МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПУЛЬ-ЛУЗАН ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК: 615.454.1:615.014.2:616.211-002:547.913

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ МІСЦЕВОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

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 товарознавства Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
БАРАНОВА ІННА ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри товарознавства.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ,
Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського,
завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків;

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

Захист дисертації відбудеться « 5 » лютого 2016 р. о 12^{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. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороби органів дихання залишаються розповсюдженою патологією в структурі захворюваності населення України. Епідеміологічна обстанова на території України за останні роки характеризується зростанням захворюваності населення за такими інфекційними захворюваннями, як грип та гострі інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Одним із симптомів захворювання ВДШ є риніт. Для симптоматичного лікування та профілактики захворювань ВДШ оптимальним є використання препаратів, які володіють широким спектром дії, насамперед протизапальною, антибактеріальною та ін. Саме ці властивості притаманні таким ефірним оліям: імбиру (має широкий спектр дії, а саме: протизапальну, зігрівальну, антисептичну; оскільки ця ефірна олія має ще й потогінну дію, вона допомагає знизити високу температуру), шавлії мускатної (має виражену бактерицидну, аналгетичну, противірусну та протизапальну дію); майорану (має антибактеріальні, протигрибкові та антисептичні властивості при риніті, запаленні пазух носа) і чайного дерева (має протизапальну, противірусну, ранозагоювальну та антисептичну дії).

Для ефективного лікування ринітів велике значення має вибір лікарської форми та шлях уведення препарату в організм. М’які лікарські форми дозволяють суттєво підвищити концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) безпосередньо в місці аплікації (на ділянку грудної клітки та на слизову оболонку носа). На наш погляд, раціональною є гелева форма випуску (яка володіє пролонгованою дією, чинить пом’якшувальну та зволожувальну дію на слизову оболонку носа і шкірні покриви).

Саме тому розробка складу та технології нового комбінованого лікарського препарату у вигляді гелю з ефірними оліями для місцевої терапії захворювань ВДШ з комплексною дією є своєчасною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних формах», НДР № 0108U009174, 2008-2013 рр.; «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», НДР № 0114U000945, 2014-2019 рр.) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості гелю «Імбирол» для лікування та профілактики захворювань ВДШ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані з питань класифікації, етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів лікування та профілактики захворювань ВДШ;
- провести аналіз препаратів для місцевого застосування при ринітах, які представлені на фармацевтичному та парафармацевтичному ринках України;
- провести комплексні фармакотехнологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні, мікробіологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування раціонального складу гелю;
- розробити технологію запропонованого гелю та провести дослідження зі встановлення основних показників якості розробленого препарату, а також методів їх контролю;
- визначити термін та умови зберігання препарату в обраній тарі (в тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям та бушоном);
- вивчити специфічну фармакологічну активність та біологічну безпечність розробленого гелю;
- розробити та опрацювати у промислових умовах нормативно-технічну документацію на запропонований гель (проект методик контролю якості і технологічного промислового регламенту).

Об'єкти дослідження. Дані літературних джерел з питань етіопатогенезу, сучасних методів лікування та профілактики захворювань ВДШ, вітчизняна нормативно-правова база, що регулює організацію фармацевтичного забезпечення вищезазначеним групам хворих в Україні; комплекс ефірних олій, а саме імбиру, шавлії мускатної, чайного дерева та майорану та допоміжні речовини (гелеутворювачі, консерванти та ін.), гелеві основи та дослідні зразки розробленого гелю «Імбирол».

Предметом дослідження стала розробка складу та технології лікарського препарату у вигляді гелю з комплексом ефірних олій для лікування та профілактики захворювань ВДШ і його всебічне дослідження.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані: ретроспективний, логічний, аналітичні методи – для аналізу даних спеціальної літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування організаційно-економічної й маркетингової доцільності розробки та впровадження препарату «Імбирол» на вітчизняний фармацевтичний ринок; загальноприйняті органолептичні (колір, запах), фізико-хімічні та фізичні (потенціометричне визначення pH, ідентифікація та кількісний вміст АФІ (основних компонентів обраних ефірних олій: чайного дерева, шавлії мускатної, майорану та імбиру) та допоміжних (консервантів натрію бензоату та ніпагіну) речовин методом ВЕРХ, структурно-механічні, мікробіологічні (дослідження антимікробної активності, вивчення мікробіологічної чистоти), біологічні (визначення концентрації діючих речовин, специфічної активності та безпечності розроблених експериментальних зразків) і статистичні (обробка отриманих експериментальних даних за допомогою прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXEL 7.0) методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і раціональну технологію нового лікарського препарату «Імбирол» з комплексом ефірних олій у формі гелю для лікування та профілактики захворювань ВДШ.

Уперше вивчено фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні властивості розробленого гелю. Досліджено вплив низки обраних допоміжних речовин на органолептичні, фізико-хімічні, фізичні, структурно-механічні, мікробіологічні, біологічні властивості розробленого засобу.

Запропоновано та опрацьовано методики якісного та кількісного визначення основних компонентів комплексу ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, чайного дерева та майорану) та обраного комплексу консервантів (натрію бензоату та ніпагіну) в гелі. Вивчено термін та умови зберігання розробленого гелю і доведено, що він має стабільні показники при зберіганні при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям протягом 2-х років.

Біологічним дослідженням доведено специфічну активність розробленого препарату та його безпечність.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Гель «Імбирол» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів» № 97061 від 25.02.2015 р., бюл. № 4.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано склад і технологію промислового виробництва нового лікарського препарату – гелю «Імбирол» місцевої дії для лікування та профілактики захворювань ВДШ.

Розроблено проект МКЯ і технологічний регламент на виробництво розробленого гелю «Імбирол», які апробовані в умовах ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 02.03.2015 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету, кафедр заводської технології ліків і фармакогнозії Національного фармацевтичного університету, кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедри фармацевтичної технології та біотехнології Таджицького національного університету (акти впровадження від 09.02.2015 р., з 10.02.2015 р., з 16.02.2015р., 05.12.2014 р., 03.03.2015 р., з 05.03.2015 р., 16.04.2015 р. відповідно).

Особистий внесок аспіранта. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексі проведених досліджень особисто аспірантом проведено інформаційний пошук та аналіз даних літератури стосовно етіопатогенезу і сучасного стану фармакотерапії

захворювань ВДШ. Проаналізовано стан ринку лікарських препаратів місцевої дії, які застосовуються для лікування та профілактики ринітів, а також перспектив застосування ефірних олій імбиру, шавлії мускатної, майорану і чайного дерева у медичній практиці. Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та технологію комплексного препарату у формі гелю з ефірними оліями. Проведено технологічні, фізико-хімічні, структуро-механічні дослідження модельних зразків препарату. Встановлено умови і термін придатності розробленого гелю. За участю аспіранта проведено мікробіологічні, біологічні дослідження з вивчення специфічної активності та безпеки гелю. Розроблено та опрацьовано проект МКЯ і технологічного регламенту на склад гелю «Імбирол».

Особиста участь в усіх опублікованих наукових працях зі співавторами (І. І. Барановою, О. П. Стрілець, С. І. Крижною, Т. П. Осолодченко, А. Ю. Куліковим, С. М. Коваленко, Т. В. Мартинюк, С. О. Мамедовою, Е. Л. Торянік) вказується за текстом дисертації, а також у авторефераті у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення, практичні результати з теми дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія: сьогодення та майбутнє» (Харків, 2013), І Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014), Actual questions of development of new drugs (Харків, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2014» (Запоріжжя, 2014), І Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, серед яких 7 статей (4 статті у фахових наукових виданнях України, 3 статті у виданнях інших держав), 1 патент України на корисну модель і 8 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація виконана на 145 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, 12 додатків, списку використаних джерел, що містить 190 найменувань, серед яких 81 іноземне. Робота ілюстрована 19 таблицями та 28 рисунками. Обсяг основного тексту – 116 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, визначено об’єкт, предмет та методи досліджень, сформульовано мету та основні завдання досліджень, представлено наукові результати, їх практична цінність та новизна.

У **першому розділі «Сучасні аспекти створення лікарських препаратів місцевої дії для лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ)»** проаналізовано дані літератури, які стосуються як вітчизняної, так і закордонної класифікації, етіопатогенезу та клінічних проявів захворювань ВДШ. Описані загальноприйняті принципи симптоматичного лікування та профілактики захворювань ВДШ і ринітів. Встановлено, що перспективним є застосування лікарського препарату місцевої дії, який володіє пролонгованою дією, що забезпечує поступове вивільнення АФІ безпосередньо у місці нанесення. Цим характеристикам відповідають гелі, які рівномірно розподіляються та всмоктуються як на шкірі, так і на слизовій оболонці носової порожнини, забезпечуючи тим самим високу біодоступність АФІ. В окремі періоди найбільш відомі науково-дослідницькі роботи проводили і продовжують працювати у даному напрямку до цього часу українські науковці М. О. Ляпунов, Д. І. Дмитрієвський, О. І. Тихонов, А. О. Аркуша, В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, В. В. Гладишев, Л. Л. Давтян та ін.

Проведений аналіз ринку препаратів для лікування захворювань ВДШ, до складу яких як АФІ входять ефірні олії. Необхідно відзначити, що препарати представлені різними лікарськими формами (таблетки, аерозоль, мазь, краплі, порошок, сироп, гель, бальзам). Таблетки, аерозоль, мазь та краплі з ефірними оліями мають більший відсоток за кількістю (14,80 %), а бальзами – найменший (3,70 %).

Проведений аналіз м’яких лікарських засобів для лікування ВДШ, до складу яких входять речовини синтетичного та природного походження, а також препаратів, до складу яких входять речовини рослинного походження, а саме ефірні олії. З’ясовано, що на вітчизняному ринку м’яких лікарських засобів переважають препарати імпортного виробництва, а вітчизняні виробники постачають лише «Бороментол» виробництва «Тернофарм» (м. Тернопіль), до складу якого входять ментол і борна кислота. Досліджувані препарати належать до різних фармакологічних груп та користуються достатнім попитом на ФР, про що свідчить велика кількість пропозицій на ринку. Відмічено, що лідер продажів – препарат «Піносол» у формі мазі виробництва АТ «Санека Фармасьютікалз» (Словацька Республіка), до складу якого входять соснова олія, евкаліптова олія, ментол, тимол і токоферолу ацетат.

Незважаючи на зростання кількості нових, досить ефективних, синтетичних лікарських препаратів, лікарські рослини й надалі залишаються одним із основних джерел одержання лікувальних та профілактичних засобів при захворюваннях різних систем людського організму, зокрема дихальної системи. Зважаючи на вищенаведене, як АФІ обрано речовини природного походження, а саме комплекс ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, майорану

та чайного дерева), які завдяки своїм активним компонентам володіють широким спектром дії для лікування захворювань дихальної системи.

Отже, розробка та впровадження нового лікарського засобу у формі гелю для лікування та профілактики захворювань ВДШ на сьогодні є актуальним завданням.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження»** було сформульовано та обґрунтовано вибір загальної методології досліджень. Наведено коротку характеристику АФІ (ефірні олії імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева) та допоміжних (гелеутворювачі, розчинники, солюбілізатори, консерванти) речовин, необхідних для розроблення сучасного лікарського препарату для лікування та профілактики захворювань ВДШ. У ході дослідження використано загальноприйняті фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні методи, за допомогою яких можна об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового лікарського препарату.

Третій розділ «Розробка складу та технології гелю з комплексом ефірних олій», присвячений результатам експериментальних (органолептичних, фізико-хімічних, фізичних, технологічних та біологічних) досліджень із розробки складу та раціональної технології комплексного гелю для лікування захворювань ВДШ.

З метою розробки стабільного гелю з комплексом обраних ефірних олій нами були проведені комплексні дослідження гідрофільних основ, де як гелеутворювачі використовували гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ), ксантанову камідь, модифікований крохмаль марки «Structura XL», карбомер марки 934 Р (як нейтралізатор обрано органічну основу – трометамол).

Відомо, що ефірні олії – це гідрофобні сполуки, тому до складу гелів їх необхідно уводити у вигляді розчину. Обрані ефірні олії добре розчиняються в етанолі 96 % у співвідношені 1 : 2 відповідно. Беручи до уваги те, що розроблюваний гель планується наносити безпосередньо на слизову оболонку порожнини носа, виникла необхідність зменшення кількості етанолу 96 % для запобігання подразливої дії на місці нанесення. З цією метою додатково обрано солюбілізатор поліетилегліколь - 40 гідрогенізована рицинова олія (ПЕГ - 40 ГРО) у кількості 1 %, який завдяки своїм властивостям забезпечує задовільні споживчі характеристики обраної лікарської форми, сприяє повному розчиненню ефірних олій і не є токсичною речовиною.

Для розчинення комплексу ефірних олій, який складає 3 %, було обрано такі склади зразків, які наведені у табл. 1.

З даних табл. 1 можна зробити висновок, що комплекс ефірних олій розчиняється при концентрації етанолу 96 % та ПЕГ-40 ГРО у зразках № 5 і 6. Для подальших досліджень нами обрано зразок № 5, в якому етанол 96 % складає 5 %, ПЕГ-40 ГРО – 1 %, тому що збільшення концентрації етанолу до 6 % не є доцільним, а в кількості 4 % не відбувається повного розчинення комплексу ефірних олій.

Таблиця 1

Обґрунтування вмісту етанолу 96 % (n = 5)

Назва компонента	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5	Зразок № 6
	Кількісний вміст (%)					
Комплекс ефірних олій	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
ПЕГ-40 ГРО	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Етанол 96 %	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00
	Н	Н	Н	Н	Р	Р

Примітка. Н – не розчиняється; Р – розчиняється.

Зразки досліджуваних гелів були виготовлені за загальноприйнятими технологіями: гомогенізація при кімнатній температурі при середніх обертах мішалки (40-60 об/хв). До виготовлених гелевих зразків додавали розчин ефірних олій. Дані складу зразків наведені у табл. 2. Результати отриманих даних наведені в табл. 3. (препарат порівняння зразок № 5 – «Піносол»).

Таблиця 2

Досліджені зразки гелів з комплексом ефірних олій (n = 5)

Склад гелю / Назва компонента	Зразки			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
ГЕЦ	1,0	–	–	–
Ксантанова камідь	–	1,0	–	–
Structura XL	–	–	7,0	–
Карбомер марки 934 Р	–	–	–	1,0
Трометамол	–	–	–	1,0
Ніпагін	0,1	0,1	0,1	0,1
Натрію бензоат	0,5	0,5	0,5	0,5
Е. о. шавлії мускатної	1,00	1,00	1,00	1,00
Е. о. імбиру	1,00	1,00	1,00	1,00
Е. о. майорану	0,5	0,5	0,5	0,5
Е. о. чайного дерева	0,5	0,5	0,5	0,5
Етанол 96 %	5,0	5,0	5,0	5,0
ПЕГ – 40 ГРО	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищена	До 100,0			

Таблиця 3

Результати досліджень зразків гелів з комплексом ефірних олій (n = 5)

Показники	Номер зразка				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
Зовнішній вигляд	гель напів-прозорий білого кольору	гель напів-прозорий білого кольору	гель напів-прозорий білого кольору	гель напів-прозорий білого кольору	мазь напів-прозора білого кольору
pH 10 % р-на	7,6 ± 0,2	7,5 ± 0,3	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	5,1 ± 0,1
Структурна в'язкість, η (мПа·с)	7000	1800	3800	13000	3300
Колоїдна стабільність, (при 6000 об/ хв)	–	–	+	+	+
Механічна стабільність (МС)	1,66	1,52	1,32	1,17	1,27

За результатами експериментальних даних було виключено з подальших досліджень зразки № 1, 2 на основі ГЕЦ і ксантану, тому що через 10-15 хв під впливом розчину ефірних олій руйнувалася гелева структура.

Зразок № 3 на основі Structura XL за реологічними показниками не відповідав вимогам гелів, тому що через 15-20 хв після введення до нього розчину ефірних олій відбувалося руйнування гелевої системи. А при збільшенні концентрації гелеутворювача гель мав незадовільні споживчі властивості. Зразок № 5 (препарат порівняння «Піносол») має задовільні реологічні показники. Значення МС обраного зразка (№ 4) близьке до оптимального значення. Препарат порівняння «Піносол» має значення механічної стабільності (МС) 1,27 через іншу дисперсну систему – мазь. Отже, для подальшого дослідження було відібрано зразок № 4 на основі карбомеру марки 934 Р, який мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості.

Нами було вивчено вплив розчинників (порядок уведення етанолу 96 % та солюбілізатора) на реопараметри гелевої системи з карбомером:

- зразок № 4.1 – гелева основа;
- зразок № 4.2 – гелева основа + комплекс консервантів;
- зразок № 4.3 – гелева основа + комплекс консервантів + ефірні олії + етанол 96 % + ПЕГ-40 ГРО;
- зразок № 4.4 – гелева основа + комплекс консервантів + ефірні олії + ПЕГ-40 ГРО + етанол 96 %.

Отримані реограми (рис. 1) показують, що з уведенням АФІ (комплексу ефірних олій) і допоміжних речовин (ПЕГ-40 ГРО, етанол 96 %) тип течії не змінювався і характеризувався як пластичний.

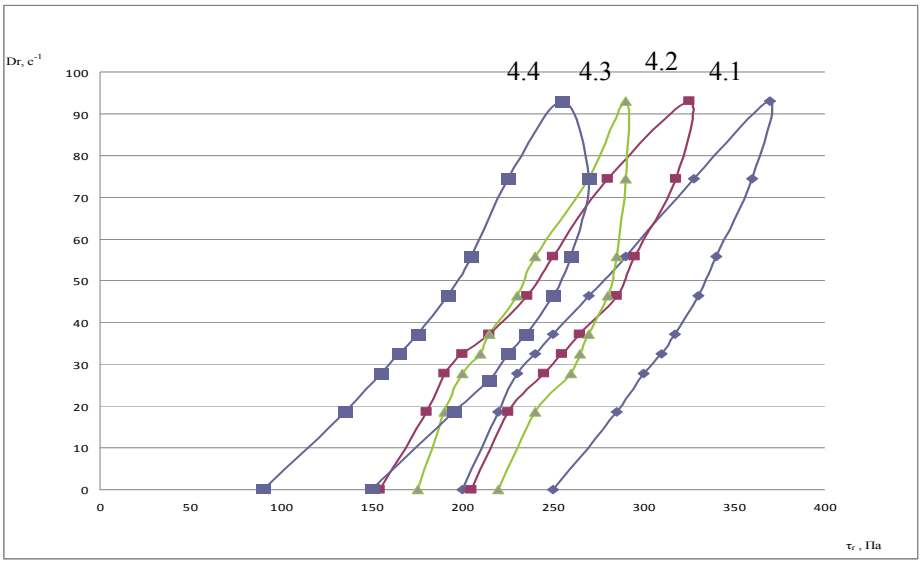

Рис. 1. Реограми гелів: 4.1 – гелева основа; 4.2 – гелева основа + комплекс консервантів; 4.3 – гелева основа + комплекс консервантів + ефірні олії + ПЕГ - 40 ГРО; 4.4 – гелева основа + комплекс консервантів + ефірні олії + ПЕГ - 40 ГРО + етанол 96 %.

Додавання комплексу ефірних олій розчинених спочатку в етанолі 96 %, потім у ПЕГ-40 ГРО, у зразку № 4.3 знизило реопараметри гелевої системи (показники структурної в'язкості – 10600, значення механічної стабільності – 1,22). На відміну від зразка № 4.4: розчинення ефірних олій спочатку у ПЕГ-40 ГРО, потім в етанолі 96 %, в якому додавання розчину не значно вплинуло на реопараметри гелевої системи (показники структурної в'язкості – 13000, значення МС – 1,17). Його система є більш структурованою, що пов'язано з додаванням першочергово солюбілізатора. Відповідно, технологія введення ефірних олій у зразок № 4.4 є раціональною й обрана нами для подальших досліджень. Ці дані підтверджені у цифровому форматі та наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Результати досліджень обраного гелю (n = 5)

Номер зразка	Компоненти / Технологія	η, мПа·с	Kd	Колоїдна стабільність	МС
№ 4.3	Гелева основа + комплекс ефірних олій + етанол 96 % + ПЕГ-40 ГРО	10600	64,15	+	1,22
№ 4.4.	Гелева основа + комплекс ефірних олій + ПЕГ-40 ГРО + етанол 96 %	13000	77,69	+	1,17

Із даних табл. 4 можна зробити висновок, що ці зразки мають задовільні показники як для гелевої системи. Обрані зразки були колоїдно стабільними, а значення коефіцієнта динамічного розрідження (Kd) є 77,69 і

64,15 відповідно, що свідчить про задовільні екструзійні властивості. Однак для подальших досліджень обраний зразок № 4.4.2, який мав вищі показники в'язкості та кращі значення МС, а саме 13000 мПа·с та 1,17 відповідно. При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву видно, що структурна в'язкість досліджуваних гелів поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 2).

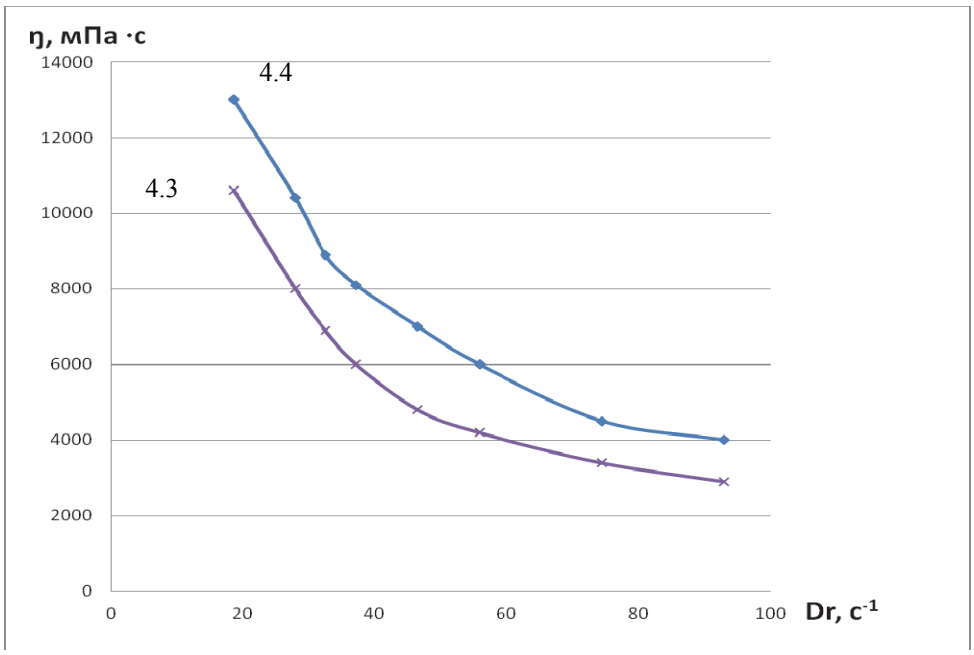

Рис. 2. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву: зразок № 4.3, зразок № 4.4.

Подібна залежність також характерна для систем із пластичним типом течії і характеризує досліджувані гелі як структуровані дисперсні системи, в яких при додаванні АФІ та допоміжних речовин не відбувається взаємодії з розробленою гелевою основою, і передбачає рівномірне та поступове нанесення як на шкіру, так і на слизову оболонку носа.

З метою вибору раціональної технології гелю нами було проведено додаткове дослідження двох варіантів виготовлення гелю. У першому варіанті (зразок № 1) до водної дисперсії карбомеру додавали нейтралізатор і після отримання гелевої основи вводили розчин ефірних олій. У другому (зразок № 2) до водної дисперсії карбомеру додавали розчин ефірних олій, потім нейтралізатор та отримували гель. Консерванти в обох випадках розчиняли у воді очищеній до диспергування гелеутворювача. В обох випадках гель був напівпрозорий, білого кольору і мав задовільні споживчі властивості. Для обраних зразків також визначали структурну в'язкість (η, мПа·с), МС, Kd та колоїдну стабільність. Результати наведені у табл. 5.

Таблиця 5

Результати досліджень технології гелю (n = 5)

Номер зразка	Компоненти / Технологія	η, мПа·с	Kd	Колоїдна стабільність	МС
№ 1	Водна дисперсія карбомеру + нейтралізатор + розчин ефірних олій	13000	77,69	+	1,17
№ 2	Водна дисперсія карбомеру + розчин ефірних олій+ нейтралізатор	11000	65,45	+	1,25

За результатами, які наведені у табл. 5, можно зробити висновок, що два зразка мають задовільні показники як для гелевої системи. Однак у зразку № 2 значення механічної стабільності вище (1,25), ніж у зразка № 1 (1,17). Саме тому для подальших досліджень, тобто для опрацювання технології гелю, обрано зразок № 1 з такою послідовністю компонентів: водна дисперсія карбомеру + нейтралізатор + розчин ефірних олій.

З метою визначення оптимальних концентрацій діючих речовин нами були проведені мікробілогічні дослідження. Проводилися дослідження як окремо кожної ефірної олії, так і комплексу олій. Дослідження були проведені на базі лабораторії каф. біотехнології НФаУ під кер. д. фарм. н., проф. О. П. Стрілець. Для аналізу було зроблено шість зразків гелів із різним вмістом та концентраціями ефірних олій імбиру, шавлії мускатної, чайного дерева. Склади гелів наведені у табл. 6.

Таблиця № 6

Обгрунтування концентрації ефірних олій

Зразок / Компоненти (%)	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Основа	+	+	+	+	+	+
Е. о. імбиру	1,0	–	1,0	1,0	1,0	1,0
Е. о. шавлії мускатної	1,0	1,0	1,0	–	1,0	1,0
Е. о. майорану	1,0	0,5	–	0,5	0,5	1,0
Е. о. чайного дерева	–	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
ПЕГ-40 ГРО	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Етанол 96 %	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

Результати проведених досліджень із вивчення протимікробних властивостей зразків по відношенню до різних культур мікроорганізмів наведені у табл. 7.

Таблиця 7

Антимікробна активність експериментальних зразків (n = 5)

Номер зразка	Культури мікроорганізмів			
	S. aureus	*B. subtilis*	*E. coli*	*C. albicans*
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	14,5±0,3	15,5±0,4	13,5±0,2	12,5±0,2
2	14,5±0,2	15,5±0,3	14,2±0,3	13,5±0,2
3	14,5±0,3	16,5±0,4	13,5±0,2	13,5±0,2
4	15,5±0,1	17,2±0,1	14,2±0,2	14,2±0,2
5	17,2±0,4	17,5±0,4	15,5±0,5	15,2±0,5
6	17,5±0,5	16,3±0,1	14,8±0,3	15,5±0,3

Дані, отримані експериментально та наведені у табл. 7, свідчать, що всі досліджені зразки володіють антимікробною активністю по відношенню до всіх використаних мікроорганізмів. Слід зазначити, що зі збільшенням концентрацій діючих і допоміжних речовин спостерігається помірне збільшення протимікробної активності (зразки 1-5) по відношенню до бактерійних культур, а також по відношенню до дріжджоподібного гриба *C. albicans*.

Експериментально встановлено, що зразок № 5 є найбільш активним (діаметри зон пригнічення росту культур становлять: грампозитивні бактерії *S. aureus* – 17,2 ± 0,4, *B. subtilis* – 17,5 ± 0,4; грамнегативна культура *E. coli* – 15,5 ± 0,5; дріжджоподібний гриб *C. albicans* – 15,2 ± 0,5).

Подальше підвищення концентрацій АФІ, як показали результати досліджень, практично не збільшує протимікробну активність зразків (зразок № 6) і практично не відрізняється від активності зразка № 5, тому подальше збільшення концентрацій діючих речовин недоцільне. Отже, проведеними дослідженнями доведено антимікробну активність розробленого гелю. Експериментально доведено, що обрані концентрації активних речовин (зразок № 5) забезпечують необхідну антимікробну активність відносно різних груп мікроорганізмів і дріжджоподібного гриба *C. albicans*.

На підставі проведених мікробіологічних досліджень доведено необхідність додавання консерванта до складу розробленого гелю. Для досліджень було обрано такі консерванти: натрію бензоат, метилпарабен (ніпагін, метиловий ефір n-гідроксибензойної кислоти), а також комплекс натрію бензоату та ніпагіну. Також як консервант було обрано комплексний консервант «Germaben II», до складу якого входять діазолідинілсечовина, метилпарабен, пропілпарабен у пропіленгліколі.

У результаті проведених досліджень із вивчення ефективності антимікробних консервантів були отримані такі дані: зразок № 1 (основа + натрію бензоат 0,5%) відповідає критерію «В» за вимогами ДФУ; зразки № 2 (основа + метилпарабен 0,1%), № 3 (основа + «Germaben II»,5%), № 4 (основа + натрію бензоат 0,5% + ніпагін 0,1%) відповідають критерію «А» за вимогами ДФУ.

Експериментально встановлено, що зразки № 2, 3 і 4 є перспективними для подальших досліджень. Нами було обрано як консервант зразок № 4 із комплексом консервантів натрію бензоату та ніпагіну, оскільки він із мікробіологічного та економічного погляду є оптимальним та відповідає вимогам ДФУ. Результати наведені у табл. 8.

Таблиця 8

Антимікробна ефективність консервантів зразка № 4 (основа + натрію бензоат 0,5% + ніпагін 0,1%) (n = 5)

Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження			
		2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
S. aureus ATCC 6538	5,54	2,0/2,02	3,0/3,22	НВ	НЗ/НВ
Ps. aeruginosa ATCC 9027	5,66	2,0/2,23	3,0/3,41	НВ	НЗ/НВ
C. albicans ATCC 885-653	5,34	1,23	3,0	2,0/НВ	НЗ/НВ
A.brasiliensis ATCC 16404	5,34	1,45	3,0	2,0/3,5	НЗ/НВ

Примітка. НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Отже, на підставі результатів фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад м’якої лікарської форми у вигляді гелю з комплексом ефірних олій для лікування та профілактики захворювань ВДШ під назвою «Імбирол» (%): ефірні олії: імбиру – 1,0, шавлії мукатної – 1,0, майорану – 0,5, чайного дерева – 0,5; ПЕГ 40 ГРО – 1,0, етанолу 96 % – 5,0, карбомер марки 934 Р – 1,0, трометамол – 1,0, натрію бензоат – 0,5, ніпагіну – 0,1, вода очищена до 100,0.

Новизна розробленого гелю захищена патентом України на корисну модель «Гель «Імбирол» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів» № 97061 від 25.02.2015 р., бюл. № 4. Розроблена технологічна схема та наведена на рис. 3.

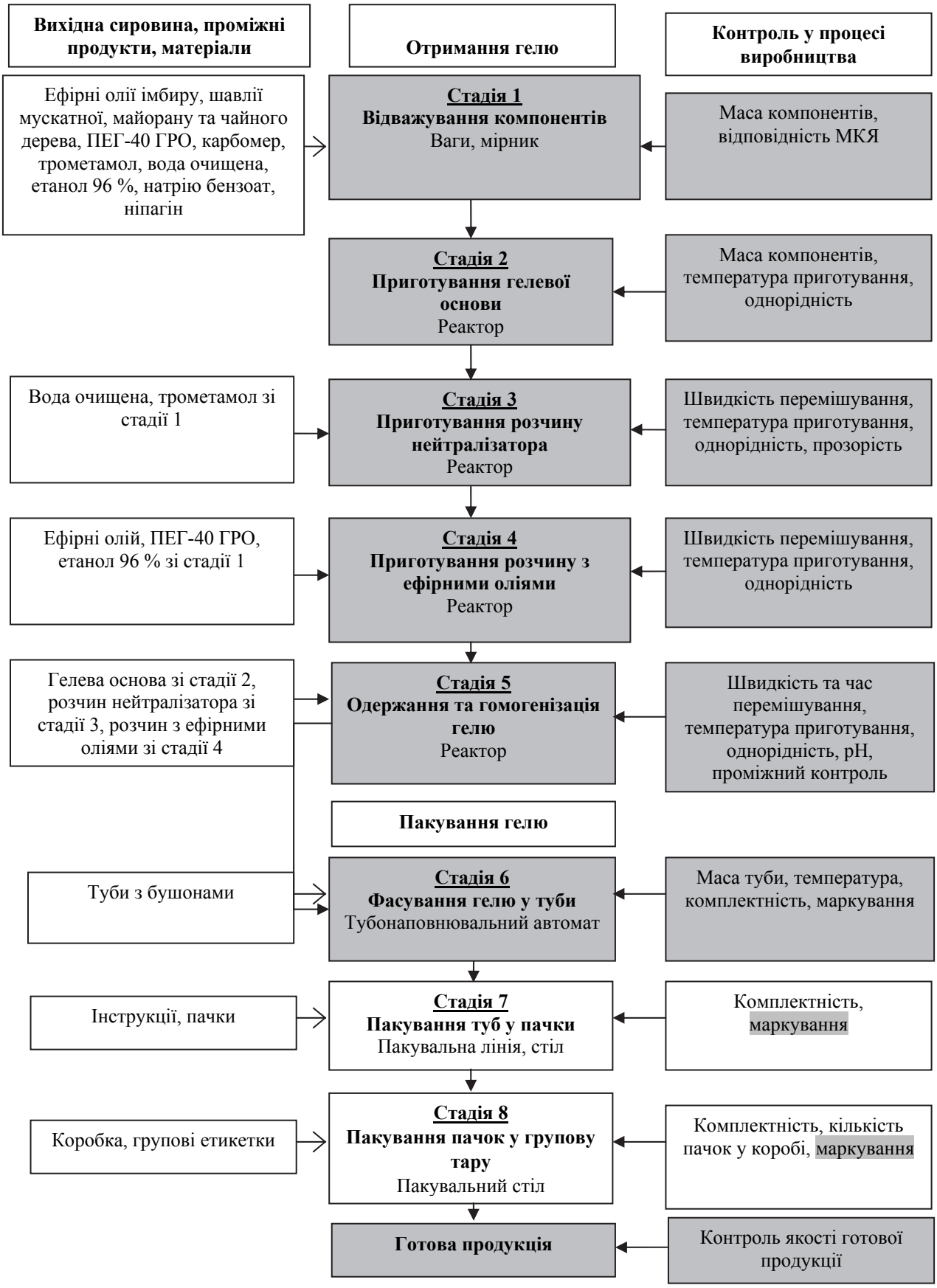

Рис. 3. Технологічна схема виробництва гелю «Імбирол»

У **четвертому розділі «Розробка методик аналізу, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень гелю «Імбирол»** представлені методи стандартизації гелю для лікування ВДШ та обговорення його фармакологічних досліджень.

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів АФІ та консервантів методом ВЕРХ. Даний метод відповідає вимогам ДФУ, забезпечує специфічність, точність та відтворюваність результатів, дозволяє одночасно проводити кількісне визначення та ідентифікацію досліджуваних речовин у гелі. Дослідження проводилися на базі лабораторії науково-експертного фармакопейного центру якості лікарських засобів під кер. с. н. с., д. хім. н. А. Ю. Кулікова.

Вивчення стабільності гелю проводили на п’яти серіях препарату, розфасованого у туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям та бушонами по 30 г протягом 30 місяців. Термін зберігання гелю визначали в обраній тарі (алюмінієвій тубі) при двох температурних режимах: у кімнатних умовах (20 ± 5)°С та у прохолодному місці (12,5 ± 2,5)°С, відразу після приготування та через кожні 6 місяців зберігання протягом 30 місяців. Стабільність гелю оцінювали за такими показниками: зовнішній вигляд; органолептичні показники (запах, колір); значення pH; мікробіологічна чистота; колоїдна стабільність; ідентифікація та кількісний вміст активних і допоміжних речовин; середня маса вмісту упаковки та її герметичність. Згідно з отриманими даними, зразки гелю «Імбирол» відповідали вимогам проекту МКЯ. Отримані показники підтверджують стабільність розробленого гелю при зберіганні у тубах алюмінієвих протягом двох років, тому можливо рекомендувати зберігання розробленого гелю при кімнатній температурі.

Фармакологічними дослідженнями на моделі травматичного риніту довели виражені лікувальні властивості препарату, що виявляються у здатності покращувати стан слизової оболонки носової порожнини: зменшувати набряк, секрецію, гіперемію, а також нормалізувати загальнотрофічні показники в експериментальних тварин. Зіставлення ефективності досліджуваного та референтного препаратів показало, що гель «Імбирол», на відміну від мазі «Піносол», на моделі гострого запалення носової порожнини у щурів, викликаного гідроксидом натрію, виявляє більш виражену протизапальну активність, що виявляється як місцевим впливом на уражену слизову оболонку, так і резорбтивним – на загальнотрофічні процеси в організмі експериментальних тварин. На моделі інфекційного риніту, викликаного уведенням музейного штаму *S. aureus,* встановлено, що лікування розробленим гелем під умовною назвою «Імбирол» знижує вираженість наведених вище морфологічних ознак риніту. При визначенні антиексудативної активності гелю «Імбирол» встановлено, що гель виявляє помірну протизапальну активність на моделі карагенінового набряку (43 %), високу – на моделі зимозанового набряку (89 %) та середню –на моделі гістамінового набряку (50 %) у порівнянні з препаратом порівняння гелем «Вольтарен».

ВИСНОВКИ

Уперше науково обґрунтовано склад, розроблено технологію та методи контролю якості комплексного гелю місцевої дії для лікування та профілактики верхніх дихальних шляхів, зокрема ринітів, в якому як активні фармацевтичні інгредієнти обрано комплекс ефірних олій (імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева), що дозволяє розширити спектр фармакологічної дії лікарського засобу.

1. Проаналізовано асортимент лікарських і парафармацевтичних препаратів м'якої лікарської форми та препаратів, які містять ефірні олії, що представлені на ринку України для лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів та слизової оболонки носової порожнини. Показана обмеженість вітчизняних лікарських засобів м'якої форми, які б виявляли комплексну дію, мали пролонгований ефект й усували прояви риніту.

2. Обґрунтовано доцільність розробки нового вітчизняного гелю для лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів. На підставі вивчених літературних джерел як активні фармацевтичні інгредієнти обрано рослинні сполуки, а саме ефірні олії (імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева).

3. Із метою розробки стабільного гелю з комплексом обраних ефірних олій були досліджені такі гелеутворювачі: гідроксіетилцелюлоза, ксантанова камідь, «Structura XL», карбомер марки 934 Р. Доведено, що саме гелева система на основі карбомеру марки 934 Р (нейтралізатор – трометамол) із розчином ефірних олій має кращі реологічні властивості (легке та рівномірне нанесення, задовільні екструзійні властивості).

4. За допомогою технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано тип гелевої системи та її оптимальний склад (%): карбомеру марки 934 Р – 1,0, трометамолу – 1,0, натрію бензоату – 0,5, ніпагіну – 0,1, води очищеної – до 100,0.

5. На підставі мікробіологічних та фармакологічних досліджень обрано активні фармацевтичні інгредієнти та їх концентрації: ефірної олії імбиру – 1,0 % (протизапальна та зігрівальна дія), шавлії мускатної – 1,0 % (бактерицидна та протизапальна дія), майорану – 0,5 % (антибактеріальна та ансептична дія), чайного дерева – 0,5 % (антисептична, антимікробна, протизапальна дія тощо). Як розчинник обрано етанол 96 % – 5,0 % та солюбілізатор поліетиленгліколь-40 гідрогенізована рицинова олія.

6. Розроблено раціональну технологію гелю «Імбирол», на підставі чого складено проект технологічного регламенту на виробництво цього лікарського засобу. Досліджено два варіанта технології, а саме: зразок № 1 – до водної дисперсії карбомеру додавали нейтралізатор, потім до гелевої основи – розчин ефірних олій; зразок № 2 – до водної дисперсії карбомеру додавали розчин ефірних олій, потім нейтралізатор. Обрано технологію зразка № 2 за кращими споживчими та реологічними показниками. Технологію гелю «Імбирол» апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

7. Проведено оцінку якості запропонованого препарату згідно з вимогами проекту МКЯ. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій та консервантів методом ВЕРХ. Запропоновані методики відрізняються високою чутливістю та відтворюваністю результатів. Доведена стабільність розробленого препарату при зберіганні у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям та бушоном при кімнатній температурі протягом 2-х років. На підставі проведених досліджень розроблено проект методів контролю якості.

8. При визначенні антиексудативної активності гелю «Імбирол» доведено, що гель виявляє помірну протизапальну активність на моделі карагенінового набряку, високу – на моделі зимозанового набряку і середню – на моделі гістамінового набряку.

9. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес низки вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації. Наукова новизна одержаних результатів захищена деклараційним патентом України на корисну модель «Гель «Імбирол» у вигляді гелю для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів» № 97061 від 25.02.2015 р., бюл. № 4.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Пуль, В. В. Вивчення антимікробної активності препарату місцевої дії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / В. В. Пуль, І. І. Баранова, Т. П. Осолодченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – № 3 (123). – С. 162–168. (*Особистий внесок:* виготовлення зразків гелю, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка одержаних даних, оформлення статті).

2. Пуль-Лузан, В. В. Вивчення стабільності гелю з ефірними оліями для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова, С. О. Мамедова // Фармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 20–25. (*Особистий внесок:* виготовлення зразків гелю, обробка одержаних даних, проведення реологічних та фізико-хімічних досліджень, оформлення статті).

3. Pul-Luzan, V. V. Substantiation for selecting a preservative when developing the gel with essential oils for treating diseases of the upper respiratory tract / V. V. Pul-Luzan, O. P. Strilets, T. V. Martynuk // Вісник фармації. – 2015. – № 1 (81). – С. 42–44. (*Особистий внесок:* виготовлення зразків гелю, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка одержаних даних, оформлення статті).

4. Куліков, А. Ю. Розробка методик визначення ефірної олії чайного дерева і консервантів у складів гелю «Імбирол» / А. Ю. Куліков, В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 1 (39). – С. 35–39. (*Особистий внесок:*

виготовлення зразків гелю, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка одержаних даних, оформлення статті).

Статті в іноземних журналах

5. Пуль-Лузан, В. В. Разработка технологии геля для лечения заболеванй верхних дыхательных путей / В. В. Пуль-Лузан, И. И. Баранова, С. А. Мамедова // Фармация Казахстана. – 2014. – № 9. – С. 50–54. (*Особистий внесок:* виготовлення зразків гелю, обробка одержаних даних, проведення реологічних та фізико-хімічних досліджень, оформлення статті).

6. Pul-Luzan, V. Pharmacological studies of phytogel “Imbirol” / V. Pul-Luzan, I. Baranova, E. Toryanik, S. Kovalenko // The pharma innovation journal. – 2015. – №4 (1). – P. 61–63. (*Особистий внесок:* виготовлення зразків гелю, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка одержаних даних, оформлення статті).

7. Pul-Luzan, V. V. Rational for the choice of the gelling agent, physical and chemical properties of the gel with a complex of essential oils / V. V. Pul-Luzan, I. I. Baranova, S. N. Kovalenko, S. A. Mamedova // Journal of chemical and pharmaceutical research. – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 1532–1535. (*Особистий внесок:* виготовлення зразків гелю, обробка одержаних даних, проведення реологічних та фізико-хімічних досліджень, оформлення статті).

Патенти

8. Пат. на корисну модель № 97061 (Україна). МПК 2015 A 61 K 9/06; A 61 K 36/268; A 61 K 36/537; A 61 K 36/61; A 61 P 11/10; A 61 P 11/12; A 61 P 11/14. Гель «Імбирол» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / Баранова І. І, Пуль В. В., Крижна С. І., Малашенко Т. О. – u 2014 10763; заявл. 02.10.2014; опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4. (*Особистий внесок:* здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології розробленого препарату, підготовка формули винаходу та опису до патенту, оформлення патенту).

Тези доповідей

9. Пуль, В. В. Перспектива розробки вітчизняного препарату місцевої дії для лікування верхніх дихальних шляхів / В. В. Пуль, И. И. Баранова // «Косметологія: сьогодення та майбутнє» : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 лис. 2013 р. – Харків, 2013. – Х., 2013. – С. 57–58.

10. Pul V. V. Tube – optimal choice of containers for semi-solid medicines / V. V. Pul, I. I. Baranova, M. A. Zaviazun. // «Actual question of development of new drug» : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 22-23 апр. 2014 р. – Харків, 2014. – P. 323.

11. Пуль, В. В. Методологія дослідження нового засобу місцевої дії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / В. В. Пуль, І. І. Баранова, В. Г. Дем’яненко // «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» : матеріали І між нар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 20–21 бер. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 144–145.

12. Пуль, В. В. Вивчення антибактеріальної активності препарату місцевої дії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / В. В. Пуль, І. І. Баранова, Т. П. Осолодченко. // «Сучасні аспекти медицини і

фармації – 2014» : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15–16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 190.

13. Пуль-Лузан, В. В. Фармакотехнологічні дослідження гелю «Імбирол» / В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова // «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленності дії» : матеріали І міжнар. наук.-практ. унтернет-конф., м. Харків, 7–8 лис. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 145–146.

14. Пуль-Лузан, В. В. Вивчення структурно-механічних властивостей гелю «Імбирол» / В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова // «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» : матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 16–17 жов. 2014 р. – С. 241–242.

15. Пуль-Лузан, В. В. Обгрунтування вибору гелеутворювача при розробці гелю з комплексом ефірних олій. / В. В. Пуль-Лузан, І. І. Баранова // «Актуальні питання косметології та дерматології» : збірник тез IX всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю, м. Запоріжжя, 23–24 квіт. 2015 р. – С. 16.

16. Пуль-Лузан, В. В. Вивчення антиексудативної активності гелю «Імбирол» / В. В. Пуль-Лузан, С. І. Крижна // «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 6–7 лют. 2015 р. – С. 172–173.

АНОТАЦІЯ

Пуль-Лузан В. В. Розробка складу та технології препарату місцевої дії для лікування верхніх дихальних шляхів. – 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.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу, технології та дослідженню комплексного гелю для лікування та профілактики захворювань ВДШ. Проведено фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження комплексного гелю, до складу якого входять речовини рослинного походження – ефірні олії імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева.

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено вибір гелеутворювача карбомеру марки 934 Р (нейтралізатор – трометамол) для створення стабільної гелевої системи з комплексом ефірних олій. Розроблено склад та раціональну технологію гелю з комплексом ефірних олій.

Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів та консервантів (натрію бензоату та ніпагіну), які проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що відповідає вимогам ДФУ.

Досліджені фізико-хімічні, фізичні, реологічні і технологічні властивості розробленого гелю, доведена його стабільність у процесі зберігання протягом двох років при кімнатній температурі (15-25) °С у тубах алюмінієвих з внутрішнім лаковим покриттям. На підставі отриманих даних розроблено проект методів контролю якості на гель «Імбирол».

Мікробіологічними дослідженнями доведено антибактеріальну і фунгіцидну активність препарату. При визначенні антиексудативної активності гелю «Імбирол» встановлено, що гель виявляє помірну протизапальну активність на моделі карагенінового набряку, високу – на моделі зимозанового набряку і середню – на моделі гістамінового набряку

Ключові слова: захворювання верхніх дихальних шляхів, риніти, слизова оболонка порожнини носа, гель, карбомер, ефірні олії, склад, технологія.

АННОТАЦИЯ

Пуль-Лузан В. В. Разработка состава и технологии препарата местного действия для лечения верхних дыхательных путей. – 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.

Диссертационная работа посвящена разработке состава и технологии и исследованию геля для лечения и профилактики заболеваний ВДП, в частности ринитов. Проведены комплексные исследования по созданию комплексного геля, в состав которого входят активные фармацевтические ингредиенты растительного происхождения – эфирные масла имбиря, шалфея мускатного, майорана и чайного дерева. Эфирное масло имбиря (*Olei Zingiber officinale*) обладает широким спектром действия, а именно: противовоспалительным, согревающим, антисептическим и патогенным. Эфирное масло шалфея мускатного (*Olei Salvia sclarea*) обладает выраженным бактерицидным, противовирусным и противовоспалительным действием. Эфирное масло майорана (*Olei Majarana hortensis*) обладает антибактериальными, противогрибковыми и антисептическими свойствами. Оно применяется при рините, воспалении пазух носа. Эфирное масло чайного дерева (*Olei Melaleuca alternifolia*) обладает противовирусным, антисептическим, ранозаживляющим и противовоспалительным действием.

Выбор основы был произведен на основании патентного поиска, а также комплекса исследований (физико-химических, физических, реологических и технологических) с учетом области применения предложенной лекарственной формы (на кожные покровы грудной клетки и слизистую оболочку полости носа). Нами была выбрана основа с карбомером марки 934 Р (нейтрализатор – трометамол), которая соответсвует ряду требований, которые предъявляются к препаратам (имеет умеренную осмотическую активность, хорошо контактирует с тканями слизистой носа, легко адсорбирует серозные выделения, не нарушает рост грануляции и эпителизации, не пересушивает здоровую ткань).

Был проведен комплекс исследований гелевой основы с карбомером марки 934 Р (структурная вязкость, механическая стабильность, значение показателя pH и т. д.). Подтверждено, что использование выбранного гелеобразователя обеспечивает удовлетворительные потребительские и технологические характеристики.

В состав геля для расствoрения эфирных масел был введен солюбилизатор – ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло (ПЭГ–40 ГКМ) и в качестве растворителя введен этанол 96 %. Исследовано два варианта введения растворителя этанола 96 % и солюбилизатора ПЭГ–40 ГКМ для растворения выбранных эфирных масел. Исследованы два варианта технологии, а именно: образец № 1 – к водной дисперсии карбомера добавляли нейтрализатор, затем в гелевую основу – раствор эфирных масел; образец № 2 – к водной дисперсии карбомера добавляли раствор эфирных масел, затем нейтрализатор. Доказано, что технология образца № 2 соответствует требованиям по удовлетворительным реологическим показателям.

На основании проведенных микробиологических исследований доказана необходимость добавления консерванта в состав разработанного геля, а именно комплекса натрия бензоата с нипагином в концентрации 0,5 % и 0,1 % соответственно, эффективность которого соответствует критерию «А» в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины.

Проведенные физические, физико-химические, технологические, структурно-механические исследования позволили обосновать состав гелевой основы: 1,0 % карбомер марки 934 Р, 1,0 % трометамол и вода очищенная.

На основании биологических и микробиологических исследований экспериментальным путем обоснованы концентрации ефирных масел имбиря (1,0 %), шалфея мускатного (1,0 %), майорана (0,5 %) и чайного дерева (0,5 %).

Обоснованы технологические параметры приготовления комплексного геля. С помощью структурно–механических исследований установлено, что гель имеет удовлетворительные потребительские и технологические свойства (способность к намазыванию, экструзию из туб и др.).

Предложены методики качественного и количественного анализа активных фармацевтических ингредиентов геля, которые вошли в проект «Методы контроля качества» (МКК). Идентификацию и количественное определение основных компонентов ефирных масел имбиря и чайного дерева проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Качественное и количественное определение консервантов натрия бензоата и нипагина проводили так же с помощью ВЭЖХ. Эти методики отличаются высокой чувствительностью и воспроизводимостью результатов.

Доказано, что по органолептическим, физико-химическим, физическим и микробиологическим показателям гель соответствует требованиям разработанного проекта методов контроля качества для геля «Имбирол».

Доказана стабильность изученных показателей качества геля в процессе хранения – 2 года в тубах алюминиевых с внутренним лаковым покрытием при комнатной температуре (15-25)°С. Технология разработанного препарата

«Имбирол» апробирована в промышленных условиях ПАО «ХФЗ «Красная звезда», г. Харьков.

При определении антиэкссудативной активности геля «Имбирол» доказано, что гель проявляет умеренную противовоспалительную активность на модели карагенинового отека (43 %), высокую – на модели зимозанового отека (89 %) и среднюю – на модели гистаминового отека (50 %) по сравнению с препаратом сравнения «Вольтарен».

Ключевые слова: заболевания верхних дыхательных путей, риниты, слизистая оболочка полости носа, гель, карбомер, эфирные масла, состав, технология.

SUMMARY

Pul-Luzan V. V. Development of composition and technology for local action drug for the treatment of upper respiratory tract. – Manuscript.

Phd thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences, specialty 15.00.01 – technology of drugs, pharmacy organization and judicial pharmacy – National University of Pharmacy, Kharkov, 2016.

The thesis is devoted to development of composition, technology and research complex of gel for the treatment and prevention of HRT. Past studies on the creation of an integrated gel composed of herbal substances - essential oils of ginger, clary, marjoram and tea tree.

The choice of the carbomer 934 P (converter – trometamol) to create a stable gel system with a complex of essential oils have been theoretically substantiated and experimentally confirmed. Designed composition and rational technology of the gel with a complex of essential oils.

The developed methods of identification and quantitative determination of active pharmaceutical ingredients and preservatives (sodium benzoate with nipahin), which was carried out by high performance liquid chromatography (HPLC), which corresponds to the requirements of SPU.

The physico-chemical, physical, rheological and technological properties of the developed gel, proven its stability during storage for two years at room temperature (15-25) °C in aluminium tubes with internal lacquer coating. Based on these data drafted methods of quality control on gel «Imbyrol».

Microbiological studies have antibacterial and fungicidal activity of the drug. In determining antiexudative activity gel «Imbyrol» proved that the gel exhibits moderate anti-inflammatory activity in models karahenin edema, high model zimozan edema and secondary activity on edema model histamine.

Key words: upper respiratory tract infection, rhinitis, the mucous membrane of the nasal cavity, gel, carbomer, essential oil, composition, 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