

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

Дуллах Арам

УДК: 615.014:615.454.1:616.5-002.828-085.282

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРИБКОВИХ
УРАЖЕНЬ ШКІРИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент
ВЛАСЕНКО ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор,
СЯТИНЯ МИХАЙЛО ЛУКОВИЧ
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, завідувач кафедри організації та економіки фармації

доктор фармацевтичних наук, доцент,
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ,
Українська військово-медична академія,
професор кафедри військової фармації

Захист відбудеться « ____ » _____ 2016 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: 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 розіслано « ____ » _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність і соціально-економічну важливість проблеми визначено поширеністю грибкових захворювань, на які, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хворіє кожна 5 людина планети. Серед грибкових захворювань особливої важливості набувають дерматомікози, що ускладнені інфекцією і кератизацією шкіри.

У лікуванні дерматомікозів значне місце належить зовнішньої терапії (мазі, креми, гелі, розчини для зовнішнього застосування тощо). Фармацевтичний ринок дерматологічних лікарських засобів (ЛЗ) України наповнений переважно препаратами іноземного виробництва (58,2 %). Асортимент багатокomпонентних препаратів, які би впливали на всі ланки патологічного процесу, представлено недостатньо (21 %). Тому розроблення науково обґрунтованого складу та технології багатокomпонентного м'якого ЛЗ для лікування дерматомікозів, ускладнених гіперкератозом, є актуальним для фармації і медицини. Виходячи із актуальності, перспективним є поєднання в одній лікарській формі (ЛФ) протигрибкового (клотримазол), антимікробного (метронідазол), протизапального (бетаметазону дипропіонат) засобів та сечовини, що має кератолітичну дію.

Фармацевтичній розробці комбінованих м'яких ЛЗ присвячені наукові роботи українських вчених В. В. Гладішева, Є. В. Гладуха, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, М. В. Ляпунова, І. М. Перцева, О. І. Тихонова, В. І. Чуєшова та ін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (№ державної реєстрації 0112U002360) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Метою даного дослідження є розроблення ефективних і стабільних ЛЗ у формі крему, що мають поліфакторний вплив на дерматомікози, на основі комплексу фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Виконання поставленої мети вимагає вирішення таких завдань:

- аналіз даних наукової літератури про сучасний стан проблеми лікування дерматомікозів;
- маркетингове дослідження асортименту дерматологічних ЛЗ на фармацевтичному ринку України та оцінювання рівня заповнення ринку багатокomпонентними препаратами;
- обґрунтування методології створення м'яких ЛЗ комплексної дії із протигрибковою, антимікробною, протизапальною і кератолітичною активністю для лікування дерматомікозів, що ускладнені гіперкератозом;
- розроблення складу та технології м'яких ЛЗ із клотримазолом, метронідазолом, бетаметазону дипропіонатом і сечовиною на підставі комплексу

фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень;

- вивчення стабільності розроблених м'яких ЛЗ із метою встановлення термінів і умов зберігання, виду упаковки;

- аналіз та узагальнення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблених м'яких ЛЗ у формі крему;

Об'єкти дослідження. Об'єктами дослідження є емульсійні основи, клотримазол, метронідазол, бетаметазону дипропіонат, сечовина, крем із протигрибковою, антимікробною, протизапальною і кератолітичною активністю.

Предмет дослідження. Предметом дослідження є склад та технологія м'яких ЛЗ у формі крему для лікування дерматомікозів, що ускладнені гіперкератозом.

Методи дослідження. З метою вирішення поставлених у роботі завдань використано такі методи: бібліосемантичні (для узагальнення результатів аналізу літературних та власних експериментальних даних); органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні та фармакологічні (для обґрунтування складу та технології м'яких ЛЗ із клотримазолом, метронідазолом, бетаметазону дипропіонатом та сечовиною); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано методологію створення м'яких ЛЗ у формі крему з комплексною протигрибковою, антибактеріальною, протизапальною і кератолітичною дією, яка полягає в обґрунтуванні доцільності комбінації клотримазолу, метронідазолу, бетаметазону дипропіонату та сечовини в ЛФ.

На підставі результатів комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень уперше теоретично і експериментально обґрунтовано склад і технологію м'яких ЛЗ у формі емульсійно-суспензійного крему 1 роду із клотримазолом, бетаметазону дипропіонатом, метронідазолом, сечовиною під умовною назвою Бетакарбокломет та емульсійного крему 1 роду з клотримазолом і сечовиною під умовною назвою Клотрикарб.

Встановлено залежність способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в основу від антимікробної активності.

Досліджено фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості запропонованих м'яких ЛЗ, встановлено їхню стабільність упродовж терміну придатності (2 роки), обґрунтовано умови зберігання.

На підставі проведених фармакологічних та мікробіологічних досліджень встановлено специфічну активність та мікробіологічну чистоту розроблених м'яких ЛЗ.

Новизну досліджень захищено двома патентами України на корисну модель (патент № 99794 «Емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів "Бетакарбокломет"») (Бюл. № 12 від 25.06.2015 р.) та патент № 99301 «Емульсійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів "Клотрикарб"») (Бюл. № 10 від 25.05.2015 р.).

Практичне значення одержаних результатів. На підставі комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень створено та запропоновано для практичної медицини нові м'які ЛЗ комплексної дії з клотримазолом, метронідазолом, бетаметазону дипропіонатом і сечовиною для лікування дерматомікозів, ускладнених гіперкератозом, у формі крему під умовними назвами Бетакарбокломет і Клотрикарб.

Розроблено проекти технологічних регламентів на промислове виробництво опрацьованих м'яких ЛЗ, які апробовано в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія "Фаркос"» (акт від 30.06.2015 р.).

Розроблено та затверджено технологічні інструкції на виготовлення м'яких ЛЗ під умовними назвами Бетакарбокломет і Клотрикарб в умовах аптек. Технологію виготовлення опрацьованих м'яких ЛЗ апробовано в аптечних закладах: КП «Бориспільська центральна аптека № 24» (акт від 19.06.2015 р.); ТОВ «Ніжинська районна аптека "Медікус-2"» (акт від 02.03.2015 р.); аптека 191 КП «Ліки України» (акт від 10.07.2015 р.); аптека № 207 ТОВ «Чернігівська фармацевтична компанія» (акт від 22.09.2015 р.); ТОВ «Аптека № 58» (акт від 16.11.2015 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень впроваджено у навчальний процес кафедр: фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт від 21.06.2015 р.); аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт від 03.09.2015 р.); фармації Вінницького національного медичного університету (акт від 10.09.2015 р.); організації та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт від 14.09.2015 р.); військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 15.09.2015 р.); технології ліків Запорізького медичного університету (акт від 20.09.2015 р.); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт від 23.09.2015 р.); технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт від 23.09.2015 р.); аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала та промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акти від 21.10.2015 р. та 16.10.2015 р. відповідно); курсу клінічної біохімії, судово-медичної токсикології і фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт від 05.10.2015 р.); фармацевтичної технології і біотехнології Таджицького національного університету (акт від 18.09.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником здобувач визначив мету і завдання дослідження, розробив методичні підходи, на підставі яких було обрано методи виконання експериментальної частини дисертації. Особисто дисертантом здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасних ЛЗ для лікування дерматомікозів і створення м'яких ЛЗ із протигрибковою, антимікробною, протизапальною та кератолітичною дією. Проведено маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України дерматологічних ЛЗ. Теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад та технологію

м'яких ЛЗ комплексної дії на основі клотримазолу, метронідазолу, бетаметазону дипропіонату та сечовини. Проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, фармакотехнологічних властивостей модельних зразків ЛЗ, вивчено їхню стабільність під час зберігання. За участі автора досліджено гостру токсичність і специфічну активність розроблених м'яких ЛЗ. Результати випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано дисертантом. Сформульовано висновки. Розроблено проекти технологічних регламентів та технологічних інструкцій на запропоновані м'які ЛЗ. Особистий внесок у всіх опублікованих роботах зі співавторами (І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, С. В. Бірюковою, Г. М. Войтенком, Г. П. Петюніним) наведено за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку публікацій. Дисертант висловлює глибоку подяку всім співавторам публікацій за плідну спільну працю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2013); Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одеса, 2014); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпропетровськ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львів, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 25 робіт, із яких 1 монографія, 15 статей (9 – у наукових фахових виданнях України, 6 – в іноземних журналах), 2 патенти України на корисну модель та 7 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 271 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 156 сторінок), що складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Дисертацію ілюстровано 26 рисунками і 46 таблицями. Список використаної літератури містить 267 джерел, з них 112 – латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обговорено актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, відзначено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів.

В *першому розділі* «Сучасні аспекти фармакотерапії дерматомікозів» проаналізовано та узагальнено дані сучасних джерел літератури щодо патогенезу та фармакотерапії грибкових уражень шкіри. Встановлено, що найчастіше для лікування цієї патології застосовують ЛЗ місцевої дії. Враховуючи патологічний процес ускладнених дерматомікозів, доцільним є застосування комбінованих м'яких ЛЗ на основі протигрибкових, антимікробних препаратів, глюкокортикоїдів та кератолітиків. Визначено основні фармацевтичні та медико-біологічні вимоги до створення м'яких ЛЗ для лікування грибкових уражень шкіри, що ускладнені гіперкератозом.

Маркетингове дослідження дерматологічних ЛЗ (група D) на фармацевтичному ринку України засвідчило, що їх асортимент становить 366 торгових назв, серед яких 58,2 % закордонного виробництва. За видом дисперсної системи основний сегмент ринку становлять мазі і креми – 143 і 109 торгових найменувань відповідно. У групі D комбіновані ЛЗ займають 21 % від усього арсеналу дерматологічних препаратів, 74,8 % з яких імпортовані з інших країн.

Аналіз цінової політики фактичних пропозицій препаратів групи D на фармацевтичному ринку України встановив, що ціни на імпортні ЛЗ в 1,7–2,2 раза вищі, ніж ціни на препарати українського виробництва, що знижує доступність лікування для всіх верств населення.

Маркетингові дослідження виявили ніши фармацевтичного ринку, які недостатньо заповнені ЛЗ українського виробництва. Встановлено, що незважаючи на значний асортимент ЛЗ для лікування грибкових уражень шкіри, актуальним є розроблення м'яких ЛЗ комплексної дії, враховуючи перебіг захворювання, ускладнений запальним процесом, інфекцією, гіперкератозом. Таким чином, доведено доцільність розроблення комбінованого м'якого ЛЗ протигрибкової, антимікробної, протизапальної дії з кератолітичним ефектом.

В *другому розділі* «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи» представлено загальну методологію досліджень, характеристики АФІ та допоміжних речовин, які використано для розроблення м'яких ЛЗ у формі крему. Наведені методики для виконання фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дають змогу об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового ЛЗ на підставі одержаних та статистично опрацьованих результатів.

В *третьому розділі* «Обґрунтування складу м'яких лікарських засобів» наведено результати експериментальних досліджень з обґрунтування складу м'яких ЛЗ Бетакарбокломет та Клотрикарб.

Із позиції біофармації мазеві основи є активним компонентом у забезпеченні терапевтичного ефекту ЛЗ. Тому під час вибору основи нами враховано не тільки

фізико-хімічну стабільність, але й специфічну активність ЛЗ залежно від типу маzewої основи.

Виходячи з медико-біологічних вимог до ЛЗ та області застосування препарату – лікування сухих дерматомікозів – використано емульсійні основи.

На підставі результатів власних досліджень та аналізу даних літератури, обґрунтовано використання масла вазелінового як масляної фази в кількості 20 %. За такої концентрації масла вазелінового можна отримати стійку емульсію із задовільними споживчими показниками та в'язко-пластичними характеристиками.

Під час вибору емульгаторів досліджено вплив природи та кількості емульгаторів на структурно-механічні властивості емульсій. Для досліджень як емульгатори обрано емульгатор 1 роду (м/в) полісорбат-80, емульгатори 2 роду (в/м) – моногліцериди дистильовані (МГД), гліцерину моностеарат (МСГ) та комплексний емульгатор № 1 за загальної концентрації емульгаторів 8 %.

Для стабілізації емульсій до основи введено 1 %-й розчин натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ). Враховуючи розчинність АФІ (клотримазолу та бетаметазону дипропіонату) у поліетиленоксид-400 (ПЕО-400), до складу основи введено ПЕО-400 у кількості 10 %.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що для модельних зразків зі вмістом полісорбат-80 і МСГ оптимальне співвідношення емульгаторів у межах концентрацій від 0,5 % до 8 % не вдалося визначити. Тому ці зразки з подальших досліджень виключено.

Реологічні дослідження модельних емульсій з емульгаторами полісорбат-80 і МГД показали доцільність використання їх у співвідношенні 0,5 % : 7,5 %. Під час визначення впливу концентрації емульгатора № 1 на реологічні показники емульсій встановлено, що максимальне значення структурної в'язкості спостерігається при концентрації емульгатора № 1 у кількості 5 % (рис. 1).

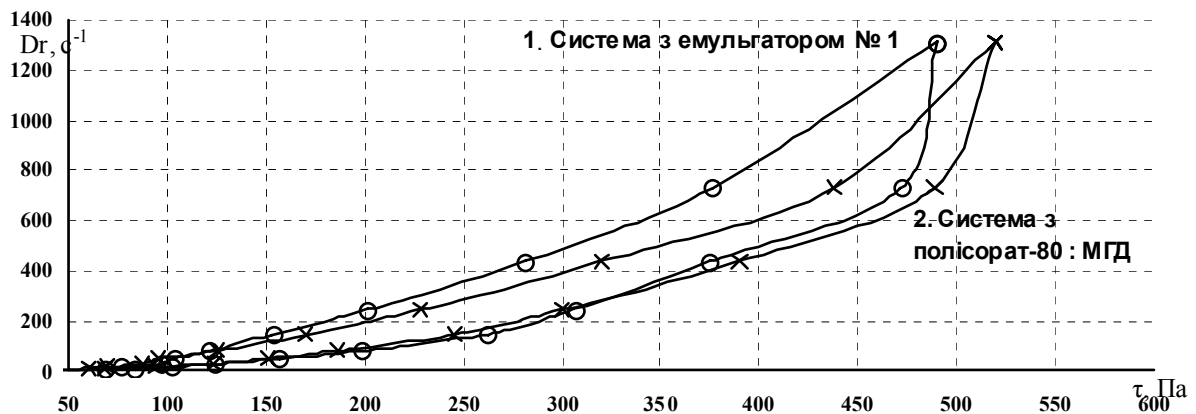


Рис. 1. Реограма плинину модельних емульсій.

1 – емульсія з емульгатором № 1 (концентрація 5 %); 2 – емульсія з полісорбат-80 : МГД у співвідношенні 0,5 % : 7,5 % відповідно

Порівняльне дослідження структурно-механічних властивостей модельних зразків (рис. 1) показало доцільність використання емульгатора № 1, що забезпечує здатність системи до гістерезису. Тому для подальших досліджень

обрано модельну емульсію з емульгатором № 1 (5 %), реограма якої входить у реологічний оптимум консистенції (рис. 2).

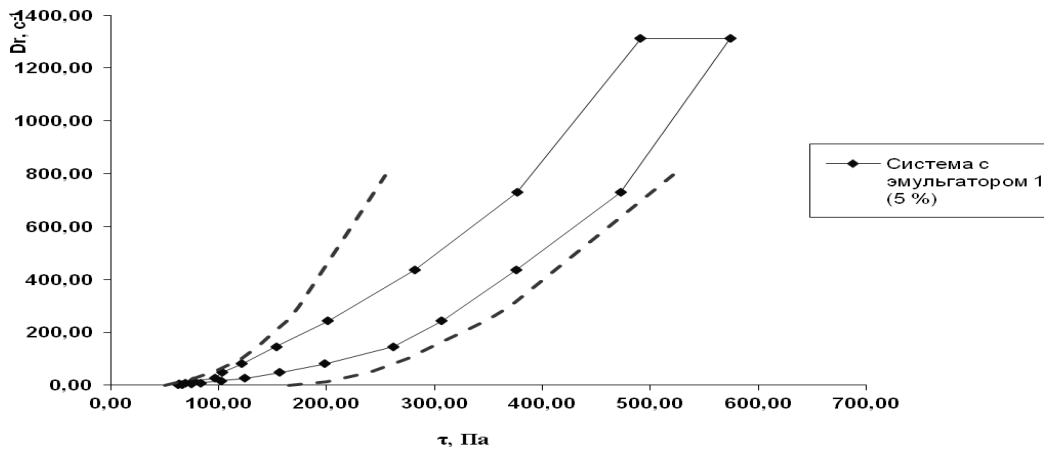


Рис. 2. Реограма модельної емульсії з емульгатором № 1 (5 %) щодо оптимуму консистенції. АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Виходячи з медико-біологічних вимог до ЛЗ для лікування сухих дерматомікозів (м'яка осмотична активність), досліджено залежність осмотичної активності модельних зразків від концентрації гідрофільних неводних розчинників (ГНР), які було введено до складу основи, зокрема: ПЕО-400 із гліцирином (зразок 1); ПЕО-400 із пропіленгліколем (ПГ) (зразок 2); гліцерин із ПГ (зразок 3); ПЕО-400 із ПГ і гліцирином (зразок 4). Осмотичну активність вивчено методом діалізу через напівпроникну мембрану (*in vitro*) за температури 34 ± 1 °С (рис. 3).

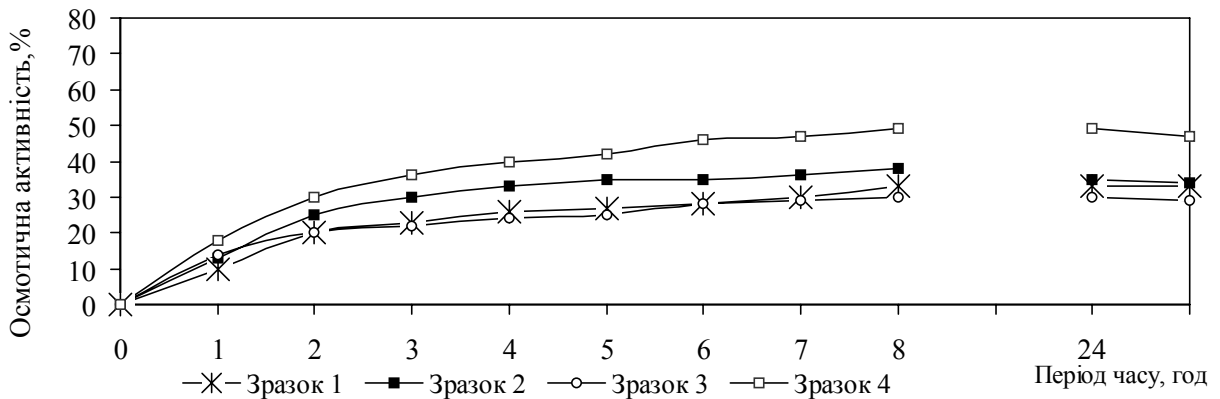


Рис. 3. Осмотична активність модельних емульсійних основ

Доведено, що найменшу осмотичну активність виявляє зразок 3 (30 %), а найбільшу – зразок 4 (49 %). Досліджені зразки за рівнем осмотичної активності можна розташувати в такій послідовності: $4 > 2 > 1 > 3$. У зв'язку з тим, що осмотична активність зразків 1 (33 %) та 3 (30 %) знаходяться майже на одному рівні, для подальших досліджень обрано зразок 1, що зумовлено розчинністю АФІ (клотримазол, бетаметазону дипропіонат) у ПЕО-400.

Таким чином, на основі проведених структурно-механічних та фізико-хімічних досліджень обґрунтовано склад емульсійної основи 1 роду:

Масло вазелінове	20,0
Емульгатор № 1	5,0
Поліетиленоксид-400	10,0
Гліцерин	10,0
Na-КМЦ	1,0
Води очищеної	до 100,0

Наступним етапом досліджень стало обґрунтування (*in vitro*) оптимальної концентрації клотримазолу та метронідазолу. Мікробіологічні дослідження здійснено на базі кафедри клінічної імунології і мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. С. В. Бірюкової.

Модельні зразки умовно розділено на три групи: 1–3, 4–6 та 7–9 із концентрацією клотримазолу 0,6 %, 0,8 % та 1 % відповідно. У даних зразках кількість метронідазолу становила 0,5 % (зразки 1–3), 0,8 % (зразки 4–6) та 1 % (зразки 7–9). Окрім того, вивчено вплив бетаметазону дипропіонату (в концентраціях від 0,05 % до 0,075 %) на антимікробну активність модельних зразків 10–14 (табл. 1). До складу основи АФІ введено у формі водного розчину (сечовина), розчину в ПЕО-400 (клотримазол і бетаметазону дипропіонат), суспензії з маслом вазеліновим (метронідазол).

Таблиця 1

Склад модельних зразків

Назва речовини	№ зразка																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	Концентрація АФІ, %																
Клотримазол	1,0	0,8	0,6	1,0	0,8	0,6	1,0	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	–	–	–
Метронідазол	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	–	–	–
Бетаметазон	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065	0,050	0,055	0,060	0,070	0,075	0,065	0,065	-
Сечовина	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-
ПЕО-400	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Емульгатор №1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Масло вазелінове	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Гліцерол	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Na-КМЦ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Вода очищена	до 100																

Як референтний препарат використано крем Триакутан (Корпорація «Артеріум», Україна), що містить клотримазолу 1 %, бетаметазону дипропіонату – 0,064 %, гентаміцину – 0,1 %. Результати антимікробної активності модельних зразків показали високу антимікробну активність відносно *S. Sporogenes* АТСС 19404 (від $69,717 \pm 0,022$ до $72,738 \pm 0,041$ мм), при чому референтний препарат не виявив антимікробної активності відносно зазначеної тест-культури. На рис. 4

наведено результати дослідження антимікробної активності модельних зразків відносно *S. aureus* ATCC 6538, *S. Aureus* ATCC 6538 P, *S. epidermidis* ATCC 12228, *C. Albicans* ATCC 10231.

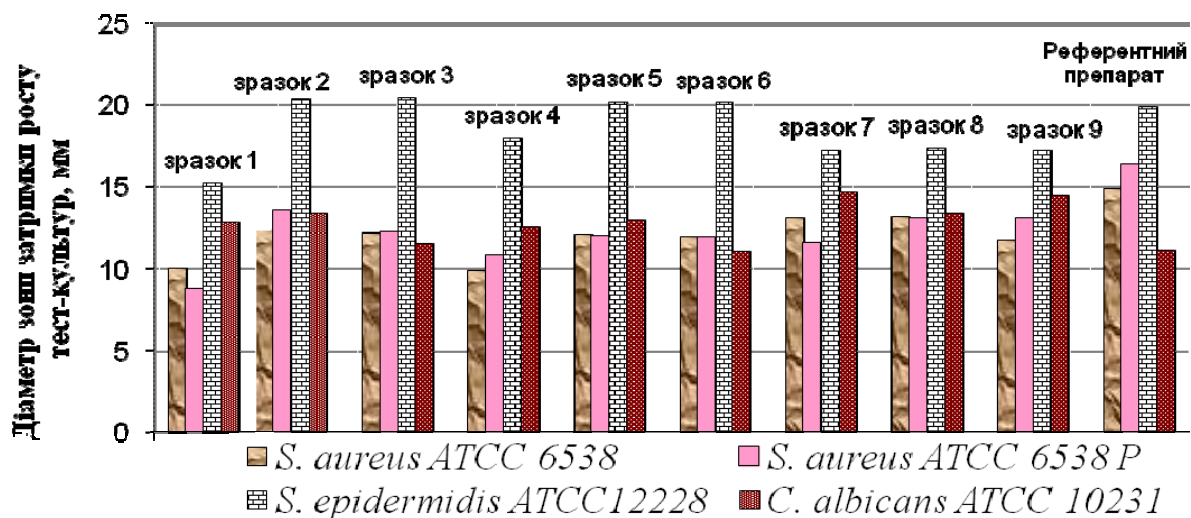


Рис. 4. Антимікробна активність модельних зразків ($n = 5$; $p \leq 0,05$)

Скринінг експериментальних даних антимікробної активності зразків засвідчив доцільність вибору зразка 2, який виявляє високу активність відносно тест-культур, які вивчали.

Під час вивчення впливу бетаметазону дипропіонату на антимікробну активність обраної композиції (зразок 2) встановлено, що бетаметазону дипропіонат не впливає на антимікробну активність зразка 2 (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив концентрації бетаметазону дипропіонату на антимікробну активність модельних зразків ($n = 5$; $p \leq 0,05$)

№ модельного зразка	Тест-культури				
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404
	Діаметр зони затримки росту тест-культур, мм				
10	12,243±0,030	12,873±0,032	19,787±0,036	13,177±0,016	69,727±0,076
11	12,282±0,039	12,928±0,023	19,980±0,062	13,230±0,042	70,150±0,072
12	12,307±0,021	13,148±0,012	20,206±0,041	13,300±0,055	70,030±0,026
2	12,365±0,030	13,570±0,036	20,413±0,021	13,398±0,014	70,460±0,066
13	12,405±0,044	13,602±0,049	20,455±0,039	13,408±0,032	69,248±0,027
14	12,413±0,020	13,718±0,020	20,523±0,017	13,387±0,025	69,267±0,041
15	—	—	—	—	27,973±0,036
16	—	—	—	—	34,667±0,038
17 (основа)	—	—	—	—	35,515±0,068

Примітка: «—» – відсутність зон затримки росту.

Отже, на основі мікробіологічних досліджень встановлено оптимальну концентрацію клотримазолу (0,8 %) та метронідазолу (0,5 %) за концентрації сечовини 10 % та бетаметазону дипропіонату 0,065 %.

У подальших дослідженнях обґрунтовано оптимальну концентрацію бетаметазону дипропіонату (0,065 %) методом *in vivo* на моделі стандартних шкірних ран у щурів. Фармакологічні дослідження проведено на базі Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика під керівництвом проф. Г. М. Войтенка.

Враховуючи, що дерматомікози потребують тривалого лікування, виникає необхідність створення протигрибкового ЛЗ з кератолітичною дією. Тому наступним етапом досліджень стало вивчення антимікробної активності модельних зразків (17–25) із клотримазолом залежно від концентрації сечовини. У модельних зразках кількість сечовини становила 5 % і 10 %, а клотримазолу – від 0,6 % до 1 % (табл. 3).

Таблиця 3

Антимікробна активність модельних зразків ($n = 5; p \leq 0,05$)

№ зразка	Склад (АФІ, %)	Тест-культури				
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404
		Діаметр зони затримки росту тест-культур, мм				
18	Клотримазолу 1,0 Сечовини 10,0 Основи до 100	–	–	10,968±0,048	9,113±0,041	29,387±0,067
19	Клотримазолу 0,8 Сечовини 10,0 Основи до 100	–	–	10,158±0,009	7,812±0,033	28,538±0,053
20	Клотримазолу 0,6 Сечовини 10,0 Основи до 100	–	–	9,967±0,058	–	31,287±0,027
21	Клотримазолу 1,0 Сечовини 5,0 Основи до 100	–	–	11,688±0,051	9,011±0,029	39,562±0,050
22	Клотримазолу 0,8 Сечовини 5,0 Основи до 100	–	–	11,348±0,034	–	33,303±0,064
23	Клотримазолу 0,6 Сечовини 5,0 Основи до 100	–	–	10,398±0,036	–	45,292±0,049
24	Сечовини 10,0 Основи до 100	–	–	–	–	29,087±0,041
25	Сечовини 5,0 Основи до 100	–	–	–	–	28,982±0,049
17	Основи до 100	–	–	–	–	35,515±0,068
	Клотримазол 1 %	–	–	8,290±0,027	7,652±0,033	–

Примітка: «–» – відсутність зон затримки росту.

Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано доцільність вибору зразка 21. Зони затримки росту тест-культур цього зразка перевищували зони пригнічення росту тест-культур решти зразків та референтного препарату

(Клотримазол 1 %, Болгарія). Отже, на основі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень опрацьовано склад м'яких ЛЗ у формі крему під умовними назвами Бетакарбокломет та Клотрикарб.

Склад опрацьованих м'яких лікарських засобів

Інгредієнти (г на 100,0 г)

<i>Бетакарбокломет (чотирикомпонентний)</i>		<i>Клотрикарб (двокомпонентний)</i>	
Клотримазол	0,8	Клотримазол	1,0
Метронідазол	0,5	Сечовина	5,0
Бетаметазону дипропіонат	0,065	Масло вазелінове	20,0
Сечовина	10,0	Емульгатор № 1	5,0
Масло вазелінове	20,0	Поліетиленоксид-400	10,0
Емульгатор № 1	5,0	Na-КМЦ	1,0
Поліетиленоксид-400	10,0	Гліцерин	10,0
Гліцерин	10,0	Води очищеної	до 100,0
Na-КМЦ	1,0		
Води очищеної	до 100,0		

У четвертому розділі «Технологія та вивчення фізико-хімічних властивостей м'яких лікарських засобів» наведено результати біофармацевтичних, фізико-хімічних і структурно-механічних досліджень опрацьованих м'яких ЛЗ.

З метою встановлення оптимального способу введення АФІ до складу основи досліджено залежність антимікробної активності зразків від технологічного прийому введення АФІ.

Під час опрацьовання ЛЗ Бетакарбокломет (враховуючи фізико-хімічні властивості АФІ) сечовину введено у вигляді водного розчину, клотримазол та бетаметазону дипропіонат – розчину в ПЕО-400 (при 35 ± 5 °C). Метронідазол введено за типом суспензії з ПЕО-400 (спосіб 1), маслом вазеліновим (спосіб 2, спосіб 4), гліцерином (спосіб 3). Окрім цього, досліджено антимікробну активність зразків при різних способах інверсії фаз: масляну фазу вводили у водну фазу (спосіб 4), водну фазу вводили у масляну (спосіб 2).

Результати дослідження наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Залежність антимікробної активності зразків від способу введення метронідазолу ($n = 5; p \leq 0,05$)

№ зразка (спосіб виготовлення)	Тест-культури				
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. aureus</i> ATCC 6538 P	<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404
Діаметр зони затримки росту тест-культур (мм)					
Зразок 1 (спосіб 1)	11,072±0,006	11,857±0,033	16,700±0,039	13,525±0,032	68,507±0,065
Зразок 2 (спосіб 2)	12,365±0,030	13,570±0,036	20,413±0,021	13,398±0,014	70,460±0,066
Зразок 3 (спосіб 3)	10,200±0,008	10,983±0,029	16,283±0,038	11,692±0,021	69,443±0,071
Зразок 4 (спосіб 4)	11,640±0,028	11,920±0,022	16,730±0,027	12,845±0,042	71,587±0,076

Аналіз даних табл. 4 свідчить, що модельні зразки 2 і 4 (суспензія метронідазолу з маслом вазеліновим) виявили більш виражену антимікробну активність відносно тест-культур, ніж зразки 1 (суспензія з ПЕО-400) та 3 (суспензія з гліцериним). Під час порівняння антимікробної активності зразків 2 і 4 залежно від послідовності об'єднання фаз встановлено, що оптимальним є спосіб 2 (водну фазу вводили у масляну) для ЛЗ Бетакарбокломет.

У разі обґрунтування способу введення клотримазолу в основу ЛЗ Клотрикарб сечовину введено в основу у формі розчину у воді, а клотримазол – у формі: 1) розчину в ПЕО-400 (35 ± 5 °C); 2) суспензії з маслом вазеліновим; 3) суспензії з ПЕО-400; 4) суспензії з гліцериним (табл. 5).

Таблиця 5

Залежність антимікробної активності зразків від способу введення клотримазолу ($n = 5; p \leq 0,05$)

Тест-культури	Спосіб введення клотримазолу			
	Розчин у ПЕО-400	Суспензія з		
		маслом вазеліновим	ПЕО-400	гліцериним
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	11,732 ± 0,027	10,212 ± 0,023	11,231 ± 0,017	9,398 ± 0,022
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	9,028 ± 0,035	8,045 ± 0,018	8,242 ± 0,024	7,981 ± 0,019
<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404	39,326 ± 0,041	39,031 ± 0,032	39,211 ± 0,038	38,172 ± 0,029

Аналіз результатів дослідження (табл. 5) свідчить, що найбільшу антимікробну активність відносно тест-культур має зразок при введенні клотримазолу у формі розчину в ПЕО-400 в основу.

Для всебічного вивчення ЛЗ Бетакарбокломет та Клотрикарб проведено структурно-механічні дослідження. Встановлено, що розроблені ЛЗ належать до неньютоновських рідин, в'язкість яких залежить від градієнта швидкості, мають тиксотропні властивості та задовільну намащуваність, оскільки крива їх плинності повністю входить у межі реологічного оптимуму (рис. 5, А і Б).

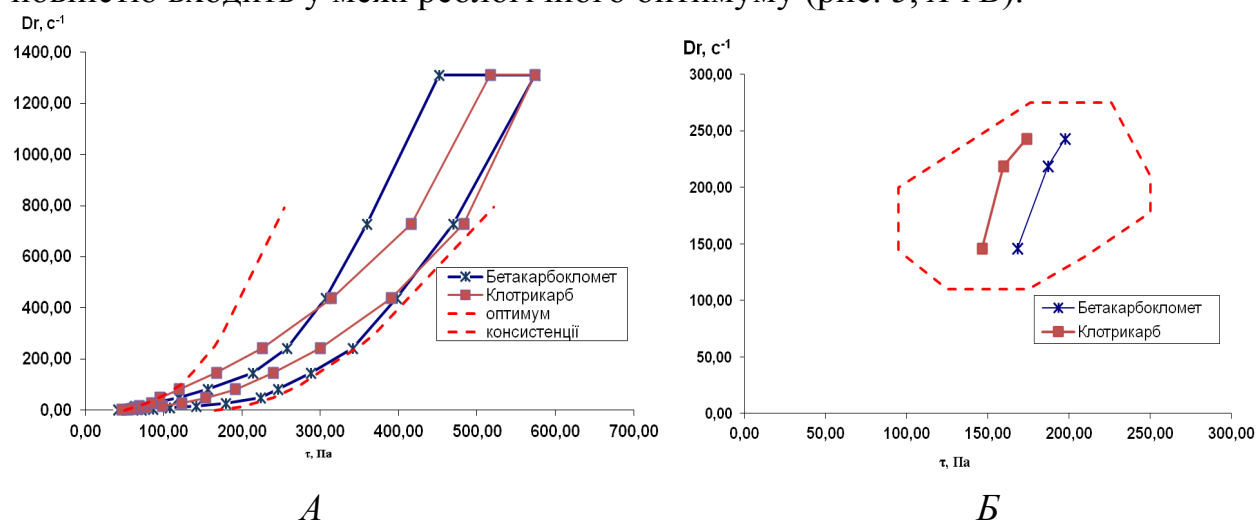


Рис. 5. Реограми зразків ЛЗ Бетакарбокломет та ЛЗ Клотрикарб
А – оптимум консистенції; Б – оптимум намазування

Результати аналізу механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження (табл. 6) розроблених ЛЗ свідчать про можливість якісного нанесення їх на шкіру та характеризують задовільне розрідження в режимі перемішування, якісне диспергування внесених в основу АФІ та легке заповнення туб.

Таблиця 6

Показники механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження ЛЗ

Назва ЛЗ	Механічна стабільність	Коефіцієнти динамічного розрідження	
		$K_{d1}, \%$	$K_{d2}, \%$
Бетакарбокломет	1,02	33,33	70,36
Клотрикарб	1,02	31,58	63,91

Одним із показників технологічної якості суспензійних ЛЗ, що впливають на їх терапевтичну активність, є розмір частинок АФІ. Встановлено, що розміри основної маси частинок метронідазолу знаходяться в діапазоні 40–90 мкм, що відповідає вимогам до ЛЗ для місцевого застосування. Така ступінь подрібнення забезпечує рівномірний їх розподіл в основі.

Дисперсійний аналіз емульсійних систем здійснено визначенням величини діаметра частинок дисперсної фази методом оптичної мікроскопії. Експериментально встановлено, що дисперсний склад масляної фази препаратів складають переважно частинки з розміром від 3 до 10 мкм. Це свідчить про раціонально обраний склад емульгаторів та режимів проведення технологічного процесу виготовлення м'яких ЛЗ.

Результати фізико-хімічних досліджень покладено в основу технології запропонованих ЛЗ. Розроблено проект НТД на виробництво ЛЗ та технологічні інструкції для виготовлення в умовах аптек.

Технологію виробництва (виготовлення) розроблених ЛЗ Бетакарбокломет та Клотрикарб апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія "Фаркос"» та аптек. Технологічну блок-схему виробництва крему Бетакарбокломет наведено на рис. 6.

На підставі комплексних досліджень встановлено специфікаційні характеристики якості ЛЗ Бетакарбокломет та Клотрикарб (табл. 7).

На наступному етапі досліджень вивчено стабільність розроблених ЛЗ у процесі зберігання згідно з настановою 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». Вивчення стабільності виконано на п'яти серіях ЛЗ, які розфасовано в туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003) та контейнери пластмасові з кришками для лікарських засобів і харчових добавок (ТУ У 23455985-001-97). Експериментальними дослідженнями встановлено термін придатності ЛЗ Бетакарбокломет та Клотрикарб – 2 роки за температури не вище 25 °С.

*Вихідна сировина,
проміжні продукти,
матеріали*

*Контроль у
процесі
виробництва*

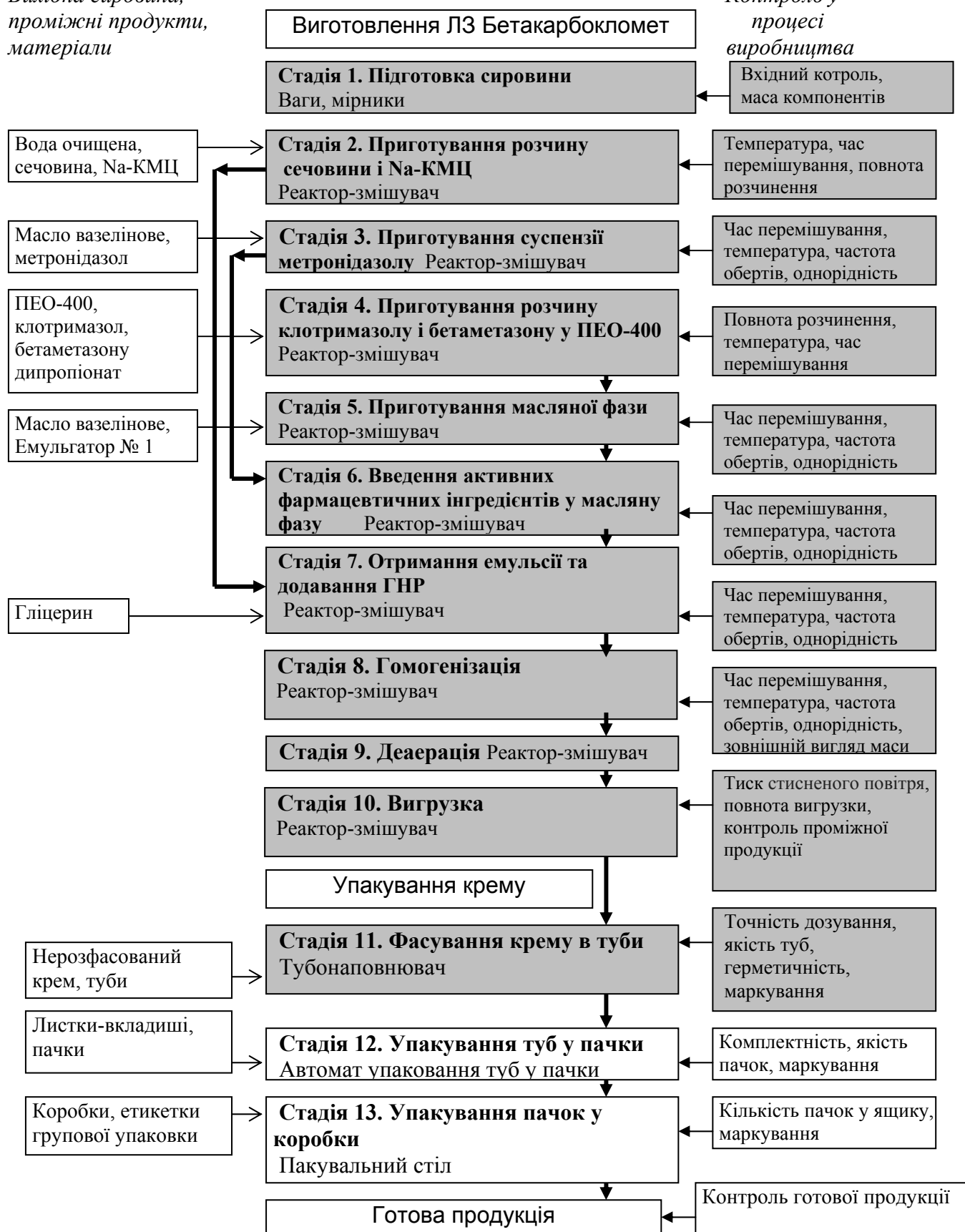


Рис. 6. Технологічна блок-схема виробництва ЛЗ Бетакарбоклет

Специфікація ЛЗ Бетакарбокломет та ЛЗ Клотрикарб

№ з/п	Показники якості ЛЗ	ЛЗ у нормі		
		Бетакарбокломет	Клотрикарб	
1	Опис	Крем біло-кремового кольору, без запаху	Крем білого кольору, без запаху	
2	рН	5,5 – 7,0		
3	Однорідність	Однорідний		
4	Ідентифікація			
	Клотримазол	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка *		
	Сечовина	З розчином п-диметиламінобензальдегиду з концентрацією 20 г/л у розбавленій хлористоводневої кислоти спостерігається поява яскраво-жовтого забарвлення		
	Метронідазол	Реакція з цинковою пиллю і розчином натрію гідроксиду за нагрівання – з'являється червоно-фіолетове забарвлення, яке у разі додавання розбавленої хлористоводневої кислоти переходить у жовте, а у разі додавання розчину натрію гідроксиду – знову в червоно-фіолетове	–	
		Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка *		
Бетаметазону дипропіонат	Збіг часу утримання піків на хроматограмах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка *		–	
5	Кількісний вміст			
	Клотримазол	7,60 – 8,40 мг/г	9,50 – 10,50 мг/г	
	Сечовина	95,00 – 105,00 мг/г	47,50 – 52,50 мг/г	
	Метронідазол	4,75 – 5,25 мг/г	–	
	Бетаметазону дипропіонат	0,6175 – 0,6825 мг/г	–	
6	Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10 ² КУО/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 ¹ КУО/г; <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> не допускається в 1 г		
7	Маса вмісту контейнера	Не менше 20,0 г (зазначеного на упаковці)		
8	Герметичність контейнера	Туби мають бути герметичними Контейнери пластмасові мають бути герметичними		
9	Упаковка	Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)		
		Контейнери пластмасові з кришками для лікарських засобів та харчових добавок (ТУ У 23455985-001-97)		
10	Термін і умови зберігання	2 роки за температури не вище 25 °С		

Примітка: * – для зразків промислового виробництва.

У п'ятому розділі «Фармакологічні та мікробіологічні дослідження м'яких лікарських засобів» наведено результати фармакологічних (гостра токсичність, специфічна активність) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень.

Встановлено, що розроблені м'які ЛЗ можна віднести до групи практично нетоксичних речовин за критерієм середньо-смертельна доза за наскірного надходження ($LD_{50} > 2\ 000$ мг/кг).

Доведено протизапальну активність ЛЗ Бетакарбокломет на моделі гострого запалення у щурів. Встановлено, що на моделі гістамінового набряку розроблений ЛЗ виявляє протинабрякову дію на рівні референтного препарату і становить на 3 год 62,5 % (рис. 7).

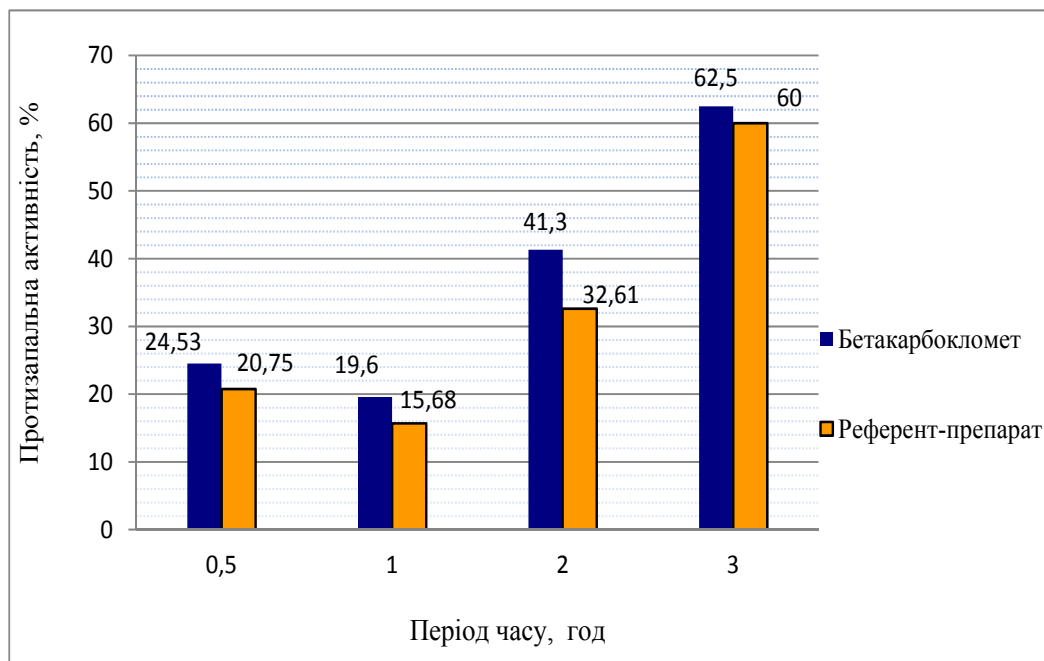


Рис. 7. Динаміка протизапальної активності ЛЗ Бетакарбокломет і референт-препарату за гістамінового запалення стопи щурів

Визначенням показника «мікробіологічна чистота» (метод прямого висівання) встановлено відповідність розроблених ЛЗ до вимог ДФУ: загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО/г; відсутність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г препарату.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнено й експериментально обґрунтовано методологічні підходи щодо розробки складу та технології м'яких лікарських засобів комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри, що ускладнені гіперкератозом, на основі клотримазолу, метронідазолу, бетаметазону дипропіонату та сечовини.

1. На основі бібліосемантичного аналізу даних літератури доведено актуальність створення м'яких лікарських засобів протигрибкової, антимікробної, протизапальної та кератолітичної дії.

2. Аналіз фармацевтичного ринку України препаратів групи D встановив обмеженість номенклатури багатокомпонентних лікарських засобів (21 %), які переважно іноземного виробництва (74,8 %) та актуальність створення м'яких лікарських засобів комплексної дії.

3. Обґрунтовано методологію створення м'яких лікарських засобів у формі емульсійно-суспензійного крему 1 роду із клотримазолом, метронідазолом, бетаметазону дипропіонатом і сечовиною та емульсійного крему 1 роду із клотримазолом і сечовиною, яка включає наступні етапи дослідження: маркетингові, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, мікробіологічні та фармакологічні.

4. Вперше на основі комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію виготовлення м'яких лікарських засобів комплексної дії під умовними назвами Бетакарбокломет і Клотрикарб:

– реологічними дослідженнями обґрунтовано вибір емульгатора № 1 в концентрації 5 % в складі основи;

– фізико-хімічними дослідженнями встановлено доцільність введення до складу основи гідрофільно-неводних розчинників ПЕО-400 та гліцерину в концентрації по 10 %;

– мікробіологічними дослідженнями встановлено залежність способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів від антимікробної активності та обґрунтовано раціональний спосіб введення клотримазолу і бетаметазону дипропіонату у формі розчину у ПЕО-400, метронідазолу – суспензії з маслом вазеліновим, сечовини – розчину у воді очищеній;

– доведено оптимальну концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів клотримазолу 0,8 %, метронідазолу 0,5 %, бетаметазону дипропіонату 0,065 %, сечовини 10 % для лікарського засобу Бетакарбокломет та клотримазолу 1 %, сечовини 5 % – для лікарського засобу Клотрикарб;

5. Експериментально доведено стабільність розроблених лікарських засобів Бетакарбокломет і Клотрикарб упродовж 2-х років зберігання в алюмінієвих тубах і пластмасових контейнерах за температури не вище 25 °С.

6. Мікробіологічними випробуваннями встановлено відповідність лікарських засобів Бетакарбокломет та Клотрикарб до вимог ДФУ: загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО/ г; відсутність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г препарату впродовж 2-х років зберігання.

Фармакологічними дослідженнями доведено, що розроблені м'які лікарські засоби належать до практично нетоксичних речовин, не виявляють місцевоподразнювальної та алергізуючої дії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографія

1. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах / А. О. Дроздова, З. В. Малецька, І. О. Власенко, Д. В. Рева, Я. Р. Андрійчук, А. Дуллах, Ю. П. Поліщук, Т. Ф. Оліфірова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Г. М. Войтенко, В. П. Попович. – К.: Освіта України, 2015. – 130 с. *(Особисто автором проведено аналіз фармацевтичного ринку дерматологічних лікарських засобів, узагальнення результатів, написання відповідного розділу монографії).*

Статті у фахових виданнях

2. Власенко І. О. Вивчення асортименту лікарських засобів для місцевого лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом / І. О. Власенко, А. Дуллах Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 15–20. *(Особисто автором проведено маркетингове дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

3. Власенко І. О. Аналіз лікарських засобів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» на фармацевтичному ринку України / І. О. Власенко, А. Дуллах, Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2014. – № 3. – С. 13–17. *(Особисто автором проведено маркетингове дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

4. Технологія нового лікарського засобу для місцевого лікування грибкового ураження шкіри / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Г. В. Загорий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : у 4 кн. – Київ, 2014. – Вип. 23, кн. 2. – С. 582–587. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, написання статті).*

5. Войтенко Г. М. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему / Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 43–46. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

6. Бирюкова С. В. Випробування комбінованого крему протигрибкової дії за показником «мікробіологічна частота» / С. В. Бирюкова, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Ю. В. Войда // Фармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 27–37. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

7. Войтенко Г. М. Определение степени безопасности крема Бетакарбоклет при эпидермальном поступлении в организм животных / Г. М. Войтенко, Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 2. – С. 79–83. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

8. Дуллах Арам. Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Г. П. Петюнін, Л. Л. Давтян, С. В. Бирюкова // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 80–86. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

9. Дуллах Арам. Вивчення протизапальної активності опрацьованого крему Бетакарбоклет / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Г. М. Войтенко, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2015. – № 3. – С. 66–68. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

10. Дуллах Арам. Вивчення стабільності опрацьованого двохкомпонентного крему Клотрикарб / Арам Дуллах // Фармац. журн. – 2015. – № 5. – С. 50–56. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

Роботи в інших виданнях

11. Маркетинговое исследование рынка дерматологических лекарственных средств в Украине / И. А. Власенко, Арам Дуллах, Е. А. Иванов, Л. Л. Давтян // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. трудов. Пятигорск : РИА-КМВ, 2014. – Вып. 69. – С. 334–337. *(Особисто автором проведено маркетингове дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

12. Дуллах Арам. Выбор эмульгатора для стабилизации эмульсионной основы / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян // Уральский научный вестник (Оралдын Гылым Жаршысы). Серия: Медицина. Ветеринария. – 2014. – № 23 (102) – С. 47–53. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

13. Бирюкова С. В. Обоснование концентрации действующих веществ в составе крема методом *in vitro* / С. В. Бирюкова, И. А. Власенко, Арам Дуллах, Л. Л. Давтян, Ю. В. Войда // Вестник Таджикского нац. ун-та. – 2015. – № 1. – С. 249–254. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

14. Дуллах Арам. Технология изготовления дерматологического препарата на основе клотримазола и мочевины / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян // Интер-медикал (Международное Научное Объединение «Inter-Medical»). – 2015. – № 1 (7). – С. 97–101. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

15. Дуллах Арам. Изучение фармацевтических факторов как этап разработки технологии мягкого лекарственного средства / Арам Дуллах, И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, С. В. Бирюкова, Ю. В. Войда // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – № 4. – С. 11–14. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

16. Vlasenko I. O. Chromatographic study of the multicomponent antifungal cream / I. O. Vlasenko, Aram Dulah, L. L. Davtyan, G. P. Petyunin // American J.

Biological and Pharmaceutical Research. – 2015. – V. 2, N 1. – P. 125–128. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

Патенти

17. Пат. 99794 Україна, МПК А61 Р 17/00. Емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Бетакарбокломет» / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковський ; патентовласник І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковський. – № u201413955 ; – заявл. 25.12.2014 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12. *(Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація та інтерпретація отриманих результатів, участь у підготовці матеріалів для оформлення патенту).*

18. Пат. 99301 Україна, А61К 31/00. Емульсійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Клотрикарб» / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковський ; патентовласник І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, Арам Дуллах, Б. М. Маньковський. – № u201413950 ; – заявл. 25. 12. 2014 ; опубл. 25.05.2015, Бюл. № 10. *(Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація та інтерпретація отриманих результатів, участь у підготовці матеріалів для оформлення патенту).*

Тези

19. Власенко І. О. Основа м'якого лікарського засобу як забезпечення ефективної фармакотерапії / І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, А. Дуллах // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 27-28 верес. 2013 р. – Київ, 2013. – С. 110–112. *(Особисто автором проведено узагальнення результатів, написання тез).*

20. Дуллах Арам. Изучение поведения гидрофильно-неводных растворителей в основе крема / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Медичні науки: напрями та тенденції розвитку в Україні та світі : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 23-24 трав. 2014 р. – Одеса, 2014. – С. 7–10. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

21. Дуллах Арам. Вивчення осмотичних властивостей та рН розробленого крему «Бетакарбокломет» / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. матеріалів ІV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 жовт. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 27–28. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

22. Дуллах Арам. Вивчення термо- та колоїдної стабільності крему для лікування дерматомікозів / Арам Дуллах, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів

різної напрямленості дії : зб. матеріалів I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 7-8 листоп. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 17–18. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

23. Дуллах Арам. Вивчення сенсibiliзуючих властивостей та місцевоподразнювальної дії протигрибкового крему комплексної дії / Арам Дуллах, Г. М. Войтенко, І. О. Власенко // Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 січ. 2015 р. – Львів, 2015. – С. 84–85. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

24. Дуллах Арам. Вивчення антимікробної активності опрацьованого крему на основі клотримазолу та сечовини /Арам Дуллах, С. В. Бирюкова // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 10-11 квіт. 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 116–119. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

25. Дуллах Арам. Определение антимикробного действия многокомпонентного противогрибкового крема Бетакарбокломет / Арам Дуллах, С. В. Бирюкова, И. А. Власенко // Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 26 черв. 2015 р. – Львів, 2015. – С. 81–84. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

АНОТАЦІЯ

Дуллах Арам. Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2016.

Роботу присвячено науково-практичному обґрунтуванню складу та технології м'яких лікарських форм комплексної дії у вигляді крему з клотримазолом, метронідазолом, бетаметазону дипропіонатом, сечовиною для лікування грибкових уражень шкіри, що ускладнені гіперкератозом.

Досліджено фізико-хімічні, реологічні й технологічні властивості розроблених лікарських засобів, встановлено їхню стабільність, умови та термін зберігання.

Доведено специфічну активність, нешкідливість розроблених лікарських засобів та встановлено їхню відповідність вимогам Державної фармакопеї України за показником «мікробіологічна чистота». На опрацьовані лікарські засоби розроблено проекти нормативно-технічної документації.

Ключові слова: крем, клотримазол, метронідазол, бетаметазону дипропіонат, сечовина, технологія.

АННОТАЦИЯ

Дуллах Арам. Разработка состава и технологии мягкого лекарственного средства комплексного действия для лечения грибковых поражений кожи. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2016.

Работа посвящена научно-практическому обоснованию состава и технологии мягких лекарственных комплексного действия форм в виде крема с клотримазолом, метронидазолом, бетаметазона дипропионатом, мочевиной для лечения грибковых поражений кожи, осложненных гиперкератозом.

Исследованы физико-химические, реологические и технологические свойства разработанных лекарственных средств, установлены их стабильность, условия и срок хранения.

Доказана специфическая активность, безопасность разработанных лекарственных средств и установлено их соответствие требованиям Государственной фармакопеи Украины по показателю «микробиологическая чистота». На разработанные лекарственные средства разработаны проекты нормативно-технической документации.

Ключевые слова: крем, клотримазол, метронидазол, бетаметазона дипропионат, мочевина, технология.

ANNOTATION

Doolah Aram. Development of composition and technology of complex action soft drug to treat fungal skin lesions. - Manuscript.

A thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in speciality 15.00.01 – Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2016.

The work is dedicated to the scientific and practical substantiation of composition and technology of soft medicinal forms of complex action in the form of cream with clotrimazole, metronidazole, betamethasone dipropionate, carbamide for treatment of fungal skin lesions complicated by hyperkeratosis.

On the basis of physico-chemical properties of the active pharmaceutical ingredients, as well as of nature of pathological process, a cream emulsion of oil/water type was chosen as a carrier (base).

Based on literature analysis as an oil phase of the emulsion vaseline oil at a concentration of 20 % is selected. Rheological research of model emulsions was conducted in order to select the emulsifiers for stabilizing the emulsion of the cream base. Best measures were provided by emulsifier number 1 in an amount of 5 %.

As a result of physic-chemical studies hydrophilic non-aqueous solvent-polyetilenoxide-400 and glycerol were selected to form the basis and their concentration, which amounted to 10 %.

Studies (methods *in vitro* and *in vivo*) have established an optimal concentration for active ingredients Betacarboclomet drug (clotrimazole 0,8 % metronidazole 0,5 % betamethasone dipropionate 0,065 %, carbamide 10 %) and Clotricarb drug (clotrimazole 1 %, carbamide 5 %).

It was established that the antimicrobial effect of the medicines depends on the technological method by which the active ingredients are introduced. Through biopharmaceutical research (method *in vitro*) the optimal technological method of introducing of active ingredients into the cream was established: metronidazole – suspension of oil vaseline, clotrimazole and betamehtasone dipropionate – in a solution of polyetilenoxide-400, carbamide – in a solution of water.

Characteristics of technological qualities of creams are their rheological properties. Study of the rheological properties of the creams show that they belong to structured systems and have thixotropic properties. All this call forth on their technical quality and consumer-friendly characteristics.

Grounded stages of the process of manufacturing drugs, which include compliance with temperature conditions, order of introduction of active ingredients to the basement, frequency and time of homogenization. The criteria of basic indicators of technological quality of drugs and methods for their control were established.

Both theoretical and experimental approaches were taken to the study of the technological, biopharmaceutical, physic-chemical, rheological properties of soft medicinal forms. In these ways, the optimal composition and technology of soft medicines was established in the forms of a cream, all given the name Betacarboclomet and Clotricarb.

It was established that the soft medicines have thermal and colloidal stability, ensuring their technological quality throughout the period of storage. The shelf-life was found to be 2 years at a temperature not above 25°C.

The toxicological characteristics of the medicines were studied in “sharp” research on warm-blooded animals. The results showed that the medicines are toxically safe.

Specific activity of developed drugs is experimentally confirmed.

Compliance of the preparations with the requirements of the National Pharmacopoeia of Ukraine in terms of "microbiological purity", was established through microbiological research.

Analytical and technical documentation of the medicines was drafted.

Key words: cream, clotrimazole, metronidazole, betamethasone dipropionate, carbamide, technology.

Підписано до друку 02.02.2016 р. Формат 60×90¹/₁₆. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Зам. № 1393

Друк: «Карат Лтд», 03194, м. Київ, вул. Литвиненко-Вольгемут, 2-а.
Тел.: +380 (44) 229-11-40, (50) 355-72-92, e-mail: karat@karat.in.ua
Свідоцтво ДК № 163 від 01.09.2000 р.