

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КУДРИК БОГДАН ТАРАСОВИЧ

УДК: 615.014.2:615.456:615.07:638.178.8:658.562

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ
ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ
ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

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

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

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ,
Українська військово-медична академія, м. Київ,
професор кафедри військової фармації;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
КРИВОВ'ЯЗ ОЛЕНА ВІКТОРІВНА,
Національний медичний університет імені
М.І. Пирогова, м. Вінниця,
завідувач кафедри фармації.

Захист дисертації відбудеться «24» листопада 2017 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. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «__» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Виникнення більшості захворювань організму людини, насамперед, пов'язано зі значним зниженням імунної системи, що представляє собою актуальну проблему охорони здоров'я у зв'язку з широким розповсюдженням інфекційних хвороб, щорічним ростом імунодефіциту (ІД) та глобальним негативним впливом на якість життя людей. Високі темпи життя, зростаючий рівень нервового напруження, збільшення забруднення навколишнього середовища промисловими відходами і отрутохімікатами, підвищення радіаційного фону, обмеження фізичного руху, зловживання медикаментозними засобами, алкоголем, тютюном та ін. є наслідком негативного впливу на здоров'я населення країни та соціальний розвиток суспільства в цілому.

На теперішній час для фармакотерапії ІД станів у більшості випадків застосовуються препарати синтетичного походження, які проявляють значну кількість побічних ефектів. Альтернативною групою по відношенню до вище зазначених засобів є препарати, які виготовлені з натуральної сировини природного походження, зокрема продуктів бджільництва (ПБ) – перги та меду порошкоподібного (МП), що проявляють широкий спектр фармакологічної активності (протівірусної, антимікробної, протизапальної, антиоксидантної, репаративної, капілярозміцнювальної, адаптогенної та ін.), є безпечними та нешкідливими для організму людини.

Вирішенням цієї проблеми займалися видатні вітчизняні вчені, в тому числі і провідні науковці НФаУ, а саме: проф. О. І. Тихонов, проф. Т. Г. Ярних, проф. Н. В. Хохленкова, доц. О. С. Шпичак, А. В. Ємельянов, та ін.

У зв'язку з цим, створення природного імуномодулюючого препарату на основі перги та МП у формі капсул імуномодельючої та антимікробної дії для профілактики і лікування ІД є актуальним завданням медицини та фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Створення стандартизованих біологічно активних субстанцій та лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва» (номер державної реєстрації 0114U000963). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 81 від 01.12.2013 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології лікарської форми гранул у твердих желатинових капсулах імуномодулюючої та антимікробної дії на основі перги та МП для профілактики і лікування ІД станів організму. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії ІД;
- провести маркетингові дослідження ринку лікарських засобів (ЛЗ) для лікування та профілактики ІД станів організму;

- обґрунтувати вибір лікарської форми на основі перги та МП;
- обґрунтувати склад та розробити раціональну технологію імуномодулюючого ЛЗ у формі гранул з подальшим капсулюванням під умовною назвою «Апі-Імуно-Віт»;
- дослідити вплив допоміжних речовин (ДР) на властивості маси для гранулювання, капсулювання і основні їх показники;
- провести комплекс фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень лікарського препарату (ЛП) «Апі-Імуно-Віт», що розробляється;
- на підставі проведених фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень розробити методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) лікарської форми у вигляді гранул з подальшим їх капсулюванням, проект технологічного регламенту (ТР) та методики контролю якості (МКЯ) на ЛЗ у твердих желатинових капсулах «Апі-Імуно-Віт»;
- вивчити стабільність досліджуваного препарату, встановити термін його придатності та умови зберігання;
- проаналізувати та узагальнити результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень розроблених капсул «Апі-Імуно-Віт».

Об'єкти дослідження: перга, МП, ДР, желатинові капсули, експериментальні зразки капсул «Апі-Імуно-Віт», а також дані Державного реєстру лікарських засобів (ДРЛЗ) України; електронні бази даних та інформаційно-пошукова програма «Моріон».

Предмет дослідження: розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології ЛП для профілактики і лікування ІД станів організму у формі гранул в капсулах на основі перги та МП. Визначення оптимальної концентрації діючих та ДР, дослідження фармако-технологічних і фізико-хімічних показників, обґрунтування критеріїв показників якості препарату та методик їх аналізу. Встановлення терміну придатності та умов зберігання розробленого ЛП. Розробка та опрацювання проектів ТР та МКЯ на одержаний лікарський препарат «Апі-Імуно-Віт».

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, смак, запах), фізико-хімічні (розчинність, механічна стабільність, термостабільність, термостійкість, термогравіметричний аналіз), фармако-технологічні (текучість, насипний об'єм, насипна густина, вміст вологи, вологопоглинання, здатність до усадки), мікробіологічні (мікробіологічна чистота, антимікробна активність), фармакологічні (специфічна активність і нешкідливість), математичні (статистична обробка даних) та графічні методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і в повній мірі оцінити якісні та кількісні показники розробленого ЛП, на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ).

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ з використанням прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2016.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше всебічно вивчено доцільність поєднання природної сировини – перги з субстанцією МП у формі гранул з подальшим капсулюванням – комплексної імуномодулюючої та антимікробної дії.

На підставі проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень уперше теоретично обґрунтовано склад і експериментально розроблено технологію нового природного ЛП у формі гранул з подальшим капсулюванням на основі перги та МП для профілактики і лікування ІД станів організму.

Розроблено сучасні методики визначення якісного складу та кількісного вмісту АФІ у складі капсул «Апі-Імуно-Віт», які включено до проекту МКЯ. Визначено оптимальні умови зберігання і терміни придатності та підбрано раціональне пакування капсул, що забезпечує його стабільність протягом двох років.

Новизна досліджень захищена двома патентами України на корисну модель № 94512 від 10.11.2014 р. та № 113644 від 10.02.2017 р. і двома патентами на винахід № 109852 від 12.10.2015 р. та № 114691 від 10.07.2017 р.

Практичне значення отриманих результатів. Створено та запропоновано для практичної медицини новий оригінальний вітчизняний ЛП — капсули «Апі-Імуно-Віт», розроблений на основі перги та МП для профілактики та лікування ІД станів організму.

Розроблено промислову технологію та встановлено критичні параметри виробництва капсул «Апі-Імуно-Віт».

У співавторстві розроблено ТУ У 10.8-39834691-001:2015 «Мед порошкоподібний» (висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-06/33770 від 29.07.2015 р.) з урахуванням вимог монографії «Мед», наведеної в ДФУ.

Розроблено проекти МКЯ та ТР на виробництво ЛЗ «Апі-Імуно-Віт», які апробовано в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) (акт апробації від 25.04.2016). Капсули «Апі-Імуно-Віт» включено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» на 2017-2022 рр.

Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації й патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (Укрмедпатентінформ) інформаційний лист № 122-2015 «Лікувально-профілактичний засіб імуномодулюючої дії», який упроваджено в практичну діяльність аптек КП «Фармація», м. Київ (акт впровадження від 15.09.2015 р.); ПрАТ «Аптеки Запоріжжя» (акт впровадження від 04.12.2015 р.); ТОВ «Аптека № 9», м. Харків (акт впровадження від 03.02.2015 р.); КП ОЗ ЦРА № 63, м. Куп'янськ (акт впровадження від 15.06.2016 р.); КП «Ліки Херсонщини», м. Херсон (акт впровадження від 10.07.2016 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес низки вищих фармацевтичних та медичних закладів України, а саме: Національного фармацевтичного університету (кафедра промислової фармації, акт впровадження від 11.01.2016 р.; кафедра технології ліків, акт впровадження від 12.01.2016 р.); Запорізького державного медичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 15.09.2015 р.); Івано-Франківського національного медичного університету (кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, акт впровадження від 15.09.2015 р.); Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (кафедра технології ліків і біофармації, акт впровадження від 15.09.2015 р.); Одеського національного медичного університету (кафедра організації та економіки фармації, акт впровадження від 16.10.2015 р.), Української військово-медичної академії (кафедра військової фармації, акт впровадження від 24.05.2016 р.); Луганського медичного університету (кафедра організації та економіки фармації, акт впровадження від 02.03.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено сучасні дані літературних джерел щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії ІД. Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію нового природного ЛП у формі гранул з подальшим капсулюванням на основі перги та МП під умовною назвою «Апі-Імуно-Віт». Проведені експериментальні дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого ЛП для профілактики та лікування ІД станів організму. За участі автора досліджено їх нешкідливість і специфічну активність, проведено мікробіологічне випробування.

Вивчено стабільність препарату в процесі його зберігання. Узагальнено результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Результати експериментальних випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами (О. І. Тихоновим, О. С. Шпичаком, О. Г. Башурою С. Г. Бобро, Н. С. Богдан, Л. В. Коношевич) вказується за текстом дисертації, а також у авторефераті в списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Шпичак О.С. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині», Харків, 2016; Башура О.Г. «Розробка технології та дослідження пінного аерозолу, що містить препарати каштана кінського, для лікування судинних захворювань», Харків, 1987; Богдан Н.С. «Створення та вивчення препарату противиразкової дії на основі продуктів бджільництва», Запоріжжя, 2017.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія: сьогодення та майбутнє» (Харків, 2013 р.);

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013 р.); науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю: «Actual questions of development of new drugs» (Kharkiv, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової і практичної косметології» (Запоріжжя, 2014 р.); науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014 р.); науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової та практичної косметології» (Запоріжжя, 2015 р.); науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015 р.); V з'їзді апітерапевтів та бджолярів-консультантів з міжнародною участю «Апітерапія: Сьогодення та майбутнє» (Київ, 2015 р.); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2015 р.); III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю: «Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту» (Харків, 2016 р.); X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю у фармації» (Харків, 2016 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання наукової та практичної косметології» (Запоріжжя, 2016 р.); науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю: «Actual questions of development of new drugs» (Kharkiv, 2016 р.); науково-практичній конференції: «Актуальні питання в народній медицині» (Київ, 2016 р.); VIII національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 34 праці, з них 8 статей у фахових виданнях (в т.ч. 1 у закордонному), 4 статті в інших виданнях, 15 тез доповідей, 4 патенти України: 2 – на корисну модель, 2 – на винахід, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 152 сторінки), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів та методів досліджень (розділ 2), 3 розділів експериментальної частини (розділи 3–5), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 45 таблицями та 25 рисунками. Бібліографія включає 153 джерела літератури, з них 80 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульована мета та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведені відомості відносно упровадження результатів роботи, а також структура роботи.

У першому розділі «Сучасні аспекти застосування продуктів бджільництва при створенні лікарського препарату імуномодулюючої дії» наведено результати аналізу фармацевтичного ринку України ЛП імуномодулюючої дії. Виявлено, що більшість із них випускаються у вигляді пероральних ЛЗ і здебільшого іноземними виробниками. Представлено та узагальнено сучасні дані літератури стосовно хімічного складу перги та її застосування у медичній практиці. Доведено перспективність цієї субстанції, як АФІ, при розробці нових ЛЗ широкого спектра дії. У розділі обґрунтована раціональність розробки нового капсульованого ЛЗ імуномодулюючої дії на основі перги та МП.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції і методів досліджень» надано матеріали, які враховують особливості підходу до створення та обґрунтування складу та технології пероральних ЛЗ. Представлено характеристику АФІ (перга, МП), а також використаних ДР, які визначають технологію виготовлення перорального ЛЗ у вигляді гранул з подальшим капсулюванням.

Обґрунтовано вибір методик, що використані для проведення фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень, а також умови їх проведення та статистичну обробку результатів.

Описано методи органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних досліджень та інші методи, які дозволили об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та розробленого ЛЗ.

Технологічні, аналітичні, мікробіологічні розробки та дослідження проводилися спільно з науково-дослідними лабораторіями НФаУ.

У третьому розділі «Розробка складу та технології капсул «Апі-Імуно-Віт» імуномодулюючої дії на основі перги та меду порошкоподібного» представлено результати експериментальних досліджень з теоретичним обґрунтуванням складу і експериментальною розробкою технології ЛП в аптечних та промислових умовах. В якості діючих речовин у складі препарату на підставі даних джерел літератури та власних експериментальних досліджень обґрунтовано доцільність введення перги, яка служить організму джерелом амінокислот, вітамінів, ферментів, продуктів молочнокислого бродіння та чинить імуномодулюючу, протизапальну та антимикробну дію. Перспективність використання МП для профілактики імунодефіциту пов'язана з його різнобічною фармакологічною активністю, оскільки він містить в собі набір макро- та мікроелементів, амінокислот, вітамінів, ферментів та багато інших сполук, за рахунок чого сприяє зміцненню імунної системи організму.

Фармакологічними дослідженнями встановлена активна терапевтична доза діючих речовин при внутрішньому введенні капсул. Необхідну імуномодулюючу активність у складі препарату забезпечують перга – 300 мг, мед порошкоподібний – 100 мг.

Кристалографічний аналіз перги та МП проводили методом скануючої електронної мікроскопії з використанням цифрового мікроскопа «Sigeta Forward 10-500X 5.0MPX LCD» виробництва компанії «Sigeta» (Україна) відповідно до вимог ДФУ. Для дослідження були відібрані фракції АФІ, попередньо просіяні крізь сито з розміром отворів 0,25 мм.

У зв'язку з цим, можна дійти висновку, що досліджувані фракції порошоків, завдяки ізодіаметричній формі їх часток, повинні мати оптимальні значення текучості.

Таблиця 1

Фізичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості перги, МП та їх суміші

№ з/п	Показник	Перга	МП	Суміш перги та МП (1:3)
1	Текучість, г/с	1,86 ±0,33	3,49±0,23	3,29±0,05
2	Кут природного укусу, град.	38-39	32-33	27-28
3	Насипний об'єм до усадки (V_0), мл	173,55 ±1,66	122,32±1,12	187,62±2,8
4	Насипний об'єм після усадки, (V_{10})	155,29 ±0,98	114,45±0,74	181,72±1,42
5	Насипний об'єм після усадки, (V_{500})	142,69 ±3,31	104,70±0,4	174,47±0,43
6	Насипний об'єм після усадки, (V_{1250})	130,63 ±0,95	94,40±1,13	170,57±0,38
7	Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	12,60 ±1,05	9,69±0,78	7,25±0,87
8	Насипна густина (m/V_0), г/мл	0,58 ±0,04	0,81±0,56	0,53±0,46
9	Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	0,77 ±0,05	1,05±0,69	0,58±0,32
10	Вміст вологи, %	12,65 ±0,84	2,07±1,4	9,06±0,04
11	Вологопоглинання при 60 % відн. вол., 25 °С, %	5,13 ±1,37	13,34±1,8	7,02±2,7

Примітка: n = 5; P = 0,95.

Визначення фізичних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей перги, МП та їх суміші (табл. 1) (у співвідношенні 1:3), а також гранул суміші АФІ з ДР (табл. 2) проводили за загальноприйнятими методиками ДФУ.

Результати вивчення фізичних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей перги та МП (табл. 1) свідчать про те, що субстанція МП має кращу текучість по відношенню до перги, що підтверджується різницею значень кутів природного укусу експериментальних зразків АФІ. Також слід відзначити наявність високих вологопоглинаючих властивостей для обох досліджуваних субстанцій, при цьому МП має більшу здатність поглинати вологу, тобто відноситься до гігроскопічних речовин. Різниця між насипним об'ємом до та після усадки вказує на

здатність порошку до злипання часток та грудкоутворення, що може негативно вплинути на технологічний процес виробництва гранул для подальшого їх капсулювання, зокрема на однорідність змішування та рівномірність дозування, що і було враховано нами при подальших дослідженнях.

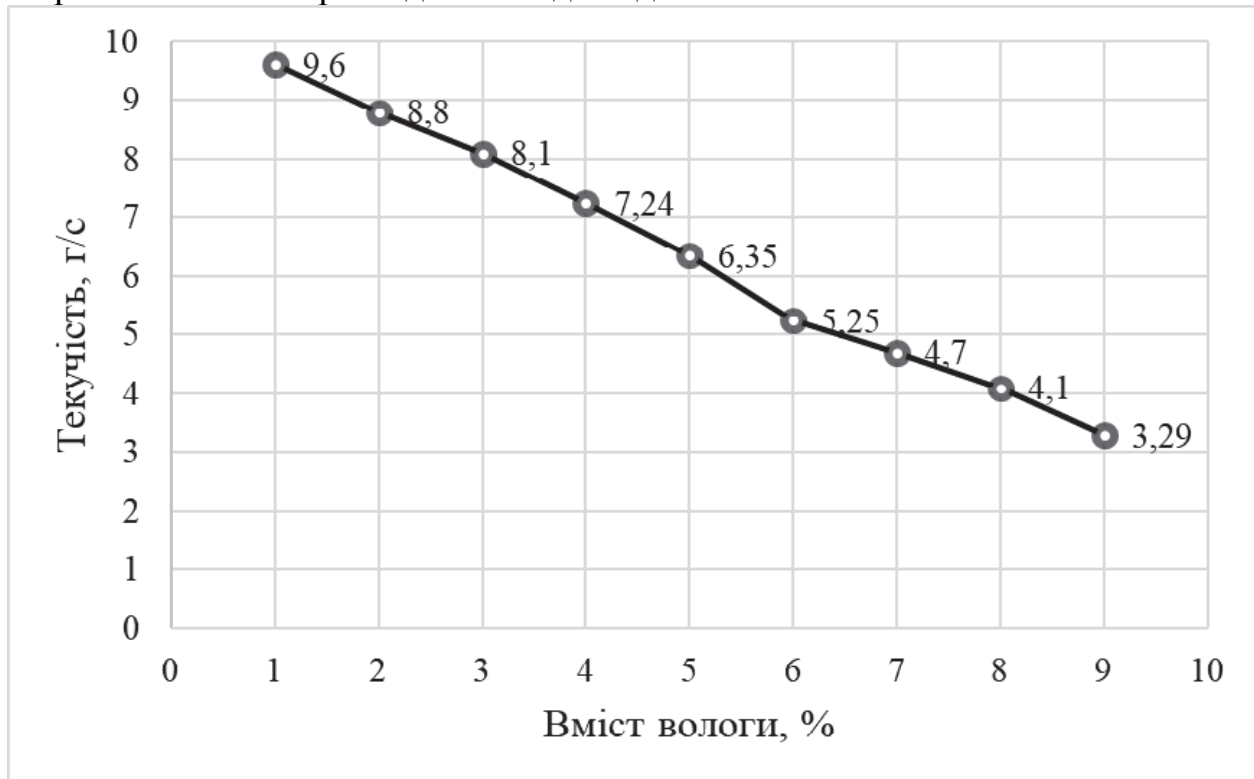


Рис. 1. Залежність текучості суміші перги та субстанції МП від вмісту води

Одержані значення зазначених показників суміші перги та МП суттєво відрізняються від результатів, що були отримані при дослідженні діючих речовин окремо як монокомпонентів. Встановлені незадовільні значення текучості суміші АФІ для подальшого капсулювання на апаратах промислового виробництва, оскільки даний показник, як відомо, повинен складати не більше 25 с/100 г.

У зв'язку з тим, що при збільшенні вмісту води текучість суміші перги та меду порошкоподібного зменшується і стає неможливим її капсулювання (рис. 1), до суміші АФІ нами були введені фармацевтично прийнятні ДР в різних комбінаціях і випробувана їх здатність до вологопоглинання (рис. 2) та досліджена текучість комбінацій АФІ з різними ДР (рис. 3).

З метою покращення текучості суміші перги та меду порошкоподібного були виготовлені зразки АФІ із додаванням таких допоміжних речовин, як крохмаль прежелатинізований, магнію карбонат, сорбіт, аеросил та маніт (рис. 3).

Результати визначення текучості мас для капсулювання із вмістом різних допоміжних речовин (рис. 3) свідчать про те, що найбільш раціональним є додавання до складу гранул суміші аеросилу і маніту у концентраціях по 4,5 %, відповідно. Подальше збільшення кількості допоміжних речовин є недоцільним, оскільки фармако-технологічні характеристики мас для капсулювання досліджуваного препарату не покращуються.

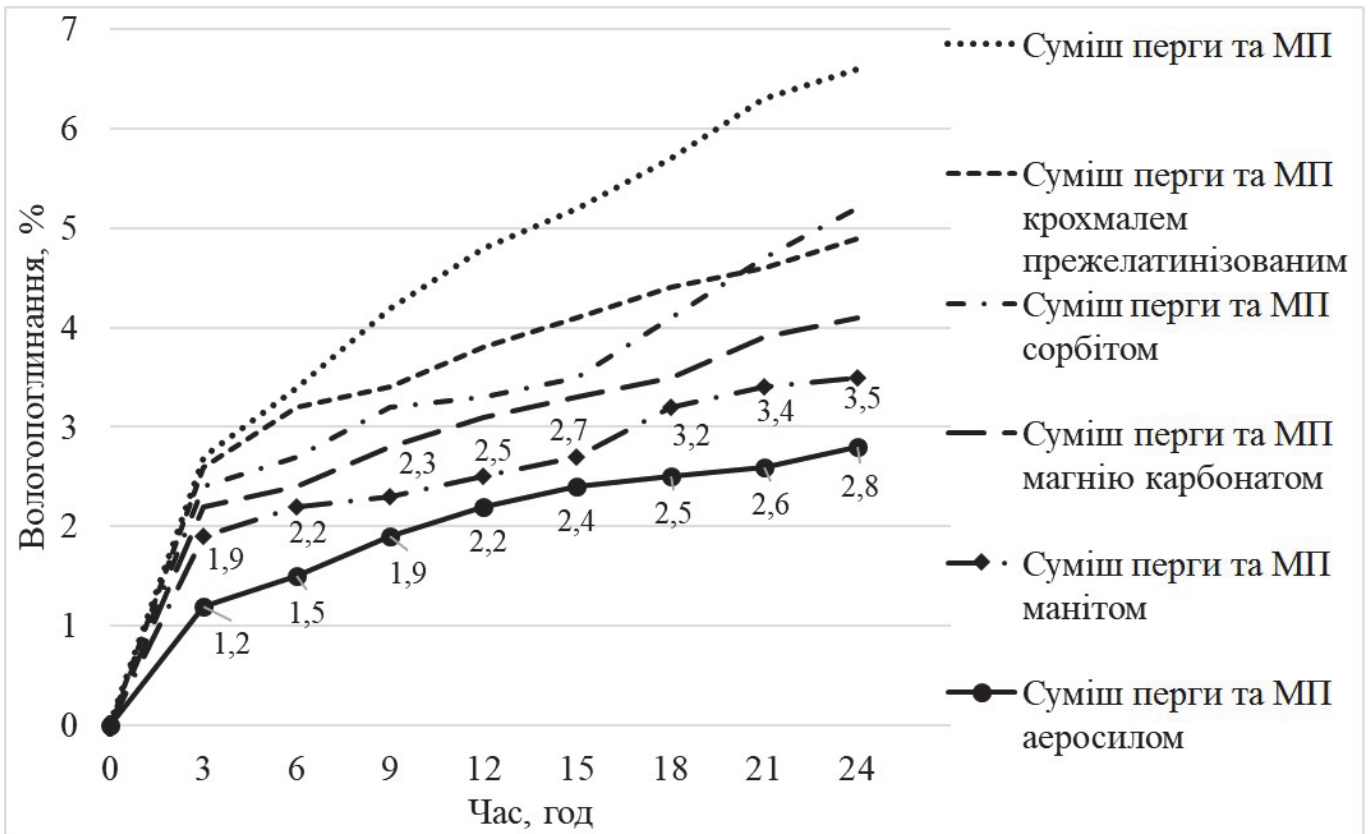


Рис. 2. Залежність вологопоглинання гранул для капсулювання відповідно до вмісту різних варіантів суміші АФІ з допоміжними речовинами

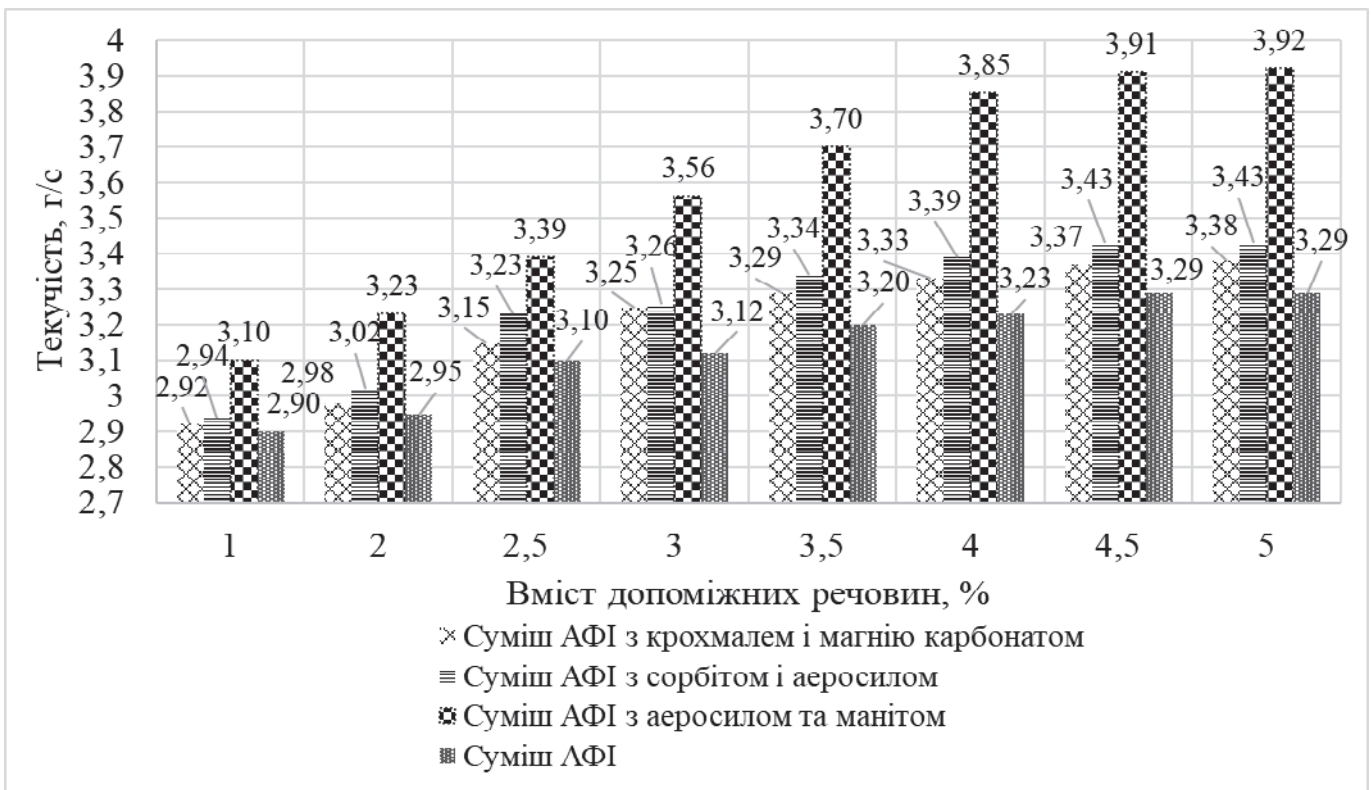


Рис. 3. Залежність текучості суміші перги та МП від виду та вмісту допоміжних речовин

Дані рис. 3. показують, що введення ДР майже не вплинуло на покращення показників текучості досліджуваних зразків та унеможливило їх подальше капсулювання, нами було запропоновано провести вологе гранулювання сумішей експериментальних зразків для одержання гранул. Як зволожувач було використано спирто-водну суміш у концентрації 80 %.

Таблиця 2

Фізичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості гранульованих сумішей перги та МП з ДР

№ з/п	Показник	Склад № 1	Склад № 2	Склад № 3
		Суміш АФІ із сорбітом і аеросилом	Суміш АФІ із манітом і аеросилом	Суміш АФІ із крохмалем і магнію карбонатом
1	Текучість, г/с	4,11±0,03	5,59±0,04	3,98±0,04
2	Кут природного укусу, град.	29-30	26-27	27-28
3	Насипний об'єм (V_0), мл	184,24±1,9	176,46±2,4	179,37±2,3
4	Насипний об'єм після усадки, (V_{10})	176,04±1,21	171,08±1,11	174,87±1,13
5	Насипний об'єм після усадки, (V_{500})	168,14±0,57	162,57±0,74	165,12±0,34
6	Насипний об'єм після усадки, (V_{1250})	161,45±0,41	154,56±0,56	159,23±0,32
7	Здатність до усадки, ($V_{10}-V_{500}$), мл	7,9±0,63	8,51±0,74	9,75±0,42
8	Насипна густина (m/V_0), г/мл	0,54±0,12	0,56±0,61	0,56±0,41
9	Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	0,62±0,49	0,66±0,46	0,55±0,46
10	Вологовміст, %	0,35±0,05	0,29±0,03	0,34±0,02
11	Вологопоглинання при 60 % відн. вол., 25 °С, %	6,02±1,7	3,86±2,3	6,75±1,9

Примітка: n = 5; P = 0,95

З метою покращення текучості діючих речовин були проведені дослідження гранульованих мас сумішей АФІ досліджуваного препарату з наступним додаванням допоміжних антифрикційних речовин – аеросилу і магнію карбонату та наповнювачів – маніту, крохмалю прежелатинізованого і сорбіту (табл. 2, склади № 1-3). У досліджуваних зразках за допомогою транспортира також вимірювали величину кута природного укусу.

Результати дослідження гранульованих сумішей АФІ з антифрикційними речовинами та наповнювачами (табл. 2) свідчать про те, що зразок складу № 2, до

складу якого входить аеросил з манітом, відрізняється від зразків № 1 і № 3 за значенням текучості та здатністю до усадки і проявляє значно нижчу здатність до вологопоглинання та зменшує вміст вологи, що має позитивно впливати на термін придатності та умови зберігання розроблюваного ЛП.

Проведені нами фармакологічні та фармако-технологічні дослідження стали підґрунтям для отримання складу імуномодулюючого ЛЗ під умовною назвою «Апі-Імуно-Віт»:

<u>АФІ</u>	<u>Кількість, г</u>
Перга	0,3
Мед порошкоподібний	0,1
<u>Допоміжні речовини</u>	
Маніт	0,02
Аеросил	0,02

Насипний об'єм, здатність до усадки, насипну густину до усадки та насипну густину після усадки, визначали використовуючи пристрій для вібраційного ущільнення порошків 545Р-АК-3 виробництва Маріупольського заводу технологічного устаткування (Україна).

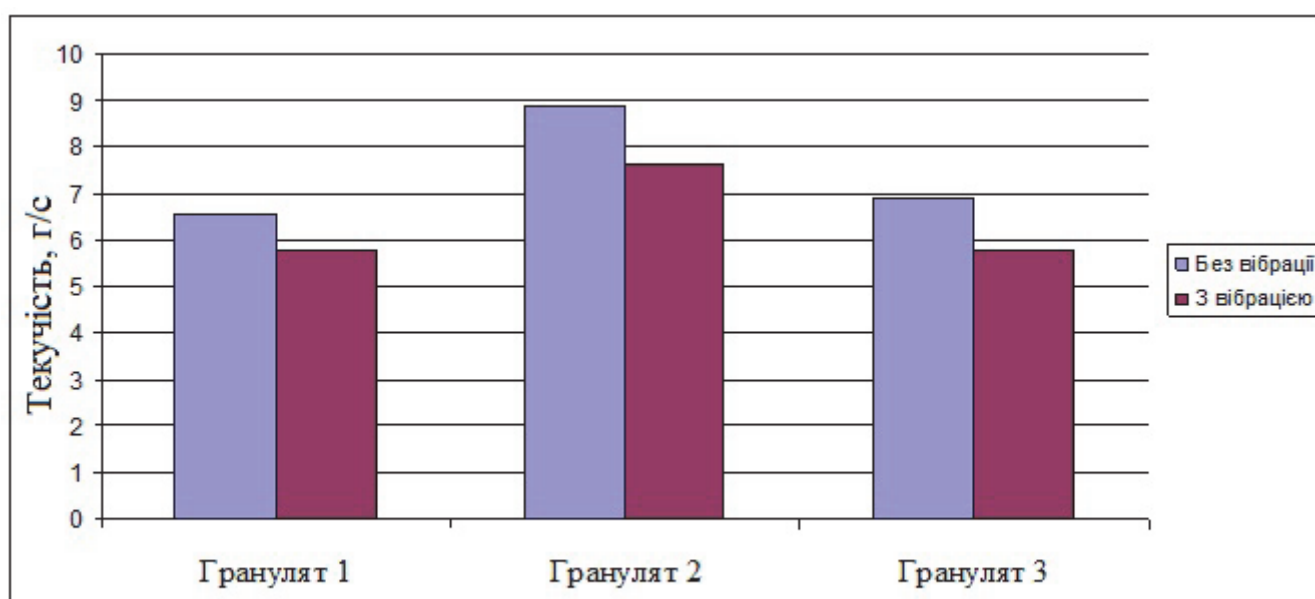


Рис. 4. Вплив фракційного складу гранулятів на текучість сумішей

Вивчення залежності вологопоглинання суміші для капсулювання від кількісного вмісту аеросилу показали, що дані допоміжні речовини значно зменшують вологопоглинання суміші при грануляції вже у кількості 2 %, а подальше збільшення їх концентрації до 4,5 % приводить до більш ефективної вологостійкості та зменшення вмісту вологи.

Це дає змогу дійти висновку про те, що сумісне введення аеросилу і маніту значно покращує текучість суміші АФІ в процесі гранулювання з подальшим її капсулюванням.

Далі було необхідно провести аналіз впливу фракційного складу гранулятів на текучість сумішей.

Одержані дані відносно вивчення впливу фракційного складу досліджуваних зразків гранулятів на фармако-технологічні показники якості сумішей та капсул (рис. 4 і 5) свідчать про те, що у грануляті складу № 3 міститься значна кількість гранул дрібної фракції і пилу (від 0,2 мм і менше) – 52,77 %, а отримана з нього суміш має найменшу текучість і насипну густину, що впливає на однорідність дозування капсул. Тому, на наш погляд, технологічними вважаються грануляти складу № 1 і № 2.

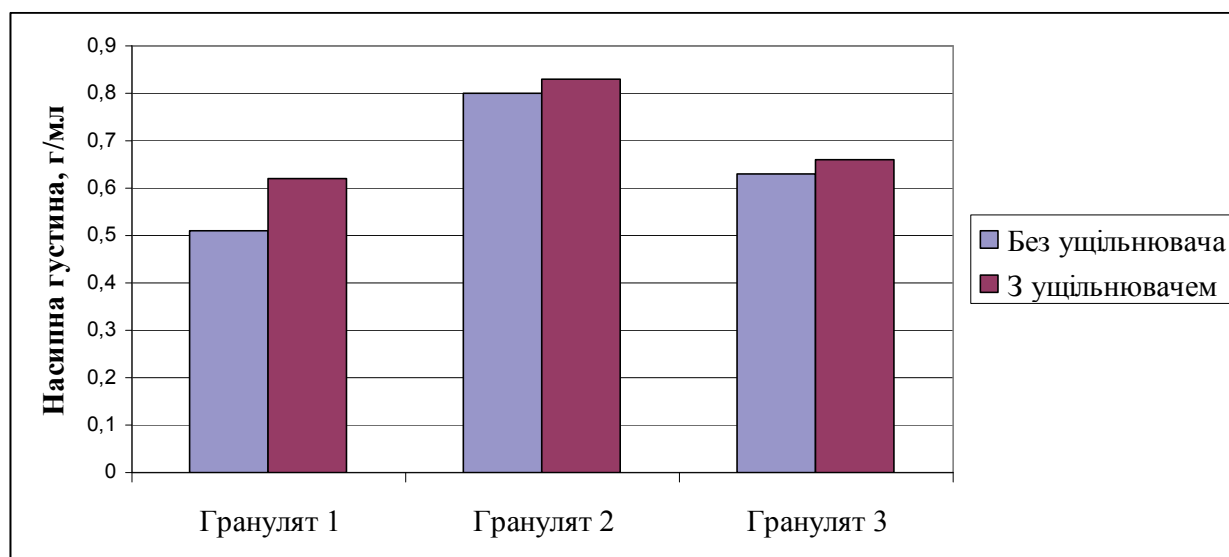


Рис. 5. Вплив фракційного складу гранулятів на насипну густину сумішей

При розробці препарату з пергою та МП нами вивчені оптимальні умови проведення окремих операцій і стадій, зокрема, для визначення часу сушки гранул була вивчена кінетика цього процесу. Крім того, при підвищеній температурі можлива взаємодія між речовинами багатокомпонентної лікарської форми, а також втрата біологічно активних сполук.

Кожна речовина має характерну термічну поведінку, тому за допомогою термогравіметричного аналізу нами досліджені як індивідуальні речовини, так і багатокомпонентні суміші.

Для вибору температурного режиму сушки гранул «Апі-Імуно-Віт» використовували диференціальний термічний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідити за тепловими ефектами, що виникають в речовинах і їх сумішах.

Встановлено, що початок розкладання перги характеризується температурою 70 °С. На даному етапі характерне видалення води з перги. До цієї температури практично не спостерігається втрата маси. Процес розкладання проходить в декілька стадій практично без перекриття.

Перша стадія в інтервалі температур 70-144 °С з втратою до 8 % маси з максимумом розкладання при 98 °С. Друга стадія спостерігається в інтервалі температур 144-345 °С з втратою 22 % маси і максимумом розкладання при 228 °С і

третя – від 345 °С. Найбільша втрата маси спостерігається саме в третій стадії розкладання перги.

Далі ми проводили термографічні дослідження МП. За результатами досліджень було виявлено, що початок розкладання МП характеризується температурою 103 °С. До цієї температури практично не спостерігається втрата маси.

При дериватографічному вивченні гранул «Апі-Імуно-Віт» була встановлена наявність ендотермічних ефектів, які реєструвались на диференційній кривій нагрівання, в інтервалі температур 55-74 °С, 74-214 °С.

Отримані дані вказують на те, що сушіння гранул проходить при температурі 36-55 °С.

За отриманими даними було доведено, що при температурі 55 °С починається ендотермічний процес, максимум якого приходить на 60 °С.

За результатами проведеного термогравіметричного дослідження гранул «Апі-Імуно-Віт» встановлено, що виходячи з особливостей суміші гранул, час сушки перги повинен складати 30 хв. при температурі 60 ± 1 °С при використанні в якості обладнання вакуум-сушильної шафи типу ВСА-6.

Таким чином, отримані результати комплексу проведених фізичних та фармако-технологічних досліджень комбінацій діючих та допоміжних речовин стали підґрунтям для розробки технології виготовлення гранул в капсулах «Апі-Імуно-віт».

У четвертому розділі «Розробка методик контролю якості капсул «Апі-імуно-Віт» імуномодулюючої дії та вивчення їх стабільності» опрацьовано методики визначення основних АФІ ЛЗ «Апі-Імуно-Віт» на основі нормативної документації на пергу та МП.

Аналітичні дослідження проводилися на базі науково-дослідної лабораторії публічного акціонерного товариства «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка» (м. Харків, Україна).

Наведені результати фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень препарату, які покладено в основу розробленого проекту МКЯ. Вивчено стабільність препарату в процесі зберігання та визначено термін придатності препарату «Апі-Імуно-Віт».

Одержаний препарат у формі гранул в капсулах стандартизували згідно вимог ДФУ за наступними показниками: зовнішній вигляд (оцінювали візуально), час розпадання, середня маса гранул, розчинення, однорідність вмісту. Результати наведені у табл. 3.

З метою створення нормативно-технічної документації нами були розроблені методики якісного та кількісного аналізу вмісту діючих речовин, які закладено в основу проекту МКЯ на препарат «Апі-Імуно-Віт».

Якісний аналіз біологічно активних сполук (перги, МП) у зразках препарату проводили за допомогою загальноприйнятих реакцій (табл. 4).

Таким чином, експериментальними дослідженнями доведено збереження діючих речовин у препараті після всіх проведених технологічних операцій.

**Фізичні, фізико-хімічні та фармако-технологічні показники
капсул «Апі-Імуно-Віт»**

Показник	Значення
Опис	Капсули біло-червоного кольору, без запаху та смаку
Розмір капсул (від 5,0 мм до 20,0 мм)	18,0±0,2
Розпадання (не більше 15 хв.)	11,0±1,0
Розчинення (не менше 75 % і не більше 115%)	97,0±1,0
Однорідність вмісту (від 85 % до 115 %)	103,5±2,0
Середня маса капсул (від 0,4 до 0,6г)	0,51±0,01

Якісний аналіз визначення діючих речовин у зразках препарату

Якісні реакції	Досліджувані об'єкти		
	Спиртовий розчин перги 1 %	Водний розчин меду порошкоподібного 10 %	Водно-спиртовий розчин препарату «Апі-Імуно-Віт» 1 %
Ціанідинова проба по Бріанту	Блідо-жовте забарвлення октанольного шару		Блідо-жовте забарвлення октанольного шару
5 % розчин заліза (III) хлориду	Темно-коричневе забарвлення		Темно-коричневе забарвлення
10 % спиртовий розчин лугу	Жовто-оранжеве забарвлення		Жовто-оранжеве забарвлення
Розчин свинцю (II) ацетату основного	Світло-жовтий осад		Світло-жовтий осад
З реактивом Фелінга		Утворення помаранчевого осаду	Утворення помаранчевого осаду
З резорцином у сірчаній кислоті		Жовте забарвлення розчину, та осад рожево-бурого кольору	Жовте забарвлення розчину, та осад рожево-бурого кольору
З 5 % спиртовим розчином тимолу		Червоне забарвлення	Червоне забарвлення

Кількісне визначення вмісту флавоноїдних сполук (перги), проводили спектрофотометричним методом з використанням спектрофотометру СФ-46 з комп'ютерним програмним забезпеченням.

Результати кількісного визначення суми флавоноїдних сполук перги у препараті в перерахунку на рутин наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Кількісний вміст суми флавоноїдних сполук перги у досліджуваному препараті

№ з/п	X_i , г до однієї дози	Метрологічні характеристики (n = 5, P = 0,95)
1	0,0078	$\bar{X} = 0,0078$ $S = 0,0089$ $S_{\bar{X}} = 0,0004$ $\Delta_{\bar{X}} = 0,0011$ $\varepsilon = 1,42 \%$ $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{X}} = 0,0078 \pm 0,0001$
2	0,0077	
3	0,0079	
4	0,0078	
5	0,0077	

Згідно отриманих результатів кількісний вміст флавоноїдних сполук перги у препараті «Апі-Імуно-Віт» складає $0,0078 \pm 0,001$ г до однієї дози.

Для вивчення стабільності отриманий препарат було закладено на зберігання при кімнатній температурі 15 – 25 °С ПЕТ-упаковках: баночки об'ємом 100 мл (споживча тара). У процесі зберігання капсул визначали наступні показники: зовнішній вигляд, середню масу, розпадання, стираність, однорідність вмісту, мікробіологічну чистоту (МБЧ).

Результати досліджень свідчать про те, що гранули, які зберігалися протягом 24 місяців при температурі 15–25 °С в пластмасових контейнерах не змінили своїх фізико-хімічних та фармако-технологічних показників, що дозволяє встановити термін придатності – 2 роки.

У п'ятому розділі «Мікробіологічні та фармакологічні дослідження капсул «Апі-Імуно-Віт» наведені і узагальнені результати вивчення МБЧ та антимікробної активності перги як вихідної речовини, а також описано визначення показника «стерильність» та фармакологічні дослідження ЛЗ «Апі-Імуно-Віт».

За результатами досліджень МБЧ після 14 днів інкубації при культивуванні на середовищі Сабуро ріст грибів не спостерігався. На соєво-казеїновому бульйоні і тіогліколевому середовищі при випробуванні зразків препарату в кількості 1,0 мл ріст мікроорганізмів відсутній, при випробуванні зразків препарату в кількості 0,1 мл і 0,01 мл реєструвався ріст мікроорганізмів.

Мікроскопія показала наявність грампозитивної вегетативної спорової палички в зразках препаратів № 1, № 2. Підтвердження було отримано шляхом посіву на диференційовані живильні середовища. Далі проводили дослідження на антибактеріальну активність препарату «Апі-Імуно-Віт».

Дані результатів дослідження антибактеріальної активності досліджуваних зразків наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Антибактеріальна активність досліджуваного зразка «Апі-Імуно-Віт»

Зразки	Діаметри зон затримки росту в мм число повторів досвіду n = 3					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC653/885
№ 1	15, 15, 15	14, 15, 14	13, 12, 13	13, 13, 14	16, 17, 16	13, 12, 13
№ 2	17, 18, 18	16, 17, 16	15, 15, 14	15, 15, 15	18, 17, 18	15, 14, 15

Дані табл. 6 показують, що зразок препарату «Апі-Імуно-Віт», розчинений у воді, проявляє антибактеріальні властивості відносно *Staphylococcus aureus* і *Basillus subtilis*, має слабку активність відносно *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*. Зразок препарату «Апі-Імуно-Віт», розчинений в диметилсульфоксиді (ДМСО), проявляє антибактеріальні властивості відносно *Staphylococcus aureus*, *Basillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

Отже, досліджуваний зразок препарату «Апі-Імуно-Віт» характеризується антибактеріальною активністю щодо тест-штамів мікроорганізмів, а також відповідає вимогам ДФУ при дослідженні на МБЧ.

Фармакологічні дослідження лікарського препарату «Апі-Імуно-Віт»

Як об'єкт використовували тест-зразок – капсули «Апі-Імуно-Віт», препарат порівняння – таблетки ехінацеї, виробництва ВАТ «Лубнифарм» (Україна).

Визначення імуноотропної дії капсул «Апі-Імуно-Віт» проводили на статевозрілих щурах і мишах з нормальним імунним статусом у порівнянні з таблетками ехінацеї. Встановлено параметри гострої токсичності.

На статевозрілих щурах та мишах з нормальним імунним статусом встановлені виразні імуностимулюючі властивості капсул «Апі-Імуно-Віт». При застосуванні ЛП у тварин підвищується активність фагоцитозу та антитілогенезу. Доведено пригнічуючу дію щодо клітинної ланки імунітету. Визначено дозозалежну дію досліджуваного ЛЗ – найефективнішу дію ЛП проявляє при застосуванні у дозі 1000 мг/кг. За параметрами гострої токсичності ЛЗ «Апі-Імуно-Віт» відноситься до групи відносно нешкідливих речовин (IV клас токсичності).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Вперше теоретично узагальнено та експериментально визначено наукові підходи щодо обґрунтування складу і розробки раціональної технології ЛП «Апі-Імуно-Віт» – капсульовані гранули для лікування та профілактики ІД станів організму.

1. Проаналізовано сучасні аспекти фармакотерапії вторинних ІД станів організму в Україні. Встановлено, що близько 62 % цих препаратів представлено у вигляді ЛЗ для парентерального застосування, з яких 80 % закордонного виробництва.
2. Встановлено, що відносно висока імуномодулююча активність перги обумовлена наявністю близько 70 біологічно активних речовин різних класів (флавоноїди, вітаміни, білки, амінокислоти, мікро- та макроелементи), завдяки чому вона виявляє різноманітні фармакологічні ефекти, що, у свою чергу, робить її потенційним джерелом для розробки нових ЛЗ різного спектру дії.
3. Обґрунтовано загальну методологію досліджень, яка враховує особливості підходу до виробництва ЛЗ «Апі-Імуно-Віт» – капсули для перорального застосування, а саме 60 капсул по 440 мг у ПЕТ-флаконах місткістю 100 мл.
4. На підставі проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень науково обґрунтовано склад гранул з подальшим капсулюванням (на одну капсулу): перги – 300 мг; меду порошкоподібного – 100 мг; маніту – 20,0 мг; аеросилу – 20,0 мг.
5. На підставі фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень розроблено технологію капсул «Апі-Імуно-Віт». Обрано розмір капсул під № 0, обґрунтовано спосіб дозування гранул в капсули, що склало 440 мг на одну капсулу.
6. Вивчено фізико-хімічні показники розробленого препарату «Апі-Імуно-Віт», встановлено їх стабільність при зберіганні протягом 2-х років при температурі 15-25 °С у ПЭТ контейнерах № 75/100, що вкладаються у норми проекту МКЯ.
7. Експериментально встановлено органолептичні та фізико-хімічні показники розробленого ЛЗ «Апі-Імуно-Віт». Опрацьовано методику кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на рутин в ЛЗ методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 290 нм та здійснено процедуру обробки даних за допомогою програмного забезпечення Spectr 2.0. Складено та апробовано проект МКЯ на капсули «Апі-Імуно-Віт».
8. Розроблено проект ТР на виробництво ЛЗ «Апі-Імуно-Віт», який апробовано в умовах промислового виробництва на ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків). Складено та затверджено Укрмедпатентінформ інформаційний лист № 122-2015 «Технологія виготовлення лікувально-профілактичного засобу імуномодулюючої дії», який упроваджено в роботу ряду виробничих аптек України.
9. Узагальнено результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Встановлено, що ЛЗ «Апі-Імуно-Віт», до складу якого входять субстанція перга (300 мг) і мед порошкоподібний (100 мг), не поступається препарату порівняння «настойка ехінацеї» за імуномодулюючою та антимікробною активністю.
10. Новизна наукових досліджень підтверджена двома патентами України на корисну модель № 94512 від 10.11.2014 р., та № 113644 від 10.02.2017 р. і двома патентами на винахід № 109852 від 12.10.2015 р. та № 114691 від

10.07.2017. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес низки медичних і фармацевтичних закладів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Kudryk, B. T. Development of the composition of the drug with the immunomodulation action in the form of granules based on bee bread / B. T. Kudryk, O. I. Tikhonov // *News of Pharmacy*. – 2013. – № 3 (79). – P. 30–33. (*Особистий внесок: вивчення літературних джерел щодо проблеми створення лікарських препаратів з пергою, інтерпретація результатів, підготовка статті*).
2. Кудрик, Б. Т. Розроблення твердої лікарської форми – супозиторіїв з пергою та вивчення їхніх фізико-хімічних і технологічних властивостей / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов // *Фармац. журн.* – 2014. – № 2. – С. 69–75. (*Особистий внесок: розробка та виготовлення супозиторію з пергою, оформлення статті*).
3. Кудрик, Б. Т. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодулюючих лікарських засобів / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов, О. Г. Башура // *Фармац. журн.* – 2015. – № 5. – С. 30–35. (*Особистий внесок: аналіз ринку препаратів імуномодулюючої, оформлення статті*).
4. Kudryk, B. T. Pharmacological, microbiological and derivatographic studies of the solid-dosage form of the immunomodulatory drug made on the basis of bee products / B. T. Kudryk, A. I. Tichonov // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 331–337. (*Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті*).
5. Актуальність створення в Україні лікарських препаратів із продуктів бджільництва (апітерапія) / О. І. Тихонов, Л. В. Коношевич, Б. Т. Кудрик, С. Г. Бобро // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. – 2014.– Кн. 3, вип. 23. – С. 434–439. (*Особистий внесок: вивчення літературних джерел щодо проблеми створення лікарських препаратів з продуктів бджільництва, підготовка статті*).
6. Кудрик, Б. Т. Розробка складу та технології капсульованого лікарського препарату на основі перги та меду порошкоподібного. Повідомлення 1 / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов, О. С. Шпичак // *Фармацевтичний часопис*. – 2016. – № 3. – С. 11–18 (*Особистий внесок: теоретичне обґрунтування складу, підготування зразків, розробка технології, оформлення статті*).
7. Kudrik, B. T. Development of the composition and technology of the capsulated drug based on bee bread and honey powder. The study of pharmacotechnological properties of the mixtures of active pharmaceutical ingredients with excipients of «Аpi-Immuno-Vit» capsules / B. T. Kudrik, O. I. Tikhonov, O. S. Shpychak // *News of pharmacy*. – 2016. – № 3 (87). – P. 43–48. (*Особистий внесок: експериментальне дослідження технології виготовлення підготовлених зразків, оформлення статті*).

8. Кудрик, Б. Т. Розробка складу та технології капсульованого лікарського препарату на основі перги та меду порошкоподібного. Повідомлення 3 / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов, О. С. Шпичак // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2016. – № 3. – С. 28–36. *(Особистий внесок: теоретичне обґрунтування складу, підготування зразків, розробка технології, оформлення статті).*

Патенти

9. Пат. 94512 Україна А61К 35/64. Лікувально-профілактичний засіб імуномодулюючої дії / Тихонов О. І., Кудрик Б. Т. – № у 2014 08039 ; заявл. 16.07.2014 ; опубл. 10.11.2014, Бюл. № 21. – 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології препарату з пергою та медом порошкоподібним, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту).*
10. Пат. 109852 Україна А61К 35/644, А61Р 37/02. Лікувально-профілактичний засіб імуномодулюючої дії / Тихонов О. І., Кудрик Б. Т. – № а 2014 08040 ; заявл. 16.07.2014 ; опубл. 12.10.2015, Бюл. № 19. – 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології препарату з пергою та медом порошкоподібним, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту).*
11. Пат. 113644 Україна А61К 35/644, А61Р 37/02. Імуномодулюючий лікувально-профілактичний засіб / Тихонов О. І., Кудрик Б. Т., Шпичак О. С., Торянік Е. Л. – № у 2016 07589 ; заявл. 11.07.2016 ; опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3. – 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології препарату з пергою та медом порошкоподібним, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту).*
12. Пат. 114691 Україна А61К 35/644, А61Р 37/02. Імуномодулюючий лікувально-профілактичний засіб / Тихонов О. І., Кудрик Б. Т., Шпичак О. С., Торянік Е. Л. – № у 2016 07589 ; заявл. 11.07.2016 ; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13. – 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології препарату з пергою та медом порошкоподібним, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту).*

Інформаційний лист

13. Тихонов, О. І. Технологія виготовлення лікувально-профілактичного засобу імуномодулювальної дії : інформ. лист / О. І. Тихонов, Б. Т. Кудрик; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2015. – Вип. 12. – з проблеми «Фармація». – № 122-2015. – рішення ПК «Фармація» (протокол № 89 від 18.02.2015 р.). – 3 с. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, проведення експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, написання інформаційного листа).*

Методичні рекомендації

14. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології : метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова, О. Г. Башура, О. С. Шпичак, Л. О. Бондаренко, П. С. Сирота, Б. Т. Кудрик, Р. І. Скрипник-Тихонов, Н. С. Богдан, С. Г. Бобро,

Л. В. Коношевич, О. Є. Богуцька ; за ред. О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ, 2016. – 75 с. (*Особистий внесок: планування змісту методичних рекомендацій, участь у написанні*).

Авторські свідоцтва на твір

15. А. с. 64435 Україна. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології : метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова, О. І. Башура, О. С. Шпичак, Л. О. Бондаренко, Б. Т. Кудрик, Р. І. Скрипник-Тихонов, Н. С. Богдан, С. Г. Бобро, Л. В. Коношевич. – № 64958 ; заявл. 16.01.16 ; опубл. 10.03.16.

Наукові статті в інших виданнях

16. Основные положения теории регулирования, определения структурно-механических показателей и деформационных характеристик мягких лекарственных и косметических форм / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак, С. А. Тихонова, С. Г. Бобро, Б. Т. Кудрик // *Косметологія: сьогоднішня та майбутня : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. – Х., 2013. – С. 30–34.*
17. Тихонов, О. І. Национальный фармацевтический университет – международный лидер в создании апипрепаратив / О. І. Тихонов, О. С. Шпичак, С. О. Тихонова, Н. С. Богдан, Б. Т. Кудрик // *Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22. – вип. 2 (79). – С. 229–235.*
18. Tikhonov, A. I., Shpychak O. S., Skrypnik-Tikhonov R. I., Konoshevich L. V., Bobro S. G., Bogdan N. S., Kudruk B. T. Current status of // *Apipration the national university of pharmacy // modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology // Lviv polytechnic publishing house. – 2015. – P. 190-195.*
19. Кудрик, Б. Т. Порівняльний аналіз біологічно активних сполук перги та пилку квіткового» / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов, за ред. академіка УАН О. І. Тихонова // *Апітерапія України : матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів у галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості, м. Київ, 15-16 жовт. 2015 р. – Х., 2015. – С. 141–154.*

Тези доповідей

20. Кудрик, Б. Т. Перга – перспективна субстанція у створенні лікарських апіпрепаратів / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов // *Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 5-ї наук.–практ. конф. з міжнар. участю, 27–28 верес. 2013 р. – Тернопіль : ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського, 2013. – С. 125–127.*
21. Кудрик, Б. Т. Вивчення відповідності перги – продукта бджільництва сучасним вимогам нормативно-технічної документації / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов // *Український вісник психоневрології. – 2013. – № 11. – С. 101 – 102.*
22. Кудрик, Б. Т. Естественное гранулирование и переработка продуктов пчеловодства / Б. Т. Кудрик, А. И. Тихонов. // *Актуальні питання наукової і*

- практичної косметології : матеріали VIII наук.-практ. конф. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. – С. 45–46.
23. Kudryk, V. T. Pollen-new perspective substance of natural origin / V. T. Kudryk, A. I. Tikhonov // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and student, April 22–23, 2014, Kharkiv. – Kharkiv : NUPh, 2014. – P. 98–99.
 24. Кудрик, В. Т. Вивчення хімічного складу перги бджолоїни / В. Т. Кудрик, А. І. Тихонов // Український медичний альманах. – 2014. – № 1 (17). – С. 113–114.
 25. Кудрик, В. Т. Влияние перги – нового перспективного продукта пчеловодства на состояние иммунитета / В. Т. Кудрик, О. И. Тихонов // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. – Х. : НФаУ, 2015. – С. 248.
 26. Кудрик, В. Т. Експериментальне порівняння перги звичайної та перги гранульованої / В. Т. Кудрик, О. І. Тихонов // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 жовт. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 177–178.
 27. Kudryk, V. T. Study excipients required to create granules based perga / V. T. Kudryk, O. I. Tikhonov // Current issues of creation of new drugs : abstracts of XXII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 23, 2015, Kharkiv. – Kharkiv : NUPh, 2015. – – Kh.: Publishing office NUPh, 2015. – P. 203.
 28. Кудрик, В. Т. Влияние продуктов пчеловодства на физическую работоспособность и свободнорадикальное перекисное окисление липидов у спортсменов при физической нагрузке в стендовом эксперименте / В. Т. Кудрик, А. И. Тихонов // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. – Х. : НФаУ, 2015. – С. 343–344.
 29. Кудрик, В. Т. Влияние методов стабилизации на качество перги / В. Т. Кудрик, А. И. Тихонов // Управління якістю в фармації : матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 трав. 2015 р. – Х., 2015. – С. 68.
 30. Кудрик, В. Т. Исследование гигроскопических свойств перги / В. Т. Кудрик, А. И. Тихонов, О. С. Шпичак // Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15 квіт. 2016 р. – Х., 2016. – С. 135–136.
 31. Кудрик, В. Т. Применение перги в косметологии / В. Т. Кудрик, А. И. Тихонов, О. С. Шпичак, Т. Г. Ярных // Актуальні питання наукової і практичної косметології : матеріали X наук.-практ. конф. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – С. 25.
 32. Kudryk, V. T. Comparative analysis of physical-chemical, microbiological parameters and the elemental composition of bee pollen and perga / V. T. Kudryk, O. I. Tikhonov, T. V. Martynyuk // Topical issues of new drugs development :

abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student, April 21, 2016. – Kh. : Publishing Office NUPh, 2016. – Vol. 2. – P. 273–274.

33. Кудрик, Б. Т. Сравнение перги с существующими на рынке лекарственными препаратами / Б. Т. Кудрик, А. И. Тихонов // Управління якістю в фармації : матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2016 р. – Х., 2016. – С. 96.
34. Кудрик, Б. Т. Вивчення стабільності фізико-хімічних показників перги / Б. Т. Кудрик, О. І. Тихонов // Актуальні питання в народній і нетрадиційній медицині. Здоров'я та довголіття: фундаментальні дослідження, впровадження : наук. симп. з міжнар. участю, м. Київ, 8–9 квіт. 2016 р. – 2016. – С. 52–53.

АНОТАЦІЯ

Кудрик Б. Т. Розробка складу та технології лікарської форми імуномодулювальної дії на основі продуктів бджільництва. – 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, МОЗ України, Харків, 2017.

Дисертація присвячена розробці складу і технології лікарського апіпрепарату на основі природної та рослинної сировини, зокрема стандартизованих субстанцій ПБ – перги та МП, для лікування ІД станів організму.

На підставі комплексу проведених фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад та розроблено раціональну технологію виробництва капсул «Апі-Імуно-Віт» для місцевого застосування з метою лікування імунодефіцитних станів організму. Доведено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання.

За допомогою проведених комплексних досліджень запропоновано методики стандартизації розроблених лікарського засобу «Апі-Імуно-Віт», розроблено проект МКЯ. Експериментально встановлено умови і термін його зберігання. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено імуномодулюючу та антимікробну дію розробленого препарату.

Ключові слова: перга, мед порошкоподібний, біологічно активні речовини, лікарський засіб, гранули, капсули.

АННОТАЦИЯ

Кудрик Б.Т. Разработка состава и технологии лекарственной формы иммуномодулирующего действия на основе продуктов пчеловодства. – 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, МЗ Украины, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии лекарственного апипрепарата на основе природного и растительного сырья, в частности стандартизированных субстанций продуктов пчеловодства – перги и меда порошкообразного для лечения иммунодефицитных состояний организма.

Проведен анализ ассортимента твердых лекарственных форм для наружного внутреннего применения, представленных на фармацевтическом рынке Украины, с целью терапии иммунодефицитных состояний организма. Показана ограниченность ассортимента лекарственных препаратов комплексного действия, зарегистрированных в Украине и рекомендованных для лечения иммунодефицитов. По результатам проведенного скрининга группы АТС классификации установлено, что исследуемые препараты относятся к группе L03A — «Иммуномодуляторы», что указывает на перспективность использования АФИ широкого спектра действия для создания комплексного лекарственного препарата с целью лечения угревой болезни.

На основании проведенных физико-химических исследований разработаны методики контроля качества капсул «Апи-Иммуно-Вит», в соответствии с которыми подтверждена стабильность и установлен срок годности разработанного препарата в течение 2 лет в процессе хранения при температуре 15-25 °С.

Впервые на основании фармакоэкономических, физических, физико-химических, фармако-технологических, микробиологических и фармакологических исследований, а также с учетом медико-биологических требований обоснован состав и разработана рациональная технология производства в промышленных условиях и условиях аптечного приготовления нового лекарственного апипрепарата – капсул «Апи-Иммуно-Вит» с АФИ природного происхождения – пергой и медом порошкообразным.

Установлены критические параметры технологического процесса, влияющие на качество готового продукта (текучесть, объем до и после усадки, температура); разработаны методики идентификации и количественного определения действующих веществ. Проведена валидация аналитических методик; доказана их стабильность и определены условия и срок хранения, обеспечивающие неизменность состава и свойств на протяжении всего срока годности, указанного в проекте МКК (ПАО «Химико-фармацевтический завод «Красная звезда», (г. Харьков).

На основании полученных результатов разработано информационное письмо по технологии приготовления капсул «Апи-Иммуно-Вит» в условиях аптек и проект технологического регламента на его промышленное производство.

Фармакологическими и микробиологическими исследованиями установлены иммуномодулирующая и антимикробная активность капсул «Апи-Иммуно-Вит».

Новизна исследований защищена 4 патентами Украины на изобретение и полезную модель.

Ключевые слова: перга, мед порошкообразный, биологически активные вещества, лекарственное средство, гранулы, капсулы.

SUMMARY

Kudrik B. T. Development of the composition and technology of the medicinal form of immunomodulatory action on the basis of bee products. - The manuscript.

Thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in specialty 15.00.01 – technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy. – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The dissertation is devoted to theoretical substantiation of the composition and experimental development of the rational technology of medicinal product under the conventional name "Api-Immuno-Wit" in the form of granules in hard gelatinous capsules of immunomodulating action on the basis of perga and powdered honey for the prophylaxis and treatment of immunodeficiency states of the organism.

Based on the complex of physical, physico-chemical, pharmaco-technological, microbiological and pharmacological researches, the rationale of the production of "Api-Immuno-Vit" capsules for oral use for the treatment and prevention of secondary immunodeficiency states of the organism has been substantiated. The stability of the developed preparation during storage is proved.

With the help of the conducted comprehensive researches the methods of standardization of the developed medicines "Api-Immuno-Whit" were proposed, the MCA project was developed. The conditions and the period of its storage have been experimentally established. Pharmacological and microbiological studies have established anti-inflammatory and antimicrobial action of the developed preparation.

Key words: perga, honey powder, biologically active substances, medicinal product, granules, capsules.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ДМСО – диметилсульфоксид
ДР – допоміжні речовини
ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів України
ДФУ – Державна фармакопея України
ІД – імунодефіцит
КП – Комунальне підприємство
КУО – колонієутворююча одиниця
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
МБЧ – мікробіологічна чистота
МКЯ – методи контролю якості
МП – мед порошкоподібний
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПБ – продукти бджільництва
ПАТ – публічне акціонерне товариство
РСЗ – розчин стандартного зразка
СЗ – стандартний зразок
ТР – технологічний регламент
ЦРА – центральна районна аптека
Укрмедпатентінформ – Український центр наукової медичної інформації й патентно-ліцензійної роботи МОЗ України

Підписано до друку 13.10. 2017. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

