

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

**БУРЛАКА БОГДАН СЕРГІЙОВИЧ**

УДК 615.454.1:[615.326:549.456.1+615.31:547.2]].014.22/.4

**РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОЗИЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ З БІШОФІТОМ І  
ДИМЕКСИДОМ**

15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Київ - 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор  
**Головкін В'ячеслав Олександрович**;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**Гладишев Віталій Валентинович**  
Запорізький державний медичний університет,  
завідувач кафедри технології ліків

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор  
**Коритнюк Раїса Сергіївна**  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації

кандидат фармацевтичних наук, доцент  
**Соколова Людмила Володимирівна**  
Тернопільський державний медичний університет, декан фармацевтичного факультету

Захист відбудеться 29 січня 2010 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (04112, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «28» грудня 2009 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

Л.Л. Давтян

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання опорно-рухового апарату та периферичної нервової системи займають центральне місце серед патологій, що призводять до порушень працездатності людей різного віку та статі. За даними ВООЗ, 1/10 інвалідності обумовлена ревматичними патологіями, близько 60% яких складають захворювання суглобів. Клінічні прояви остеоартрозу в світовій популяції виявлені в 9,6% чоловіків і у 18% жінок старших 60 років, при цьому 80% з них відмічають вимушене обмеження рухів, а 2,5% - втрату здатності до самообслуговування. Хронічні прогресуючі захворювання суглобів значно знижують якість життя хворих і призводять до часткової втрати працездатності або інвалідності.

Незважаючи на значну кількість лікарських засобів для лікування і профілактики вищевказаних захворювань (нестероїдні протизапальні лікарські засоби, глюкокортикоїди, місцевопоздразнюючі препарати), не завжди вдається досягти вагомих успіхів у боротьбі з цими недугами.

В останній час увагу дослідників привертають лікарські засоби на основі натуральних компонентів, зокрема розчину природного мінералу бішофіту вітчизняного походження, який має суттєві переваги перед синтетичними хімічними речовинами, а також фізіотерапевтичними засобами. Експериментальні і клінічні дослідження довели низьку токсичність бішофіту, відсутність алергічних проявів та наявність виражених анальгетичних і протизапальних властивостей.

Зважаючи на те, що патології опорно-рухового апарату та периферичної нервової системи мають, у більшості випадків, хронічний перебіг, для їх лікування доцільно використовувати комплексну терапію, одним з компонентів якої є композиційні лікарські засоби, що проявляють протизапальну, анальгетичну та ангіотрофічну активність безпосередньо в місці запалення.

Лікарські засоби, які проявляють таку фармакологічну активність перспективні також тим, що вони можуть бути достатньо ефективні при патологіях росту волосся (алопеціях). Це обумовлено покращенням місцевого кровообігу, підсиленням енергетичного метаболізму і, як наслідок, прискоренням поділу клітин. Оскільки ріст волосся та оновлення шкіри тісно пов'язані між собою, препарати, які спричиняють вищезазначену дію, будуть також покращувати ріст волосся.

За результатами численних вітчизняних та зарубіжних досліджень для профілактики та лікування тріхопатології та запальних уражень опорно-рухового апарату ефективним, зручним та доцільним є використання м'яких лікарських форм.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування є складними системами, які складаються з основи та активнодіючих компонентів. Оптимальна консистенція основи забезпечує необхідну швидкість та повноту вивільнення лікарських засобів, надає необхідну форму, комфортність

застосування та стабільність при зберіганні. Тому одним з важливих етапів при розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування є вивчення реологічних властивостей основ, які об'єктивно характеризують якість таких засобів.

Отже, актуальним і своєчасним є створення нових науково-обґрунтованих технологій та складу ефективних препаратів для місцевого застосування на основі вітчизняного бішофіту, дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних властивостей, оцінка рівня біологічної активності, розробка нормативної документації з метою їх аптечного і промислового виготовлення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету (номер держреєстрації 0108U005120 «Розробка технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування порушень периферичної нервової системи та опорно-рухового апарату»).

**Мета і задачі дослідження.** Метою дослідження є розробка складів і науково обґрунтованих технологій виготовлення м'яких лікарських засобів з бішофітом для зовнішнього застосування, які мають високу специфічну активність, біологічну доступність і стабільність, на підставі дослідження їх фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних та фармакотехнологічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати і узагальнити дані літератури щодо сучасного стану лікування і профілактики запальних захворювань опорно-рухового апарату, периферичної нервової системи та патологій волосся;
- науково обґрунтувати вибір фармацевтичних факторів: виду основи-носія, способів введення діючих та допоміжних речовин в основу, технологічних прийомів для місцевих м'яких лікарських форм;
- встановити вплив фармацевтичних факторів на інтенсивність вивільнення активних речовин з розроблених лікарських форм;
- вивчити структурно-механічні властивості комбінованих м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування з бішофітом;
- дослідити стабільність розроблених лікарських форм в процесі зберігання;
- встановити специфічну активність і безпечність композиційних лікарських форм з бішофітом;
- на основі отриманих результатів розробити нормативну документацію на м'які лікарські форми з бішофітом для зовнішнього застосування.

*Об'єкти дослідження* - субстанції бішофіту, диметилсульфоксиду, нікотинової кислоти, рослинні екстракти, м'які композиційні системи з бішофітом, мазеві та гелеві основи-носії, поверхнево активні речовини.

*Предмет дослідження* - технологія і склад композиційних м'яких лікарських засобів з бішофітом для лікування та профілактики захворювань опорно-рухового апарату і периферичної нервової системи; вивчення специфічної активності та нешкідливості розроблених препаратів.

*Методи дослідження.* Для вирішення поставлених завдань використовували органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (визначення термостабільності, колоїдної стабільності, масової частки води й летких речовин, рН, тощо), біофармацевтичні (вивчення кінетики вивільнення активнодіючих речовин), реологічні (визначення дотичної напруги зсуву, ефективної в'язкості, «механічної стабільності», тощо), мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти, тощо) і фармакологічні (визначення гострої токсичності, специфічної активності) методи досліджень, які дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні показники лікарських засобів з бішофітом, що розробляються, на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію нових м'яких композиційних засобів з бішофітом для профілактики та лікування захворювань опорно-рухового апарату, периферичної нервової системи, волосся і волосяної частини голови.

Вивчені фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості розроблених гелів з бішофітом та запропоновані методи їх стандартизації.

Проведені дослідження з вивчення реологічних властивостей композиційних м'яких лікарських форм з бішофітом, впливу допоміжних речовин на зміну структурно-механічних властивостей запропонованих систем.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність та доведена біологічна безпечність розроблених засобів з бішофітом для місцевого застосування.

Досліджені умови зберігання, температурний режим, стабільність та термін придатності розроблених композицій.

За результатами досліджень отримано патент на корисну модель України №21381 («Композиційний гель з бішофітом»).

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені склад і технологія нових фармакотерапевтичних засобів для практичної медицини і косметології, а саме: екстемпоральний композиційний гель з бішофітом та димексидом для профілактики та лікування патологічних порушень опорно-рухового апарату та периферичної нервової системи і гель-маска «Бішолан» для профілактики та лікування патологій волосся і волосяної частини голови. Розроблена, узгоджена та зареєстрована у відповідності з чинним законодавством нормативна документація (технічні умови України ТУ У 24.5-02010741-060:2008) на гель-маску для волосся «Бішолан».

Розроблена технологічна інструкція на виробництво гелю-маски для волосся «Бішолан». Технологія виготовлення гелю-маски апробована в умовах промислового виробництва ТОВ «Медагропром» (акт апробації від 15.01.2009 р.). Методики стандартизації гелю-маски для волосся «Бішолан» апробовані в умовах сертифікаційної випробувальної лабораторії парфумерно-косметичних товарів та товарів побутової хімії ЗДМУ, акредитованої Держспоживстандартом України (атестат акредитації в системі УкрСЕПРО № UA 6.001.Н.025). Акт апробації № 21 від 11.04.2009 р. позитивний. Розроблений та виданий Укрмедпатентінформом МОЗ України інформаційний лист №206-2006 на виготовлення композиційного гелю з бішофітом для зовнішнього застосування в умовах аптеки. Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику: Львівської обласної аптечної корпорації (акт впровадження від 25.09.2008 р.), Тернопільського обласного виробничо-торгового аптечного об'єднання (акт впровадження від 05.04.2007 р.), Дніпропетровського ОКП «Фармація» (акт впровадження від 10.02.2007 р.), обласного комунального фармацевтичного підприємства «Херсоноблфармація» (акт впровадження від 10.06.2008 р.), ЗАТ «Ліки Кіровоградщини» (акт впровадження від 13.03.2008 р.). Окремі фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.09.2008 р.), кафедри фармації Івано-Франківського державного медичного університету (акт впровадження від 02.06.2008 р.), фармацевтичного факультету Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 01.04.2008 р.), курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 16.04.2008 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 28.05.2008 р.), кафедри технології ліків П'ятигорської державної фармацевтичної академії (акт впровадження від 26.02.2009 р.), кафедри фармації Кубанського державного медичного університету (акт впровадження від 18.02.2009 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведений аналіз літературних джерел з питань сучасної терапії, профілактики захворювань опорно-рухового апарату і периферичної нервової системи та патологій, пов'язаних з порушенням росту волосся. Науково обґрунтовано склад та технологію нових гелів для зовнішнього застосування з бішофітом. Проведені експериментальні дослідження по вивченню фізико-хімічних, технологічних, реологічних та біофармацевтичних властивостей гелів; апробовані методи стандартизації препаратів. За участю автора досліджені гостра токсичність та специфічна активність м'яких засобів з бішофітом. Результати досліджень систематизовані, проаналізовані та статистично оброблені дисертантом. Наукові праці опубліковані у співавторстві з Головкіним В.О., Гладішевим В.В., Беленічевим І.Ф., Абрамовим А.В.,

Павловим С.В., Горбачовою С.В. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2007» (4 квітня 2007 р., Запоріжжя), XI Ювілейному міжнародному конгресі студентів і молодих вчених (10-12 травня 2007 р., Тернопіль), II Міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (11-12 жовтня 2007 р., Тернопіль), XII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (31 березня - 2 квітня 2008 р. Тернопіль), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації -2008» (Запоріжжя, 2008 р.), Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь - медицині майбутнього» (24-25 квітня 2008 р., Одеса).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт - у тому числі 6 статей у фахових журналах, 7 тез доповідей, інформаційний лист, деклараційний патент України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 114 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), розділу, що присвячений об'єктам та методам досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота містить 9 рисунків та 40 таблиць. Список використаної літератури складає 222 джерела, у тому числі 123 іноземних авторів.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розділ 1. Сучасний стан використання лікарських засобів для зовнішнього застосування у комплексній терапії уражень опорно-рухового апарату, периферичної нервової системи та тріхопатологій**

У розділі проаналізовано та узагальнено дані сучасних джерел літератури щодо стану патогенезу і фармакотерапії захворювань опорно-рухового апарату, периферичної нервової системи, волосся та волосяної частини голови. Виявлено, що в їх терапії необхідно застосовувати комплексний підхід для впливу на різні механізми патологічного процесу. Обґрунтована доцільність розробки оптимальних технологій створення м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування на основі речовин природного походження (розчину бішофіту вітчизняного походження) із застосуванням сучасних фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних та фармакотехнологічних методів дослідження.

## **Розділ 2. Обґрунтування об'єктів і методів дослідження**

У розділі викладена загальна методологія проведення досліджень, характеристика діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію виготовлення м'яких лікарських форм для місцевого застосування.

При створенні нових лікарських засобів для місцевої дії керувалися сучасними принципами фармакотерапії, які полягають в необхідності розробки препаратів з максимальним терапевтичним ефектом при мінімальній кількості діючих речовин і мінімальних побічних реакціях. Для вирішення цієї задачі запропонували біофармацевтичні підходи, які сприяють раціональному обґрунтуванню складу лікарської форми. Опираючись на ці дані, провели добір компонентів основи, вид основи (гідрофільна, емульсійна, гідрофобна) та опрацювали технологію виготовлення лікарської форми для зовнішнього застосування, яка повинна бути нешкідливою, індиферентною, легко вивільняти активні діючі речовини, мати зволожуючу та пом'якшувальну дію, задовільні споживчі властивості - зручність і відсутність дискомфорту при нанесенні, задовільну консистенцію, легко змиватися. На наступному етапі обґрунтовували вибір активних діючих речовин, їх кількість для забезпечення очікуваної терапевтичної дії, а також, допоміжних сполук для покращення технологічних та споживчих властивостей дослідного препарату.

Однією з важливих характеристик розробленої м'якої лікарської форми для зовнішнього застосування є її термін та умови зберігання. Для цього протягом визначеного часу зберігання спостерігали за стабільністю дослідної лікарської форми та проводили контроль основних показників якості.

Довели, що, використовуючи системний підхід розробленого плану, можливо успішно реалізувати створення нового, вітчизняного, безпечного і ефективного засобу для лікування та профілактики захворювань опорно-рухового апарату та периферичної нервової системи, а також засобу для лікування та профілактики захворювань волосся і волосної частини голови на основі полтавського бішофіту.

Обґрунтували вибір методик, що використані для проведення біофармацевтичних, технологічних, фізико-хімічних, реологічних, біологічних методів досліджень та опрацювали методики кількісного визначення діючих речовин у композиційних засобах для зовнішнього застосування.

## **Розділ 3. Розробка складу, технології та дослідження композиційного гелю з бішофітом і димексидом**

Враховуючи літературні дані (Спасов А.А., та інш. (2003), Стрельцов Д.А. (2004), Мотов А.А. (2006) про лікування та профілактику захворювань опорно-рухового апарату і периферичної нервової системи, до м'якої лікарської форми ми включали такі активні речовини: бішофіт для зовнішнього застосування - як протизапальний та знеболювальний засіб; димексид (10%) як протизапальний і транспортний компонент;



ангіотрофічний засіб - нікотинову кислоту (0,1%). Концентрація нікотинової кислоти була вибрана експериментально по потенціюванню дії бішофіту на підставі попередніх досліджень.

У процесі попередніх досліджень встановили, що 50% розчин бішофіту викликає руйнування основ з карбомером або метилцелюлозою. Напевно, це пов'язано з високим вмістом електролітів в складі розчину бішофіту. У основ з різними співвідношеннями ПЕО-1500 і ПЕО-400 не вдалося отримати мазеподібну консистенцію через наявність значної кількості водної фази (50% розчин бішофіту).

З метою обґрунтування основи-носія нами були виготовлені гідрофільні і дифільні основи, компоненти яких широко застосовуються у фармацевтичній промисловості та описані в літературі (табл. 1).

#### Таблиця 1

Основи готували в однакових умовах і при однаковій температурі за правилами технології м'яких лікарських засобів. Для всіх виготовлених зразків встановлювали інтенсивність вивільнення магнію хлориду по методу Кривчинського через 30 хвилин. Кількісний вміст магнію хлориду в діалізаті встановлювали трилонометричним титруванням. Дисперсійний аналіз результатів показав значний вплив виду основи на вивільнення магнію хлориду з мазевих композицій.

Проведена перевірка різниці середніх значень результатів вивільнення магнію хлориду за допомогою множинного рангового критерію Дункана. При цьому встановили, що по впливу мазевих основ на інтенсивність вивільнення магнію хлориду їх можна розташувати в такий ряд (номери відповідають складам композицій, які наведені в табл. 1):

$$(1;2;3) > 5;4(6;7)$$

Наступним етапом досліджень було встановлення вивільнення магнію хлориду методом рівноважного діалізу через 10, 20, 30 хв., як першого етапу визначення біологічної доступності. Результати проведених досліджень наведені на рис. 1.

Рис. 1. Динаміка вивільнення магнію хлориду з мазевих композицій.

Аналіз отриманих результатів, показує, що вивільнення магнію хлориду з модельної системи 1 впродовж 10 хвилин діалізу проходить достовірно швидше та інтенсивніше в порівнянні з іншими модельними системами ( $F_{\text{експ.}} 17,4285 > F_{\text{табл.}} 9,5520$ ). Через 20 хвилин від початку діалізу концентрація магнію хлориду в діалізаті, яка вивільнилася з модельної системи 1, дещо більша відносно модельних систем 2, 3, проте різниця між системами 1 та 2 є незначною ( $F_{\text{експ.}} 10,0614 > F_{\text{табл.}} 9,5520$ ). Після 30 хвилин діалізу не спостерігали достовірної різниці між дослідними зразками модельних систем 1-3 ( $F_{\text{експ.}} 0,3814 < F_{\text{табл.}} 9,5521$ ). Виходячи з отриманих

результатів, для подальших досліджень відібрали композиційні системи за прописами 1-3.

Далі проводили дослідження структурно-механічних характеристик відібраних систем за допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» з циліндричним пристроєм. На основі отриманих експериментальних даних будували реограми плинину модельних зразків 1-3 (рис. 2).

Рис. 2. Реограми плинину модельних зразків композиційних систем.

Наведені реограми переконливо свідчать, що найбільш повно в реологічний оптимум консистенції входить реограма композиції № 1, який в своєму складі містить гелеутворювач проксанол-268 та пластифікатор - поліетиленоксид-400. Далі проводили кількісну оцінку розрідження дослідного зразку при механічному впливові та розраховували величину механічної стабільності (МС). Отримані значення коефіцієнтів динамічного розрідження ( $K_{d1}$ ,  $K_{d2}$ )  $K_{d1}=40,74\%$ ,  $K_{d2}=73,03\%$  свідчать про задовільний ступінь розрідження під час нанесення на шкіру, а також при виготовленні. Значення механічної стабільності (1,85) доводить, що в такій системі наявні переважно зворотні коагуляційні зв'язки, які після руйнування відновлюються.

Моделювання фармакодинаміки дозволяє здійснювати кількісний аналіз процесів вивільнення активних речовин з лікарських форм в залежності від різних змінних. Виконання поставленої задачі проводили шляхом вивчення вивільнення діючих речовин з м'яких композицій методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану (за Кривчинським). Як дослідну використовували відібрану систему на основі проксанолу-268. Композиція на емульсійній основі (табл.1 пропис №7) була використана для порівняння.

Концентрацію магнію хлориду в діалізаті встановлювали трилонометричним методом через 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 хвилин від початку діалізу. Концентрацію нікотинової кислоти в діалізатах встановлювали кислотно-основним титруванням. Результати визначень свідчать, що вивільнення магнію хлориду з модельного зразка на основі проксанолу-268 та зразка на порівнювальній основі проходить через напівпроникну мембрану «Купрофан» досить інтенсивно, причому швидше та повніше магнію хлорид дифундує з системи на основі проксанолу-268. Необхідно зазначити, що достовірна різниця між системами спостерігається впродовж всього періоду експерименту.

Вивчення динаміки вивільнення магнію хлориду й кислоти нікотинової з мажевої композиції на основі проксанолу-268 дозволило розрахувати періоди напіввивільнення й константу вивільнення діючих речовин з лікарської форми як перший етап визначення фармацевтичної доступності.

У системи з проксанолом-268 - для бішофіту (магнію хлориду) константа швидкості вивільнення становить -  $K_{\text{вив.}} = 0,0592 \text{ хв}^{-1}$ , а період напіввивільнення -  $t_{50\%} - 11,70 \text{ хв}$ , а у емульсійної системи порівняння константа швидкості вивільнення -  $K_{\text{вив.}} = 0,06 \text{ хв}^{-1}$ , і період напіввивільнення  $t_{50\%} - 115,71 \text{ хв}$ .

Розраховані параметри фармацевтичної доступності нікотинової кислоти у системі на основі проксанолу-268 складають :  $K_{\text{вив.}} = 0,0384 \text{ хв}^{-1}$ , а період напіввивільнення -  $t_{50\%} - 18,05 \text{ хв}$ . Для емульсійної системи  $K_{\text{вив.}} = 0,0254 \text{ хв}^{-1}$ ,  $t_{50\%} - 27,3 \text{ хв}$  відповідно.

Також у результаті формалізації процесу отримані рівняння, що описують динаміку вивільнення магнію хлориду й кислоти нікотинової з лікарської форми й задовільно апроксимують експериментальні дані.

На підставі результатів експериментальних досліджень розроблений склад та технологія екстемпорального виготовлення композиційного гелю з бішофітом, що відповідає вимогам до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек, затверджених наказом МОЗ України та ДФУ доповнення 2.

#### *Таблиця 2*

Вивчення стабільності розробленого композиційного гелю довело, що основні показники якості комбінованого гелю з бішофітом не змінюються протягом 3 місяців зберігання при температурі 12 - 15 °С в полімерних та скляних контейнерах.

#### **Розділ 4. Розробка складу, технології та дослідження композиційного засобу з бішофітом для лікування та профілактики захворювань волосся та волосяної частини голови**

Для підвищення ефективності засобів по догляду за волоссям перспективним є комбінування протизапальної дії, яку забезпечує розчин бішофіту, з ранозагоюючими, репаративними та антиоксидантними властивостями рослинних екстрактів і антисептичним, протигрибковим та протизапальним ефектом ефірних олій. Клінічно перспективним є створення препаратів метаболітотропної дії, які мають енерготропну, антиоксидантну, фолікулопротективну і капіляротропну дію. Тому чималий інтерес викликають рослинні і мінеральні комплекси, які містять солі магнію, а також природні антиоксиданти, які регулюють тіольно-дисульфідну рівновагу в клітинах і, крім того, інгібують окисну модифікацію білку. В зв'язку з вищевказаним, як діючі речовини при створенні засобу для профілактики і терапії алопеції нами були використані вітчизняні екстракти-концентрати лопуха, ромашки, винограду, а також ефірна олія чайного дерева, які традиційно використовуються в засобах для догляду за волоссям і волосяної частини голови. Концентрація бішофіту в м'яких композиціях, враховуючи технологічні особливості та рекомендації літератури, запропонована на рівні 20%.

На першому етапі досліджень виготовляли зразки модельних систем, компоненти яких широко застосовуються у виробництві космецевтичних засобів (табл. 3). Виготовлення їх проводили в однакових умовах і при однаковому температурному режимі згідно правилами технології. Для всіх зразків встановлювали показники термо- і колоїдної стабільності по ГОСТ 29188.3.

Результати досліджень дозволили відібрати однорідні і стабільні системи 1 - 6, які не розшарувались в умовах підвищеної температури і в умовах центрифугування.

Вивчення впливу носіїв на показники якості виготовлених систем 1-6 проводили за планом однофакторного дисперсійного аналізу. Параметром оптимізації при цьому обрали інтенсивність вивільнення магнію хлориду по методу Кривчинського в діалізне середовище (вода очищена) впродовж 10 хвилин.

Результати визначення концентрації магнію хлориду в діалізатах наведені в табл. 4.

Таблиця 4

**Результати визначення вивільнення магнію хлориду з модельних систем (інтервал 10 хвилин)**

Концентрація магнію хлориду в діалізатах, % ( $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ )						
№ системи	1	2	3	4	5	6
	27,5± 0,0143	25,0± 0,0143	4,9± 0,0379	4,9± 0,0287	12,5± 0,0248	7,5± 0,0143

Дисперсійний аналіз результатів показав, що вид основи статистично достовірно впливає на інтенсивність вивільнення іонів магнію, та дозволив отримати такий ряд переваг основ-носіїв: (1,2)>5>6(4,3)

Визначення впливу допоміжних речовин на інтенсивність вивільнення магнію хлориду з композицій №1, 2 і 5 та «механічної стабільності» систем проводили з застосуванням трьохфакторного плану дисперсійного аналізу. За отриманими даними статистично значущий вплив на вивільнення іону магнію з модельних систем здійснюють вид носія та тип емульгатора. Природа пластифікатора достовірно не впливає на вивільнення іону магнію ( $F_{\text{експер.}} 0,960 < F_{\text{табл.}} 4,486$ ). Результати дисперсійного аналізу реологічних досліджень дозволили встановити, що на величину механічної стабільності систем достовірно впливають всі фактори, та виявили, що система на основі гелеутворювача проксанолу-268 має певні переваги в порівнянні зі зразком на основі натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, тому що її реологічні

параметри повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму намазування.

На підставі результатів експериментальних досліджень розроблена технологічна схема виробництва нового засобу для профілактики і терапії захворювань волосся - гелю-маски «Бішолан». Блок-схема технологічного процесу виготовлення гелю-маски для волосся «Бішолан» наведена на рис. 3.

Як видно з наведеної блок-схеми, критичними параметрами технології виготовлення гелю-маски «Бішолан» є:

- на стадії ДР.2.1. Відважування і відмірювання сировини - рецептурна маса допоміжних та активнодіючих речовин;
- на стадії ТП.3. Приготування гелю-маски для волосся «Бішолан» - рецептурна кількість допоміжних речовин, повнота їх розчинення та однорідність отриманої маси в реакторі №1, рецептурна кількість бішофіту та води очищеної, однорідність розчину, однорідність змішування вмісту реакторів №1 та №2 з урахуванням температурного режиму, рецептурна маса рослинних екстрактів і ефірної олії та однорідність змішування композиції, визначення показників якості напівфабрикату;
- на стадії УМВ.4.1. Упаковка, маркування і відвантаження гелю-маски для волосся «Бішолан» при пакуванні та маркуванні контейнерів з гелем-маскою контролюють об'єм наповнення тари та її герметичність;
- на стадії УМВ.4.2. Маркування групової тари, відвантаження готової продукції здійснюють контроль за нанесенням тексту маркування групової тари.

Дослідження його стабільності показали, що основні показники якості гелю-маски для волосся «Бішолан», передбачені нормативною документацією, не змінюються протягом 12 місяців зберігання при температурі 18-25 °С.

На основі проведених фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, реологічних досліджень з використанням математичного планування експерименту запропонований такий склад композиційної маски



на склад

Рис. 3. Блок-схема технологічного процесу виготовлення гелю-маски для волосся «Бішолан».

для волосся «Бішолан» РЦ 24.5-02010741-060.001:2008 (табл. 5):

Таблиця 5

**Склад композиційного гелю-маски для волосся «Бішолан»**

Найменування Інгрєдєнту	НД	Масова частка, %
Бішофіт	АНД «Розчин Бішофіту для зовнішнього застосування», або відповідна НД	20,0
ПГ	Ph. Eur. 5.5, USNF 24	5,0
Ефірна олія чайного дерева	ТУ У 25399227-98	0,5
Екстракт лопуха	ТУ У 15.8-02010741-044:2005	1,0
Екстракт ромашки	ТУ У 15.8-02010741-044:2005	1,0
Екстракт винограду	ТУ У 15.8-02010741-044:2005	1,0
Вода очищена	ДФУ 1 вид.	46,5
Проксанол-268	ТУ У 24.5-00205601-087-2003 , Ph. Eur. 5.5 (Poloxamers), USNF 24 (Poloxamer)	20,0
Гліцерин	Ph. Eur. 5.5, USNF 24	5,0

**Розділ 5. Біологічні дослідження м'яких лікарських засобів з бішофітом**

Фармакологічні дослідження нового композиційного гелю з бішофітом, димексидом, ніотиною кислотою та гелю-маски для волосся «Бішолан» проведені на кафедрі фармакології ЗДМУ під керівництвом завідувача кафедри, професора Белєнічева І. Ф. На моделях з активацією циклооксигеназного механізму запалення виявлено, що розроблений композиційний гель з бішофітом, димексидом, ніотиною кислотою має виражену протизапальну активність і по ряду показників переважає препарат

порівняння - мазь нафталанову. Встановлено, що гель-маска для волосся «Бішолан» має більш виражену рістстимулюючу та фолікулопротективну дію відносно референтного препарату. Доведено, що гель-маска для волосся «Бішолан» посилює анаболічні процеси в волосяних цибулинах, які обумовлені збільшенням цитоплазматичного і мітохондріального білку, зменшенням рівня вільних амінокислот. Підтверджено відсутність токсичності, алергізуючої, місцево-подразнювальної та шкірно-резорбтивної дії у гелю-маски для волосся «Бішолан». Наявність слабкої місцево-подразнювальної дії у композиційного гелю обумовлена активніючими компонентами - ніотиною кислотою, димексидом, досить високою концентрацією солей магнію, і відповідає механізму дії та призначенню даного м'якого засобу. Вивченням гострої токсичності м'яких форм для зовнішнього застосування з бішофітом була доведена їх безпечність для лабораторних тварин ( $LD_{50} = 15000$  мг/кг). Мікробіологічна оцінка препаратів, виконана на кафедрі мікробіології ЗДМУ під керівництвом завідувачки кафедрою, д. м. н., Сіліної Т.М., показала, що запропоновані засоби з бішофітом за рівнем мікробної контамінації відповідають вимогам ДФУ I вид., ДСТУ 3438, ДСТУ 3031-3034, ДсанПіН 2.2.9.027 щодо препаратів для місцевого застосування.

## ВИСНОВКИ

1. На основі комплексних технологічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних досліджень науково обґрунтований вибір фармацевтичних факторів, розроблені оптимальні технології та склади нових лікарських форм з бішофітом - композиційного гелю для терапії патологій опорно-рухового апарату і гелю-маски для волосся «Бішолан», які забезпечують високий рівень специфічної активності, безпечність і стабільність виготовлених форм протягом трьох і дванадцяти місяців зберігання відповідно.

2. Проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо сучасного стану фармакотерапії та профілактики запальних патологій опорно-рухового апарату, периферичної нервової системи та тріхологічних захворювань.

3. Встановлено, що фармацевтичні фактори - природа основи-носія, вид поверхнево активних та інших допоміжних речовин здійснюють суттєвий вплив на інтенсивність вивільнення магнію хлориду з м'яких форм з бішофітом. За допомогою формалізації динаміки вивільнення магнію хлориду і кислоти ніотинової з м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування на основі проксанолу-268 складені рівняння, які добре апроксимують дані визначення концентрації діючих речовин в діалізатах, а також розраховані основні показники фармакодинаміки.

4. Виявлено, що розроблений композиційний гель з бішофітом на основі проксанолу-268 забезпечує інтенсивне вивільнення діючих речовин, за реологічними показниками відноситься до тиксотропних систем,



характеризується оптимальним показником механічної стабільності 1,85 і намазуваністю, знаходиться в зоні реологічного оптимуму консистенції гідрофільних мазей.

5. Основні фізико-хімічні властивості м'яких лікарських форм з бішофітом не змінюються протягом трьох місяців зберігання при температурі 12-15 °С (композиційний гель для терапії патологій опорно-рухового апарату) і дванадцяти місяців зберігання при температурі 18-25 °С (гель-для волосся «Бішолан»).

6. Доклінічними дослідженнями розроблених засобів встановлено, що вони практично безпечні (6 клас токсичності), а також не проявляють алергізуючої і шкірно-подразнювальної дії. Експериментально підтверджена виражена протизапальна активність композиційного гелю з бішофітом і наявність рістстимулюючої і фолікулопротективної дії гелю-маски для волосся «Бішолан», що дозволяє прогнозувати високу клінічну цінність розроблених препаратів.

7. Розроблена нормативна документація на нові м'які лікарські форми з бішофітом. Технічні умови ТУ У 24.5-02010741-060:2008, рецептура і технологічна інструкція по виробництву гелю-маски для волосся «Бішолан» погоджені з органами Міністерства охорони здоров'я України і зареєстровані у встановленому порядку органами Держспоживстандарту України. Екстемпоральна технологія виготовлення композиційного гелю з бішофітом викладена в виданому Укрмедпатентінформом Міністерства охорони здоров'я України інформаційному листі по проблемі «Фармація», результати якого впроваджені в практику роботи аптечних закладів Дніпропетровської, Кіровоградської, Львівської, Тернопільської областей, а також до навчального процесу ряду вищих навчальних закладів.

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

1. Бурлака Б.С. Лікарські засоби з бішофітом для зовнішнього застосування (Огляд) / Б.С. Бурлака, В.В. Головкін // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наук. стат. — Запоріжжя.: Видавництво ЗДМУ. — 2006. — Вип. XVII. — С. 234—238. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, підготував статтю до друку).

2. Бурлака Б.С. Фармакотехнологічні дослідження композиційних м'яких лікарських засобів з бішофітом / Б.С. Бурлака // Запорожский медицинский журнал. — 2006. — №5. — С. 151—154.

3. Бурлака Б.С. Реологічні дослідження композиційних м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування з бішофітом / Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Зб. наук. стат. — Запоріжжя.: ЗДМУ. — 2007. — Вип. XIX. — Т2. — С. 353—358.

4. Бурлака Б.С. Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження парафармацевтичного гелю з бішофітом / Б.С. Бурлака, В.В. Гладишев // Фармацевтичний часопис. — Тернопіль. — 2007. — №4. — С.

27—28. (Дисертант самостійно виконав експеримент, обробку та інтерпретацію отриманих даних, підготував статтю до друку).

5. Бурлака Б.С. Дослідження впливу змінних факторів на фармацевтичну доступність комбінованого гелю на основі бішофіту для догляду за волоссям / Б.С. Бурлака, В.В. Гладишев // Запорожский медицинский журнал. — 2007. — №4. — С. 161—164. (Дисертант самостійно виконав експеримент, обробку та інтерпретацію отриманих даних, підготував статтю до друку).

6. Беленічев І.Ф. Вивчення рістстимулюючої та фолікулопротективної дії парафармацевтичного гелю з бішофітом / [І.Ф. Беленічев, В.В. Гладишев, А.В. Абрамов, Б.С. Бурлака та інш.] // Запорожский медицинский журнал. — 2008. — №3. — С. 105—107. (Дисертант самостійно виконав обробку та інтерпретацію отриманих даних, підготував статтю до друку).

7. Бурлака Б.С. Деякі аспекти стабільності та фармакологічної безпечності композиційних м'яких форм з бішофітом / Б.С. Бурлака, І.Ф. Беленічев, В.В. Гладишев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірн. наук. стат.: Запоріжжя. — 2008. — Т 2. — С. 17—21. (Дисертант виконав експеримент, обробку та інтерпретацію отриманих даних, підготував статтю до друку).

8. Пат. на кор. модель 21381 Україна. МПК(2006) А61К33/00, А61К 9/00, Композиційний гель з бішофітом / Бурлака Б.С., Головкін В.В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. — № u 2006 09984; заявл. 18.09.2006; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3. (Дисертант самостійно здійснив патентний пошук, розробив методику виготовлення композиційного гелю, підготував формулу винаходу, опис до патенту).

9. Бурлака Б.С. Реологические исследования структурно-механических свойств экстемпоральных мягких лекарственных форм с бишофитом / Б.С. Бурлака, В.В. Гладишев // Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури Матеріали науково-практичної конференції. — Харків. — 2007. — С. 189—194. (Дисертант виконав експеримент, обробку та інтерпретацію отриманих даних, підготував статтю до друку).

10. Бурлака Б.С. Проведення добору допоміжних речовин в технології композиційного гелю з бішофітом / Б.С. Бурлака // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок. Тез. доп. II Міжнар. наук.-практ. конф. 12—13 жовтня 2006 року м. Харків. — Х.: НФаУ. — 2006. — С. 133—134.

11. Бурлака Б. Оптимізація реологічних досліджень за допомогою програмного забезпечення “Reology” / Б. Бурлака, В. Гладишев // Матеріали XI Ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених Присвяченого 50—річчю заснування ТДМУ 10—12 травня 2007. — Тернопіль: Укрмедкнига. — 2007. — С. 250. (Дисертант самостійно виконав експеримент, підготував тези до друку).

12. Бурлака Б.С. Вивчення структурно-механічних властивостей композиційних засобів з бішофітом / Б.С. Бурлака, В.В. Гладишев //

Матеріали XII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених 31 березня—2 квітня 2008. — Тернопіль: Укрмедкнига. — 2008. — С. 212. (Дисертант самостійно виконав експеримент, підготував тези до друку).

13. Бурлака Б.С. Оптимізація технології та дослідження парафармацевтичного засобу з бішофітом / Б.С. Бурлака, І.Ф. Белінічев // Молодь-медицині майбутнього: Тези доп. між нар. наук. конф. студентів та молодих вчених. 24—25 квітня 2008 року. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. — С. 118—119. (Дисертант самостійно виконав експеримент, підготував тези до друку).

14. Бурлака Б.С. Вивчення протизапальних властивостей м'яких лікарських засобів / Б.С. Бурлака, І.Ф. Белінічев, В.В. Гладишев // Матеріали 77-ої міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо». — Івано-Франківськ. — 2008. — С. 104—105. (Дисертант самостійно виконав експеримент, підготував тези до друку).

15. Бурлака Б.С., Головкін В.В. Виготовлення в умовах аптеки композиційного гелю з бішофітом для зовнішнього застосування // Інформ. лист МОЗ України. — 2006. — вип. 43 по пробл. „Фармація”. — №206—2006. — 4 с.

**Бурлака Б.С. Розробка та дослідження композиційних лікарських засобів для зовнішнього застосування з бішофітом і димексидом. - Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи. - Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, Київ, 2010.

Дисертація присвячена розробці науково обґрунтованих складів і технологій виготовлення м'яких лікарських засобів з бішофітом для зовнішнього застосування. На основі комплексних технологічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних і фармакологічних досліджень розроблені оптимальні технології та склади нових лікарських форм з бішофітом - композиційного гелю для терапії патологій опорно-рухового апарату і гелю-маски для волосся «Бішолан», які забезпечують високий рівень специфічної активності, безпечність і стабільність виготовлених форм протягом трьох і дванадцяти місяців зберігання відповідно.

На створені лікарські засоби з бішофітом розроблена та затверджена відповідно до чинного законодавства нормативна документація для промислового та екстемпорального виготовлення.

**Ключові слова:** технологія, бішофіт, м'які лікарські засоби, протизапальна, рістстимулююча і фолікулопротективна дія.

**Бурлака Б.С. Разработка и исследование композиционных**

## **лекарственных средств для наружного применения с бишофитом и димексидом. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела. - Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2010.

Диссертация посвящена разработке составов и научно обоснованных технологий изготовления мягких лекарственных средств с бишофитом для наружного применения.

На основе комплексных технологических, фармакотехнологических, биофармацевтических, физико-химических, реологических и фармакологических исследований разработаны оптимальные технологии и составы новых лекарственных форм с бишофитом - композиционного геля для терапии патологий опорно-двигательного аппарата и геля-маски для волос «Бишолан», которые обеспечивают высокий уровень специфической активности, безопасность и стабильность разработанных средств.

Установлено, что разработанный композиционный гель с бишофитом на основе проксанола-268 обеспечивает интенсивное высвобождение действующих веществ, по реологическим показателям относится к тиксотропным системам, характеризуется оптимальным показателем механической стабильности 1,85 и намазываемостью, находится в зоне реологического оптимума консистенции гидрофильных мазей.

С помощью формализации динамики высвобождения магния хлорида и кислоты никотиновой из лекарственных форм для наружного применения на основе проксанола-268 составлены уравнения, которые хорошо аппроксимируют данные определения концентрации действующих веществ в диализатах, а также рассчитаны основные показатели фармакодинамики.

Выявлено, что природа основы-носителя, вида поверхностно-активных и других вспомогательных веществ существенно влияют на интенсивность высвобождения магния хлорида из мягкой лекарственной формы с бишофитом, предназначенной для терапии и профилактики патологий, связанных с нарушением роста волос.

Основные физико-химические свойства мягких лекарственных форм с бишофитом не изменяются на протяжении трех месяцев хранения при температуре 12-15°C (композиционный гель для терапии патологий опорно-двигательного аппарата) и двенадцати месяцев хранения при температуре 18-25°C (гель-маска для волос «Бишолан»).

Доклиническими исследованиями разработанных средств установлена их практическая безопасность, отсутствие аллергизирующего и кожно-раздражающего действия. Экспериментально подтверждена выраженная противовоспалительная активность композиционного геля с бишофитом и наличие ростстимулирующего и фолликулопротективного действия геля-маски для волос «Бишолан», что позволяет прогнозировать высокую клиническую ценность разработанных препаратов.

Разработана нормативная документация на новые мягкие лекарственные формы с бишофитом. На гель-маску для волос «Бишолан» зарегистрированы в установленном порядке технические условия Украины ТУ У 24.5-02010741-060:2008. Экстемпоральная технология изготовления композиционного геля с бишофитом представлена в изданном Укрмедпатентинформом Министерства здравоохранения Украины информационном письме по проблеме «Фармация», результаты которого внедрены в практику работы аптечных учреждений Днепропетровской, Кировоградской, Львовской, Тернопольской областей.

**Ключевые слова:** технология, бишофит, мягкие лекарственные средства, противовоспалительное, ростстимулирующее и фолликулопротективное действие.

**Burlaka B.S. Development and research of compositional medicines for external use with bishophit and dimexid.**

The thesis for the Candidate's scientific degree in Pharmacy on the speciality 15.00.01 - Drug Technology and Pharmacy Organization. - National Medical Academy of Postgraduate Education after P.L. Shupik, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2010.

The thesis is devoted to the development of structures and scientifically proved manufacturing techniques for two soft medical products with bishophit for the external application. The optimum technologies and compositions of new medicinal forms with bishophit - the composite gel for therapy of locomotorium pathologies and gel-mask for hair «Bisholan» have been developed on the basis of complex technological, biopharmaceutical, physical and chemical, rheological and biological researches. The technologies and compositions provide a high level of specific activity, safety and stability of the prepared agents during three and twelve months of storage respectively.

Normative documentation on extemporal and industrial production of the two soft medical products was developed and approved according to the current.

**Keywords:** technology, bishophit, soft medical products, antiinflammatory action, growth stimulative and follicle protective action.

Підписано до друку 23.12.2009 р.  
Гарнітура Times New Roman Cyr  
Папір друкарський. Формат 60x84 1/16.  
Умовн. друк. арк. 0,8  
Тираж 100 прим.

Надруковано з оригінал-макету у типографії  
Запорізького державного медичного університету  
м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26