

Анотація
аспіранта кафедри технології ліків
Карпенко Ірини Анатоліївни
за темою дисертаційної роботи «Розробка складу та технології назального
гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями»

Карпенко І. А. Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена питанню розробки складу і технології назального гелю з сухим екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями евкалипту прутовидного і сосни звичайної для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

На підставі аналізу літератури з'ясовано характеристику інфекцій верхніх дихальних шляхів та, зокрема, інфекційно-вірусного риніту, вивчено його клінічні прояви, стадії перебігу і діагностичні критерії. Визначено основні аспекти терапії даної патології. Проаналізовано асортимент лікарських препаратів для застосування при захворюваннях порожнини носа. Показано, що найбільша частка в їх структурі належить спреям і краплям на основі синтетичних сполук. Установлено, що місцева терапія інфекційно-вірусного риніту проводиться у залежності від клінічної форми і стадії захворювання.

У роботі проведено аналіз екстемпоральної рецептури м'яких лікарських засобів (МЛЗ) на прикладі виробничих аптек м. Харкова і м. Вінниці. Проаналізовано більше 10-ти прописів м'яких лікарських форм. З'ясовано, що

найчастіше у їх складі прописують ментол, камфору, ефедрину гідрохлорид, преднізолон, димедрол, дикаїн та інші активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ).

Наведено дані щодо застосування фітопрепаратів при лікуванні інфекційно-вірусного риніту. Показано, що значною їх перевагою є можливість довготривалого використання і майже повна відсутність побічних ефектів.

Доведено доцільність і необхідність створення нового комбінованого назального гелю на основі рослинної сировини для місцевої терапії інфекційно-вірусного риніту із подальшим вивченням його фармако-технологічних і фізико-хімічних показників.

Обґрунтовано загальну методологію проведення експериментальних досліджень із розробки назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин у складі препарату. Описано методи досліджень, які дозволили об'єктивно оцінювати якість досліджуваних зразків і розробленого лікарського засобу.

У роботі представлено результати теоретичних та експериментальних досліджень із обґрунтування концентрації діючих і вибору допоміжних речовин, а також наведено результати досліджень із розробки складу і технології назального гелю. На підставі даних проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію сухого екстракту солодкового кореня (СЕСК) й ефірних олій у складі лікарського засобу. Уперше встановлено наявність протівірусної дії СЕСК по відношенню до аденовірусу 3-го типу.

Із метою вибору структуроутворюючого компоненту у складі гелевої основи досліджено можливість використання в якості гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 і ПЕО-400, карбополу 934 Р, гідроксиетилцелюлози, ксантану і натрію альгінату. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використано розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. Задля забезпечення помірної осмотичної активності, запобігання пересушуванню і подразненню слизової оболонки носа

до складу носія гелю введено гідрофільний неводний розчинник – пропіленгліколь.

Вибір оптимального гелеутворювача проведено із урахуванням досліджень по вивченню органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних показників модельних зразків гелю. У результаті проведеного експерименту в якості гелеутворювача обрано карбопол 934 Р. Оптимальну концентрацію обраного гелеутворювача та нейтралізуючого агенту у складі гелевих носіїв встановлено на підставі вивчення рН модельних зразків гелю.

Установлено, що найбільш приближене до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа (рН = 5,50-6,50) має досліджуваний зразок із вмістом карбополу 934 Р у концентрації 1,5 % та триетаноламіну у концентрації 1,5 %; він же володіє найбільш задовільними реопараметрами.

Вибір кількості пропіленгліколю у складі основи гелю здійснено на підставі вивчення осмотичної активності його зразків. Оптимальною визначено концентрацію гідрофільного неводного розчинника у 10 %. Етанол (96 %) у складі гелевої основи використано в якості солюбілізатору ефірних олій, що входять до складу назального гелю у концентрації 3 %.

Проведено експериментальні дослідження по вивченню ефективності консервуючої дії модельних зразків гелю, які дозволили не включати до складу препарату додаткові антимікробні консерванти.

Показано, що технологія назального гелю має складатися із підготовки основи і введення до неї діючих речовин. Із урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, а саме їх розчинності, СЕСК введено до складу гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії – у вигляді розчину в етанолі (96 %).

На основі комплексу проведених експериментальних досліджень розроблено раціональну технологію назального гелю «Фіторин-плюс». Установлено критичні параметри у процесі його виробництва (час гомогенізації

– 20 хв., швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – 0,6-0,7 бар). Здійснено масштабування технології виробництва гелю у промислових умовах, проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

Розробку методик ідентифікації та кількісного визначення гліциризинової кислоти (ГК) СЕСК у експериментальній серії назального гелю «Фіторин-плюс» здійснено методом високоефективної рідинної хроматографії. Для визначення ГК використано модифікацію процедури, описаної у Державній Фармакопеї України (ДФУ), перевірка проводилася лише для підтвердження специфічності. Для підтвердження наявності ефірних олій у гелі проведено їх ідентифікацію та кількісне визначення методом газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ. Вміст ГК становить 13,03 мг на грам назального гелю, а вміст ефірних олій сосни звичайної та евкالیпту прутовидного – від 8,50 мг до 11,50 мг та 17,00 мг до 23,00 мг відповідно.

Досліджено мікробіологічну чистоту препарату та визначено наступні критерії: у 1,0 г назального гелю допускається наявність 1000 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та 100 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС), при підрахунку ураховують усі колонії бактерій і грибів. Наявність *Escherichia coli* у 1,0 г лікарського засобу не допускається.

Вивчено фізико-хімічні властивості розробленого назального гелю «Фіторин-плюс» і визначено показники його якості: опис, ідентифікація та кількісний вміст АФІ, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, маса вмісту упаковки.

На підставі комплексу проведених фізико-хімічних і структурно-механічних досліджень встановлено термін придатності та умови зберігання гелю – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі (8-15) °С та/або (15-25) °С. Показано, що гель «Фіторин-плюс» є структурованою системою із певними тиксотропними властивостями. Розраховані показники механічної стабільності

та коефіцієнтів динамічного розрідження зразків препарату підтверджують його стабільність у процесі зберігання.

Дані доклінічного дослідження розробленого лікарського засобу свідчать про його протівірусну (по відношенню до аденовірусу) й антимікробну активність. Доведено, що гель має низьку токсичність і не виявляє місцевоподразнюючої та алергізуючої дії.

На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Розроблено проект технологічного регламенту і МКЯ, які апробовано у промислових умовах АТ «Фармак» (акт апробації від 23.06.2020 р.).

Розроблено інформаційний лист на приготування назального гелю «Фіторин-плюс» в умовах аптек, який упроваджено у роботу аптек ТОВ «Аптека № 9», м. Харків; аптека № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці (акти упровадження від 18.06.2020 р., 15.07.2020 р.).

Новизна досліджень захищена патентами України на корисну модель № 129751 та на винахід № 121690 «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та протівірусною відносно аденовірусу дією».

Ключові слова: сухий екстракт солодкового кореня, ефірна олія евкалипту прутовидного, ефірна олія сосни звичайної, назальний гель, склад, технологія, стабільність, інфекційно-вірусний риніт.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях

1. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Сучасний стан фармакотерапії вірусного риніту. *Ліки України Плюс*. 2017. № 1(30). С. 39–41. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).

2. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Чебан Ю. Г. Використання фітопрепаратів у терапії ринітів. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 2(30). С. 37–41. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).

3. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 29–33. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

4. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

5. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» для лікування вірусного риніту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4(57). С. 15–20. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

6. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2018. Vol. 11, Iss. 8, P. 85–87 (*Scopus*). (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

7. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю противірусної дії. *Управління, економіка та*

забезпечення якості в фармації. 2019. № 2(58). С. 22–27. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. The development of definition methodic of the nasal gel's "Phytorin-plus" active substances. *Research J. of Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, Iss. 9, P. 4329–4333 (*Scopus*). (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

Патенти

9. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією : пат. 129751 України на корисну модель: МПК А61К 9/00, А61К 31/00, А61Р 11/00. № u 201805072; заявл. 08.05.18; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

10. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією : пат. 121690 України на винахід: МПК А61К 9/00, А61К 36/15, А61К 36/61, А61К 36/484, А61Р 31/00. а 2018 05070; заявл. 08.05.18; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, в експерименті, підготовці патентної заявки).

Колективна монографія

11. Инновационная наука, образование, производство и транспорт: экономика, менеджмент, география и геология, сельское хозяйство, архитектура и строительство, медицина и фармацевтика : моногр. / авт. кол. : Пластинин А. В., Львович И. Я., Преображенский А. П., Чопоров О. Н., Рухмакова О. А. и др. – Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2018 – 175 с. (Особистий внесок – аналіз і обробка

літературних і експериментальних даних, підготовка розділу монографії до публікації).

Інформаційний лист

12. Карпенко І. А. Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек : інформ. лист / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних. – К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – № 79. – 3 с. (Особистий внесок – участь в експерименті, підготовці та оформленні інформаційного листа).

Статті у збірниках

13. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Обґрунтування концентрації гелеутворювача у складі назального гелю противірусної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 95–97.

14. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Методологічні аспекти створення назального гелю з комплексною противірусною та антимікробною дією. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 57–59.

15. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. К вопросу создания назального геля противовирусного действия. *Science without borders – 2018: materials of the XIII International scientific and practical Conference, Sheffield, March 30-April 7, 2018. Biological sciences. Medicine. Agriculture. Physical culture and sport. Chemistry and chemical technology. Sheffield: «Science and education LTD», 2018. С. 80–83.*

16. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Экстемпоральная рецептура в лечении ринита. *Perspectives of science and education*: матер. III міжнар. наук. конф., Нью Йорк, 6 липня 2018 р. США: SLOVO\WORD, 2018. С. 80–86.

17. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. Theoretical grounds for the development of nasal gel of antiviral (related to adenovirus) and antimicrobial

action. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 22 February 2019. Czech Republic Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2019. С. 70–74.*

Тези доповідей

18. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс». *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Одеса, 19-20 січня 2018 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2018. С. 15–16.*

19. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Исследования по выбору нейтрализатора и его концентрации в составе назального геля «Фиторин-плюс». *Настоящи изследвания и развитие – 2018: матер. за XIV междунар. науч. практ. конф., София, 15-22 януари 2018 г. Биологични науки. Екология. Медицина. Селско стопанство. Химия и химични технологии. София: «Бял ГРАД-БГ», 2018. С. 47–49.*

20. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Исследование противовирусной активности экстракта солодкового корня по отношению к аденовирусу. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Дніпро, 13-14 квітня 2018 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. С. 98–103.*

21. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю на основі природної сировини для терапії вірусного риніту. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 2-3 листопада 2018 р. Київ: «Київський медичний науковий центр», 2018. С. 67–71.*

22. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Визначення перспектив використання природної рослинної сировини у лікуванні вірусного риніту. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матер. III*

міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 87–89.

23. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. The determination of critical parameters of nasal gel's manufacture for the treatment of viral rhinitis. *Topical issues of new medicines development*: матер. XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів (10-12 квіт. 2019 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2019. С. 141–142.