитазола, исследовано влияние вспомогательных веществ на технологические параметры и показатели качества препарата. Разработан состав и технология мази «Глитацид» на эмульсионной основе.

С целью выбора оптимальной основы были проведены биофармацевтические исследования высвобождения анестезина и нитазола из модельных образцов мазевых основ, в результате которых доказано, что оптимальным является образец № 2 – эмульсионная основа м/в.

С целью создания лекарственного препарата комбинированного действия и с учетом особенностей патогенеза данных групп заболеваний в состав мази включен нитазол, обладающий антимикробной и анестезин – местноанестезирующей активностью. Экспериментально установленные концентрации данных компонентов составили 2% и 5% – соответственно. При исследовании антимикробной активности модельных образцов мазей доказано потенцирование антимикробной активности нитазола и экстракта корня солодки сухого при их совместном наличии в составе мази.

Для достижения максимальной степени дисперсности и равномерности распределения действующих веществ в основе экстракт корня солодки сухой и нитазол вводили в основу в виде суспензии в полиэтиленоксиде – 400, а анестезин – в виде суспензии в пропиленгликоле.

В ходе экспериментальных исследований по изучению влияния соотношения компонентов основы на потребительские и технологические свойства модельных систем установлено оптимальное соотношение ПЭО-400 и ПГ равное 1:1.

По комплексу химико-физических свойств образцов масел в качестве масляной фазы нами было выбрано кукурузное масло, а по результатам микроскопического анализа была установлена его оптимальная концентрация – 20%, при которой образуется стабильная система, когда капли имеют приблизительно одинаковый размер и интервал между собой.

С целью выбора и обоснования вида и содержания поверхностно-активных веществ в составе мази были изучены эмульгаторы с различным значением гидрофильно-лиофильного баланса (ГЛБ), такие как Dimodan OT, Lanette O, Lanette SX, Planta M, Olivem 1000, Emulgin SMO 20, Ceteareth 20. С учетом установленного значения ГЛБ кукурузного масла (11,7) и с использованием уравнения по определению массовой доли каждого из эмульгаторов было установлено рациональное содержание каждого из них. На основании комплекса структурно-механических и микроскопических исследований в качестве рационального соотношения эмульгаторов I-го и второго рода были выбраны Ceteareth 20 и Dimodan OT 1: 5 в общем количестве 6%.

Для обоснования температурного режима ведения технологического процесса нами был проведен термогравиметрический анализ действующих веществ и компонентов мазевой основы. В результате было установлено, что температурный режим получения мази должен составлять $70 \pm 5\ ^0$С.

Доказана зависимость показателей качества, структурно-механических свойств основания от вида и количества эмульгаторов, наличия гидрофильных неводных растворителей и технологических параметров производства.

Разработаны методы контроля качества и технологический регламент на предложенный препарат.

Проведены исследования стабильности разработанного препарата при хранении. По результатам исследований установлен срок годности препарата – 2 года. Фармакологическими исследованиями доказана высокая специфическая активность и биологическая нетоксичность разработанного препарата.

Ключевые слова: экстракт корня солодки сухого, анестезин, нитазол, мазь, технология.

ABSTRACT

Khalavka M. V. Development of technology of ointment with liquorice extract to treat wound healing and infectious and allergic skin diseases. - Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences, specialty 15.00.01 - Drug technology, organization of pharmacy and pharmacy court. - National Pharmaceutical University, Kharkiv, 2016.

The work is dedicated to the development of semisolid forms of combination drug based on the extract of licorice root dry, anestezin and nitazol.

The complex of theoretical and experimental studies on technological and physico-chemical properties of the extract of licorice root dry, anestezin and nitazol, the influence of excipients on technological parameters and indicators of the quality of the drug. The composition and technology of ointment "Glytatsyd" on emulsion basis.

The dependence of quality, structural and mechanical properties of bases on the type and quantity of emulsifiers, hydrophilic non-aqueous solvent presence and technological parameters of production.

The analytical normative documentation and production schedules to the proposed drug.

Key words: liquorice extract powder, benzocaine, nitazol, ointment, technology.

Підписано до друку 25.12.2015. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311