Міністерство охорони здоров’я України
Національний фармацевтичний університет

БАЙВА ПАВЛО ПЕТРОВИЧ

УДК: 615.26:615.28: 615.33:661.182:661.122

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М’ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ФУЗИДІЄВОЮ КИСЛОТОЮ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2019

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

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

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ,
доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
завідувач кафедри технології ліків і біофармації.

Захист відбудеться «___»_____ 2019 р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «___» _____ 2019 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор Л.І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Важливим завданням сучасної фармації є забезпечення широких верств населення України ефективними лікарськими препаратами, у тому числі і для лікування та профілактики інфекційно-запальних ушкоджень шкіри та слизової оболонки, рішення якого має не тільки медичне, а й соціально-економічне значення.

Вугрова хвороба (ВХ) – найпоширеніше захворювання шкіри, що вражає до 85 % осіб у віці від 12 до 25 років і 11 % осіб у віці 25 років і старше.

На жаль, дане захворювання може через відсутність або неправильне лікування привести до утворювання втягнутих рубців, особливо це стосується II та III ступенів ВХ. Потрібно відмітити, що при лікуванні I та II ступенів ВХ не рекомендуються лікарські засоби (ЛЗ) на основі гідрофобних речовин, які сприяють закупорці пор шкіри та утворенню нових конгломератів.

Асортимент сучасних препаратів для лікування даної патології досить широкий. У комплексній фармакотерапії ранового процесу використовуються засоби для місцевого застосування у формі мазей, гелів, емульгелей, спреїв та ін. Однак ефективність і якість препаратів для місцевого лікування ран, що випускалися донедавна хіміко-фармацевтичними підприємствами України і країн СНД, не забезпечували потреби сучасної медицини. Прогресивно наростаюча стійкість ранової флори до антибіотиків, збільшення числа пацієнтів з тяжким клінічним перебігом гнійної ранової інфекції вимагає активного пошуку і розробки нових засобів, що мають різнонаправлену дію на загоєння ран. Крім того, дуже обмежений малий асортимент препаратів з необхідним спектром антимікробної дії який би дозволяв ефективно здійснювати диференційоване місцеве лікування ран залежно від стадії ранового процесу.

Тому пошук і розробка нових лікарських композицій, технологій і методів, які спрямовані на ефективніше пригнічення патогенної мікрофлори, а також на перебіг ранового процесу не припиняються. Важливим аспектом цього залишається безпека препаратів, які можна використовувати як для тривалої профілактики так і для лікування, без побічних ефектів.

На сьогоднішній день перспективними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) для лікування запальних захворювань шкіри є фузидієва кислота (ФК) та пантенол.

Отже, враховуючи розповсюдженість та частоту захворюваності ВХ, сутність фармакотерапії при цій хворобі повинна бути направлена на виражену антимікробну, протизапальну дію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», номер державної реєстрації 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України, тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 3 від 31.10. 2011 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості (МКЯ) комбінованого дерматологічного гелю «Фузіпан-Дерма» для лікування I-II стадій ВХ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані з питань етіопатогенезу, клінічних проявів, ступенів важкості, сучасних методів лікування та профілактики ВХ, зокрема I-II стадій;
- проаналізувати асортимент дерматологічних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку з урахуванням форми випуску;
- сформулювати і обґрунтувати вимоги щодо властивостей місцевих ЛЗ для застосування при ВХ та обрати високоефективні АФІ;
- провести фармако-технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування раціонального складу нового ЛЗ у формі гелю;
- розробити технологію запропонованого гелю та провести дослідження зі встановлення основних показників якості розробленого препарату, а також методів контролю;
- вивчити специфічну фармакологічну активність та біологічну нешкідливість розробленого гелю при місцевому застосуванні;
- визначити умови і термін зберігання препарату в обраній тарі (в тубах алюмінієвих з внутрішнім лаковим покриттям).

Об'єкти дослідження. Дані літературних джерел з питань етіопатогенезу, симптоматики, сучасних методів лікування II ступеня ВХ; вітчизняна нормативно-правова база, що регулює організацію фармацевтичного забезпечення в Україні; дані Державної реєстрації лікарських препаратів і вітчизняного ринку препаратів, що використовуються у терапевтичній дерматології; ФК, пантенол та допоміжні речовини (гелеутворювачі, консерванти та ін.), гелеві основи та дослідні зразки розробленого дерматологічного гелю «Фузіпан-Дерма».

Предметом дослідження стала розробка складу та технології комбінованого ЛЗ у формі гелю «Фузіпан-Дерма» з ФК і пантенолом для лікування I-II стадій ВХ та його комплексне дослідження.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані наступні методи: ретроспективний, логічний, аналітичний – для аналізу даних спеціальної літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування організаційно-економічної доцільності розробки та впровадження препарату «Фузіпан-Дерма» на вітчизняний фармацевтичний ринок; маркетинговий аналіз для дослідження сегменту вітчизняного ринку лікарських засобів, які використовуються для лікування I-II стадій ВХ; фізико-хімічні (потенціометричне визначення pH, ідентифікація та кількісний вміст АФІ (ФК і пантенолу) та допоміжних речовин (консерванта натрію бензоату) методом ВЕРХ); структурно-механічні методи дослідження гелю (структурна в'язкість, напруга зсуву при різних обертах, наявність тиксотропії тощо) при дослідженні гелевих основ та

гелів з ФК і пантенолом; мікробіологічні методи (дослідження антимікробної активності, вивчення мікробної чистоти).

Дослідження специфічної активності та біологічної нешкідливості розроблених засобів проводили за методиками, які рекомендовані Державним експертним центром МОЗ України.

Опрацювання експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 8.0 та MS EXEL 13.0.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового комбінованого ЛЗ місцевої дії «Фузіпан-Дерма» з ФК і патненолом у формі гелю для лікування I-II стадій ВХ.

Вперше вивчено фармако-технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні властивості розробленого гелю. Досліджено вплив обраних АФІ на органолептичні, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості нового ЛЗ.

Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво дерматологічного гелю «Фузіпан-Дерма», які апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт апробації від 20.11.2018 р.).

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують фізико-хімічну стабільність розробленого гелю, експериментально обґрунтовано умови зберігання та встановлено термін придатності.

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

Наукова новизна підтверджено патентом України на корисну модель №88421 від 11.03.2014 р. «Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби I-II стадій», за результатами проведених досліджень подано заявку на отримання патенту на винахід № а 201908932 від 24.07.2019 р. «Спосіб одержання фармацевтичної композиції у вигляді гелю».

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для практичної дерматології новий вітчизняний ЛЗ у формі гелю для лікування I-II стадій ВХ.

Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво комбінованого гелю «Фузіпан-Дерма», які апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт апробації від 20.11.2018 р.).

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в освітній процес кафедр закладів вищої освіти, а саме: фармацевтичної технології Білоруського державного медичного університету (акт впровадження від 19.04.2017 р.); управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільского державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 22.02.2018 р.); заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 12.02.2018 р.); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт

впровадження від 23.02.2019 р.); організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 27.02.2019 р.); аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 20.03.2019 р.); технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 27.03.2019 р.); фармації Таджицького Національного університету (акт впровадження від 03.05.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо дисертантом здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури за визначеним напрямком. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію гелю під умовною назвою «Фузіпан-Дерма». Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, структурно-механічних, технологічних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей модельних зразків гелю з ФК і пантенолом. Узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості розробленого гелю. Відпрацьовані методики якісного та кількісного аналізу АФІ, які були взяті за основу при розробці проекту МКЯ. Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво гелю. Результати проведених досліджень статистично оброблені, систематизовані та опрацьовані.

Співавторами опублікованих робіт є науковий керівник Баранова І.І. та науковці Коваленко С. М., Стрілець О. П., Малоштан Л. М., Мартинюк Т. В., Макарова О. Є., Мамедова С. О., Куценко С. А., Терещенко Л. В., Торяник Є. Л., Базунова Н. В., Власенко О. М.

Постановка мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи, а також у авторефераті в списку фахових публікацій.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені наступні дисертації: Баранова І. І. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження в технології м'яких лікувально-косметичних засобів», Харків, 2011; Коваленко С. М. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот», Харків, 2014; Стрілець О. П. «Наукове й експериментальне обґрунтування складу й технології комбінованих таблетованих лікарських форм антигіпертензивної дії», Харків, 2013; Малоштан Л. М. «Фармакологічні аспекти патогенетично обґрунтованої хіміотерапії цукрового діабету з використанням фітопрепаратів на основі екстрактів трави квасолі», Харків, 1994; Мартинюк Т. В. «Розробка складу й технології лікарської форми для ін’єкцій на основі сублімованого меду», Харків, 1992; Макарова О. Є. «Розробка складу й технології присипки з настоянкою прополісу та її дослідження», Харків, 2004; Мамедова С. О. «Вивчення біологічно активних речовин малини звичайної та суниці лісової», Харків, 2010; Куценко С. А. «Наукове обґрунтування складу та технології препаратів для

лікування варикозної хвороби вен», Харків, 2015; Терещенко Л. В. «Наукове обґрунтування принципів державного регулювання рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів в Україні», Харків, 2015; Торяник Є. Л. «Патогенетичні особливості протікання вагітності SHR-щурів», Харків, 2013; Власенко О. М. «Гігієнічне обгрунтування режиму навчально-виховного процесу бойової підготовки курсантів-танкістів», Київ, 2000.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення, практичні результати за темою дисертаційної роботи викладені та обговорені на: II та III науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011, 2012); Всеукраїнській науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2012); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь - медицині майбутнього» (Одеса, 2012); II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Косметологія: сьогодення та майбутнє», (Харків, 2013); XX International Scientific and Practical Conference of young Scientists and Student «Actual Questions of Development of New Drugs» (Харків, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової та практичної косметології» (Запоріжжя, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації» (Запоріжжя, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (Харків, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, серед яких 7 статей у наукових фахових виданнях (1 стаття у виданні, яке входить до міжнародної наукометричної бази Scopus), 1 патент, 11 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 184 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 133 сторінки. Робота ілюстрована 29 таблицями та 24 рисунками. Список використаних джерел містить 220 найменувань, серед яких 122 кирилицею та 98 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено об’єкти, предмет та методи дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, наведені відомості щодо впровадження та апробація результатів, особистий внесок автора, представлено структуру роботи.

У першому розділі «Перспективи створення лікарських засобів та сучасні аспекти терапії інфекційних захворювань шкіри» проведено аналіз літературних даних щодо сучасного бачення класифікації, фармакотерапії ВХ. Показано переваги використання в якості головного АФІ – ФК, яка є природним

бактеріостатичним антибіотиком з дуже низькою системною адсорбцією. ФК може накопичуватися у гної, що робить актуальним її застосування при гнійних інфекціях, зокрема при лікуванні ВХ. Обгрунтовано переваги форми випуску гелю як оптимальної лікарської форми (легка, зручна в застосуванні для споживача, швидко всмоктується, характеризується високою біодоступністю) з метою розробки ЛЗ місцевої дії для лікування ВХ.

Проведені маркетингові дослідження ринку препаратів для місцевого лікування ВХ. Встановлено потребу у високоефективних вітчизняних препаратів для місцевого лікування ВХ, доступних за ціною для широких верств населення.

У другому розділі «Обгрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти та методи досліджень» викладено загальну методологію проведення досліджень, надано характеристику АФІ і допоміжних речовин, які були використані при проведенні комплексних досліджень з розробки складу і технології гелю з ФК і пантенолом. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин. Обґрунтовано вибір методик, використаних для проведення фармако-технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних і біологічних методів досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити якість гелю «Фузіпан-Дерма» на підставі отриманих і статистично оброблених результатів.

У третьому розділі «Розробка складу та технології дерматологічного гелю для лікування І-ІІ стадій вугрової хвороби» наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень з обґрунтування концентрації діючих та вибору допоміжних речовин, а також наведено результати досліджень з розробки складу й технології гелю «Фузіпан-Дерма» та вивчення його фізико-хімічних властивостей.

ЛЗ, що розробляється, пропонується у формі гелю місцевої дії. Основні вимоги до гелю-носія наступні: основа повинна забезпечувати значення pH близьке до шкіри людини (5,5-6,0), помірну осмотичну активність, безболісне нанесення на шкіру та рівномірний розподіл, повноту та швидкість вивільнення АФІ, стабільність при зберіганні та задовільні споживчі властивості протягом всього терміну зберігання. Основа не повинна мати подразнювального та сенсибілізуючого ефекту.

Наступним етапом наших досліджень був вибір гелеутворювача. Для цього нами була проведена низка реологічних та фізико-хімічних досліджень експериментальних зразків з ФК на основі гелеутворювачів різної природи (табл. 1).

Гліцерин (5,0 %) був використаний для швидкого отримання гелевих основ з природними гелеутворювачами.

Для приготування гелевих основ було обрано наступні гелеутворювачі: карбомер марки Ultrez 10 – основа № 1, ксантан – основа № 2, гуар – основа № 3, ксантан : натрію альгінат – основа № 4, натрію альгінат – основа № 5, гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) – основа № 6.

Гелеві основи готували за загальноприйнятою технологією при кімнатній температурі. Також на даному етапі експериментальних досліджень вивчали розчинність діючої речовини – ФК. Експериментально визначено, що ФК

розчинна в етиловому спирті (1:30), помірно розчинна в гліцерині (1:70) та практично не розчиняється у воді й сорбітолі (70 % розчин). У зв'язку з неможливістю розчинення її у воді, ФК попередньо розчиняли в етанолі та вводили спиртовий розчин у вищенаведені гелеві основи.

Таблиця 1

Зразки гелів на основі гелеутворювачів різного походження

Основа № 1		Основа № 4	
Карбомер Ultrez 10	0,5 %	Ксантан	1,5 %
Натрію гідроксиду (10 % р-н)	0,5 %	Натрію альгінат	0,5 %
Вода очищена	до 100,0 %	Гліцерин	5,0 %
		Вода очищена	до 100,0 %
Основа № 2		Основа № 5	
Ксантан	2,0 %	Натрію альгінат	0,5 %
Гліцерин	5,0 %	Гліцерин	5,0 %
Вода очищена	до 100,0 %	Вода очищена	до 100,0 %
Основа № 3		Основа № 6	
Гуар	2,0 %	Гідроксиетилцелюлоза	2,0 %
Гліцерин	5,0 %	Гліцерин	5,0 %
Вода очищена	до 100,0 %	Вода очищена	до 100,0 %

На даному етапі оцінювали наступні показники розроблених зразків гелів: зовнішній вигляд, значення pH, структурна в'язкість (при 20 об/хв.), механічну стабільність (МС), колоїдну стабільність (табл. 2). За зразками спостерігали протягом 2 років та 3 місяців при кімнатній температурі.

На підставі проведених досліджень термін придатності пропонується 2 роки. Доведено, що значення pH в усіх зразках не змінювалося впродовж усього терміну спостереження.

Як видно з даних табл. 2, у зразку із ксантаном (№ 2) через 2 роки і 3 місяці зменшилась структурна в'язкість у декілька разів, тому даний зразок був виключений з подальших досліджень.

Зразок № 1 мав задовільні характеристики впродовж терміну спостереження, однак розраховані значення МС свідчать про певний ступінь руйнування системи гель з 2 % ФК в процесі механічної дії, тому цей зразок був виключений з подальших досліджень.

Через 1,5 року зразок гелю № 6 розшарувався, а у зразків гелів № 1, 3, 5 активна речовина – 2,0 % ФК випала в осад у вигляді білих кристалів.

На підставі аналізу даних табл. 2 оптимальним є зразок № 4 (на основі суміші ксантану з натрію альгінатом), оскільки протягом всього терміну спостереження, він не змінював зовнішній вигляд та мав задовільні споживчі властивості.

Фізико-хімічні показники, що досліджувалися, також були стабільними протягом всього терміну спостереження, що і стало підставою для їх вибору як носіїв (основ) при розробці гелю з 2,0 % ФК.

Таблиця 2

Органолептичні та фізико-хімічні показники зразків гелів з ФК (2,0 %)

Термін спосте-реження	№ зразку	Зовнішній вигляд зразків гелів	Структурна в'язкість*, η (мПа·с)	МС	Зна-чен-ня pH	Колоїдна стабільність
Свіжоприготовлені зразки	1	Гелева маса білого кольору без запаху	6500	1,05	5,47 ± 0,1	Стабільний
	2	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	4700	1,54	5,23 ± 0,1	«-«
	3	Гелева прозора маса жовтого кольору	3500	1,1	5,41 ± 0,1	«-»
	4	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	3200	1,17	5,50 ± 0,1	«-»
	5	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	3000	1,12	5,78 ± 0,1	«-»
	6	Гелева маса білого кольору без запаху	3100	1,13	5,71 ± 0,1	«-»
Через 1,5 роки	1	Гелева маса білого кольору без запаху	6480	1,05	5,47 ± 0,1	Стабільний
	2	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	4700	1,54	5,23 ± 0,1	«-»
	3	Зразок розшарувався				
	4	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	3000	1,17	5,1 ± 0,1	«-»
	5	Зразок розшарувався				
	6	Зразок розшарувався				
Через 2 роки 3 місяці	1	Зразок розшарувався				
	2	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	1100	1,58	5,47 ± 0,1	«-»
	4	Гелева прозора маса блідо-жовтого кольору без запаху	3410	1,08	5,53 ± 0,1	«-»

Примітка * - структурна в'язкість при 20 об/хв

З метою вибору оптимального співвідношення обраних гелеутворювачів були проведені фізико-хімічні та реологічні дослідження зразків з різною концентрацією даних речовин (табл. 3). До гелевих основ було введено спиртовий розчин ФК (2,0 %) та гліцерин (5,0 %).

Таблиця 3

Досліджувані зразки гелевих основ

Склад зразка	Кількісний вміст компонентів у зразках, %			
	зразок 1	зразок 2	зразок 3	зразок 4
Ксантан	0,5	1,0	1,5	2,0
Натрію альгінат	0,1	0,25	0,5	1,0
Вода очищена	99,40	98,75	98,0	97,0
Показники				
Структурна в'язкість, η*, мПа·с	2550	2700	3200	3700
МС	1,09	1,13	1,17	1,30
Колоїдна стабільність при 6000 об/хв	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний

Примітка * - структурна в'язкість при 20 об/хв

Необхідно зазначити, що всі зразки були стабільними. За даними експерименту для подальших досліджень нами було обрано комбінацію ксантан:натрію альгінат у співвідношенні 1,5:0,5, тому що цей зразок мав більш задовільні споживчі властивості.

Наступним етапом було вивчення антимікробної активності ФК. Мікробіологічні дослідження проводились на базі лабораторії кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом проф. Стрілець О. П.

Для вивчення антимікробної активності використані наступні зразки:

- № 1 – гелева основа + 0,5 % ФК;
- № 2 – гелева основа + 2,0 % ФК;
- № 3 – гелева основа + 3,0 % ФК;
- № 4 – гелева основа.

Дані, представлені в табл. 4, свідчать, що зразок № 4 (основа гелю) не виявляє антимікробної активності до використаних культур бактерій і культури гриба роду *Candida*. Досліджувані зразки № 1, № 2, № 3 не виявляють фунгіцидної активності щодо дріжджоподібного гриба *C. albicans*. Відзначено, що зразки (№ 1, № 2, № 3) виявляють високу антимікробну дію до грампозитивних бактеріальних культур *S. aureus, S. epidermidis, St. pyogenes, B. subtilis.* Слід зазначити, що найбільш чутливою до дії зразків з ФК є культура *S. aureus* ATCC 25293. Дослідження показали, що зразки гелю з вмістом ФК 3,0 % мають вищу антимікробну активність порівняно з 2,0 % гелем, але з метою мінімізації ризику виникнення місцевих алергічних реакцій та зменшення резорбтивної дії

антибіотика та розвитку резистентності мікроорганізмів доцільно обрати зразок з вмістом ФК 2,0 % як достатньо ефективну концентрацію АФІ.

Таблиця 4

Результати дослідження антимікробної активності зразків (n=5)

Культури мікроорганізмів	Зразок			
	№1	№2	№3	№4
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
Staphylococcus aureus АТСС 25293	25,6±0,5	33,8±0,4	35,4±0,5	–
Staphylococcus epidermidis АТСС 12228	23,4±0,5	29,6±0,5	31,8±0,4	–
Streptococcus pyogenes АТСС 12344	24,2±0,4	31,6±0,5	33,6±0,5	–
Bacillus subtilis АТСС 6633	20,8±0,4	23,6±0,5	25,4±0,5	–
Escherichia coli АТСС 25922	–	9,4±0,5	10,2±0,4	–
Proteus vulgaris АТСС 4636	–	–	–	–
Pseudomonas aeruginosa АТСС 27853	8,8±0,4	9,6±0,5	10,4±0,5	–
Candida albicans АТСС 885-653	–	–	–	–

Примітка «–» – зона затримки росту мікроорганізму відсутня.

На підставі аналізу асортименту найбільш поширених консервантів обрано натрію бензоат, який має високу бактерицидну і бактеріостатичну активність, різко зростаючу із зменшенням pH середовища. За отриманими даними використаний у складі гелю консервант (натрію бензоат 0,1 %) володіє антимікробною ефективністю і забезпечує мікробіологічну чистоту, яка відповідає вимогам ДФУ щодо групи ЛЗ для місцевого застосування.

Отже, на підставі результатів комплексних досліджень було розроблено оптимальний склад дерматологічного лікарського засобу для лікування ВХ під назвою «Фузіпан-Дерма» («фузі» – фузидієва кислота, «пан» – пантенол, «дерма» – шкіра).

Склад гелю «Фузіпан-Дерма» (%):

Фузидієва кислота	2,0
Пантенол	5,0
Ксантан	1,5
Натрію альгінат	0,5
Гліцерин	5,0
Етанол	20,0
Натрію бензоат	0,1
Вода очищена	до 100,0

На підставі проведених технологічних та структурно-механічних досліджень обгрунтовано послідовність введення компонентів та опрацьована технологія гелю. Технологія складається із наступних стадій: 1. Відважування компонентів гелю; 2. Розчинення ФК у етанолі; 3. Отримання гелевої основи; 4. Одержання гелю; 5. Гомогенізація гелю; 6. Фасування гелю в туби; 7. Пакування туб в пачки; 8. Пакування пачок у групову тару.

На підставі структурно-механічних та технологічних досліджень опрацьовано раціональну технологію даного ЛЗ. За отриманими результатами були побудовані реограми досліджуваних зразків гелю у координатах: швидкість зсуву - напруга зсуву. З наведеного рис. 1 видно, що всі зразки гелів мали пластичний тип течії. Встановлено, що введення АФІ і допоміжних речовин не впливало на тип течії, а також різко не впливало на зміну реопараметрів.

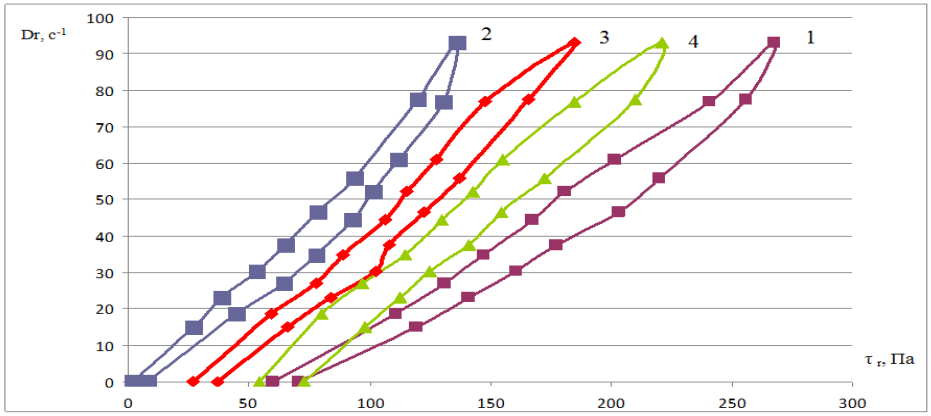

Рис. 1 Реограми зразків гелів, де: 1 – основа, 2 – основа + ФК, 3 – основа + пантенол, 4 – ЛЗ

Також додатково нами досліджувалася залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву та встановлено, що структурна в'язкість усіх експериментальних гелів поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву. Таким чином, низка проведених експериментів свідчить про наявність позитивних екструзійних і консистентних характеристик розробленого ЛЗ з ФК і пантенолом. Отримана залежність відноситься до систем із пластичним типом течії та підтверджує, що обрана гелева основа є структурованою дисперсною системою.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення особливостей введення АФІ до розробленої гелевої основи, а саме дослідження зміни структурної в'язкості після їх уведення. Для більш ретельного дослідження експериментальних зразків були розраховані значення МС, що є характеристикою ступіню руйнування структури в процесі незворотньої деформації. Отримані дані (табл. 5) підтверджуються розрахованими значеннями МС. Встановлено, що черга додавання АФІ все ж впливала на структурну в'язкість досліджуваних зразків. З результатів табл. 5 відзначено, що саме зразок № 2 мав найвищі показники структурної в'язкості та значення МС, тому для технологічного процесу ми обрали саме цю послідовність уведення АФІ: гелева основа + пантенол + ФК.

Таблиця 5

Структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків гелів

Найменування показника	Структурна в'язкість, η, мПа·с	МС
Зразок № 1 Гелева основа + ФК + пантенол	4147	1,15
Зразок № 2 Гелева основа + пантенол + ФК	4200	1,20

Розроблено раціональну промислову технологію гелю з ФК та пантенолом (рис. 2).

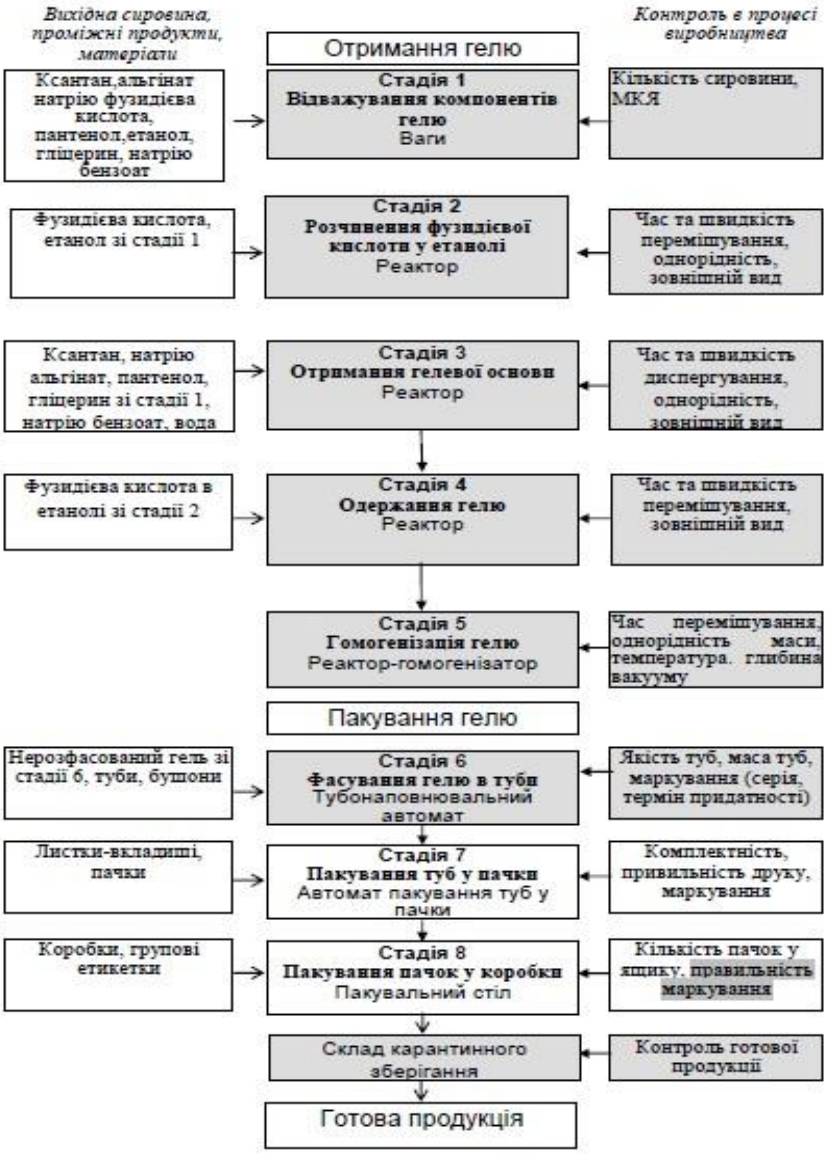

Рис. 2 Технологічна схема процесу виробництва гелю «Фузіпан-Дерма»

У четвертому розділі «Розробка методик стандартизації, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень гелю «Фузіпан-Дерма» наведено результати досліджень з розробки специфікації гелю «Фузіпан-Дерма» та дослідження стабільності розробленого ЛЗ. За допомогою біологічних досліджень обґрунтована концентрація пантенола та доведена виражена протизапальна, репаративна дія розробленого гелю.

За допомогою сучасних інструментальних методів, які відповідають вимогам *ДФУ*, II вид. нами розроблені показники якості, що увійшли до проекту МКЯ на ЛЗ «Фузіпам-Дерма».

Також до розробленого проекту МКЯ внесені вимоги до пакування ЛЗ: туби алюмінієві по 30 г з мембраною і бушонами (ТУ У 25363020-01-98) з внутрішнім покриттям лаком типу Paclac 11-15-000.

Нами експериментально визначався термін придатності гелю «Фузіпан-Дерма» в процесі зберігання зразків методом контролю показників якості, які розроблені для проекту МКЯ. Стабільність зразків гелю «Фузіпан-Дерма» вивчали шляхом зберігання трьох серій препарату при температурі не вище 25 °С протягом 2 років 3 місяців. Доведено, що термін зберігання ЛЗ «Фузіпан-Дерма» у оригінальному пакованні становить 2 роки при температурі не вище 25 °С в сухому, захищеному від світла та вологи місці.

Протизапальну активність гелю «Фузіпан-Дерма» вивчали з урахуванням різних концентрацій пантенолу (2,0 %, 5,0 %, 7,0 %) в зразках гелю на моделі термічного запалення лапи у мишей. Отримані результати порівнювали з групою нелікованих тварин (контрольна патологія) та активністю препаратів порівняння: «Пантестин-Дарниця» та «Вундехіл». При вивченні протизапальної дії гелю «Фузіпан-Дерма» встановлено, що у тварин розвивається переважно ексудативне запалення. Антиексудативна активність при відтворенні модельної патології складала 18,28 % (пантенол в концентрації 2,0 %), 44,09 % (пантенол у концентрації 5 %) та 36,56 % (пантенол у концентрації 7,0 %) (табл. 6).

Таблиця 6

Протизапальна активність пантенолу на моделі термічного запалення лапи у мишей, n=6

Умови досліду	Різниця між набряклою та ненабряклою лапами, мг	Протизапальна активність, %
Контрольна патологія	18,6±0,93	–
«Фузіпан-Дерма» (пантенол, 2,0 %)	15,2±0,58*	18,28
«Фузіпан-Дерма» (пантенол 5,0 %)	10,4±0,51*	44,09
«Фузіпан-Дерма» (пантенол 7,0 %)	11,8±0,74*	36,56
«Пантестин-Дарниця»	11,0±0,46*	40,86
«Вундехіл»	12,3±0,62*	33,87

Примітка * – $p<0,05$ порівняно із контрольною патологією.

Препарати порівняння гель «Пантестин-Дарниця» та мазь «Вундехіл» проявили також виражений протизапальний ефект (40,86 % та 33,87 %), різниця набряклих та ненабряклих лап достовірно відрізнялася від групи контрольної патології. Однак, дані препарати за показниками протизапальної активності дещо поступалися активності опрацьованого дерматологічного гелю «Фузіпан-Дерма» з концентрацією пантенолу 5 %. Вплив гелю «Фузіпан-Дерма» на перебіг ранового процесу вивчали на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків. Препаратом порівняння було обрано ранозагоювальну мазь «Вундехіл» (виробництво «Ейм»), що є аналогом за фармакологічною дією і показанням до застосування. При вивченні впливу гелю «Фузіпан-Дерма» в порівнянні з маззю «Вундехіл» на перебіг УФ-еритеми шкіри у мурчаків, встановлено, що відновлення шкірного покриву у мурчаків групи контрольної патології в даному експерименті тривало 14 днів (табл. 7). На 5-у добу після УФ-опромінення під впливом гелю «Фузіпан-Дерма» та мазі «Вундехіл» спостерігалося зменшення площі поверхні ран порівняно з групою контрольної патології в 1,7 та 1,4 рази відповідно, на 7-у добу – в 3,5 та 1,6 рази відповідно. В дослідній групі тварин, яких лікували гелем «Фузіпан-Дерма» на 9-у добу спостерігали повне загоєння ультрафіолетової еритеми. В групі тварин, яких лікували препаратом порівняння – маззю «Вундехіл», повне загоєння відбувалось на 11-у добу.

Таблиця 7

Репаративна активність гелю «Фузіпан-Дерма» та препарату порівняння – мазі «Вундехіл» на моделі УФ-еритеми у мурчаків (n=6)

Доба	Площа ран (мм^2)				
	Контроль	Тварини, яких лікували гелем «Фузіпан-Дерма»	% активності	Тварини, яких лікували маззю «Вундехіл»	% активності
Вихідні дані	242,8 ± 8,3	236,0 ± 5,2	–	238,4 ± 6,2	–
3	239,8 ± 6,5	205,2 ± 2,5	5,8	221,8 ±3,4	3,7
5	236,4 ± 7,1	135,4 ± 4,1*	25,7	170,0 ± 4,8*	24,0
7	200,2 ± 7,6	57,0 ± 3,4*	36,6	123,4 ± 3,2*	25,8
9	169,2 ± 8,3	–	–	32,2 ± 2,4*	50,7
11	58,2 ± 4,6	–	–	–	–
14	17,8 ± 3,6	–	–	–	–

Примітка * – відхилення показника достовірно по відношенню до групи контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Отримані результати підтверджуються макроскопічним обстеженням експериментальних тварин: під впливом гелю «Фузіпан-Дерма» та мазі «Вундехіл» на 5-у добу знижувалася набряклість пошкоджених ділянок, на 7-у добу – починалося лущення, а на 9-у та 11-у добу – наступало повне загоєння УФ-еритеми, тоді як у тварин групи контрольної патології зниження набряку відзначалося лише на 9 добу, а повне загоєння наступало на 14 день проведення

експерименту.

Таким чином відсутність токсичності та наявність вираженої протизапальної та репаративної активності дозволяє рекомендувати гель «Фузіпан-Дерма» для подальших досліджень з наступним впровадженням в дерматологічну практику.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено склад, розроблено технологію та проект МКЯ дерматологічного препарату в гелевій формі випуску для лікування I-II стадій ВХ, який одночасно містить антибіотик природного походження (фузидієву кислоту) та субстанцію з вираженою репаративною дією (пантенол), що дозволяє розширити спектр фармакологічної дії ЛЗ, що розробляється.

1. На підставі даних джерел літератури проаналізовано етіопатогенез та фармакотерапію ВХ, зокрема I-II стадій. Проаналізовано асортимент лікарських препаратів у формі гелів, які представлені на ринку України для терапії ВХ. Зазначено, що на ринку представлені синтетичні монопрепарати переважно закордонного виробництва, комбіновані препарати представлені в невеликому обсязі, а препарати рослинного походження практично відсутні.
2. Обґрунтовано доцільність розробки нового вітчизняного препарату місцевої дії для лікування ВХ I-II стадій у формі гелю. На підставі вивчених літературних джерел обрано АФІ – ФК та пантенол.
3. За допомогою реологічних досліджень вивчено властивості гелевих основ з різними гелеутворювачами (ГЕЦ, натрію альгінат, карбомер марки Ultrez 10, ксантан, гуар, композиція ксантан : натрія альгінат) з ФК. Встановлено, що тільки гель на основі композиції ксантан : натрія альгінат являє собою стабільну систему із задовільними технологічними, структурно-механічними та споживчими властивостями.
4. За допомогою технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано тип основи-носія та її оптимальний склад: композиції ксантан : натрія альгінат – 1,5:0,5 %, гліцерину – 5,0 %, натрію бензоату – 0,1 %, етанолу 96 % – 20 %, води очищеної – до 100,0 %.
5. На підставі мікробіологічних досліджень обрано концентрацію ФК (висока антимікробна дія, зокрема проти *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes тощо*) – 2,0 %.
6. Розроблено та опрацьовано у лабораторних умовах раціональну технологію ЛЗ «Фузіпан-Дерма», на підставі цього складено проект технологічного регламенту на виробництво даного гелю. Технологію гелю апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків.
7. Проведено оцінку якості запропонованого препарату згідно з вимогами ДФУ. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ (ФК, пантенол) та натрію бензоату метод ВЕРХ. Також проведена валідація методик

кількісного визначення для наведених речовин. Запропоновані методики відрізняються високою чутливістю результатів.

8. Експериментально доведено стабільність розробленого препарату (за показниками, які дозволяють контролювати якість в процесі виробництва та тривалого зберігання) протягом двох років при зберіганні у тубах алюмінієвих при температурі (15–25) °С. На підставі проведених досліджень розроблено проект МКЯ на гель «Фузіпан-Дерма».

9. Встановлено, що виражений протизапальний ефект (44,09 %) гель «Фузіпан-Дерма» проявляє при концентрації пантенолу 5 % порівняно із аналогічними показниками референс-препаратів: гелю «Пантестин-Дарниця» та маззю «Вундехіл» (40,86 % та 33,87 %). Гель «Фузіпан-Дерма» проявляє виражені репаративні властивості на моделі запалення шкіри з перевагою фази альтерації.

10. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в освітній процес кафедр низки фармацевтичних і медичних закладів вищої освіти. Наукова новизна одержаних результатів захищена патентом України на корисну модель.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Bayva P. P., Baranova I. I., Streletz O. P., Makarova O. E. Study of antimicrobial activity of "Fuzipan-Derma" Gel. *Annals of Mechnikov Institute.* 2018. № 2. С. 36–38. (Особистий внесок: формулювання мети, приготування зразків, опрацювання джерел літератури, узагальнення одержаних результатів, підготовка та оформлення до друку статті).

2. Базунова Н. В., Власенко О. М., Байва П. П. Дослідження параметрів гелю «Фузіпан-Дерма» з метою визначення терміну придатності. *Військова медицина України.* 2018. № 1 (18). С. 102–105. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті).*

3. Baiva P. P., Kovalenko Sv. M., Baranova I. I., Mamedova S. O. Development of the methods for the quantitative determination of fusidic acid and panthenol in the composition of "Fuzipan-Derma" dermatological gel. *Вісник фармації.* 2018. № 1 (93). С. 12–16. (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, підготовка публікаціїї)*.

4. Байва П. П., Баранова І. І., Мартинюк Т. В., Коваленко С. М. Вивчення реологічних властивостей та розробка технології гелю «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2018. № 3 (4). С. 12–19. (*Особистий внесок:* формулювання мети, напрацювання експериментальних зразків , участь у проведенні експерименту).

5. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2017. № 4 (52). С. 36–41. (*Особистий внесок:* проведення маркетингового аналізу, узагальнення даних, оформлення статті).

6. Baiva P. P., Kovalenko S. M., Baranova I. I., Kutsenko S. A., Tereshchenko L. V. Experimental research for Gelator Selection in the Development of a Medicine for the Treatment of the Second Degree of Acne. *Asian Journal of Pharmaceutical*. 2017. № 11 (4). P. 830–833. *(Особистий внесок: підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, переклад статті*).

7. Байва П. П., Малоштан Л. М., Торяник Є. Л. Вивчення специфічної активності та токсикологічних властивостей гелю «Фузпан». *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* 2013. № 6 (120). С. 159–167. (*Особистий внесок: планування експерименту, вибір моделей, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, участь у оформленні статті*).

Патенти

8. Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби I-II стадій: пат. 88421 України : МПК № u 2013 13028 ; заявл. 08.11.2013; опубл. 11.03.2014, Бюл. № 5. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології гелю, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту*).

Тези

9. Байва П. П., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Визначення термінів придатності та умов зберігання гелю для лікування вугрової хвороби I-II стадії. *Актуальні питання наукової і практичної косметології* : збірка тез VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 17-18 квіт. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 51–52.

10. Baiva P. P., Baranova I. I., Kulikov A.Y. Identification and quantitayive determination of fusidic acid in the gel for treatment of the acne vulgaris of I-II stage. *Actual questions of development of new drugs:* Abstracts of XX International Scientific and Practical conference of Young Scientists and Student. Kharkiv, 22-23 April. 2014. Kharkiv, 2014. P. 55-56.

11. Байва П. П., Баранова І. І., Малоштан Л. М. Дослідження токсикологічних властивостей гелю «Фузпан». *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014:* матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. м. Запоріжжя, 15-16 трав. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 164.

12. Байва П. П., Баранова І. І., Ковальова Т. М. Обґрунтування вибору гелеутворювача при розробці гелю з фузідієвою кислотою. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології :* матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 листоп. 2011 р. Харків, 2011. С. 17-18.

13. Байва П. П., Баранова І. І. Особливості розробки основи з метою створення гелю з фузідієвою кислотою. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології :* матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листоп. 2012 р. Харків, 2012. С. 10-11.

14. Куліков А. Ю., Байва П. П., Мартинюк Т. В. Ідентифікація та кількісне визначення пантенолу у складі гелю для лікування вугрової хвороби I-II стадії. *Косметологія: сьогодення та майбутнє :* матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. Харків, 2013. С. 87-89.
15. Байва П. П., Баранова І. І. Перспектива використання фузідієвої кислоти при розробці сучасних препаратів м'якої форми випуску. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів :* матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. Харків, 2012. С. 425.
16. Байва П. П., Баранова І. І., Ковальова Т. М. Вивчення впливу фузидієвої кислоти на фізико-хімічні показники дослідних основ. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів) :* тези доповідей міжнар. наук. конф. студ. та мол. вчених, м. Одеса, 19-20 квіт. 2012 р. Одеса, 2012. С. 85-86.
17. Байва П. П., Баранова І. І. Опрацювання промислової технології гелю з фузидієвою кислотою. *Товарознавчі аспекти споживчих товарів :* матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 берез. 2013 р., Харків, 2013. С. 67-68.
18. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І. Актуальність розробки нового дерматологічного препарату у формі гелю на основі фузидової кислоти. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє :* зб. наук. пр. міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 29-30 верес. 2017 р. Харків, 2014. С. 15-17.
19. Байва П. П., Макарова О. Є., Баранова І. І. Контроль якості гелю «Фузіпан-Дерма» та дослідження його стабільності при зберіганні. *Косметологія та аромологія етапи становлення і майбутнє :* матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 22-23 лют. 2018 р. Харків, 2018. С. 31-32.

АНОТАЦІЯ

Байва П. П. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з фузидієвою кислотою. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2019.

Дисертація присвячена розробці науково обґрунтованого складу і технології м'якої лікарської форми з природним антибіотиком бактеріостатичного напрямку – фузидієвою кислотою і пантенолом (протизапальна та репаратівна дія). На підставі комплексних досліджень науково обґрунтовано й експериментально підтверджені склад і технологія гелю місцевої дії для лікування вугрової хвороби I і II стадій. Технологію гелю апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків.

Розроблено методи якісного і кількісного визначення АФІ (фузидієва кислота, пантенол) і консерванта (натрію бензоат) методом ВЕРХ. Визначено показники якості гелю, встановлено термін придатності та умови зберігання в

тубах алюмінієвих. Наукова новизна отриманих результатів захищена патентом України на корисну модель № 88421 «Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби I і II стадії».

Окремі фрагменти роботи впроваджені в освітній процес кафедр низки фармацевтичних і медичних закладів вищої освіти.

Ключові слова: фузидієва кислота, пантенол, гель, склад, технологія, вугрова хвороба, стабільність, нешкідливість.

АННОТАЦИЯ

Байва П. П. Разработка состава и технологии мягкой лекарственной формы с фузидиевой кислотой. – 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, 2019.

Диссертация посвящена разработке научно обоснованного состава и технологии мягкой лекарственной формы с природным антибиотиком бактериостатического направления фузидиевой кислотой и пантенолом (противоспалительное и репартивное действие). На основании комплексных исследований научно обоснованы и экспериментально подтверждены состав и технология геля местного действия для лечения угревой болезни I и II стадии. Технологию геля апробировано в условиях промышленного производства ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», г. Харьков. Разработаны методы качественного и количественного определения АФИ (фузидиевая кислота, пантенол) и консерванта (натрия бензоат) методом ВЖХ. Определены показатели качества геля, установлен срок годности и условия хранения в тубах алюминиевых. Научная новизна полученных результатов защищена патентом Украины на полезную модель № 88421 «Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» для лечения угревой болезни I и II стадии».

Отдельные фрагменты работы внедрены в образовательный процесс кафедр ряда фармацевтических и медицинских учреждений высшего образования.

Ключевые слова: фузидиевая кислота, пантенол, гель, состав, технология, угревая болезнь, стабильность, безопасность.

SUMMURY

Baiva P. P. Development of the composition and technology of the semisolid dosage form with Fusidic acid. – Manuscript.

The thesis for a candidate of pharmaceutical scince degree in speciality 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmacy business and the judicial pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The dissertation is devoted to the development of a sciency-based composition and

technology of a soft dosage form with a natural antibiotic of the bacteriostatic direction Fusidic Acid and Panthenol (anti-inflammatory and reparative action).

In carrying out the study, of the assortment of dermatological drugs for the treatment of infectious skin diseases, it was noted that the prospects for using Fusidic Acid in the development of modern local dermatological agent. Fusidic Acid belongs to the group of fusidans, is a natural antibiotic, which exhibits a narrow spectrum of antimicrobial action. Fusidic Acid highly active against a wide range of gram-positive microorganisms (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium minutissimum и P.*).

We studied the physicochemical and rheological properties of the gel bases in which were introduced an ethanol solution of Fusidic Acid (2.0%) and Glycerol (5.0%). For the experiment, were used gel-forming agents, which are most often used in the development of dermatological gels (Carbomer Ultrez 10, Xanthan Gum, Guar Gum, Sodium alginate, Hydroxyethylcellulose. It was established that is optimal use of the Xanthan: Ssodium Alginate gel composition (1.5: 0.5).

Using technological, physico-chemical, structural-mechanical and microbiological studies are substantiated the type of carrier base and its optimal composition: Xanthan:Sodium Alginate - 1.5: 0.5 %, Glycerol - 5.0 %, Sodium Benzoate - 0.1 %, Ethanol 96% - 20.0 %, Purified Water - up to 100.0%. Based on microbiological studies is justified the concentration of Fusidic Acid (high antimicrobial effect, in particular against *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes тощо*) – 2.0 %. It was established that the addition of APhI and auxiliary substances were not affect the type of flow, and as well as was not affected by the change reoparameters.

Justified sequence introducing components and developed technology of gel in laboratory and industrial conditions.

The technology consists of the following stages: 1. Weighing of the gel components; 2. Dissolution of Fusidic Acid in Ethanol; 3. Obtaining of gel base; 4. Obtaining of gel; 5. Homogenization of the gel; 6. Packing the gel into tubes; 7. Packing tubes in packs; 8. Packing packs in a group container.

The technology of gel has been tested in industrial manufacturing on PJSC "Chervona Zirka" Chemical & Pharmaceutical Plant" (Kharkiv).

Developed methods for the qualitative and quantitative determination of APhI (Fusidic Acid, Panthenol) and preservative (Sodium Benzoate) by HPLC.

Identified quality indicators for gel (descroption, identification and quantitative content of AphI, pH, stability). Based on the conducted studies, the stability of the gel has been proved and the shelf life of them was se two years at temperature not exceeding 25 °C in the tubes aluminum. It is proven that the gel is non-toxic. Established expressed the anti-inflammatory effect of the gel "Fusipan-Derma" (Panthenol concentration 5. 0%) compared with similar indicators of the reference drugs: gel "Pantestin-Darnitsa" and ointment "Vundekhil".

Dermatological gel showed pronounced reparative action exceeding similar indicators wound healing under the influence reference drug ointment "Vundekhil."

The scientific novelty of the results obtained is protected by the Ukrainian patent application utility model No 88421 "Pharmaceutical composition «Fuzipan-Derma» for the treatment of acne disease of I and II stages".

APhI is unchanged for the intended shelf life indicated in the draft MCQ tested in the conditions of PJSC "Chervona Zirka"Chemical & Pharmaceutical Plant" (Kharkiv).

Key words: Fusidic Acid, Pantenol, gel, composition, technology, acne, stability, harmlessness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВХ – вугрова хвороба
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ДФУ – Державна Фармакопея України
ЛЗ – лікарський засіб
МКЯ – методи контролю якості
МОЗ України – Міністерство охорони здоров’я України
МС – механічна стабільність
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПАТ – публічне акціонерне товариство
ФК – фузидієва кислота
FA – fusidic acid