

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ГОНЧАРОВА АНАСТАСІЯ АНДРІЇВНА**

УДК: 615.454.1:615.262.2:615.014.22

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ  
КРЕМУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ  
СТОПИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:**

доктор фармацевтичних наук, професор  
**БАРАНОВА ІННА ІВАНІВНА**,  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедрою товарознавства

**Офіційні опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор  
**МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ**,  
Запорізький державний медичний університет,  
завідувач кафедри фармакогнозії,  
фармацевтичної хімії та технології ліків  
факультету підвищення освіти

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ**,  
Тернопільський державний медичний  
університет ім. І.Я. Горбачевського, завідувач  
кафедри управління та економіки фармації з  
технологією ліків

Захист дисертації відбудеться "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2015 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д. фарм. н, професор

О. І. Зайцев

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розповсюдження захворювання цукровим діабетом (ЦД) на наш час є однією з найбільш небезпечних проблем світової медицини. Синдром діабетичної стопи (СДС) – найчастіше і найтяжче ускладнення цієї хвороби. За статистичними даними у світі, серед хворих на ЦД розповсюдженість виразкових уражень стоп становить 4 – 10 %. Серед нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок хворі на ЦД в різних країнах становлять 50-75 %, причому 85 % випадків ампутації пов'язані з діабетичними виразками стоп.

Поліпшення відомих способів лікування трофічних виразок нижніх кінцівок, а також попередження негативних наслідків цієї хвороби на початкових стадіях, коли видимі прояви відсутні або незначні, є надзвичайно актуальним. Пацієнти групи ризику потребують ефективного місцевого засобу для постійного застосування з метою попередження розвитку виразкових та гнійно-некротичних форм синдрому, а також для профілактичного догляду за куксою у разі перенесеної ампутації.

Проведений аналіз препаратів, що можуть застосовуватись для профілактики СДС, показав, що в даний час на ринку України відсутні місцеві лікарські засоби для попередження розвитку виразкових форм діабетичної стопи. Дія існуючих лікарських препаратів спрямована лише на усунення інфекційного процесу і загоєння вже утворених патологічних дефектів (виразок). Існуючі засоби для догляду за стопою діабетиків представлені, на жаль, тільки парафармацевтичними засобами закордонного виробництва.

Саме тому перспективним напрямком є розробка вітчизняних місцевих лікарських засобів для попередження розвитку СДС, що забезпечують захист кінцівок від проявів нейропатії, пом'якшення та зволоження сухої шкіри стоп, яка властива хворим на цукровий діабет. Емульсійна основа при цьому є найбільш оптимальною, оскільки дозволяє одночасно вводити гідрофобні та гідрофільні емоменти.

Враховуючи вищевикладене, розробка складу та технології вітчизняного препарату комплексної місцевої дії для профілактики СДС – актуальна задача сучасної фармації та медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», номер державної реєстрації 0108U009174) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

**Мета і задачі дослідження.** Мета роботи – розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості (МКЯ) крему для застосування при СДС.

Для досягнення поставленої мети необхідно було поетапно вирішити наступні задачі:

- провести аналіз та узагальнити літературні дані з питань класифікації, етіопатогенезу, сучасних аспектів терапії СДС та проблем створення відповідних лікарських препаратів;
- проаналізувати препарати для місцевого застосування при СДС, які представлені на фармацевтичному та парафармацевтичному ринку України;
- сформулювати і обґрунтувати ряд вимог щодо властивостей місцевих лікарських засобів для застосування при СДС;
- провести комплексні фармако-технологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні, біохімічні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування раціонального складу крему;
- розробити технологію запропонованого крему та провести дослідження зі встановлення основних показників якості розробленого препарату, а також методів їх контролю;
- вивчити специфічну фармакологічну активність та біологічну нешкідливість розробленого лікарського засобу при місцевому застосуванні.
- визначити умови і термін зберігання препарату в обраній тарі;
- розробити та опрацювати у промислових умовах нормативно-технічну документацію на запропонований крем (проект МКЯ та технологічного промислового регламенту).

*Об'єкти дослідження:*  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина, ефірна олія чайного дерева та допоміжні речовини (емоменти, емульгатори тощо), емульсійні основи та дослідні зразки розробленого крему під назвою «Дермаліпоін».

*Предметом дослідження* стала розробка складу та технології лікарського засобу у вигляді крему з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою, сечовиною та ефірною олією чайного дерева для застосування при СДС та його комплексне дослідження.

*Методи дослідження.* Для вирішення поставлених у роботі задач були використані загальноприйняті органолептичні (колір, запах, однорідність), фізичні та фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, ідентифікація та кількісний вміст активних ( $\alpha$ -ліпоевої кислоти, сечовини, ефірної олії чайного дерева) речовин, термогравіметричні дослідження), структурно-механічні (структурна в'язкість та напруга зсуву при різних обертах, наявність тиксотропії тощо), біохімічні (дослідження антирадикальної та антиокиснювальної активності *in vitro*), мікробіологічні (дослідження антимікробної активності, вивчення мікробіологічної чистоти), біологічні (визначення концентрацій діючих речовин, специфічної активності та нешкідливості розроблених експериментальних зразків) та статистичні (обробка отриманих експериментальних даних за допомогою прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXCEL 7.0) методи дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і раціональну технологію нового

лікарського препарату «Дермаліпоін» з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою, сечовиною та ефірною олією чайного дерева у формі крему для застосування при СДС.

Досліджено вплив обраних активних речовин на фізико-хімічні та структурно-механічні властивості емульсійних основ. Вперше вивчено фармако-технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні властивості розробленого крему.

Опрацьовані методики якісного та кількісного визначення  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, сечовини, ефірної олії чайного дерева в емульсійному кремні.

Вивчено термін та умови зберігання розробленого крему та доведено, що він мав стабільні показники при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих з лаковим покриттям протягом двох років зберігання.

Біологічним дослідженням доведено специфічну активність розробленого препарату та його біологічну нешкідливість.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Крем для застосування при синдромі діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет» № 92408 від 11.08.2014 р., бюл. № 15.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для практичної медицини та фармації новий оригінальний вітчизняний лікарський засіб «Дермаліпоін» у формі крему для застосування в подології та дерматології.

Розроблено проекти МКЯ та технологічного промислового регламенту на виробництво крему «Дермаліпоін», які апробовано в умовах виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (акт апробації від 05.09.2014 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень впроваджено у навчальний процес кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 18.12.2014 р.), кафедри управління і економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 28.01.2015 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 10.02.2015 р.), кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.02.2015 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт впровадження від 3.03.2015 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження 06.04.2015р.), кафедри фармацевтичної технології та біотехнології Таджицького національного університету (акт впровадження від 16.04.2015 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Особисто здобувачем здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з досліджуваної проблеми. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію крему під умовною назвою «Дермаліпоін». Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, структурно-

механічних, технологічних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей модельних зразків крему з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою, сечовиною та ефірною олією чайного дерева. Відпрацьовані методики якісного та кількісного аналізу активних речовин, які були взяті за основу при розробці проекту МКЯ. Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво крему. Результати проведених досліджень статистично оброблені, систематизовані та опрацьовані.

Наукові праці опубліковано у співавторстві з Барановою І. І., Ковтун Ю. В., Кононенко Н. М., Блажеєвським М. Є., Осолодченко Т. П., Бреусовою С. В., Куліковим А. Ю. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення, практичні результати з теми дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія: сьогоднішня та майбутня» (Харків, 2013 р.); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации» (Ташкент, 2013 р.); I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014 р.); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової і практичної косметології» (Запоріжжя, 2014 р.); VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2014 р.), I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових робіт, серед яких 7 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, 3 статті у іноземних виданнях (Казахстан, Індія), 1 патент України на корисну модель, 8 тез доповідей.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація виконана на 162 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, 12 додатків, списку використаних джерел, що містить 269 найменувань, серед яких 133 іноземні. Робота ілюстрована 19 таблицями та 25 рисунками. Обсяг основного тексту – 132 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми досліджень, визначені об'єкт, предмет та методи досліджень, сформульовано мету та основні завдання досліджень, надано опис основних наукових

результатів, їх новизни, практичної цінності, відомості про впровадження, апробацію результатів роботи, а також її структуру.

**У першому розділі «Сучасні тенденції створення лікарських препаратів для застосування при синдромі діабетичної стопи»** проаналізовано сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури з питань класифікації, етіопатогенезу та клінічних проявів СДС. Описані загальні принципи та особливості лікування. Проведено дослідження лікарських та парафармацевтичних препаратів зовнішнього використання для лікування та профілактики СДС та визначено, що актуальним є розробка вітчизняного засобу місцевої дії для застосування при СДС з метою попередження розвитку виразкових форм синдрому. За допомогою проведеного аналізу етіопатогенезу синдрому сформульовано ряд вимог до місцевих препаратів для початкових стадій СДС та встановлено, що емульсії 1-го роду (креми) є перспективною лікарською формою, оскільки рівномірно розподіляються і всмоктуються шкірою, забезпечуючи пом'якшуючу та зволожуючу дію.

Проведено аналіз активних речовин, що входять до складу місцевих засобів для запобігання тяжких форм СДС, які найчастіше є препаратами комплексної дії. Зважаючи на складність етіопатогенезу в якості активних речовин обрано  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, сечовину та ефірну олію чайного дерева.

Встановлено, що розробка і впровадження нового лікарського засобу у формі крему для застосування при СДС на сьогодні є актуальним завданням.

**У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень, об'єкти та методи»** наведено методологію проведення досліджень, приведені номенклатура та стисла характеристика активних ( $\alpha$ -ліпоєва кислота, сечовина, ефірна олія чайного дерева) та допоміжних речовин (емоменти, емульгатори, тощо), які були використані при розробці та дослідженні крему.

Наведені методики технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, біохімічних та біологічних досліджень, використання яких дозволяє розробити оптимальний склад, технологію та провести стандартизацію розробленого крему.

**Третій розділ присвячений «Розробці складу та технології крему для застосування при синдромі діабетичної стопи»** де представлені результати експериментальних (органолептичних, фізико-хімічних, фізичних, структурно-механічних, біологічних, мікробіологічних та технологічних) досліджень із розробки оптимального складу та раціональної технології комбінованого крему для місцевого застосування при синдромі діабетичної стопи.

При розробці емульсійної основи крему як емоменти було обрано оливкову олію та олію ши. Оливкову олію широко застосовують при сухій шкірі, вона сприяє зволоженню та підвищенню еластичності шкіри, проявляє антиоксидантні та виражені протизапальні властивості. Олія ши володіє пом'якшуючою, протизапальною та регенеруючою діями, особливо при нанесенні на потріскану шкіру губ, рук та ніг.

Загальна кількість обраних емоментів, виходячи з даних літератури,

склала 30,0 % (дана концентрація рекомендована для емульсій по догляду за сухою шкірою). Користуючись німецькою концепцією комбінування емоментів Heike Кдсер, що базується на фізичних властивостях рослинних олій (розтікаємість, поглинання шкірою), а також їх жирно-кислотному складі, оливкової олії було взято у концентрації 90,0 % (27,0) та олії ши - 10 % від загальної кількості обраних олійних компонентів (3,0). При такій кількості олійних компонентів вдається отримати щільну емульсію (що важливо при догляді за шкірою ніг) із задовільними споживчими показниками і в'язко-пластичними характеристиками.

Комплекс емульгаторів включав два типи емульгаторів: один з високим значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), інший з низьким ГЛБ у різній сумарній концентрації (8, 10, 12 %). Співвідношення емульгаторів розраховували за значенням ГЛБ (табл. 1). У якості емульгатору з високим ГЛБ були використані стеарат ПЕГ-400, Емульгатор №1 та «Olivem 1000», які мають низьку подразнюючу дію. Серед емульгаторів з низьким показником ГЛБ найбільш розповсюдженими є моностеарат гліцерину (МСГ) та моногліцериди дистильовані (МГД). Вони дуже схожі за своїми фізико-хімічними характеристиками. Оскільки МГД є сумішшю гліцеридів різних жирних кислот, якість кінцевого продукту (крему) в залежності від партії сировини може бути різною. МСГ складається з моногліцеридів стеаринової кислоти, тому якість кінцевого продукту буде більш стабільною. Саме тому емульгатором з низьким значенням ГЛБ було обрано МСГ.

Таблиця 1

## Склад модельних емульсій

Назва компоненту	Концентрація компонентів, %																									
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10																
Оливкова олія	27,0																									
Олія ши	3,0																									
МСГ	5,36	8,0	6,70	10,0	8,04	12,0	4,88	8,0	6,10	10,0	7,32	12,0	4,08	8,0	5,10	10,0	6,12	12,0								
Стеарат ПЕГ-400	2,64		3,30		3,96		—		—		—		—		—		—		—	—	—	—	—	—	—	—
«Olivem 1000»	—		—		—		—		3,12		3,90		4,68		—		—		—	—	—	—	—	—	—	—
Емульгатор №1	—		—		—		—		—		—		—		—		—		—	—	—	3,92	4,90	—	—	5,88
Вода очищена	до 100,0																									

З метою вибору оптимального комплексу та сумарної концентрації емульгаторів зразки основ були вивчені за споживчими, фізико-хімічними, структурно-механічними показниками. Отримані результати представлені в таблиці 2.



Таблиця 2

## Фізико-хімічні та структурно-механічні властивості експериментальних основ

Н/п	Показники	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
1.	pH 10 % водного р-ну	8,07 ±0,05	8,02 ±0,04	8,00 ±0,06	8,07 ±0,06	8,05 ±0,02	8,03 ±0,05	7,47 ±0,07	7,30 ±0,06	7,12 ±0,05
2.	Термо-стабільність	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.	Колоїдна стабільність при 6000 об/хв	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4.	Колоїдна стабільність при 8000 об/хв	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5.	Структурна в'язкість при 20 об/хв, (мПа·с)	4000	5490	6300	3700	10170	11180	5600	10050	13650
6.	Площа петлі гістерезису, (Па/с)	2452,0	4657,2	5572,0	2178,4	9869,2	9234,0	2695,3	5484,0	5765,5

Примітка: «+» – стабільна система; «-» – нестабільна система.

При випробуванні зразків на колоїдну стабільність та термостабільність не спостерігалось розділення фаз. Усі зразки отриманих основ були стабільними, що свідчить про оптимальне співвідношення емульгаторів. Зразки розроблених основ мали близькі значення рН: показник рН 10 % водних розчинів основ варіювався в межах від (7,12±0,05) до (7,47±0,07) в зразках на основі Емульгатору № 1 (зразки № 7, 8, 9), та від (8,0±0,06) до (8,07±0,06) у зразках на основі емульгаторів стеарат ПЕГ-400 і «Olivem 1000» (зразки № 1 – 6).

Отримані під час структурно-механічних досліджень залежності напруги зсуву від швидкості зсуву є нелінійними, що свідчить про те, що емульсії є неньютонівськими рідинами (рис.1). З реограми видно, що зразки емульсій володіли пластичним типом течії та різним ступенем тиксотропних властивостей.

Емульсії із різною загальною концентрацією емульгаторів мали різні значення структурної в'язкості, яка збільшувалася при підвищенні концентрації емульгаторів від 8 до 12 %%. Враховуючи те, що планується наносити крем на суху шкіру стоп доцільним було обрати основу з досить високою в'язкістю, оскільки легка структура крему не зможе виконувати захисні функції у зазначеній ділянці, так як крем не повинен швидко поглинатися шкірою. Тому зразки основ № 1 та № 4 не підходять під поставлені задачі, проте можуть бути використані при розробці емульсійних засобів іншого напрямку.

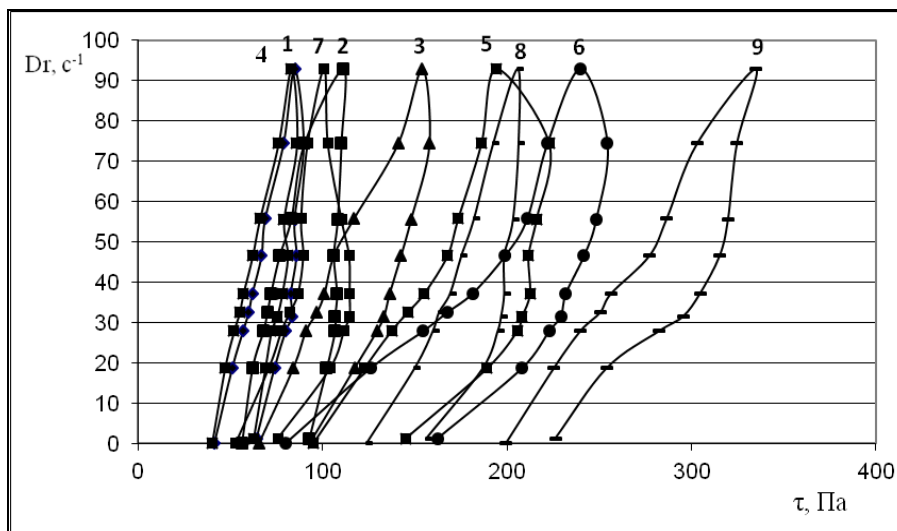


Рис.1. Реограми течії досліджуваних емульсійних основ

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для досліджуваних зразків (рис. 2) показали, що у всіх зразках структурна в'язкість поступово зменшувалася із збільшенням градієнта швидкості зсуву. Встановлені залежності величини структурної в'язкості від швидкості зсуву дозволяють оцінити характер розподілу кремових основ на шкірі при нанесенні. Більш легко будуть розподілятися емульсії з 8 % та 10 % вмістом емульгаторів.

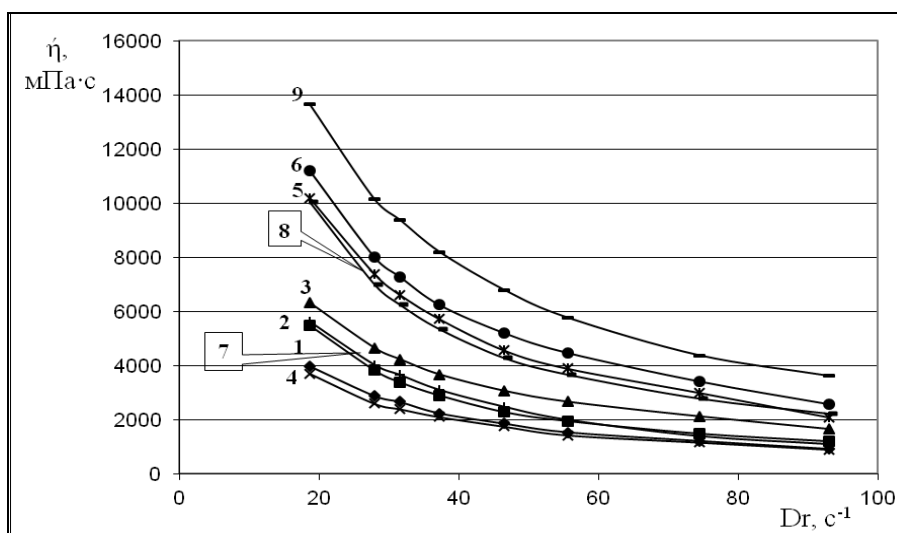


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості досліджуваних емульсійних основ від швидкості зсуву

Проведене дослідження споживчих властивостей емульсій виявило, що всі досліджувані зразки мали задовільний зовнішній вигляд (кремова однорідна маса без запаху). Проте інші споживчі характеристики (швидкість поглинання, відсутність білих слідів при нанесенні) були задовільними у зразків із загальною концентрацією емульгаторів 8 і 10 %%. При збільшенні

сумарної кількості емульгаторів до 12% спостерігалася надмірна жирність і липкість після нанесення емульсійних основ на шкіру, тому вони були виключені з подальших досліджень. Таким чином, за результатами проведених досліджень для подальшого вивчення були обрані зразки емульсійних основ №№ 2, 5, 7, 8, які мали задовільні значення усіх досліджуваних показників, зокрема споживчі та структурно-механічні характеристики.

На підставі літературних даних, а також проведених біологічних досліджень на моделі ушитої лінійної різаної рани шкіри щурів було обґрунтовано концентрацію  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та сечовини. Дані дослідження проводились на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Кононенко Н. М. Для проведення досліджень були приготовлені зразки крему з різним вмістом  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та сечовини з наступними концентраціями: зразок № 1 (1 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 5 % сечовини); зразок №2 (1 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 10 % сечовини); зразок № 3 (1 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 15 % сечовини); зразок № 4 (2 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 5 % сечовини); зразок № 5 (2 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 10 % сечовини); зразок № 6 (2 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 15 % сечовини); зразок № 7 (3 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 5 % сечовини); зразок № 8 (3 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 10 % сечовини); зразок № 9 (3 %  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та 15 % сечовини). Результати ранозагоювальної активності порівнювали з препаратом порівняння кремом «Карбодерм» (Дарниця, Україна) та гелем «Спасатель» (Альфа Інтел, Польща).

У ході досліджень найкращі результати були відзначені після застосування кремів з 2 % вмістом  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти (№ 4, 5, 6). Оптимальну дію на процеси регенерації ранового каналу виявив зразок крему № 5. При його нанесенні відбувалося повне загоєння рани, по обидві сторони від ранового каналу повністю відновлювалася дерма з волосяними фолікулами і пов'язаними з ними сальними залозами. Епідерміс у зоні колишньої рани і в прилеглих до неї зонах був повністю відновленим, відсутні ерозивні ділянки епідермісу.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення антимікробної активності олії чайного дерева. Дослідження проводились разом з завідуючою лабораторії біохімії мікроорганізмів поживних середовищ ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова АМНУ», к. біол. н., ст. н. с. Осолодченко Т. П. Для проведення даного аналізу були приготовлені наступні зразки кремів: зразок № 1 (основа + олія чайного дерева 1,0 %); зразок № 2 (основа + ефірна олія чайного дерева 2,0 %); зразок № 3 (основа + олія чайного дерева 3,0 %); зразок № 4 (основа + олія чайного дерева 4,0 %). Антимікробну активність дослідних зразків порівнювали з кремом «Тітріол» (Дослідний завод ТОВ "ГНЦЛС", Україна).

Експериментальні дані, які представлені в таблиці 3, показують, що досліджений зразок крему № 1 не проявив антимікробної дії по відношенню

до мікроорганізмів (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*) – зон затримки росту не виявлено. Проте спостерігалась активність відносно дріжджового гриба роду *Candida*.

Таблиця 3

Антимікробна дія експериментальних зразків та  
препарату-порівняння

Номер зразка	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	«-»	«-»	«-»	12,5 ± 0,7
2	22,6 ± 0,4	12,8 ± 0,7	11,5 ± 0,5	17,8 ± 0,6
3	25,8 ± 0,5	18,6 ± 0,3	14,8 ± 0,4	21,5 ± 0,4
4	26,2 ± 0,7	19,0 ± 0,4	15,5 ± 0,6	22,0 ± 0,3
Крем «Тітріол»	27,0 ± 0,3	18,0 ± 0,5	14,3 ± 0,3	22,2 ± 0,7

Примітка: n=5, «-» - відсутність затримки росту.

Зразки №№ 2, 3, 4 володіли протимікробною дією різного ступеню та відносно усіх культур. Культури *S. aureus* та *C. albicans* були найбільш чутливими до антимікробного впливу досліджуваної олії. Слід відзначити, що зразок № 3 та № 4 (вміст ефірної олії чайного дерева 3,0 і 4,0 % відповідно) мали найбільшу антимікробну активність. Однак збільшення концентрації олії чайного дерева до 4 % (зразок № 4) не призвело до значного підвищення антимікробної активності, порівняно зі зразком № 3. Рівень антимікробної активності зразка крему № 3 та 4 (табл. 3) не поступався препарату порівняння «Тітріол». Спостерігалася вища антимікробна дія цих зразків відносно *B. subtilis* та *E. coli*, ніж у крему «Тітріол».

Таким чином, на підставі проведених мікробіологічних досліджень доведено високу антимікробну активність зразків крему з 3 % та 4 % олії чайного дерева та експериментально обґрунтовано її оптимальний вміст (3 %).

Було проведено дослідження для перевірки ефективності консервуючої дії ефірної олії чайного дерева. Як показують дані таблиці 4, після 14-ти діб культивування логарифм числа життєздатних клітин *C. albicans* та *Asp. brasiliensis* становив 3,35 і 3,10 відповідно. Клітини грибів не виділялися після 28-ти діб культивування. Після 2-х діб культивування логарифм числа життєздатних клітин бактерій був більше 2-х і становив 2,94 для *S. aureus* і 2,0 для *Ps. aeruginosa*. На 7-у добу інкубації клітини стафілококу не виділялися, а логарифм зменшення для *Ps. aeruginosa* склав 3,44. На 14-у і 28-у добу інкубації мікроорганізми не реєструвалися.

Таким чином, введення олії чайного дерева в концентрації 3 % забезпечує мікробіологічну стабільність препарату згідно з критерієм «А» за

ДФУ. Отримані в ході досліджень дані свідчать про те, що введення додаткових консервантів не потрібно.

Таблиця 4

## Ефективність зразка крему з ефірною олією чайного дерева 3,0 %

Експозиція	Вимоги ДФУ		Число мікроорганізмів (КУО/мл), * Lg зменшення			
	Число бактерій КУО/мл, lg зменшення	Число грибів КУО/мл, lg зменшення	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Asp. brasiliensis</i>
Мікробне навантаження	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	5,30	5,39	5,39	5,30
Первинний посів, Lg	-	-	0,6	0,69	0,69	0,6
2 доби	2	-	2,94	2,0	1,96	1,82
7 діб	3	-	НВ	3,44	3,35	3,10
14 діб	-	2	НВ	НВ	3,92	3,45
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ	НВ

Примітка: n=5, НЗ – мікроорганізми не збільшуються; НВ – мікроорганізми не виділяються.

Оскільки, активні компоненти здатні значно змінювати властивості основи, було проведено вивчення впливу обраних активних речовин ( $\alpha$ -ліпоевої кислоти, сечовини, ефірної олії чайного дерева) на фізико-хімічні та структурно-механічні параметри розроблених основ крему. Об'єктами дослідження стали емульсійні основи типу о/в (№№ 2, 5, 7, 8), відібрані в попередніх дослідженнях. Всього для дослідження було приготовано 12 зразків: зразки № 2.1, 5.1, 7.1, 8.1 (емульсійні основи + 2 %  $\alpha$ -ліпоевої кислоти); зразки № 2.2, 5.2, 7.2, 8.2 (емульсійні основи + 10 % сечовини); зразки № 2.3, 5.3, 7.3, 8.3 (емульсійні основи + 3 % олії чайного дерева). Результати проведених фізичних, фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень наведені в таблиці 5.

Введення активних компонентів не вплинуло на стабільність емульсій, проте позначилося на показнику рН. Відмічено, що введення  $\alpha$ -ліпоевої кислоти зміщує значення рН усіх основ у кислоту сторону. Додавання ефірної олії чайного дерева знижує значення водневого показника ближче до нейтрального, а введення сечовини впливає на показник рН основ незначним чином, за винятком зразка № 2.2.

В ході структурно-механічних досліджень виявлені деякі зміни реологічних параметрів після введення активних компонентів у досліджувані емульсійні основи. Додавання активних компонентів не змінило тип течії модельних емульсій: досліджувані емульсії являють собою неньютонівські рідини з пластичним типом течії. Проте спостерігалось збільшення площі

петлі гістерезису в усіх зразках, за винятком № 2.1, 5.2, 8.2, що свідчить про посилення тиксотропії (табл. 5). Значне посилення тиксотропії (зразки №№ 2.2, 2.3, 8.1, 8.3) може негативно вплинути на реологічні параметри кремів у процесі зберігання, що необхідно враховувати в подальшому.

Таблиця 5

## Фізико-хімічні та структурно-механічні властивості модельних емульсій

Показник	№2.1	№5.1	№7.1	№8.1	№2.2	№5.2	№7.2	№8.2	№2.3	№5.3	№7.3	№8.3
pH 10 % водного розчину	4,05 ±0,04	4,16 ±0,05	4,19 ±0,03	4,27 ±0,06	6,61 ±0,02	8,16 ±0,05	7,37 ±0,04	7,25 ±0,06	6,30 ±0,05	6,83 ±0,02	6,86 ±0,05	6,91 ±0,07
Колоїдна стабільність при 6000 об/хв	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Колоїдна стабільність при 8000 об/хв	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Термо-стабільність	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Структурна в'язкість при 20 об/хв, (мПа·с)	4030	12630	7980	8000	11560	12150	9600	12850	9830	13600	10000	12360
Площа петлі гістерезису, (Па/с)	34839	82245	54134	91084	77972	7309,6	4749,6	7792	61355	10155,3	58360	8753,7

Примітка: «+» - стабільна система, «-» - нестабільна система.

Введення сечовини та ефірної олії чайного дерева у всіх випадках призводило до збільшення значення реопараметрів, що пов'язано зі зміцненням структури коагуляційної дисперсії. Вплив  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти на реопараметри емульсійних основ був не однаковий. При введенні  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти значення структурної в'язкості збільшилися у зразків № 5.1, № 7.1, але знизилася у зразка № 2.1 та № 8.1. Значне зменшення в'язкості у зразка № 2.1 може свідчити про зміну властивостей емульгатору стеарату ПЕГ-400 в кислому середовищі. Виходячи з вищенаведених досліджень, раціонально обрати основу № 5 з комплексом емульгаторів «Olivem 1000» і МСГ, що володіє оптимальними параметрами для розроблюваного крему для застосування при СДС.

Таким чином, за допомогою органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних і біологічних досліджень теоретично і експериментально обґрунтовано склад крему для застосування при синдромі діабетичної стопи під умовною назвою «Дермаліпоін» («дерма» – дерматологія, «ліпо» –  $\alpha$ -ліпоєва кислота) (%): оливкової олії – 27,0; олії ши – 3,0; емульгатору «Olivem 1000» – 3,9; МСГ – 6,1;  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти – 2,0; сечовини – 10,0; олії чайного дерева – 3,0; води очищеної – до 100,0.

Проведено вивчення структурно-механічних властивостей розробленого крему «Дермаліпоін». Побудована реограма (рис.3) свідчить

про те, що розроблений крем є неньютонівською рідиною з пластичним типом течії. Також реограма демонструє наявність тиксотропних властивостей, про які свідчить петля гістерезису. Площа між висхідною та низхідною кривою на реограмі демонструє задовільну здатність до відновлення структури після механічного впливу. Також проведено вивчення залежності структурної в'язкості розробленого крему від швидкості зсуву (рис. 4). Поступове зменшення в'язкості зі збільшенням градієнту швидкості зсуву свідчить про легкий розподіл крему при нанесенні на шкіру.

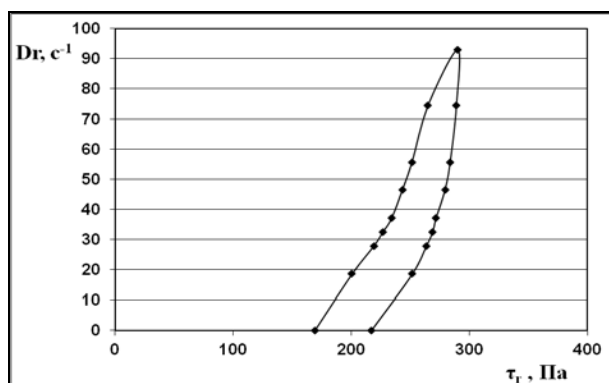


Рис. 3. Реограма крему «Дермаліпоін»

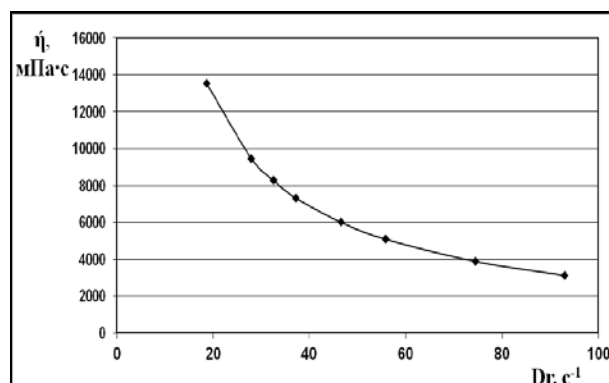


Рис. 4. Залежність структурної в'язкості крему «Дермаліпоін» від швидкості зсуву

Отже, проведені реологічні дослідження крему «Дермаліпоін» довели, що розроблений препарат для застосування при синдромі діабетичної стопи володіє задовільними структурно-механічними, технологічними та споживчими характеристиками (стабільність в технологічному процесі, екструзійна здатність, зручність в застосуванні, рівномірне розподілення на шкірі та поглинання).

За допомогою термогравіметричного аналізу встановлена термостабільність  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Обґрунтовано температурний режим введення активних ( $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, сечовини, ефірної олії чайного дерева) і допоміжних речовин до складу крему. На підставі аналізу мікроструктури крему встановлено оптимальний час емульгування (15 хв). За результатами комплексних досліджень розроблено технологію та складено блок-схему виробництва нового лікарського препарату.

Виробництво крему «Дермаліпоін» складається з наступних стадій: 1 – відважування компонентів крему; 2 – приготування масляної фази; 3 – приготування водної фази; 4 – емульгування, охолодження емульсії; 5 – введення олії чайного дерева; 6 – гомогенізація; 7 – фасування крему в туби; 8 – пакування туб у пачки; 9 – пакування пачок у коробки. Схема технологічного процесу наведена на рис. 5. Новизна розробленого крему захищена патентом України на корисну модель № 92408.

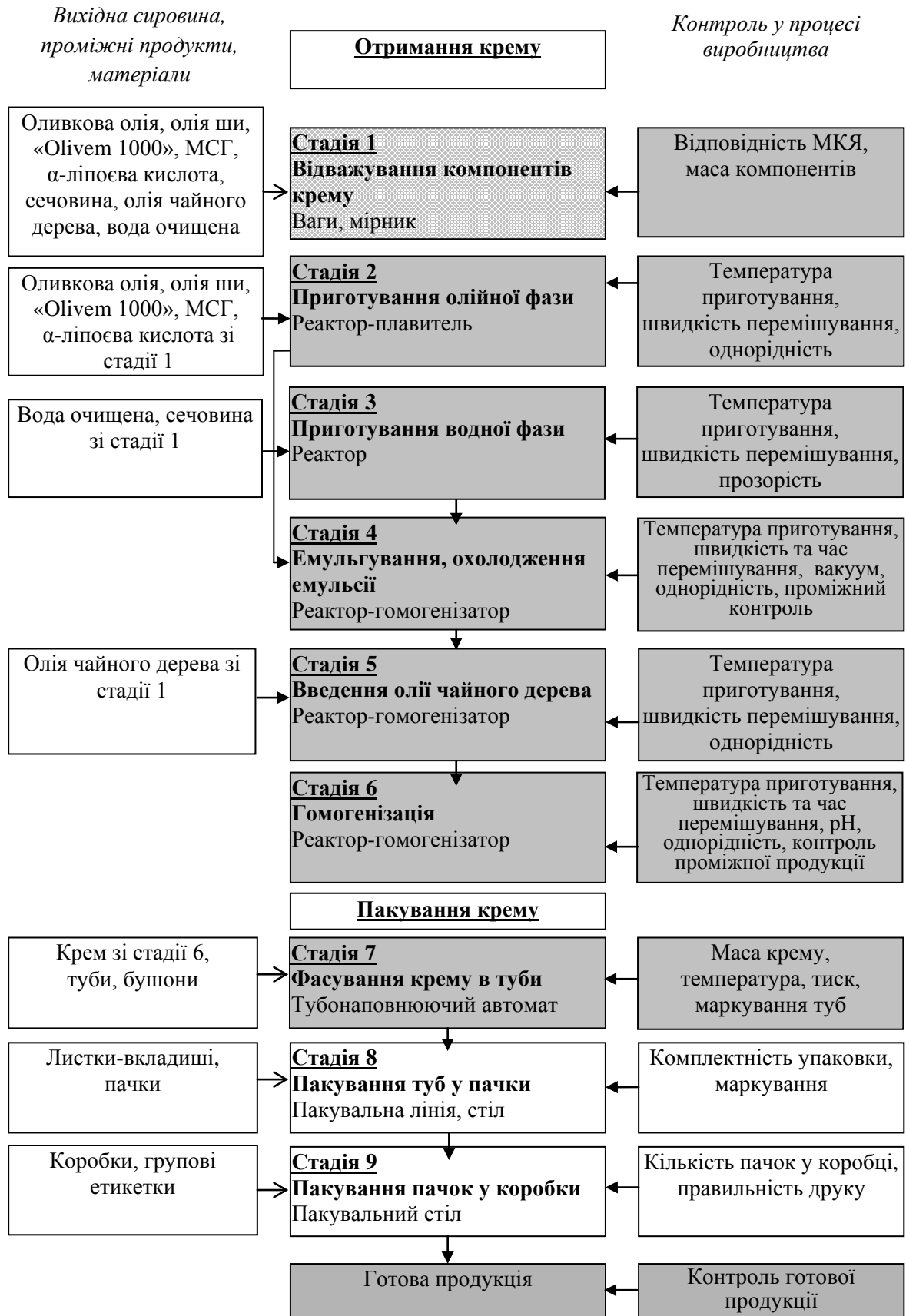


Рис. 5. Блок-схема виробництва крему «Дермаліпоін»



У четвертому розділі «Розробка методик аналізу, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень крему «Дермаліпоін»» представлені методи стандартизації розробленого крему та вивчення його фармакологічних властивостей.

Ідентифікацію та кількісне визначення  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та ефірної олії чайного дерева проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Дослідження проводилися на базі ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» м. Харкова спільно зі старшим науковим співробітником Куліковим А. Ю.

$\alpha$ -ліпоеву кислоту та олію чайного дерева визначали за основними піками, які відповідали часам утримування піків цих речовин на хроматограмі розчинів порівняння. Вміст досліджуваних речовин в 1 г препарату має бути:  $\alpha$ -ліпоевої кислоти - від 0,018 до 0,022 г, олії чайного дерева - від 0,027 до 0,033 г.

Ідентифікація та кількісне визначення сечовини проводились під керівництвом професора кафедри фізичної та колоїдної хімії НФаУ Блажеєвського М. Є. Для ідентифікації сечовини у розробленому кремні використовували біуретову реакцію та реакцію з концентрованою нітратною кислотою. Кількісне визначення сечовини проводили методом броматометрії. Методика забезпечує необхідну точність та відтворюваність результатів аналізу крему з регламентованим вмістом діючої речовини на рівні  $10,0 \pm 5 \%$ . Правильність одержаних результатів за розробленою методикою підтверджена даними незалежного біохімічного методу. Вміст сечовини в 1 г препарату має бути від 0,095 до 0,105 г.

Важливим показником якості лікарських засобів є стабільність протягом терміну придатності. Вивчення стабільності крему протягом 30 місяців проводили на п'яти серіях розфасованого у туби алюмінієві по 50 г. Умови зберігання крему вивчали за двома температурними режимами – при кімнатній температурі (15 – 25) °С та у прохолодному місці (8 – 15) °С. Стабільність крему оцінювали відразу після приготування і через кожні 6 місяців зберігання за наступними показниками: однорідність, відсутність розшарування, колір, запах, колоїдна і термостабільність, показник рН, середня маса вмісту упаковки та герметичність, мікробіологічна стабільність. Також було проведено ідентифікацію та кількісний вміст  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, сечовини та олії чайного дерева. Згідно отриманих даних, зразки крему «Дермаліпоін» відповідали вимогам проекту методів контролю якості (МКЯ). Отримані показники були суттєво незмінні, що підтверджує стабільність розробленого крему при зберіганні у тубах алюмінієвих протягом двох років при обраних температурних режимах.

Додатково вивчались реологічні показники зразків крему під час зберігання. Було встановлено, що впродовж двох років зберігання зразки крему практично не змінювали тип течії та реологічні показники, що

свідчить про правильний вибір активних та допоміжних речовин та їх концентрацій, а також обґрунтовану технологію.

Шляхом визначення *in vitro* антирадикальної (ефективність перехоплення гідроксильних та супероксидних радикалів) та антиокиснювальної активності на модельній системі жовткових ліпопротеїдів було доведено, що розроблений крем «Дермаліпоін» володіє вираженими антирадикальними та антиокиснювальними властивостями.

Фармакологічними дослідженнями на моделі неалергічного контактного дерматиту було підтверджено протизапальну активність крему. У якості препаратів порівняння були обрані крем «Бепантен» (ГП Грензах Продуктіонс ГмбХ, Німеччина), бальзам «Спасатель» (Альфа Інтел, Польща). У результаті 5-ти денного лікування крем «Дермаліпоін» суттєво пригнічував запальний процес на шкірі, що підтверджувалося достовірним зменшенням інтенсивності ураження шкіри в 4,5 рази. При нанесенні бальзаму «Спасатель» цей показник зменшився у 3,6 рази, крему «Бепантен» – у 2,7 рази порівняно з показником у групі контрольної патології. З боку клінічних показників крові під впливом крему «Дермаліпоін» спостерігали нормалізацію рівня ШОЕ та кількості лейкоцитів, що підтверджує протизапальну дію мазі. При порівняльній оцінці протизапальної активності досліджуваних кремів їх можна розташувати в такому порядку: крем «Дермаліпоін» (77,8 %) > бальзам «Спасатель» (72,2 %) > крем «Бепантен» (62,7 %).

Також на підставі біологічних досліджень було встановлено, що крем «Дермаліпоін» не викликає гострих токсичних реакцій та не чинить подразнюючої дії, що дозволяє віднести розроблений препарат до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини).

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичні узагальнення та експериментальні дослідження, які формулюють наукове завдання, що полягає у фармацевтичній розробці комплексного препарату м'якої форми випуску (крем) для застосування при синдромі діабетичної стопи.

1. На підставі сучасних джерел літератури проаналізовано етіопатогенез та фармакотерапію синдрому діабетичної стопи. Вивчено асортимент лікарських і парафармацевтичних місцевих препаратів, які представлені на ринку України для попередження виразкових форм діабетичної стопи. Відмічено, що на ринку відсутні лікарські препарати, існуючі засоби представлені виключно косметичними препаратами переважно закордонного виробництва.

2. Сформульовано й обґрунтовано ряд вимог щодо властивостей місцевих лікарських засобів для застосування на початкових стадіях

синдрому діабетичної стопи, що включають терапевтичні, біофармацевтичні, технологічні та споживчі характеристики.

3. Вперше на підставі структурно-механічних, фізико-хімічних та технологічних досліджень обґрунтовано раціональний склад емульсійної основи з емолянтами та емульгаторами: оливкової олії – 27,0 %, олії ши – 3,0 %, моностеарату гліцерину – 6,1 %, «Olivem-1000» - 3,9 %, води очищеної – до 100,0. Дана основа мала задовільні споживчі та технологічні властивості.

4. За результатами біологічних та мікробіологічних досліджень та на основі літературних даних обґрунтовано концентрації діючих речовин:  $\alpha$ -ліпоевої кислоти (протизапальна дія, антиоксидантна дія) – 2,0 %, сечовини (зволожуюча, помірна кератолітична дія) – 10,0 %, олії чайного дерева (антимікробна, консервуюча дія) – 3,0 %.

5. За допомогою реологічних, термогравіметричних, структурно-механічних та технологічних досліджень розроблено та опрацьовано раціональну технологію крему «Дермаліпоін». Визначено критичні параметри у процесі виробництва крему (температура приготування, час перемішування, тощо) у лабораторних умовах. Технологію крему апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Червона зірка», м. Харків.

6. Проведено оцінку якості запропонованого препарату згідно з вимогами ДФУ. Розроблено методики кількісного визначення та ідентифікації активних речовин у складі крему «Дермаліпоін» із використанням методу ВЕРХ ( $\alpha$ -ліпоевої кислоти та олії чайного дерева) та хімічних методів (сечовини). На підставі проведених досліджень розроблено проект методів контролю якості на крем «Дермаліпоін».

7. Експериментально доведено стабільність розробленого препарату (за показниками, які дозволяють контролювати якість в процесі виробництва та тривалого зберігання) протягом двох років при зберіганні у тубах алюмінієвих при кімнатній температурі (15–25) °С.

8. Фармакологічними, мікробіологічними та біохімічними дослідженнями встановлено, що крем «Дермаліпоін» володіє вираженою протизапальною (на моделі неалергічного контактного дерматиту), ранозагоювальною (на моделі лінійної різаної рани), помірною антимікробною та атиокиснювальною діями, є біологічно нешкідливим (VI клас токсичності).

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

### *статті у наукових фахових виданнях*

1. Гончарова А. А. Розробка технології крему для застосування за синдрому діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №3. – С. 35–41. (Особистий внесок: проведення технологічних досліджень зразків кремів, обробка одержаних даних, оформлення статті.)

2. Гончарова А. А. Ідентифікація та кількісне визначення сечовини в кремі для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова, М. Є. Блажеєвський // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – № 4 (124). – С. 147–153. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків крему, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, оформлення статті).

3. Goncharova A. A. Identification and quantitative determination of active components of "Dermalipoin" cream / A. A. Goncharova, I. I. Baranova, A. Y. Kulikov // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевті. – 2014. – № 6 (38). – С. 10–14. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків крему, оформлення статті)

4. Goncharova A. A. Microbiological studies of cream for use in diabetic foot syndrome / A. A. Goncharova, I. I. Baranova, T. P. Osolodchenko // Вісник фармацевті. – 2014. – № 4 (80). – С. 72–75. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків крему, аналіз одержаних даних, оформлення статті).

статті в іноземних журналах

5. Гончарова А. А. Разработка эмульсионной основы средства местного действия для применения при синдроме диабетической стопы / А. А. Гончарова, І. І. Баранова, С. В. Бреусова // Фармація Казахстану. – 2014. – № 4. – С. 49–51. (*Особистий внесок*: розробка складів та виготовлення зразків емульсій, проведення реологічних та фізико–хімічних досліджень опрацювання результатів досліджень, оформлення статті).

6. Goncharova A. A. The study of the influence of  $\alpha$ -lipoic acid, urea and tea tree oil on the rheological properties of the emulsion cream vehicle for use in diabetic foot syndrome / A. A. Goncharova, I. I. Baranova // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – № 6 (8). – P. 429–435. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків емульсій, проведення реологічних та фізико–хімічних досліджень, опрацювання одержаних даних, оформлення статті.)

7. Гончарова А. А. Скрининг ранозаживляющего действия нового крема для применения при синдроме диабетической стопы / Н. Н. Кононенко, А. А. Гончарова, И. И. Баранова, Ю. В. Ковтун // Фармація Казахстану. – 2014. – № 11. – С. 34–37. (*Особистий внесок*: виготовлення зразків крему, оформлення статті).

патенти

8. Патент на корисну модель № 92408 (Україна). МПК 2014 А 61 К 9/06. Крем для застосування при синдромі діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет / Гончарова А. А., Баранова І. І., Ковтун Ю. В. – № 92408; заявл. 31.03.2014; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15. (*Особистий внесок*: здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого препарату, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патенту.)

тези доповідей

9. Гончарова А. А. Методологія дослідження нового засобу для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова

- // Наук.–практ. конф. Актуальні питання безпечного застосування ліків: м. Тернопіль, 17–18 жовт. 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 20 – 22.
10. Гончарова А. А. Обґрунтування складу крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова, Ю. В. Ковтун // Наук.–практ. конф. з між нар. участю Косметологія: сьогодні та майбутнє: м. Харків, 15 лист. 2013р. – Х., 2013 р. – С. 60–61.
11. Гончарова А. А. Перспективи создания средства местного действия для применения при синдроме диабетической стопы / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Мат. научн.–практич. конф. Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации. – Ташкент, 2013 р. – С. 389–391.
12. Гончарова А. А. Особенности создания средства местного действия для применения при синдроме диабетической стопы / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Мат. I міжнар. наук.–практ. inter. конф. Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: м. Харків, 20–21 берез. 2014 р. – Х., 2014. – С. 230–231.
13. Гончарова А. А. Аспекти вибору системи емульгаторів при створенні крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова // Збір. тез VIII Всеукраїнської наук.–практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання наукової і практичної косметології: м. Запоріжжя, 17–18 квіт. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 50–51.
14. Гончарова А. А. Опрацювання технології крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Збір. тез VIII Всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти медицини та фармації – 2014: м. Запоріжжя, 15–16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 167–168.
15. Гончарова А. А. Обґрунтування вибору емульгаторів при створенні крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології : м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. – Х., 2014. – С. 81-82.
16. Гончарова А. А. Дослідження крему «Дермаліпоін» з метою обґрунтування терміну придатності та умов зберігання / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Мат. I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : м. Харків, 7-8 листопада 2014 року. – Х., 2014. – С. 50-51.

#### АНОТАЦІЯ

**Гончарова А. А. Розробка складу та технології крему для застосування при синдромі діабетичної стопи.** – 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, 2015.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу, технології та дослідженню комбінованого крему для застосування у хворих на цукровий діабет, зокрема при синдромі діабетичної стопи. Проведені дослідження зі створення емульсійного засобу, до складу якого входять  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина та ефірна олія чайного дерева.

Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та раціональну технологію крему з  $\alpha$ -ліпоевою кислотою, сечовиною та ефірною олією чайного дерева. Виробництво крему «Дермаліпоін» складається з наступних стадій: 1 – зважування компонентів; 2 – приготування масляної фази; 3 – приготування водної фази; 4 – емульгування, охолодження емульсії; 5 – введення олії чайного дерева; 6 – гомогенізація; 7 – фасування крему в туби; 9 – пакування туб у пачки; 10 – пакування пачок у коробки.

Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення активних речовин проводили методом вискоєфективної рідинної хроматографії ( $\alpha$ -ліпоевої кислоти та олії чайного дерева) та хімічними методами (сечовини), що відповідає вимогам ДФУ.

Дослідження антирадикальної та антиокиснювальної активності *in vitro* довели, що крем «Дермаліпоін» володіє вираженими антирадикальними та антиокиснювальними властивостями. Біологічними дослідженнями встановлено протизапальну, ранозагоювальну дію розробленого крему. Також на підставі біологічних досліджень було встановлено, що крем «Дермаліпоін» не викликає гострих токсичних реакцій та не чинить подразнюючої дії, що дозволяє віднести розроблений препарат до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини).

Шляхом фізико-хімічних, фізичних, структурно-механічних та технологічних властивостей розробленого крему доведена його стабільність у процесі зберігання протягом двох років при температурі (15-25) °C у тубах алюмінієвих.

Запропоновано проект методів контролю якості. Технологію крему «Дермаліпоін» апробовано в промислових умовах.

**Ключові слова:** цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, крем, емульгатори,  $\alpha$ -ліпоева кислота, сечовина, ефірна олія чайного дерева, склад, технологія.

**Гончарова А. А. Разработка состава и технологии крема для применения при синдроме диабетической стопы. – 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, 2015.

Диссертация посвящена разработке состава, технологии и исследованию комбинированного крема для применения у больных

сахарным диабетом, в том числе при синдроме диабетической стопы. Впервые проведены исследования по созданию эмульсионного средства, в состав которого входят  $\alpha$ -липоевая кислота, мочевина и эфирное масло чайного дерева.  $\alpha$ -липоевая кислота помимо антиоксидантной активности проявляет противовоспалительные и ранозаживляющие свойства при местном применении. Мочевина является увлажняющим и кератолитическим компонентом, в зависимости от концентрации. Масло чайного дерева обладает антибактериальным и противогрибковым, а также ранозаживляющим действием, может использоваться в качестве природного консерванта.

Выбор основы был произведен на основании анализа рынка фармацевтических и парафармацевтических средств, применяемых для предупреждения язвенных форм синдрома диабетической стопы, а также комплекса исследований, учитывая область применения предложенной лекарственной формы. Нами была выбрана эмульсионная основа, включающая природные эмоленты (оливковое и ши масло) в качестве масляной фазы, которая легко распределяется на коже, обеспечивает продолжительный смягчающий эффект.

Проведены исследования ряда эмульсионных основ с различными комплексами эмульгаторов и их суммарной концентрации (коллоидная стабильность, термостабильность, структурная вязкость, показатель pH, потребительские свойства). Подтверждено, что использование моностеарата глицерина и «Olivem-1000» в качестве эмульгаторов обеспечивает удовлетворительные потребительские и технологические характеристики.

Проведенные физико-химические, физические, структурно-механические исследования позволили обосновать состав основы крема, которая включает: оливкового масла 27,0 %, масла ши – 3,0 %, моностеарата глицерина – 6,1 %, эмульгатора «Olivem-1000» - 3,9 %, воды очищенной – до 100,0.

На основании биологических исследований экспериментальным путем обоснованы концентрации  $\alpha$ -липоевой кислоты (2,0 %), мочевины (10 %). Концентрация эфирного масла чайного дерева (3,0 %) обоснована путем микробиологических исследований. Также установлено, что данная концентрация масла чайного дерева обеспечивает микробиологическую стабильность препарата согласно критерию «А» по ГФУ.

Обоснованы технологические параметры приготовления разработанного крема. С помощью структурно-механических исследований установлено, что крем имеет удовлетворительные потребительские и технологические свойства (способность к намазыванию, экструзию из туб и др.).

Предложены методики качественного и количественного анализа активных веществ крема, которые вошли в проект «Методи контролю якості» (МКК). Идентификации и количественного определения  $\alpha$ -липоевой кислоты и масла чайного дерева проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ мочевины проводили химическими методами с

предварительной пробоподготовкой. Идентифицировали мочевины в креме по реакции с концентрированной азотной кислотой и биуретовой реакции. Количественный анализ мочевины выполняли методом броматометрии. Правильность методики подтверждена независимым биохимическим методом.

Доказано, что по органолептическим, физико-химическим, физическим и микробиологическим показателям разработанный крем для применения при синдроме диабетической стопы соответствует требованиям разработанному проекту методов контроля качества для крема «Дермалипоин».

Доказана стабильность крема в процессе хранения препарата – 2 года в тубах алюминиевых с внутренним лаковым покрытием при температуре (15 – 25) °С. Технология разработанного препарата «Дермалипоин» апробирована в промышленных условиях ПАО ХФЗ «Червона зірка», г. Харьков.

Биологическими исследованиями установлено противовоспалительное (на модели неаллергического контактного дерматита), ранозаживляющее (на модели линейной резаной раны) действие разработанного крема. Также путем изучения местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия крема установлена безопасность крема «Дермалипоин». Проведенное исследование подтвердило, что крем «Дермалипоин» не вызывает острых токсических реакций и не оказывает раздражающего действия, что позволяет отнести разработанный препарат к VI классу токсичности (относительно безвредные вещества).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы, крем, эмульгаторы,  $\alpha$ -липоевая кислота, мочевины, эфирное масло чайного дерева, состав, технология.

**Goncharova A. A. Development of composition and technology of the cream for use in diabetic foot syndrome. - Manuscript.**

Dissertation for the candidate in pharmaceutical sciences degree, specialty 15.00.01 - technology of drugs, pharmacy organization and judicial pharmacy. - National University of Pharmacy, Kharkov, 2015.

The thesis is devoted to the development of composition, technology and research of combined cream for use in patients with diabetes mellitus, particularly in diabetic foot syndrome. Researches on creating emulsion product comprising  $\alpha$ -lipoic acid, urea and tea tree essential oil were conducted.

Theoretically grounded and experimentally developed composition and rational technology of cream with  $\alpha$ -lipoic acid, urea and tea tree essential oil. Production of the cream "Dermalipoin" consists of the following stages: 1 - weighing the components; 2 - preparation of the oil phase; 3 - preparation of the aqueous phase; 4 - emulsification, cooling of emulsion; 5 - putting tea tree oil; 6 -



homogenization; 7 - packing of cream in tubes; 9 – packing of tubes in brick-style containers; 10 - packing in boxes.

Methods for identification and quantitative determination of active substances were performed by high performance liquid chromatography ( $\alpha$ -lipoic acid and tea tree oil) and chemical methods (urea) that meets the requirements of the SPU.

Antiradical and antioxidant activity in vitro investigation showed that the "Dermalipoin" cream has pronounced antiradical and antioxidant properties. Biological studies have established anti-inflammatory and wound healing action of developed cream. Also based on biological studies it was found that the cream "Dermalipoin" does not cause acute toxic reactions and irritative action that allows to classify the drug designed to VI toxicity class (relatively harmless substances).

By studying physical and chemical, structural, mechanical and technological properties of the developed cream was proved its stability during storage for two years at (15-25) °C in aluminum tubes.

The project of quality control methods was proposed. Technology of cream "Dermalipoin" was tested in industrial conditions.

**Key words:** diabetes, diabetic foot syndrome, cream, emulsifiers,  $\alpha$ -lipoic acid, urea, tea tree oil, structure, technology.

Підписано до друку 29.04.2015. Формат 60x84/16.  
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

