

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БАВИКІНА МАРИНА ЛАЗАРІВНА

УДК 615.014.2:615.454.1:618.1

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ ГІПОЕСТРОГЕННИХ СТАНАХ У ГІНЕКОЛОГІЇ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
професор кафедри аптечної технології ліків
імені Д. П. Сала.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика, м. Київ,
професор кафедри фармацевтичної технології і
біофармації;

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

Захист відбудеться 02 грудня 2016 року о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий 31 жовтня 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сучасні жінки третину свого життя проживають у період перед- та постменопаузи. За прогнозом ВООЗ на кінець 2015 року біля 46 % жінок населення планети знаходились у віці 45 років і вище. У 70 % жінок діагностується патологічний симптомокомплекс – клімактеричний синдром, який різко знижує якість життя пацієнток через вегетативні й психоемоційні порушення, наслідком чого є значний ріст серцево-судинних захворювань із погіршенням реологічних властивостей крові, ліпідного обміну й ендотеліальної функції.

На сьогодні в терапії клімактеричного синдрому використовують гормональну замісну терапію (ГЗТ). Попри те, що екзогенне уведення гормональних препаратів блокує більшість проявів клімактеричного синдрому, тривале їх застосування асоціюється з ризиком розвитку серйозних побічних ефектів, а у жінок з естрогенною недостатністю підвищується ризик виникнення тромбозів, ішемічної хвороби серця, інсультів та раку молочної залози.

Перспективним варіантом терапії клімактеричного синдрому з цього погляду є застосування природних хімічних сполук – поліфенолів, які мають афінитет до β -естрогенних рецепторів та здатні відтворювати ефекти ендогенних естрогенів. Дослідження останніх років (В. М. Ковальов, С. Ф. Шафікова, О. О. Добровольний, А. Н. Чеснокова, О. Schaefer та ін.) показують, що естрогенна активність хмелю звичайного (*Humulus lupulus L.*) пов'язана з ізопреніловими флавоноїдами, здатними нівелювати симптоми гіпоестрогенемії у тварин: зменшувати температуру тіла в тесті «менопаузних припливів», відновлювати гормональну картину крові та захищати тканини матки від гіпоестрогенної дегенерації.

На світовому фармацевтичному ринку останнім часом з'явилися вагінальні гелі, які містять екстракт хмелю й призначені для коротко- і довгочасної терапії атрофічних проявів у жінок у менопаузі як альтернатива гормональним засобам місцевої дії, але ці лікарські засоби або їх аналоги в Україні відсутні.

Враховуючи вищенаведене, набуло актуальності питання створення вітчизняних лікарських засобів природного походження для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенних станах у жінок на основі лікарської рослинної сировини – шишок хмелю.

Для вирішення питання необхідно обґрунтувати алгоритм фармацевтичної розробки, що включає розробку технології рідкого екстракту із шишок хмелю і на його основі створити новий оригінальний м'який лікарський засіб (МЛЗ) комбінованого складу у вигляді гелю. У процесі розробки ЛЗ постають питання визначення фізико-хімічних та технологічних властивостей шишок хмелю, оптимальної концентрації екстрагенту, обґрунтування методу та тривалості їх екстракції та ін. У подальшому з урахуванням біофармацевтичних підходів на основі одержаного екстракту, як активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), науково-практично обґрунтувати технологію виготовлення гелю та раціонального шляху уведення діючих речовин до його складу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Створення складу і технології одержання біологічно активних речовин та лікарських засобів природного походження» (номер державної реєстрації 0103U000477) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – наукове обґрунтування технології одержання рідкого екстракту шишок хмелю (РЕШХ) та розробка на його основі вагінального гелю комбінованої дії для профілактики та лікування гіпоестрогенних розладів у жінок.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати сучасні літературні джерела, а також номенклатуру фармацевтичного ринку України щодо лікарських препаратів із природними субстанціями для профілактики та лікування гіпоестрогенних розладів у жінок;
- обґрунтувати і розробити технологію рідкого екстракту шишок хмелю;
- визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу екстрагування;
- визначити основні показники якості рідкого екстракту шишок хмелю, розробити проект МКЯ та дослідити стабільність;
- теоретично обґрунтувати й експериментально розробити оптимальний склад комбінованого лікарського засобу у формі гелю на основі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень;
- обґрунтувати та розробити раціональну технологію комбінованого гелю для лікування гіпоестрогенних станів у жінок;
- провести біофармацевтичні дослідження отриманого гелю, розробити методики аналізу, визначити умови його зберігання та термін придатності;
- проаналізувати і узагальнити результати біологічних досліджень розробленого препарату;
- розробити та апробувати в промислових умовах проекти промислового технологічного регламенту виробництва і МКЯ гелю.

Об'єкти дослідження. Діючі речовини: шишки хмелю, рідкий екстракт шишок хмелю, олія розторопші; допоміжні речовини: молочна кислота, гідрофільні неводні розчинники, гелеутворювачі, консерванти, луки та ін.; гелеві основи, модельні зразки гелів, гель комбінованої дії під умовною назвою «Естрогенорм», процес одержання препарату.

Предмет дослідження: технологія рідкого екстракту шишок хмелю, специфікаційні характеристики та основні показники якості і стабільності; науково обґрунтований склад і раціональна промислова технологія МЛЗ у вигляді комбінованого гелю; дослідження структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей гелю; методики контролю якості препарату; специфічна фармакологічна активність та безпечність; обґрунтування терміну придатності; проекти МКЯ та технологічного промислового регламенту виробництва гелю.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичні, загальноприйняті органолептичні, фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), спектрофотометрія), структурно-механічні (структурна в'язкість, напруга і швидкість зсуву, тиксотропні властивості), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*, осмотичні властивості), фармакотехнологічні (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера), фармакологічні (визначення концентрації діючих речовин, специфічної активності та безпечності), біологічні (визначення мікробіологічної чистоти) і математичні (статистична обробка результатів) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик РЕШХ і лікарського засобу на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі комплексного дослідження створено стандартизовану вітчизняну субстанцію природного походження – рідкий екстракт шишок хмелю.

На підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень уперше науково обґрунтовано склад і раціональну технологію комбінованого гелю на основі гелеутворювача гідроксіетилцелюлози, що містить, як діючі речовини, рідкий екстракт суплідь хмелю та олію розторопші (патент України на корисну модель «Гель комбінованого складу для лікування та профілактики при гіпоестрогенних станах у гінекології» № 103042 від 25.11.2015 р.).

Уперше з використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості розробленого препарату, запропоновано методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин та розроблено проект МКЯ на комбінований лікарський засіб гель «Естрогенорм». Встановлено умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

Уперше в результаті фармакотехнологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено раціональну технологію лікарського препарату у формі комбінованого гелю й упроваджено її у промислове виробництво. Показники якості розробленого препарату експериментально підтверджені в умовах промислового виробництва ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир).

Доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розробленого гелю.

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для застосування у практичній медицині нову субстанцію природного походження РЕШХ. На підставі експериментальних досліджень створено і запропоновано для практичної медицини новий комбінований лікарський препарат – гель «Естрогенорм», призначений для профілактики та лікування гіпоестрогенних розладів у жінок.

Розроблено проекти МКЯ і промислового технологічного регламенту на виробництво гелю. Технологія гелю апробована в умовах ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акт апробації від 20.08.2015 р.).

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр фармакогнозії, заводської технології ліків та промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 01.09.2015 р. та 01.03.2016 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету (акт впровадження від 01.09.2016 р.), кафедри промислової технології з курсом факультету підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів Вітебського державного медичного університету (акт впровадження від 01.02.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексних дослідженнях, проведених особисто здобувачем та колективом співавторів публікацій, проаналізовано й узагальнено дані сучасних літературних джерел щодо стану ринку лікарських препаратів, які застосовуються для профілактики та лікування гіпоестрогенних розладів у жінок; проведено комплекс фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень РЕШХ і гелю на його основі; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; відпрацьовано методики кількісного та якісного аналізу РЕШХ і гелю «Естрогенорм», встановлено терміни їх придатності; узагальнено результати доклінічних досліджень; розроблено проекти промислового технологічного регламенту і МКЯ на РЕШХ та вагінальний комбінований гель «Естрогенорм».

Розробка методик визначення якісного і кількісного вмісту діючих речовин у РЕШХ та препараті «Естрогенорм» проведена на базі НДЛ НФаУ під керівництвом завідувача к. х. н., доц. Губарь С. М.; дослідження антимікробної активності консервантів – у ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова АМНУ» під керівництвом завідувача лабораторії біохімії мікроорганізмів поживних середовищ к. б. н., ст. н. с. Осолодченко Т. П. (м. Харків); біологічні дослідження виконані на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д. ф. н., проф. Стрілець О. П.; фармакологічні дослідження проведено на базі кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ під керівництвом зав. кафедри, д. мед. н., професора Зайченко Г. В.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Л. І. Вишневською, Г. В. Зайченко, В. А. Мегалінським, В. І. Марків, О. С. Сінциною, Т. П. Осолодченко, Є. І. Бисагою) працях вказується за текстом дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: 17th International Congress «Phytopharm 2013» «Herbal raw material – a source of biologically active compounds» (м. Відень, Австрія, 2013); II науково-практична конференція з міжнародною участю «Лекарственное растительное сырье как объект исследования в области фармацевтического анализа» (м. Алмати, Казахстан, 2013); I міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (м. Харків, 2014); IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 2014); The International Young Scientists Symposium «Plant in pharmacy & nutrition 2014» (м. Вроцлав, Польща, 2014); 67 науково-практична конференція студентів і молодих учених «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (м. Вітебськ, Білорусь, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, зокрема, 7 наукових статей у фахових виданнях (2 з них у наукових виданнях інших держав), 1 патент на корисну модель, 10 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках машинопису, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту – 149 сторінок. Робота ілюстрована 35 таблицями, 29 рисунками. Бібліографія містить 179 джерел літератури, з них 65 іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи розкрито актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі «Сучасний стан досліджень у лікуванні та профілактиці ускладнень при гіпоестрогенних станах у жінок» розглянуто одну з актуальних проблем сучасної медицини – гіпоестрогенні ускладнення у жінок. Проведений аналіз їх лікування свідчить про необхідність створення нових високоефективних лікарських засобів, здатних доповнити або стати адекватною заміною ГЗТ, поєднуючи ефективність гормональних препаратів, мінімум побічних ефектів і високу тропність до органів - мішеней. Таким критеріям відповідають препарати, що містять фітоестрогени. Однак, на фармацевтичному ринку України у вагінальних лікарських формах ЛЗ відсутні.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень» наведено загальну методологію проведення досліджень з фармацевтичної розробки РЕШХ та гелю на його основі, а також методи органолептичних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень та методики визначення-основних діючих речовин і гелю.

Третій розділ «Технологія отримання та дослідження рідкого екстракту з шишок хмелю». З метою розробки оптимальної технології рідкого екстракту було проведено дослідження технологічних параметрів вихідної сировини – шишок хмелю (табл. 1).

Таблиця 1

Основні технологічні параметри шишок хмелю

Технологічний параметр	Одиниці виміру	Результати визначень
Вміст вологи	%	10,91 ± 0,29
Розмір часток	Мм	1,0-3,5
Вміст екстрактивних речовин	%	28,32 ± 0,89
Питома маса	г/см ³	1,397 ± 0,027
Об'ємна маса	г/см ³	0,671 ± 0,041
Насипна маса	г/см ³	0,201 ± 0,031
Пористість шару сировини	–	0,581
Порізність шару сировини	–	0,697
Вільний об'єм шару сировини	–	0,890

Примітка. n = 5.

Отримані значення технологічних параметрів характеризують шишки хмелю як сировину, що має низьку насипну масу (нижчу $0,3 \text{ г/см}^3$) та високий показник вільного об'єму шару. Результати досліджень були використані для розрахунків процесу екстракції і розробки технології рідкого екстракту шишок хмелю.

Враховуючи фізико-хімічні властивості біологічно активних речовин шишок хмелю, які мають потенційну естрогенну активність, першим завданням було вивчення впливу концентрації етанолу на їх кількісний вихід із сировини та визначення оптимальної концентрації етанолу як екстрагенту. Екстрагування проводили етанолом у концентрації 40, 70 та 90 %, використовуючи одну серію сировини. Співвідношення сировина – екстрагент становило 1 : 2, без урахування ступеня подрібнення сировини. В отриманих екстрактах визначали суму флавоноїдів та досліджували динаміку екстрагування БАР. Результати досліджень наведені на рис. 1.

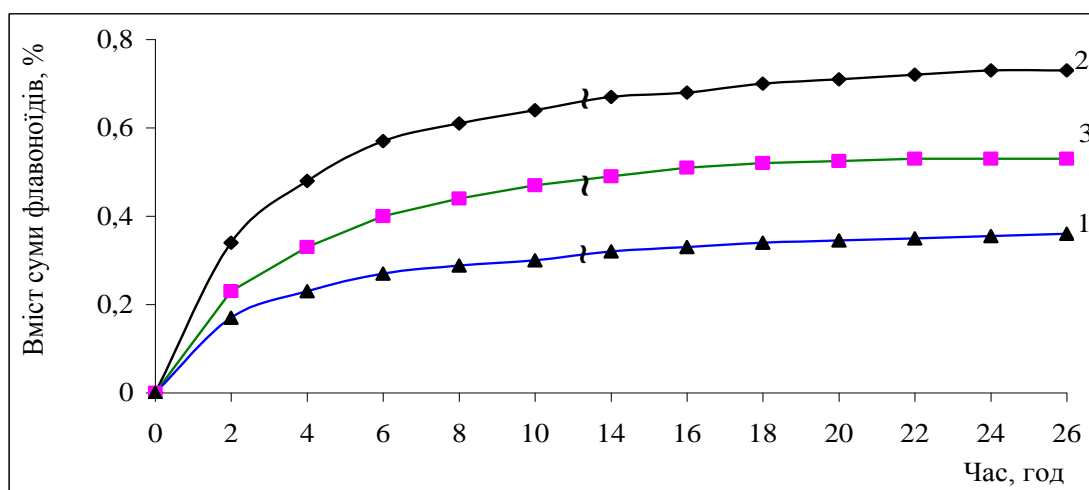


Рис. 1. Кінетичні криві виходу суми флавоноїдів із шишок хмелю в залежності від часу екстракції та концентрації етанолу: 1 – екстракція 95 % етанолом; 2 – екстракція 70 % етанолом; 3 – екстракція 40 % етанолом

Результати досліджень свідчать, що найкращий вихід суми флавоноїдів з шишок хмелю в екстрагент відбувається при використанні 70 % етанолу. Це зумовлено тим, що більшість флавоноїдів належать до середньо полярних сполук і саме в цій групі знаходяться речовини, які мають потенційну естрогенну активність (ксантохумол, ізоксантохумол та ін.). Період швидкої екстракції триває перші 6-8 год, рівновага в системі сировина-екстрагент настає через 18-24 год.

Одним із важливих технологічних факторів, які можуть суттєво впливати на ефективність екстракції, є розмір часток рослинної сировини. Для подрібнення хмелю шишок використовували лабораторний роторний ножовий млин, який за конструкцією ідентичний промислового обладнання. Екстракти з фракціонованої сировини отримували методом мацерації протягом 24 год при співвідношенні сировина – екстрагент 1 : 2. В отриманих витягах

визначали вміст екстрактивних речовин за показником сухого залишку та кількісний вміст суми флавоноїдів. За результатами досліджень найвищий показник сухого залишку у витягах з шишок хмелю спостерігається для сировини з розміром часток менше 1 мм. Разом з тим, найбільший вихід флавоноїдів відбувається із сировини з розміром часток від 1,0 до 3,5 мм, при цьому сухий залишок в отриманих витягах складає від 2,72 до 2,97 %.

Для вибору оптимального методу екстрагування були обрані найпоширеніші класичні методи екстрагування: мацерація з примусовою циркуляцією екстрагенту, перколяція та реперколяція. Окрім методу перемінним фактором був модуль екстракції (співвідношення сировина : готовий екстракт). Оскільки отримати рідкий екстракт шишок хмелю 1 : 1 з урахуванням технологічних властивостей сировини (насіпної маси, вільного об'єму шару) практично неможливо, модуль екстракції в досліджах становив 1 : 2 та 1 : 5.

Екстрагування методом мацерації проводили протягом 18 год з циркуляцією екстрагенту через кожні 3 год протягом 10-15 хв. При використанні методів перколяції та реперколяції час настоювання на кожній стадії екстракції складав 24 год. Застосовували реперколяцію, яку проводили в батареї з 3 перколяторів. Отримані витяги зливали, відстоювали при температурі 8-10 °С, фільтрували та визначали вміст суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дослідження екстракції та співвідношення сировина : екстракт на вихід БАР із хмелю шишок

Метод екстракції	Співвідношення сировина/екстракт	Вміст суми флавоноїдів, %	Вміст суми гідроксикоричних кислот, %
Мацерація з примусовою циркуляцією	1 : 2	0,43 ± 0,02	0,25 ± 0,01
	1 : 5	0,28 ± 0,02	0,18 ± 0,01
Реперколяція	1 : 2	0,71 ± 0,03	0,46 ± 0,02
	1 : 5	0,37 ± 0,02	0,34 ± 0,02
Перколяція	1 : 2	0,62 ± 0,03	0,42 ± 0,02
	1 : 5	0,35 ± 0,02	0,28 ± 0,02

Як видно з даних табл. 2, більший вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот спостерігається в рідких екстрактах шишок хмелю, отриманих методом реперколяції із модулем екстракції 1 : 2.

Отже, оптимальними умовами отримання рідкого екстракту шишок хмелю є: використання екстрагенту етанолу 70 %, розмір часток рослинної сировини – від 1 до 3,5 мм, модуль екстракції – 1 : 2, метод екстрагування – реперколяція, час настоювання – 24 год.

Технологічна схема виробництва рідкого екстракту шишок хмелю наведена на рис 2.

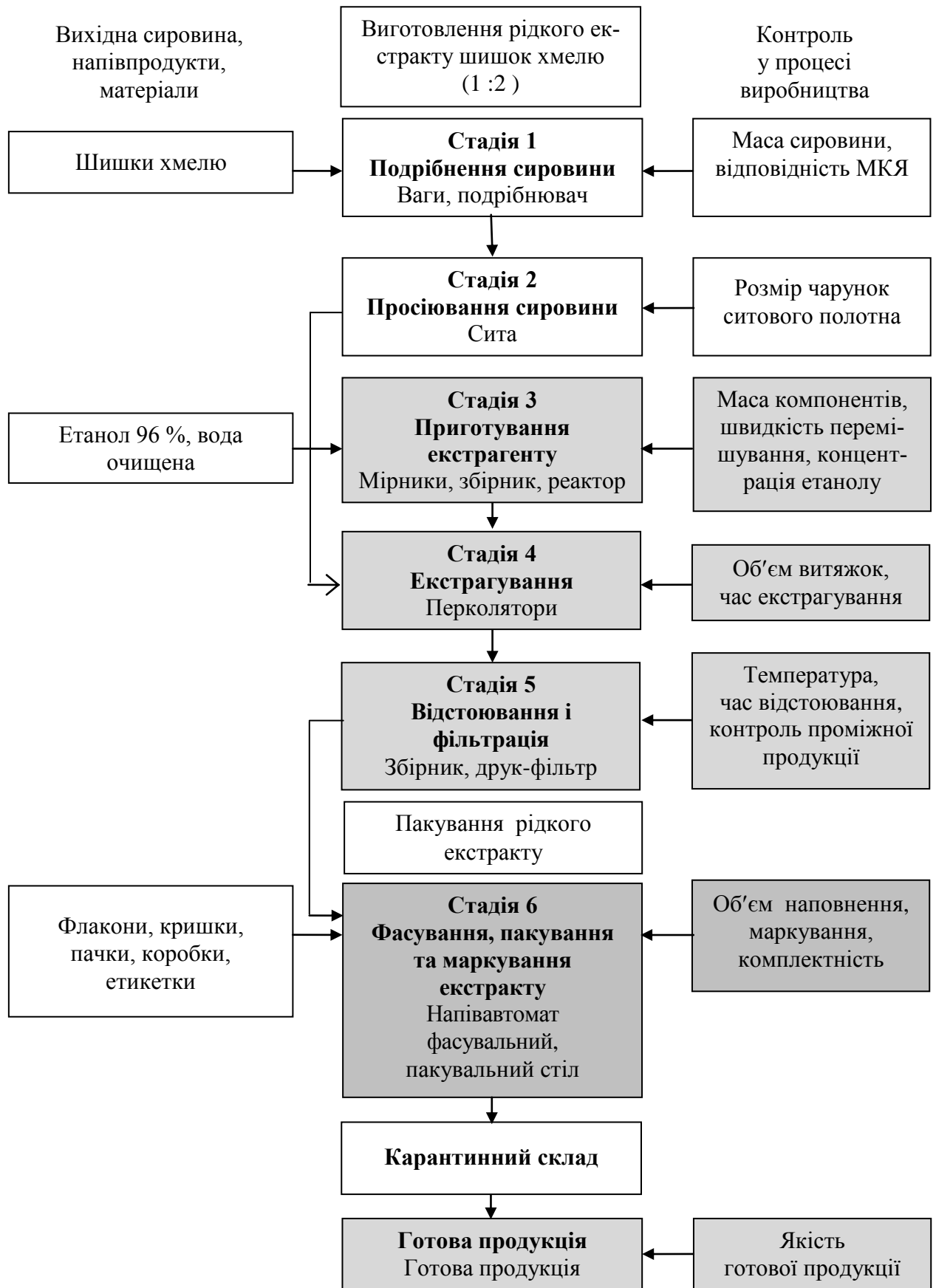


Рис. 2. Технологічна схема виробництва рідкого екстракту шишок хмелю

На підставі проведених досліджень нами було розроблено проект МКЯ на РЕШХ, в якому наведено: методики ідентифікації (спектрофотометричним методом) суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин, суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту (методом ТШХ); кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин (не менше 420 мг/%), суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 300 мг/%); загальне число аеробних мікроорганізмів (не більше 10^4 КУО/г), дріжджових та плісневих грибів (не більше 10^2) КУО/г), відсутність бактерій род. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* в 1,0 г екстракту.

Вивчено стабільність РЕШХ у процесі зберігання протягом 27 місяців у контейнерах із скла брунатного кольору по 100 мл (при температурі 25 ± 2 °C), що дало підставу встановити термін придатності рідкого екстракту – 2 роки.

На підставі проведених досліджень з вивчення технологічних параметрів сировини, вибору екстрагенту та методу екстракції було розроблено оптимальну технологію РЕШХ, яку апробовано в умовах виробництва фармацевтичної фабрики ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир (акт апробації від 16.02.2014 р.). Результати дослідження були використані при розробленні проекту технологічного регламенту на РЕШХ.

Четвертий розділ «Дослідження з розробки складу і технології гелю комбінованої дії на основі РЕШХ». З метою розробки оптимального складу гелю з РЕШХ проводили дослідження з вибору активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.

Відомо, що при гормональній дисфункції, особливо у жінок у клімактеричному періоді, поряд з проявами дисбіозів і вагінітів розвивається атрофічний вагініт, що призводить до дистрофії слизової оболонки вагіни та сприяє розвитку запального процесу, який індукується присутністю патогенної і транзиторної мікрофлори. Тому як АФІ ми обрали також олію розторопші, що має антитоксичні, ранозагоювальні, протизапальні властивості, основні з яких – епітелізація пошкоджених тканин.

Враховуючи, що у нормі у дорослої здорової жінки реакція піхвового вмісту кисла, що є бактерицидним для 90 % інфекційних агентів, які потрапляють у піхву, для дослідження була обрана L-лактатна (молочна) кислота. Молочна кислота є фізіологічною кислотою піхвового середовища. Для розрахунку концентрації молочної кислоти обрали теоретичний метод визначення рН за допомогою значення константи дисоціації. За результатами експериментальних досліджень, зменшення значення рН є прямо пропорційним збільшенню концентрації кислоти і набуває необхідного значення (4,0-4,5) у кількості 0,05-0,2 %.

При розробці основи гелю враховували властивості складових відповідно до даних літературних джерел. Із урахуванням термолабільності каротиноїдів, які входять до складу олії розторопші, було обрано інгредієнти основи, які не вимагають додаткового нагрівання у процесі виготовлення лікарського засобу. При розробці складу гелю використано натуральний природний гелеутворювач – ксантанову камідь у концентрації 1,5, 2,0, 3,0 %, гелеутво-

рювач напівсинтетичного походження – гідроксіетилцелюлозу – 1,5, 2,0, 2,5 %, найбільш поширений синтетичний гелеутворювач – полімер акрилової кислоти карбомер Ultez – 10 (0,5, 1,0, 1,5 %). Склад модельних зразків основ наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Рецептура модельних зразків основ

Компонент	Маса, г/номер зразка								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ГЕЦ				1,5	2,0	2,5			
Ксантанова камідь	1,5	2,0	3,0						
Карбомер Ultez 10							0,5	1,0	1,5
Вода очищена	до 100,0								

Для визначення значення рН обраних гелевих основ залежно від вмісту молочної кислоти, готували 1 % зразки карбомеру марки Ultez 10, який нейтралізували 10 % розчином аміаку, ксантану та гідроксіетилцелюлози. До готових гелевих основ вводили розчини молочної кислоти в концентрації 0,05, 0,1 та 0,2 % (табл. 4).

Таблиця 4

рН зразків гелів на основі карбомеру Ultez 10, ксантанової камеді, гідроксіетилцелюлози

Гелеутворювач (1 % розчин)	Значення рН	Молочна кислота, %		
		0,05	0,1	0,2
Карбомер Ultez 10	7,0 ± 0,4	4,9 ± 0,3	4,4 ± 0,1	4,0 ± 0,3
Ксантанова камідь	7,5 ± 0,5	4,9 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,1 ± 0,2
Гідроксіетилцелюлоза	6,0 ± 0,8	4,8 ± 0,2	4,3 ± 0,2	3,8 ± 0,1

Із даних табл. 4 видно, що молочна кислота в дослідних концентраціях значно зменшувала рН гелю порівняно з рН зразка гелевої основи без кислоти. Найбільш прийнятні показники, які входили в оптимальний інтервал рН 4,0-4,5, молочна кислота створювала у концентрації 0,1 %.

З метою дослідження стабільності гелевої основи при кислих значеннях рН середовища в гелі на основі карбомеру Ultez 10 (0,5, 1,0, 1,5 %), ксантанової камеді (1,5, 2,0 та 3,0 %) і ГЕЦ (1,5, 2,0 і 2,5 %) додавали розчини молочної кислоти у концентрації 0,05 і 0,1 % відповідно. У результаті проведеної роботи, через несумісність інгредієнтів, із подальших досліджень були виключені основи на базі карбомеру Ultez 10 та ксантанової камеді, дослідні зразки яких змінювали колір і консистентність.

Визначення реологічних властивостей гелевих основ у комбінації з молочною кислотою проводили у стандартних умовах на ротаційному віскозиметрі Брукфелда (США) при температурі 20 °С.

Зразки гелю готували на основі ГЕЦ (1,5, 2,0, 2,5 %) та визначали їх структурну в'язкість порівняно зі зразками без додавання молочної кислоти (рис. 3).

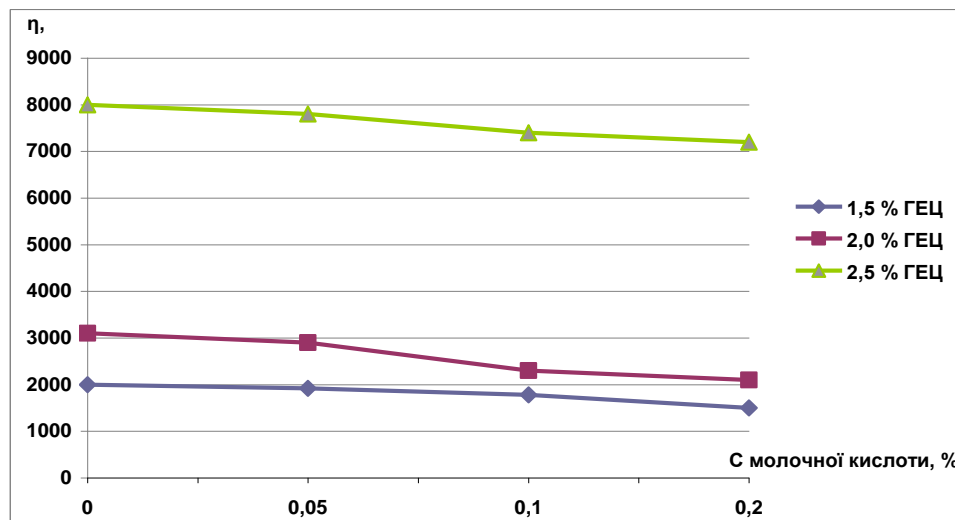


Рис. 3. Графік залежності структурної в'язкості гелів від концентрації ГЕЦ та молочної кислоти

Як видно з рис. 3, структурна в'язкість дослідних зразків гелю значно збільшується при збільшенні концентрації гелеутворювача. При додаванні молочної кислоти структурна в'язкість дещо зменшується, споживчі властивості залишаються сталими. Гель з концентрацією ГЕЦ 2 % мав оптимальні реологічні та органолептичні властивості.

Далі були вивчені реологічні властивості зразків ГЕЦ у комбінації з молочною кислотою (рис. 4).

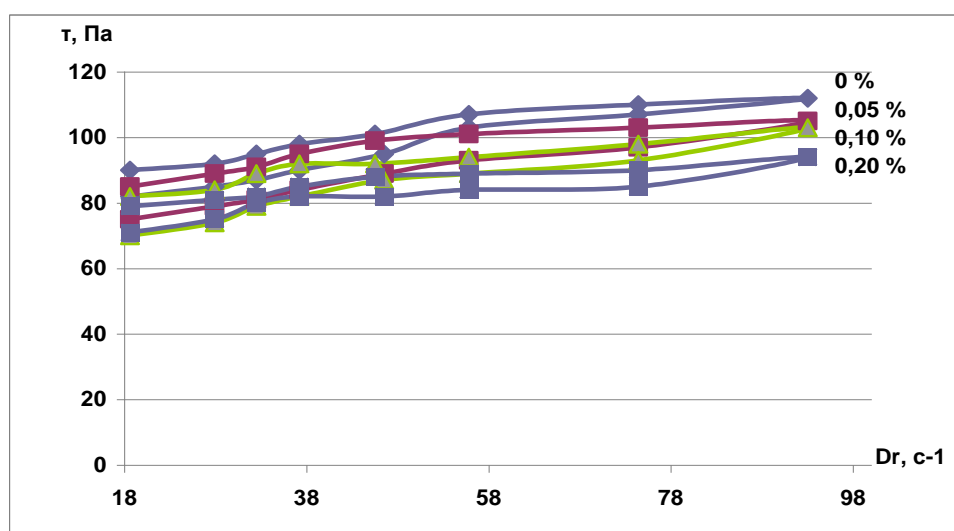


Рис. 4. Реограми дослідних зразків гелю на основі ГЕЦ 2,0 % із молочною кислотою

Аналіз реограм експериментальних зразків показав, що досліджувані гелі мають неньютонівський тип течії. Отримані петлі гістерезису підтверджують, що система володіє певними тиксотропними властивостями. У результаті проведених досліджень експериментально доведено, що кращими реологічними властивостями володіє зразок гелю на основі ГЕЦ 2,0 % із концентрацією молочної кислоти 0,1 %, який має тиксотропні властивості (спочатку руйнування структури, а потім відновлення).

З метою вибору пенетруючих добавок та визначення термо- і колоїдної стабільності основи досліджували солюбілізатори ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію і полісорбат-80 у середовищі гідрофільного гелю на основі гідроксіетилцелюлози. Процес перемішування олійної фази (олія розторопші із солюбілізаторами) з гелевою основою проводили за допомогою гомогенізатора POLYTRON 2500 E (Китай) при 100 об/хв протягом 15 і 30 хв у стандартних умовах.

Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу СМ-6М з набором пробірок 15 мл, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Характер розподілу оцінювали за допомогою визначення розмірів крапель олії розторопші. Дослідження здійснювалося за допомогою оптичних мікроскопів Olympus BX51 і Nikon Eclipse E200, забезпечених цифровими камерами Колір View II, приєднаними до комп'ютера. Перед визначенням розмірів крапель зразки розбавляли розчинами солюбілізаторів (ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія і полісорбат-80) у тій самій концентрації, що й при отриманні гелевих зразків з олією розторопші (табл. 5).

Далі досліджували солюбілізуючу здатність ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії та полісорбату-80 при швидкості обертів перемішувача 100 об/хв.

За отриманими результатами встановлено, що зразки № 1 і 5 (табл. 5) виявились неоднорідними і мали незадовільні органолептичні властивості. При мікроскопічному дослідженні спостерігались великі краплі олії, поодинокі краплі були коалесційовані, що свідчить про незадовільні умови солюбілізації. Зразки № 2 і 6 були візуально однорідними, проте не витримували випробування на термічну та колоїдну стабільність. Зразки № 3 і 7 – гомогенні, перемішування протягом 30 хв забезпечувало більш повну солюбілізацію, сприяло зменшенню розмірів крапель і більш рівномірному їх розподілу у середовищі гелю. Зразки № 4 і 8 були однорідними, витримували випробування на колоїдну і термостабільність, проте зразок № 8 відрізнявся кращим розподілом і меншим розміром крапель олії. Згідно з результатами табл. 5 і 6, зразки № 1а, 2а, 5а були неоднорідними, краплі олії на мікрофотографії виявились великими, деякі коалесційовані. Зразки № 3а, 6а, 7а виявились візуально однорідними, проте не витримували випробування на колоїдну стабільність і термостабільність. Краплі олії були досить великими, легко коалесціювалися. Зразки № 4а, 8а були візуально однорідними, витримували випробування на колоїдну стабільність і термостабільність. Краплі олії досить добре солюбілізувались і розподілялись у гідрофільному гелі.

Фізико-хімічні властивості дослідних зразків залежно від природи та концентрації солюбілізатора й часу перемішування

№ Зразка	Солюбілізатор, %	Час перемішування, хв	Однорідність	Колоїдна стабільність	Термостабільність
1	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,25	10	–	–	–
2	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,5	10	+	–	–
3	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,75	10	+	–	–
4	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 1,0	10	+	+	+
5	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,25	30	–	–	–
6	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,5	30	+	–	+
7	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 0,75	30	+	+	+
8	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 1,0	30	+	+	+
1.a	Полісорбат-80 – 0,25	10	–	–	–
2.a	Полісорбат-80 – 0,5	10	–	–	–
3.a	Полісорбат-80 – 0,75	10	+	–	–
4.a	Полісорбат-80 – 1,0	10	+	+	+
5.a	Полісорбат-80 – 0,25	30	–	–	–
6.a	Полісорбат-80 – 0,5	30	+	–	–
7.a	Полісорбат-80 – 0,75	30	+	–	+
8.a	Полісорбат-80 – 1,0	30	+	+	+

Порівняльні дані мікрофотозйомки зразків полісорбату та ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії у концентрації 1 % наведені на рис. 5.

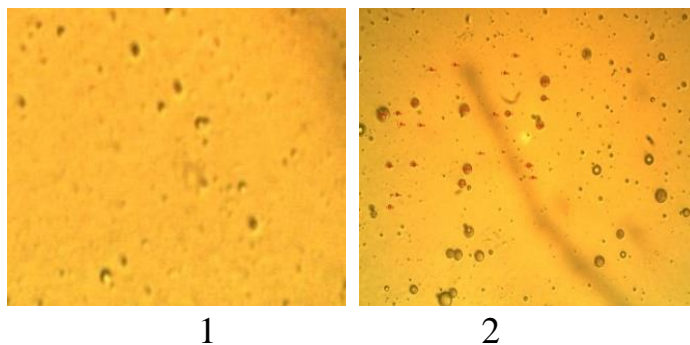


Рис. 5. Дані мікрофотозйомки зразків полісорбату (1) та ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії (2) у концентрації 1 %

Отже, аналізуючи проведені дослідження, виявили, що найбільш виражені сольобілізуючі властивості спостерігались у зразків із ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією в концентрації 1 %, що забезпечує максимальне диспергування крапель олії та їх рівномірний розподіл у фазі гідрофільного гелю.

З метою обґрунтування вибору гідрофільного неводного розчинника нами була досліджена залежність адсорбційної та вологоутримувальної здатності модельних зразків гелевих основ гідроксіетилцелюлози від його природи та концентрації. Як гідрофільний неводний розчинник (ГНР) використовували гліцерол та пропіленгліколь у концентрації 5 і 10 %.

Склад дослідних модельних зразків основ гелів наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Склад дослідних зразків гелів

Компонент	Маса, г/номер зразка				
	1	2	3	4	5
ГЕЦ	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Гліцерол		5,0	10,0		
Пропіленгліколь				5,0	10,0
Вода очищена	до 100,0				

Осмотичну активність вивчали при температурі 37 ± 1 °С у дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з інертного пористого целюлозного матеріалу Curophan Type 150 pm із наважкою гелевої основи 10,0 г (рис. 6).

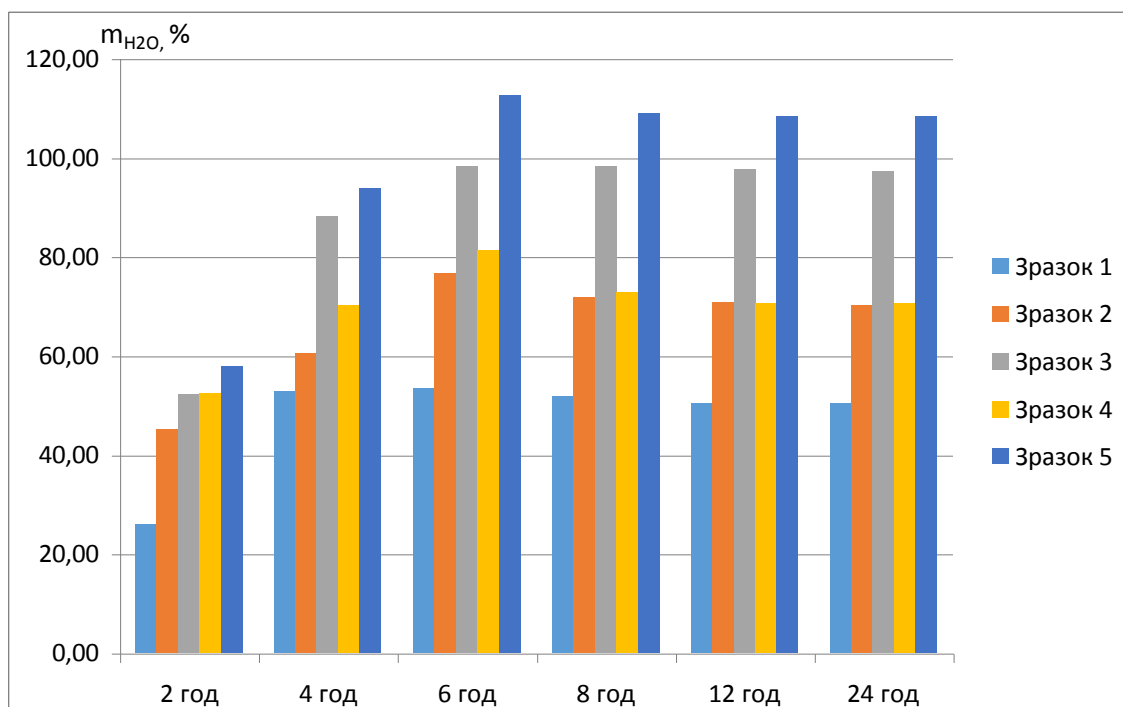


Рис. 6. Діаграма адсорбційної здатності гелевих основ залежно від їх складу

Як видно з даних рис. 6, уведення до складу основи з 2 % гідроксіетилцелюлози гідрофільних неводних розчинників значно збільшує адсорбційну здатність отриманих зразків гелів (у 2 і більше разів). Найбільший вплив на осмотичну активність має пропіленгліколь у концентрації 5 і 10 % та гліцерол у концентрації 10 % (від 52 до 70 % та від 52 до 97 % відповідно). Проте усі зразки мали досить помірні осмотичні властивості. В ході експерименту відмічено, що основа без ГНР абсорбувала максимальну кількість води протягом 4 год, із пропіленгліколем та гліцеролом – 6 год, після чого процес гальмувався та проходив у зворотному напрямі (12-24 год), що підтверджує слабкі дегідратуючі властивості обраних ГНР і зворотні дифузійні процеси.

Вологоутримуючу здатність зразків гелів визначали за допомогою вологоміра AXIS серії AGS на основі вагів AG. Зміни маси зразків фіксували при температурі 105 °C протягом певного часу (табл. 7).

Таблиця 7

**Вологоутримуюча здатність досліджуваних зразків гелів
(температура 105 °C, n = 5)**

№ зразка	Час доведення до постійної маси, min	Втрата маси, %
1	20,5	97,53 ± 0,8
2	25,5	94,64 ± 0,7
3	27,8	92,55 ± 0,4
4	28,5	93,56 ± 0,6
5	29,9	91,15 ± 0,6

Як видно з даних табл. 7, уведення до складу гелю гліцеролу чи пропіленгліколю, порівняно з основою без ГНР, значно збільшує час втрати маси гелю, однак зразок із 5 % пропіленгліколю має вищі волого утримуючі властивості, ніж зразок із 5 % гліцеролу, а збільшення їх концентрації до 10 % суттєво не впливає на час втрати маси при нагріванні. За результатами визначення осмотичних та волого утримуючих властивостей досліджуваних зразків гелів обґрунтовано використання пропіленгліколю у кількості 5 %.

З метою покращення стабільності гелю, готували зразки з різними консервантами. Результати мікробіологічних досліджень довели найбільшу ефективність еуксилу PE 9010 (серед бензоату натрію, ніпагіну, ніпазолу, гермабену, феноксіетанолу) відносно до усіх видів мікроорганізмів, який і обрано як консервант для гелю. Для запобігання окиснення олії розторопші до складу гелю, враховуючи дані літературних джерел, вводили антиоксидант непрямої дії трилон Б у кількості 0,05 %. Для поліпшення органолептичних показників до гелю додавали олію лаванди у кількості 0,05 %.

Отже, на підставі проведених комплексних технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад гелю під умовною назвою «Естрогенорм»: рідкий екстракт шишок хмелю (1 : 2) – 6,0; олія розторопші плямистої – 1,0; молочна кислота – 0,1; гідроксіетилцелюлоза – 2,0; пропіленгліколь – 5,0; ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 1,0; олія лаванди – 0,05; еуксил РЕ 9010 – 0,05; трилон Б – 0,05; вода очищена – до 100,0 (г).

Далі ми провели дослідження з розробки технології гелю під умовною назвою «Естрогенорм», схема технологічного процесу виробництва якого наведена на рис. 7. Технологію гелю «Естрогенорм» апробовано в мазевому цеху ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир). На основі розробленої технології створено лабораторний регламент та проект промислового регламенту виробництва гелю «Естрогенорм».

П'ятий розділ «Розробка якісного і кількісного аналізу, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень гелю «Естрогенорм»». Для розробленого гелю «Естрогенорм», враховуючи фармакопейні вимоги до АФІ і допоміжних речовин та лікарської форми, були обрані такі показники якості: опис, ідентифікація, рН, об'єм вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, для яких були встановлені критерії прийнятності (табл. 8).

Дослідження стабільності зразків гелю «Естрогенорм» проводили протягом двох років і трьох місяців при температурі 25 ± 2 °С по 100,0 г у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям з носиком та нагвинчуваним бушоном за ТУ У 28.7-25463020-002-2003 за показниками проекту МКЯ. Протягом усього терміну зберігання за зовнішніми ознаками та запахом дослідні зразки відповідали початковому показнику і вимогам проекту МКЯ, що свідчило про стабільність розробленого гелю «Естрогенорм».

Доклінічними фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність гелю «Естрогенорм». Застосування гелю сприяло відновленню морфоструктури та функціонального стану слизової оболонки піхви, що піддалися дегенеративним змінам унаслідок дефіциту естрогенів; нормалізувало рН вагінального секрету, виявляло помірно виражену антибактеріальну дію по відношенню до патогенної мікрофлори, не пригнічуючи життєдіяльність лактобактерій у вагінальному біотопі самок щурів. Результати вивчення гострої токсичності гелю «Естрогенорм» показали відсутність будь-якого токсичного впливу препарату на функції життєвоважливих органів і систем організму дослідних тварин при вагінальному введенні. Отримані результати дозволяють зробити висновок про виражену локальну лікувальну дію, а також про наявність ознак позитивного системного естрогеноподібного впливу (стримування приросту маси тіла, зменшення проявів симптому «приливи жару», покращення дослідницької активності і зменшення тривожності) у кастрованих самок щурів після введення вагінального гелю з екстрактом хмелю.

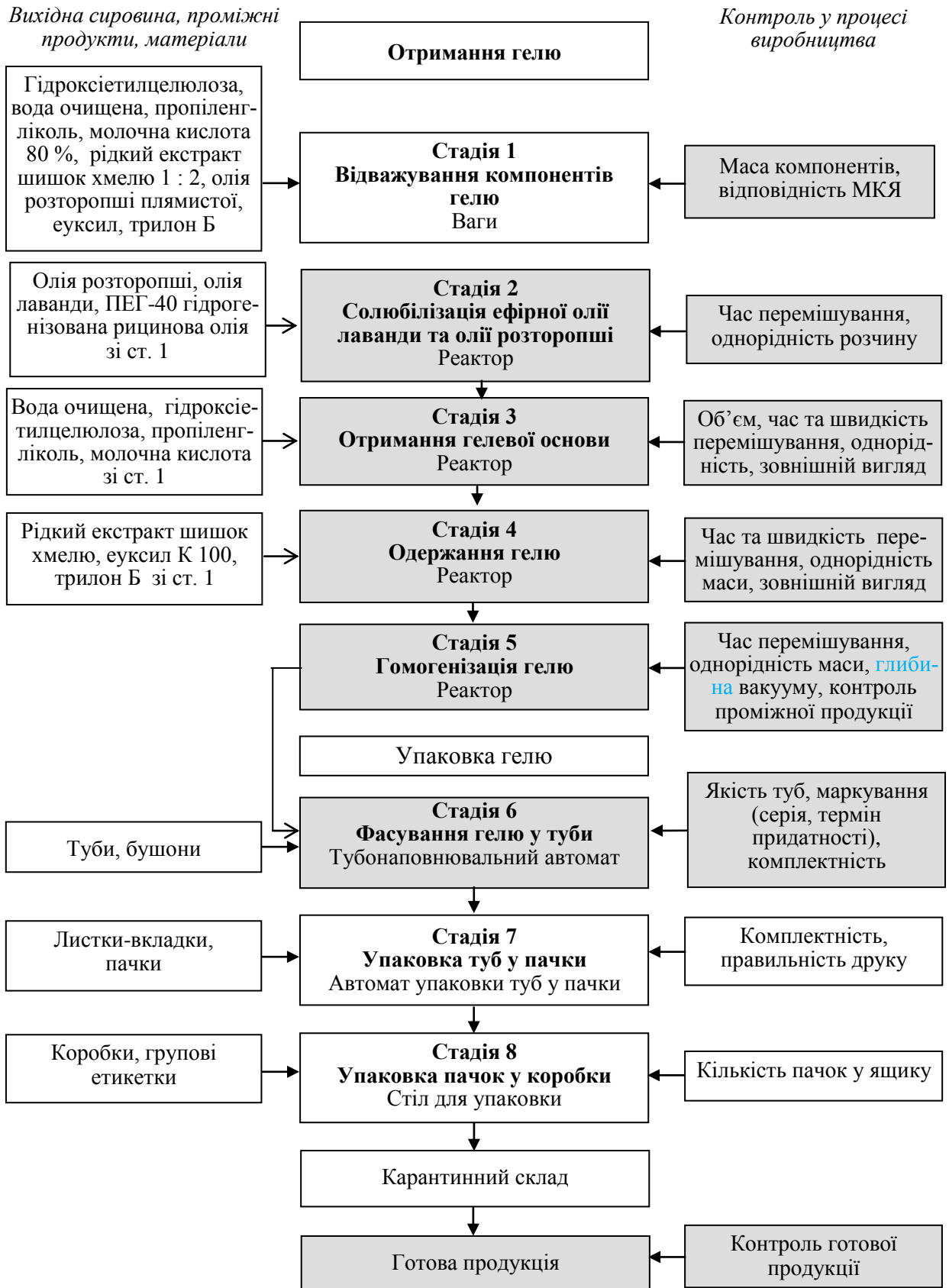


Рис. 7. Схема технологічного процесу виробництва вагінального гелю «Естрогенорм»

**Специфікація та критерії прийнятності на комбінований вагінальний
гель «Естрогенорм»**

Показник	Допустимі межі	Методи контролю за проектом МКЯ	Результати аналізу
Опис	Однорідна непрозора гелеподібна маса жовтувато-зеленуватого кольору із запахом, властивим ефірній олії лаванди	п. 1	Відповідає
Ідентифікація Флавоноїди	На хроматограмі препарату мають проявитися дві синювато-сірі флуоресцентні зони, розташовані на рівні зон хроматограми розчину порівняння, і відповідати їм за розміром та інтенсивністю забарвлення (хумулони і лупулони) та зеленувато-сіра (ксантахумол)	ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 2	Відповідає
Гідроксикоричні кислоти	На хроматограмі препарату має проявитися інтенсивна блакитна флуоресціююча зона, розташована на рівні зони хроматограми розчину порівняння, і відповідати їй за розміром та інтенсивністю забарвлення (суміш кавової та хлорогенової кислот)	ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 2	Відповідає
Токофероли	Відповідність часу утримування піків токоферолу на хроматограмі випробовуваного розчину і розчину ФСЗ токоферолу	ДФУ, 2.2.29 ^N (метод ВЕРХ) п. 2	
pH	4,0 - 4,5	ДФУ, п. 3	Відповідає
Об'єм вмісту упаковки	Від 97,0 до 103,0 г при пакуванні по 100,0 г	п. 4	Відповідає
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ² КУО і не більше 10 ¹ грибів у 1,0 г Відсутність бактерій <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> та <i>C. albicans</i>	ДФУ, 5.1.4 ^C ; 2.6.12 ^N ; 2.6.13 ^N , категорія 3А. п. 5	Відповідає
Кількісне визначення	Вміст суми флавоноїдів у 1,0 г препарату, у перерахунку на рутин, має бути не менше 0,42 мг	ДФУ, 2.2.25 ^N ; п. 6	Відповідає
	Вміст суми гідроксикоричних кислот у 1,0 г препарату, у перерахунку на хлорогенову кислоту, має бути не менше 0,30 мг	ДФУ, 2.2.25 ^N ; п. 6	Відповідає

ВИСНОВКИ

На основі комплексного дослідження створено стандартизовану вітчизняну субстанцію природного походження рідкого екстракту шишок хмелю. Теоретично обґрунтовано й експериментально доведено склад та розроблено технологію і специфікацію оригінального препарату – вагінального гелю «Естрогенорм» для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенних станах.

1. За результатами маркетингового дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку встановлено, що препарати, які містять фітоестрогени, представлені обмеженим асортиментом, а у вагінальних лікарських формах – відсутні. Це доводить доцільність створення вагінального гелю комбінованої дії для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенних станах.

2. Встановлено основні технологічні параметри сировини хмелю шишок: вміст вологи (10,91 %), розмір часток (1,0-3,5 мм), вміст екстрактивних речовин (28,32 %), питома (1,3979 г/см³), об'ємна (0,671 г/см³) та насипна (0,201 г/см³) маси, пористість (0,581), порізність (0,697) та вільний об'єм шару сировини (0,890).

3. Вивчено кінетичні закономірності процесу екстракції екстрактивних та окремих груп БАР для досліджуваної сировини. Експериментально встановлено оптимальні умови процесу екстрагування: екстрагент – етанол 70 %, розмір часток рослинної сировини – від 1,0 до 3,5 мм, модуль екстракції – 1 : 2, метод екстрагування – реперколяція, час настоювання – 24 год.

4. Розроблено ТШХ методики ідентифікації суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин, суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту; спектрофотометричним методом – кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин (не менше 420 мг/%), суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 300 мг/%). Визначено основні специфікаційні характеристики РЕШХ.

5. Розроблено раціональну технологію рідкого екстракту шишок хмелю, яку апробовано у фітохімічному цеху ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акт апробації від 15.02.2014 р.).

6. На підставі даних літератури та результатів фармакологічного скринінгу як активні фармацевтичні інгредієнти обрано РЕШХ – 6 % і олію розторопші – 1 % та кислоту молочну – 0,1 % (у якості допоміжної речовини). За результатами комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано тип і склад основи (гідроксіетилцелюлоза – 2 %, солюбілізатор ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 1 %, гідрофільний неводний розчинник пропіленгліколь – 5 %, консервант еуксил РЕ 9010 – 0,05 %, антиоксидант трилон Б – 0,05 %).

7. Визначено технологічні параметри виготовлення гелю під умовною назвою «Естрогенорм» та раціонального шляху введення діючих речовин до його складу, які передбачають певний температурний режим (олію розторопші та олію лаванди солюбілізують ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії при температурі 40-50 °С, розчинення гідроксіетилцелюлози у гарячій воді (80 ± 5 °С), порядок введення інгредієнтів до олійної та водної фаз, режими

перемішування та охолодження (розподілення олії розторопші у середовищі гелю при 100 об/хв рамної мішалки протягом 30 хв у стандартних умовах).

8. Розроблено ТШХ методики ідентифікації суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин, суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту, ВЕРХ – токоферолів; спектрофотометричним методом – кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин, суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту. Доведено стабільність препарату при зберіганні у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям з носиком та нагвинчуваним бушоном за ТУ У 28.7-25463020-002-2003 при температурі не вищій 25 °С протягом 2 років. На основі проведених досліджень розроблено проект МКЯ на гель.

9. Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність та нешкідливість за умов вагінального введення розробленого гелю. Отримані результати дозволяють зробити висновок про виражену місцеву лікувальну дію, а також наявність позитивних системних естрогеноподібних ефектів, що спостерігаються у кастрованих самок щурів після лікування «Естрогенормом».

10. Технологію гелю «Естрогенорм» апробовано в мазевому цеху ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир). На основі розробленої технології створено лабораторний та проект промислового регламенту виробництва гелю «Естрогенорм».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І. Аналіз лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України для лікування кандидозного вульвовагініту // Часопис 2014. – № 1(29). – С. 108-113. (Особистий внесок – вивчення та маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку, узагальнення результатів, написання статті).

2. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Мегалінський В. А., Косяченко Н. М. Дослідження з розробки складу комбінованого вагінального гелю з екстрактом суплідь хмелю // Запорізький медичний журнал. – 2015. – № 3(19). – С. 34-37. (Особистий внесок – вивчення літературних даних, проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті).

3. Chromato-mass-spectrometry determination of volatile compounds in introvaginal combined gel on the basis of extract of hop cones / L. I. Vyshnevskaya, M. L. Bavykina, V. A. Megalinskiy, O. S. Sinitsina, S. S. Zuikina // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – № 6(6). – P. 39-42. (Особистий внесок – приготування зразків препаратів, узагальнення результатів, написання статті).

4. О. С. Синицына, И. М. Рыженко, А. В. Зайченко, М. Л. Бавыкина. Редукция симптомов гипоестрогении у овариоэктомированных крыс под влиянием вагинального геля с экстрактом шишек хмеля // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 6(41). – С. 20-24. (Особистий внесок – приготування зразків препаратів, участь у написанні статті).

5. V. Gorchachova, L. Vyshnevskaya, E. Degtyrova, M. Bavykina, E. Bicaga // Chromato-mass-spectrometry identification of lipophilic compounds in plant extract

// The pharma innovation journal. – 2015. – № 3(11). – Р. 72-74. (Особистий внесок – приготування зразків препаратів, узагальнення результатів, написання статті).

6. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Т. П. Осолодченко, Мегалінський В. А. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 1(45). – С. 8-12. (Особистий внесок – приготування зразків препаратів, узагальнення результатів, написання статті).

7. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Мегалінський В. А. Дослідження з вибору солубілізатора у разі розроблення вагінального гелю з олією розторопші плямистої // Фармацевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 33-39. (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті).

Патенти

1. Патент на корисну модель № u 103042 України Гель комбінованого складу для лікування та профілактики ускладнень при гіпоестрогенних станах у гінекології / Вишневська Л. І., Зайченко Г. В., Половко Н. П., Бавикіна М. Л., Мегалінський В. А., Сініцина О. С., Литкін Д. В. – № u 2015 06470; заявл. 30.06.2015; опубл. 25.11.2015. – Бюл. № 22. (Особистий внесок – патентний пошук, участь у плануванні і виконанні експерименту та оформленні патентної заявки).

Тези

1. Vishnevskaya L. I., Degtyrova K. A., Bavikina M. V., Markiv V. I. Herbal raw material – a source of biologically active compounds /17th International Congress «Phytopharm 2013» (8-10 July, 2013, Vienna, Austria) – Р. 63.

2. Вишневская Л. И., Дегтерева Е. А., Бавыкина М. Л., Ткачук А. Ю. Лекарственное растительное сырье как объект исследования в области фармацевтического анализа. Приоритеты фармации и стоматологии от теории к практике / Сборник материалов II научно – практической конференции с международным участием. Алматы КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова. – 2013. – С. 56.

3. Бавикіна М. Л. Актуальність розробки супозиторіїв для лікування кандидозного вульвовагініту / Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І. // 5-а Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (27-28 верес. 2013 р., м. Тернопіль. – С. 69-70 с.

4. Панков М. В. Перспективи розробки препаратів на основі фітоестрогенів / Панков М. В., Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І. // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конференції (м. Харків, 20-21 берез. 2014 р.). – Х.: НФаУ, 2014. – С. 132.

5. В. И. Маркив. Исследование физико-химических свойств основ с целью разработки мягких лекарственных форм / В. И. Маркив, М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишневская // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: сб. материалов 4-ой научно-практической конференции (г. Белгород, 9-16 апр. 2014 г.). – С. 98-100.

6. Исследование по разработке состава вагинального геля с противомикробной и регенерируемой активностью / Вишневская Л. И, Бавыкина М. Л., Мегалінський В. А., Панков Н. В. // Сучасні досягнення фармації технології і біотехноло-

гії: 4 Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків 16-17 жовт. 2014 р). – С. 70.

7. Prospects of department of dosage forms based on medicinal plant raw materials plantsintsin pharmacy&nutri / L. I. Vyshnevskaya, K. A. Degtiyrova, M. L. Bavikina, V. I. Markiv, O. Yu. Tkachuk, N. V. Pancov // The International young Scientists Symposium (Wroclaw, 30 May 2014). – Wroclaw, 2014. – P. 122.

8. Бавыкина М. Л. Изучение влияния аскорбиновой кислоты на свойства гелевых основ / Бавыкина М. Л., Вишневская Л. И., Мегалинский В. А. // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. научных трудов, вып. 70. – Пятигорск, 2015. – С. 99.

9. Бавыкина М. Л. Выявление и изучение оптимального гелеобразователя в разработке интравагинального геля / Бавыкина М. Л., Мегалинский В. А. // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 67 науч.-практ. Конф. студентов и молодых ученых (г. Витебск, 23-24 апр. 2015). – Білорусь, 2015. – С. 624-625.

Анотація

Бавикіна М. Л. Розробка складу та технології комбінованого гелю для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенних станах у гінекології. – Рукопис.

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

Дисертація присвячена розробці технології субстанції природного походження – рідкого екстракту шишок хмелю, а також теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу та розробці технології нового лікарського засобу – вагінального гелю «Естрогенорм».

Комплексними дослідженнями обґрунтовано технологію РЕШХ, визначено його фізико-хімічні показники, терміни та умови зберігання.

На підставі фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад та раціональну технологію вагінального гелю з РЕШХ, олією розторопші і молочною кислотою. Вивчено стабільність гелю «Естрогенорм» у процесі зберігання протягом двох років при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям. Розроблено проекти методів контролю якості та промислового регламенту вагінального гелю комбінованої дії «Естрогенорм». Технологію гелю апробовано в промислових умовах.

Ключові слова: рідкий екстракт шишок хмелю, вагінальний гель, гіпоестрогенні стани, олія розторопші, молочна кислота, склад, технологія.

Аннотация

Бавыкина М. Л. Разработка состава и технологии комбинированного геля для фармакотерапии осложнений при гипоестрогеновых состояниях в гинекологии. – 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.

Диссертация посвящена разработке технологии субстанции природного происхождения – жидкого экстракта шишек хмеля, а также теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и разработке технологии нового лекарственного средства – вагинального геля «Эстрогенорм».

Впервые проведены комплексные исследования по созданию комбинированного геля на основе жидкого экстракта шишек хмеля для лечения осложнений при гипоестрогеновых состояниях в гинекологии.

Определены основные технологические параметры сырья – шишек хмеля: содержание влаги, экстрактивных веществ, удельной, объемной и насыпной массы, пористость, порозность, а также свободный объем слоя сырья, которые были использованы для расчета процесса экстракции и разработки технологии жидкого экстракта.

Изучены кинетические закономерности процесса извлечения экстрактивных и отдельных групп биологически активных веществ для исследуемого сырья. Установлено, что для достижения равновесной концентрации и окончания процесса экстрагирования необходимо 22-24 часа методом реперколяции с законченным циклом и разделом сырья на равные части.

Впервые получен жидкий экстракт шишек хмеля экстракцией этанолом 70 % в соотношении сырье : экстрагент (1 : 2). Разработаны технологическая схема получения жидкого экстракта шишек хмеля и спецификация на него.

Разработаны методики идентификации флавоноидов и гидроксикоричных кислот в жидком экстракте шишек хмеля и количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту и суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

Исследованы солюбилизующие свойства ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла и полисорбата-80 при введении их в гель с маслом расторопши. Доказано, что оптимальным солюбилизатором для геля является ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло в концентрации 1 %.

Установлены условия оптимального процесса распределения масла расторопши в среде геля – 100 об/мин рамной мешалки на протяжении 30 мин в стандартных условиях.

По результатам экспериментальных исследований влияния концентрации ГНР на влагоудерживающую способность и осмотические свойства гелей в его состав введен пропиленгликоль в концентрации 5 %.

В результате проведенных исследований антимикробной активности ряда консервантов для разработанного вагинального геля установлен наиболее приемлемый – эуксил РЕ 9010 в концентрации 0,5 %, что обусловлено его высокой антимикробной активностью в данной разработке, физиологической безопасностью, органолептической нейтральностью.

Изучены органолептические и реологические свойства ряда гелевых основ, установлено, что наиболее стабильными являются основы на базе гидроксиэтилцеллюлозы в концентрации 2 %.

В результате проведенных экспериментальных исследований разработан

состав геля: жидкий экстракт шишек хмеля – 6,0; масло расторопши пятнистой – 1,0; молочная кислота – 0,1; гидроксиэтилцеллюлоза – 2,0; пропиленгликоль – 5,0; ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло – 1,0; трилон Б – 0,05; эуксил РЕ 9010 – 0,05; масло лаванды – 0,05; вода очищенная – до 100,0).

Технология комбинированного геля «Эстрогенорм» апробирована в мазевом цеху ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика»» (г. Житомир) (акт внедрения от 15.10.2015 г.). На основе разработанной технологии создан лабораторный и проект промышленного регламента производства вагинального геля «Эстрогенорм». Экспериментально доказана стабильность геля на протяжении двух лет и трех месяцев хранения при температуре 25 ± 2 °С в ламинатных тубах с носиком и навинчиваемым бушоном по 100,0 г.

Фармакологическими исследованиями доказана специфическая активность и биологическая безвредность разработанного лекарственного препарата «Эстрогенорм». По результатам исследований получен патент Украины на полезную модель. Результаты исследований внедрены в учебный процесс ряда высших учебных заведений Украины и Белоруси.

Ключевые слова: жидкий экстракт шишек хмеля, вагинальный гель, гипоэстрогеновые состояния, масло расторопши, молочная кислота, состав, технология.

The summary

Vavykina M. L. Development of composition and technology of gel with combined action for pharmaceutical therapy of complications during hypoechoic states. – Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 – Technology of Drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2016.

The thesis is dedicated to technology development of natural substance – the liquid extract of hop cones, and to theoretical and experimental substantiation of composition, technology development of new drug – vaginal gel «Estrohenorm».

According to the comprehensive research, technology of the liquid extract of hop cones has been proved, and its physical and chemical characteristics, terms with conditions of storage have been defined.

On the grounds of conducted physicochemical, structural, mechanical, pharmacotechnological and biological researches, the optimal composition and rational technology has been elaborated for a vaginal gel with the liquid extract of hop cones, thistle oil and lactic acid. Stability of «Estrohenorm» gel has been examined while being stored for two years at a room temperature in tubes with inner aluminum coating.

Pre-clinical pharmacological trials have proved its specific activity and safety.

The projects of quality control methodiques, and industrial regulations have been developed for the vaginal gel with combined action «Estrohenorm». The gel's technology has been tested in industrial conditions.

Key words: liquid extract of hop cones, vaginal gel, hypoechoic states, thistle oil, lactic acid, composition, technology.

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
БАР – біологічно активні речовини
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцеллюлоза
ГЗТ –гормональна замісна терапія
ГЛЗ – готові лікарські засоби
ГЕС – гіпоестрогенні стани
ГНР – гідрофільний неводний розчинник
ДФУ – Державна фармакопея України
ЕР – екстрактивні речовини
КС – клімактеричний синдром
ЛЗ – лікарські засоби
ЛРС – лікарська рослинна сировина
МКЯ – методи контролю якості
МЛЗ – м'які лікарські засоби
ПЕО – поліетиленоксид
РЕШХ – рідкий екстракт шишок хмелю
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

Підписано до друку 27.10.2016. Формат 60x84 1/16
Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № 3010.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.

61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 78в, к. 137. Тел.: (057)78-17-137.

e-mail:bookfabrik@mail.ua