МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕЛЬНИК ГАЛИНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 615.014.2:615.12:615.451:615.454:615.24:615.26

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ТА М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ В УМОВАХ АПТЕК

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: докторка фармацевтичних наук, професорка,
Заслужений діяч науки і техніки України
ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувачка кафедри технології ліків.

Офіційні опоненти: докторка фармацевтичних наук, професорка
КРИВОВ'ЯЗ ОЛЕНА ВІКТОРІВНА,
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова,
завідувачка кафедри фармації;

докторка фармацевтичних наук, професорка
БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА,
ПАТ «Фармак», м. Київ,
керівник департаменту біотехнології;

докторка фармацевтичних наук, професорка
АЛМАКАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА,
Ужгородський національний університет,
професорка кафедри фармацевтичних дисциплін.

Захист відбудеться «10» грудня 2021 року о _10.^{00}_____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «_9_» листопада___ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
докторка фармацевтичних наук, професорка О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обгрунтування вибору теми дослідження. Важливою функціональною діяльністю аптеки є виготовлення лікарських засобів, які мають відповідати вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) та іншим чинним нормативним документам. На сьогодні до ДФУ внесено декілька статей на екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ), які забезпечують фармацевтів загальною інформацією для підвищення їх кваліфікації у виготовленні ліків.

Тому подальша розробка загальних фармакопейних статей (монографій) на інші лікарські форми (ЛФ), наприклад, суспензії, емульсії, настої та відвари, є актуальним напрямом досліджень аптечної технології ліків.

Останнім часом істотно змінився характер екстемпоральної рецептури. Вона стала більш складною і різноманітною. У ЛФ зустрічаються комбінацій декількох розчинників, лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Змінилась номенклатура лікарських речовин або їх виробників. У зв’язку з цим з’явилися і нові невирішені технологічні питання щодо удосконалення складу традиційних прописів та розробки технології нових ЕЛЗ.

Визначення алгоритмів теоретичного обгрунтування технології ЕЛЗ, систематизація інформації щодо забезпечення їх стабільності, отримання експериментальних даних для як найбільшої кількості лікарських речовин і ЛФ має сприяти створенню науково обгрунтованих, валідованих технологічних процесів аптечного виготовлення ліків і бути керівництвом для фармацевта у повсякденній роботі.

Дослідженням різних аспектів екстемпоральної рецептури займалися такі науковці: О. І. Тихонов, А. С. Немченко, Р.С. Коритнюк, О. І. Гризодуб, В. А. Георгіянц, О. А. Рухмакова, О. В. Лукієнко, О. А. Здорик, Л. П. Савченко та ін.

Комплексні дослідження зі створення науково-методичної бази щодо теоретичного й експериментального обгрунтування технології нових ЕЛЗ та розробки загальних монографій ДФУ на рідкі ЛФ не проводились, що стало предметом досліджень нашої дисертаційної роботи.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945), «Розробка і удосконалення складу і технології екстемпоральних лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0114U000947). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 9 від 30.10.2019 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є теоретичне та експериментальне обгрунтування технології екстемпоральних рідких і м’яких ЛФ, розробка науково-методичної бази та загальних монографій ДФУ щодо їх якості.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз чинних світових вимог до приготування екстемпоральних лікарських препаратів (ЛП);

- визначити фармакопейні аспекти рідких (суспензій, емульсій, настоїв та відварів) і м'яких екстемпоральних ЛФ та розробити на них проєкти загальних фармакопейних статей (монографій) для внесення до ДФУ;
- визначити рецептуру, теоретично обгрунтувати, удосконалити та підтвердити експериментальними даними технологію суспензії з вісмутом нітратом основним для використання в гастроентерології;
- визначити рецептуру, теоретично обгрунтувати та підтвердити експериментальними даними технологію 3-х екстемпоральних прописів м'яких ЛФ (мазь, крем, гель) для використання в дерматології;
- визначити критичні точки технологічного процесу м'яких ЛФ та провести валідацію технології на прикладі крему;
- удосконалити технологію м'яких (мазь, гель) екстемпоральних ЛФ з використанням сучасного апарата — гомогенізатора «Silent Crusher M»;
- визначити рецептуру, теоретично обгрунтувати та підтвердити експериментальними даними технологію песаріїв з гіалуроновою кислотою для підготовки пологових шляхів перед пологами;
- розробити стандартну операційну процедуру (СОП) «Порядок роботи із формою ТМ «Промвіт» для виливання супозиторіїв в умовах аптек»;
- провести фізико-хімічні, біофармацевтичні, мікробіологічні дослідження та вивчити стабільність запропонованих екстемпоральних прописів рідких і м'яких ЛФ;
- розробити технологічні інструкції, нформаційні листи на запропоновані екстемпоральні прописи рідких і м'яких ЛФ та упровадити їх в аптечне виробництво;
- удосконалити вимоги, розробити зміну № 1:2021 до ТУ У 20.4-22676945-005:2015 та опрацювати в умовах ПрАТ «Лекхім-Харків» технологію ректальних супозиторіїв «Імуносол» відповідно до затвердженої зміни;
- узагальнити результати теоретичних досліджень у підручнику і науково-методичних посібниках та упровадити їх у навчальний процес.

Об'єкти дослідження: 5 прописів ЕЛЗ у різних ЛФ: суспензія з вісмутом нітратом основним, мазь на основі природних сполук, крем, гель і песарії з гіалуроновою кислотою (ГК), допоміжні речовини, модельні зразки прописів. Загальні монографії (фармакопейні статті) на м'які ЛФ, супозиторії та песарії, проєкти – на суспензії, емульсії, настої та відвари. Чинна нормативно-правова база щодо створення і виробництва (виготовлення) (ЛП).

Предмет дослідження: наукове узагальнення методології щодо алгоритмів фармацевтичної розробки готових ЛП; теоретичні та методичні підходи до обґрунтування складів і розробки технології екстемпоральних препаратів у рідких і м'яких ЛФ. Розробка методичних посібників та загальних монографій ДФУ на рідкі (суспензії, емульсії, настої та відвари) і м'які ЛФ.

Методи дослідження. Під час виконання дисертаційної роботи були використані загальнонаукові та спеціальні методи, зокрема: фармако-технологічні (реовіскозиметрія, розпадання супозиторіїв і песаріїв, визначення термостабільності, стабільності та стійкості суспензій); фізико-хімічні (потенціометричне визначення pH, дериватографічний, відкритий капілярний методи, визначення кислотного числа

та часу повної деформації супозиторіїв); біофармацевтичні (методи дифузії в агар, діалізу крізь напівпроникну мембрану); мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти, антибактеріальних властивостей); статистичні (статистична обробка результатів за допомогою програми Excel (Microsoft, USA)).

Для наукового обгрунтування технологій екстемпоральної рецептури були використані методи ретроспективного, системного, порівняльного аналізу і безпосереднього вивчення.

Наукова новизна отриманих результатів. Запропоновано загальну методологічну концепцію створення готових ЛП і теоретичного обгрунтування технології ЕЛЗ у рідких і м'яких ЛФ.

Запропоновано алгоритм послідовності кроків фармацевта під час виготовлення ЕЛЗ, що сприяє підвищенню їх якості та оптимізації виробничої діяльності аптек.

Теоретично обгрунтовано і гармонізовано із фармакопеями провідних країн світу основні положення з питань виготовлення екстемпоральних рідких і м'яких ЛФ. Визначено фармакопейні аспекти якості та базові принципи їх технології, що були покладені в основу створення вітчизняної нормативно-законодавчої бази з питань виготовлення ліків в умовах аптек.

Уперше розроблено склад та обгрунтовано технологію 5-ти ЕЛЗ у рідких та м'яких ЛФ. Із використанням фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень доведено їх стабільність, розроблено методики аналізу якості, визначено умови і терміни зберігання.

Уперше доведено доцільність використання стабілізатора аеросил-300 у технології суспензії з вісмутом нітратом основним, що підвищує стійкість, ресуспендованість і не знижує антибактеріальну активність ЛФ.

Науково обгрунтовано склад зволожуючого крему: кислота гіалуронова (1,0), соєва олія рафінована (5,0), карбопол 940 (1,0), триетаноламін (1,0), вода очищена (до 100,0). Проведено валідацію технологічного процесу його виготовлення в умовах аптеки та підтверджено ефективне відтворення технології.

Теоретично обґрунтовано склад і розроблено технологію екстемпоральної мазі на основі природних сполук для місцевої терапії атопічного дерматиту (АтД): настій квіток ромашки лікарської, олійний розчин вітаміну А, емульсійна мазева основа. Установлено раціональні концентрації допоміжних речовин у її складі: олія кукурудзяна – 20,0 %; Olivem 1000 (цетеарил оліват) – 3,0 %; гліцерин – 10,0%; вода очищена – до 100,0 %.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад екстемпорального гелю з ГК та декаметоксином, призначеного для місцевого лікування хронічних ран. За результатами мікробіологічного скринінгу в умовах *in vitro* встановлено оптимальну концентрацію декаметоксину – 0,02 % та виражену антимікробну активність гелю щодо культур P. aeruginosa та B. Subtilis, S. aureus, P. vulgaris, E. coli.

Доведено, що обрана основа (гелеутворювач Aristoflex AVC в концентрації 1 %, гідрофільний неводний розчинник гліцерин 10 %) має оптимальні споживчі структурно-механічні і фізико-хімічні властивості; установлено термін його придатності – 1 місяць.

Уперше теоретично й експериментально обгрунтовано склад песаріїв (вагінальних супозиторіїв) з ГК та CO_2-екстрактами алое, зеленого чаю та календули для підготовки пологових шляхів перед пологами. Обрано як основу масло какао: емульсійний віск (95 : 5); установлено раціональний шлях уведення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у лікарську форму: ГК – за типом емульсії, а CO_2 -екстракти – за типом розчину.

Новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель № UA 147454 U «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у м'якій лікарській формі з репаративною та антимікробною активністю») та 4 заявками на патенти: на винахід № a 2021 02669 та на корисну модель № u 2021 02670 «Фармацевтична композиція для лікування підготовки пологових шляхів у формі вагінальних супозиторіїв»; на винахід № a 2021 02673 та на корисну модель № u 2021 02674 «Лікарський засіб у формі оральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроентерології».

Отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: № 101274 «Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек», № 101273 «Приготування емульсій в умовах аптек».

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексу досліджень теоретично обгрунтовано, експериментально розроблено технологію для виготовлення в умовах аптек 5-ти ЛП у формі суспензії, мазі, крему, гелю та песаріїв.

Розроблено проєкти загальних фармакопейних статей (монографії) на суспензії, емульсії, настої та відвари з метою внесення їх у ДФУ (лист ФЦ № 11/1231-5 від 20.09.2021 р.). Монографії на м'які лікарські засоби і супозиторії та песарії внесено у ДФУ 2.0 (2014 р.) (лист ФЦ № 11/017-5 від 12.01.2021 р.).

Розроблено 3 технологічні інструкції на виготовлення рідких, м'яких ЛФ та песаріїв в умовах аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000».

Розроблено СОП № 16.014 «Порядок роботи із формою ТМ «Промвіт» для виливання супозиторіїв в умовах аптек».

Розроблено зміну № 1:2021 до ТУ У 20.4-22676945-005:2015 Супозиторії ректальні «Імуносол» та опрацьовано в умовах ПрАТ «Лекхім-Харків»їх технологію відповідно до змін (акт апробації від 18.05.2021 р. та акт впровадження від 21.05.2021 р.).

Розроблено й упроваджено в роботу аптек 3 методичні рекомендації:

- «Забезпечення стабільності екстемпоральних лікарських препаратів» (акт впровадження ТОВ «Аптека № 9» (м. Харків) від 25.06.2020 р., акт впровадження аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) від 02.09.2020 р.);
- «Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек» (акт впровадження ТОВ «Аптека № 9» від 04.10.2021 р., акт впровадження аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) від 05.09.2021 р.);
- «Приготування емульсій в умовах аптек» (акт впровадження аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) від 05.09.2021 р.).

Підготовлено й ухвалено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України 3 інформаційні листи: № 160-2021

«Склад і технологія екстемпорального гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином»), № 159-2021 «Склад і технологія екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою», № 147-2021 «Склад і технологія екстемпоральної мазі на основі природної сировини для застосування у дерматології», які упроваджено в роботу аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (3 акти впровадження від 16.09.2021 р.).

Основні теоретичні положення дисертаційної роботи знайшли відображення у наступних виданнях:

- підручник для здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) «Теоретичні основи створення лікарських препаратів» (затверджено Вченою радою НФаУ, протокол № 2 від 27.02.2020 р.).
- навчальні посібники для позааудиторної роботи здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) «Фармацевтична розробка як етап створення лікарських препаратів» (акт впровадження ТОВ «Аптека № 9» (м. Харків) від 25.06.2020 р., акт впровадження аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) від 08.09.2020 р.); «Методологія фармацевтичної розробки препаратів з лікарської сировини» (акт впровадження ТОВ «Аптека № 9» (м. Харків) від 30.06.2020 р., акт впровадження аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) від 02.09.2020 р.).
- методичні рекомендації до практичних занять для здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) «Сучасна фармацевтична розробка» (акт впровадження ТОВ «Аптека № 9» (м. Харків) від 25.06.2020 р., акт впровадження аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) від 08.09.2020 р.).

Наукові та методичні видання, підготовлені за результатами дисертаційної роботи, упроваджено у навчальний процес кафедр низки ЗВО України, а саме: заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від16.09.2020 р.), військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 29.03.2021 р.), технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 21.09.2020 р.), управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 14.09.2020 р.), організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 19.10.2020 р.), технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 15.02.2021 р.), аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 19.03.2021 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, в якій викладено науково-методичний підхід до обгрунтування технології екстемпоральних ЛП у рідких і м’яких ЛФ.

Усі наукові результати, що наведені в дисертації, отримані здобувачем особисто: здійснено постанову мети, завдань, визначення методології досліджень, планування експериментальних робіт; проаналізовано й узагальнено сучасні дані наукової літератури та нормативно-законодавчої бази за напрямом теми дисертаційної роботи; проаналізовано фармакопейні аспекти приготування мазей, супозиторіїв, суспензій, емульсій, настоїв та відварів в умовах аптек; запропоновано

3 проєкти загальних фармакопейних статей: «Емульсіїї, виготовлені в аптеках», «Суспензії, виготовлені в аптеках», «Настої та відвари, виготовлені в аптеках»; узагальнено структуру наукових досліджень та окреслено технологічні аспекти створення м'яких та рідких ЛФ (емульсій, суспензій); визначено алгоритм обгрунтування технології екстемпоральних прописів мазей, супозиторіїв, суспензій, емульсій; виконано експериментальну роботу та здійснено аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень, зокрема: теоретично та експериментально удосконалено склад і технологію екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроентерології; теоретично обґрунтовано склад і розроблено технологію екстемпоральної мазі на основі природних сполук для місцевої терапії АтД, екстемпорального гелю з ГК та декаметоксином для місцевого лікування гнійних ран, песаріїв (супозиторіїв вагінальних) із ГК та фітокомплексом CO_2-екстрактів для підготовки пологових шляхів перед пологами; розроблено нормативну документацію на їх виготовлення (технологічні інструкції, інформаційні листи, зміну до ТУ, СОП).

У наукових працях, опублікованих у співавторстві з Т. Ярних, О. Тихоновим, О. Рухмаковою, М. Буряк, І. Герасимовою, Г. Юр'євою, С. Олійник, В. Ковальовим, О. Данькевич, дисертанту належить фактичний матеріал та основний науково-творчий доробок. Співавторами наукових праць захищені такі дисертації: Ярних Т. «Создание составов, разработка технологии лекарственных препаратов прополиса и их исследование», Харків, 1992; Тихонов О. «Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольними соединениями прополиса», Харків, 1983; Рухмакова О. «Теоретичне обгрунтування та розробка дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня», Харків, 2016; Буряк М. «Розробка технології густого екстракту кори дуба та створення мазі на його основі», Харків, 2012; Герасимова І. «Розробка складу та технології антигістамінних супозиторіїв з лоратадину гідрохлоридом для дітей», Харків, 2013; Юр'єва Г. «Розробка складу та технології рідких лікарських форм із силіксом», Харків, 2005; Олійник С. «Розробка складу та технології гомеопатичних препаратів з лікарської рослини Cyclamen europaeum», Харків 2011; Ковальов В. «Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту», Харків, 2009; Данькевич О. «Розробка складу, технології та дослідження капсульованої лікарської форми з препаратом прополісу», Харків, 1999.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (Харків, 2015); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2020); International scientific

conference «The current stage of development of scientific and technological progress' 2021» (Карлсруе, Німеччина, 2021); IV International scientific and practical conference «European scientific discussions» (Рим, Італія, 2021); VIII International scientific and practical conference «Problems and tasks of modernity and approaches to their solution» (Токіо, Японія, 2021); IV International scientific and practical conference «Prospects and achievements in applied and basic science» (Будапешт, Угорщина, 2021); IX International scientific and practical conference «Fundamental and applied research in the modern world» (Бостон, США, 2021); 5th International scientific and practical conference «Dynamics of the development of world science» (Ванкувер, Канада, 2020); 6th International scientific and practical conference«Scientific achievements of modern society» (Ліверпуль, Велика Британія, 2020); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті академіка УАН О. І. Тихонова «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (Харків, 2020); 4th International scientific and practical conference «Fundamental and applied research in the modern world» (Бостон, США, 2020); III International scientific and practical conference «Achievements and prospects of modern scientific research» (Буенос-Айрес, Аргентина, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 57 наукових праць, а саме: 20 статей у наукових фахових виданнях (з них – 5 статей у виданнях, що індексуються наукометричною базою даних SCOPUS із них 1 стаття має квартиль Q2, 3 – Q3 та 1 – Q4), 6 статей у збірниках, 1 патент на корисну модель, 2 авторських свідоцтва, 3 інформаційні листи, 1 підручник, 2 монографії (колективні), 6 методичних рекомендацій, та 16 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 455 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2–6), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту складає 310 сторінок. Робота містить 52 рисунки та 78 таблиць. Список джерел інформації налічує 309 найменувань, з них 182 кирилицею, 127 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дисертаційної роботи, сформульовано мету та завдання дисертаційного дослідження, визначено об'єкти, предмет і методи дослідження, наведено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, представлено структуру дисертаційної роботи.

У **розділі 1 «Екстемпоральна рецептура в міжнародній фармацевтичній практиці і в Україні»** наведено дослідження з вивчення сучасного стану розвитку екстемпоральної рецептури та напрямів діяльності аптек різних країн. У порівнянні з аптеками України наведено відмінності у вимогах до виготовлення, способах уніфікації екстемпоральної рецептури, засобах механізації технологічних процесів. Вивчення сучасного стану нормативної бази, яка регламентує виробничу діяльність аптек, показало, що в Україні існує високий рівень законодавчого регулювання всіх ланок фармацевтичної діяльності.

Однак для вирішення більш специфічних питань недостатньо науково-методичних видань. Наприклад, для повсякденної роботи фармацевтів вкрай

необхідні методичні рекомендації з окремих технологічних питань екстемпоральної рецептури. Така література повинна містити алгоритм обгрунтування технології ЕЛЗ, особливості підбору відповідних пакувальних матеріалів залежно від агрегатного стану, властивостей, об'єму або маси ЕЛЗ, правила роботи з лікарськими речовинами залежно від їх фізико-хімічних властивостей, фактори, що впливають на стабільність ЕЛЗ, характеристику фармацевтичних несумісностей та основні шляхи їх усунення.

Окрім цього, залишаються актуальними питання щодо наближення фармакопеї України для аптечних працівників, зокрема оновлення існуючих загальних монографій ДФУ «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» та розробка нових, наприклад, рідких лікарських форм (РЛФ): суспензій, емульсій, настоїв та відварів.

Проведений аналіз рецептури ЕЛЗ показав її залежність від профілю аптечного та специфіки лікувально-профілактичного закладів. Тому вона відрізняється як за видами ЛФ, так і за призначенням. Найбільш розповсюдженими є рідкі та м'які ЛФ.

Порівняння стану оснащення аптек України засобами механізації показало, що на сучасному етапі необхідна модернізація обладнання, що дозволить підвищити продуктивність праці і звільнити людину від виконання важких і трудомістких технологічних операцій.

Отже, аналіз отриманих результатів за розділом 1 показав актуальність наукових досліджень, що сприятимуть оптимізації виробничої діяльності аптек в Україні та підвищенню якості ЕЛЗ.

У **розділі 2 «Методологія, матеріали і методи досліджень»** наведено методологію, матеріали і методи досліджень щодо теоретичного та експериментального обгрунтування технології рідких та м'яких ЛФ в умовах аптек. Наведено властивості об'єктів дослідження – АФІ та сучасних допоміжних речовин – для розробки ЕЛЗ у формі суспензії, мазі, крему, гелю та песаріїв.

Наведено дизайн дослідження, який включав основні напрямки роботи, що спрямували нас на вибір методів наукового аналізу. Загальну методику дисертаційного дослідження стосовно теоретичного та експериментального обгрунтування технології рідких та м'яких ЛФ в умовах аптек, яка містить напрямки і очікуванні результати наведено на рис. 1.

У теоретичних пошуках було визначено концепцію щодо обгрунтування технології ЕЛЗ у різних ЛФ. Право на її існування доводили шляхом зіставлення наших теоретичних і експериментальних досліджень з іншими поглядами, а також зверненням до фармацевтичної практики.

Якість екстемпорального препарату залежить від стандартизації процесу приготування. Для того щоб мінімізувати похибку та максимально правильно приготувати пропис, технологічний процес ЕЛЗ, за всіма видами ЛФ, має бути чітко визначений (уніфікований). Тому нами було визначено алгоритм послідовності кроків фармацевта для приготування ЕЛЗ, який гармонізовано з вимогами Фармакопеї США.

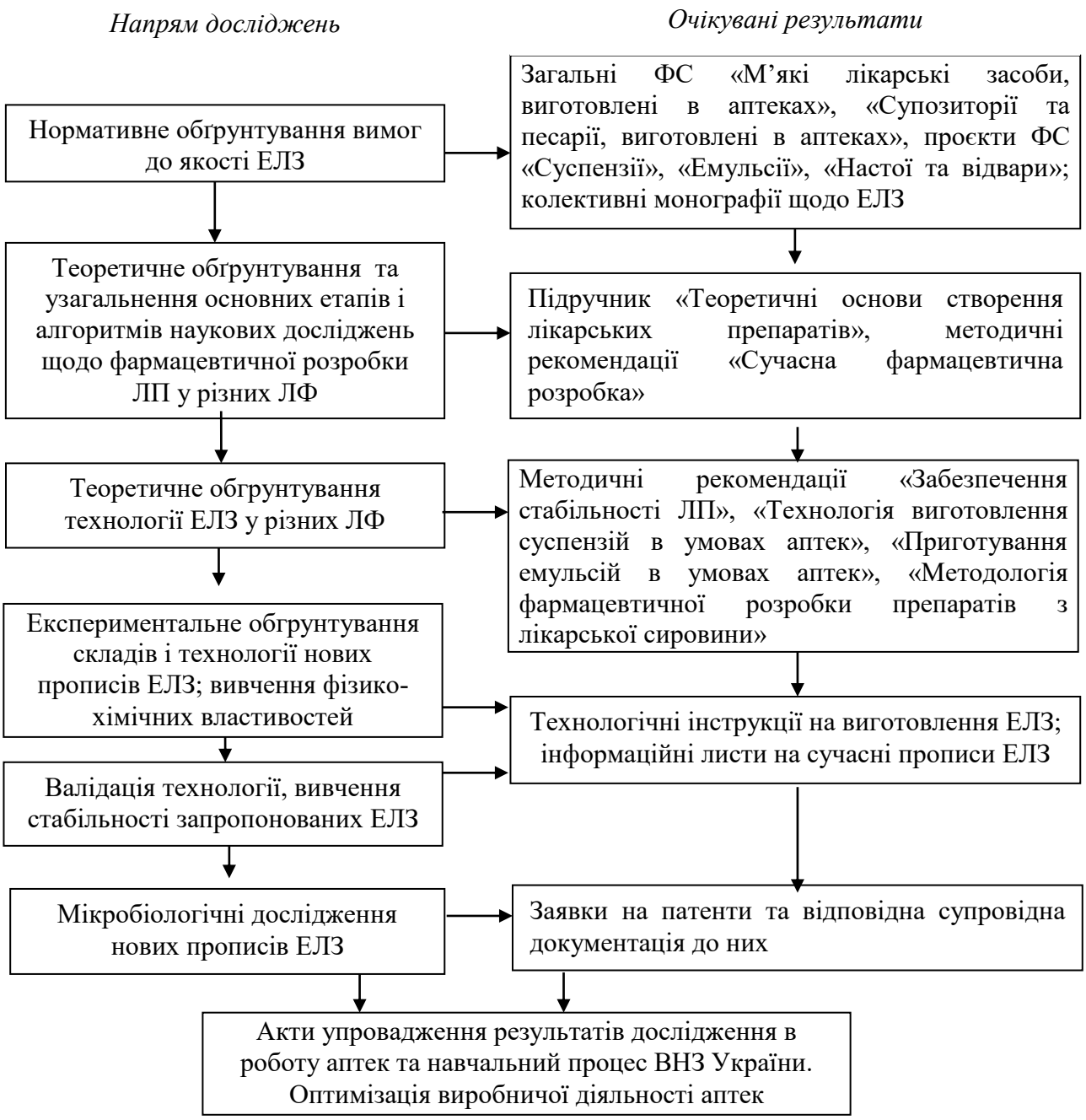


Рис. 1 Загальна методика дисертаційного дослідження

У **розділі 3 «Узагальнення та розробка фармакопейних вимог до екстемпоральних лікарських форм»** наведено дослідження щодо узагальнення та розробки вимог до якості та забезпеченню стабільності ЕЛЗ.

На основі аналізу наукової літератури узагальнено основні характеристики і показники якості м'яких і рідких ЛФ, розглянуті проблемні питання їх технології, стабілізації, визначено технологічні підходи до вибору допоміжних речовин. Показано, що спосіб уведення різних за хімічними властивостями лікарських речовин може вплинути на фізичну і хімічну стабільність ЕЛЗ і, відповідно, на їх терапевтичну дію. Тому, для використання в аптечній практиці необхідні науково

обґрунтовані й експериментально підтверджені правила уведення лікарських речовин до складу ЕЛЗ.

Проаналізовано фармакопейні аспекти якості мазей, супозиторіїв, суспензій, емульсій, настоїв та відварів в умовах аптек. Установлено, що рецептура ЕЛЗ країн світу є дуже різною й унікальною. У кожній країні присутні свої національні особливості виготовлення ліків в умовах аптек, що обумовлено традиціями, різницею умов і рівня розвитку фармацевтичної галузі.

Через це у фармакопеях різних країн питання щодо визначення технології ЕЛЗ висвітлені не для всіх ЛФ. У кожній країні відповідно до чинного законодавства формується концепція якості ЕЛЗ, враховуючи свої традиційні екстемпоральні прописи, обладнання виробничих аптек, існуючі проблемні питання тощо.

Виявлено, що загальні фармакопейні статті на мазі, супозиторії, емульсії і суспензії є в багатьох фармакопеях (США, Європейській, Британській, Французькій, Чеській, Казахській та ін.). Стосовно екстемпорального приготування настоїв та відварів лише фармакопеї Японії, Австрії, Білорусії та Росії містять окремі монографії на ці ЛФ.

За аналізом фармакопейних вимог до МЛФ та супозиторіїв, було установлено, що найбільш вагому інформацію з цього питання містять Державна фармакопея Республіки Білорусь та Фармакопея США. Структура загальних статей Фармакопеї США на екстемпоральні м’які ЛФ наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Структура загальних статей Фармакопеї США на екстемпоральні м’які лікарські форми

«Основи приготування мазей та паст»	«Основи приготування кремів і лосьйонів»	«Основи приготування гелів»
• призначення і характеристика; • виготовлення (технологія) – ручні та механічні способи, правила уведення АФІ до мазевих основ; • стабільність; • упаковка; • зберігання; • офіцинальні прописи мазевих основ; • загальні вимоги: тверді речовини, рідини для їх подрібнення, леткі інгредієнти тощо	• призначення і характеристика; • виготовлення (технологія); • уведення АФІ; • теоретичні основи виготовлення емульсій та кремів; • гідрофільно-ліпофільний баланс; • консервування; • контроль якості; • стабільність; • загальні вимоги: в’язкість, тверді речовини, емульгування тощо	• призначення і характеристика; • класифікація гелів; • гелеутворювачі; • виготовлення (технологія); • інгредієнти; • офіцинальні прописи гелевих основ; • контроль якості; • зберігання; • стабільність

Вивчивши вимоги фармакопей різних країн до основ, що використовуються для виготовлення ректальних супозиторіїв, можна сказати, що Російська фармакопея XI видання, Міжнародна фармакопея, Європейська фармакопея, Британська фармакопея, Державна фармакопея Республіки Білорусь регламентують

застосування цих основ, а Японська фармакопея допускає лише використання основ, дозволених до медичного застосування.

У табл. 2 наведено показники якості вітчизняних екстемпоральних суспензій у порівнянні із фармакопеями інших країн світу.

Таблиця 2

Вимоги фармакопей різних країн світу до якості екстемпоральних суспензій

<table>
<tr><th>Показник</th><th>ДФУ</th><th>Міжнародна фармакопея</th><th>Британська фармакопея</th><th>Індійська фармакопея</th><th>Фармакопея США</th></tr>
<tr><td>Зовнішній вигляд</td><td colspan="5">Свідченням фізичної нестабільності є утворення флокулянтів або осаду, який не ресуспендується під час слабкого струшування контейнера. Зміна кольору може свідчити про хімічну деградацію та / або мікробне забруднення</td></tr>
<tr><td>Однорідність вмісту</td><td colspan="2">Суспензії мають витримувати таке випробування: після збовтування спорожнюють кожен контейнер якомога ретельніше і визначають вміст діючої речовини у кожному з них. Препарат має витримувати вимоги тесту на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого препарату</td><td>Важливо, щоб суспензії забезпечували стабільну дозу протягом усього терміну їх зберігання та періоду використання. Оцінку однорідності вмісту слід також проводити в кінці терміну придатності продукту</td><td colspan="2">Суспензії мають витримувати таке випробування: після збовтування спорожнюють кожен контейнер якомога ретельніше і визначають вміст діючої речовини у кожному з них. Препарат має витримувати вимоги тесту на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого препарату</td></tr>
<tr><td>Однорідність маси</td><td colspan="5">Рідкі препарати у вигляді суспензій у однодозових контейнерах мають витримувати таке випробування: спорожнюють кожен із 20 контейнерів якомога ретельніше і зважують вміст кожного контейнера. Визначають середню масу вмісту. Маса вмісту не більше двох контейнерів не має відхилятися від середньої маси більш ніж на ± 10 %, маса вмісту жодного контейнера не має відхилятися більш ніж на ± 20%</td></tr>
<tr><td>Маркування</td><td>На етикетці зазначають: спосіб виготовлення суспензії, умови і термін зберігання</td><td colspan="4">Етикетка на контейнері повинна містити вказівку, згідно з якою його слід струшувати перед використанням</td></tr>
</table>

Як бачимо, усі фармакопеї містять загальні вимоги до даної ЛФ, інформаційний та роз’яснювальний характер стосовно питань, необхідних під час виготовлення екстемпоральних суспензій.

Говорячи про фармакопейні аспекти якості емульсій, необхідно зазначити, що ДФ СРСР X видання містила статтю «Емульсії для внутрішнього застосування», яка докладно описувала технологію виготовлення емульсій із насіння та олій.

У Фармакопеї США міститься стаття 1151 «Фармацевтичні лікарські форми», що пояснює питання екстемпорального виготовлення емульсій.

У 2008 р. набула чинності ДФУ (1-е вид., 2-е допов.), гармонізована із Європейською фармакопеєю, яка містила монографію «Рідкі лікарські засоби для орального застосування», присвячену розчинам, емульсіям і суспензіям. Однак інформація стосовно вибору олії, емульгатора, а також їх розрахунків, оцінки якості емульсій в умовах аптек, на жаль, була відсутня. Разом з тим спосіб уведення різних АФІ може вплинути на фізичну стабільність емульсії і, відповідно, на її терапевтичну дію. Тому, для використання в аптечній практиці запропоновано фармакопейні правила уведення АФІ до складу емульсій.

Під час проведення порівняльного аналізу вимог до технології та контролю якості настоїв і відварів відповідно до фармакопейних статтей виявлено як відмінну, так і подібну інформацію. Результати проведених досліджень показали, що не зважаючи на різницю в структурах статей і назвах, а також підходах до визначення цієї ЛФ, деякі вимоги є подібними (розмір частин ЛРС). До виявлених відмінностей можна віднести співвідношення ЛРС і екстрагенту, режими екстрагування (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльний аналіз співвідношення компонентів, режимів настоювання настоїв та відварів за монографіями світових фармакопей

Показник	Фармакопея		
	Японська	Австрійська	Російська
Попередня підготовка ЛРС	Регламентує ступінь подрібнення	Регламентує ступінь подрібнення, перед приготування ЛРС замочують у ступці на 5 хв з невеликою кількістю води очищеної	Регламентує ступінь подрібнення
Співвідношення ЛРС : екстрагенту	Настої: 1:1, з подальшим додаванням 900 мл гарячої води; Відвари: добову дозу ЛРС заливають 400-600 мл води очищеної	1:10	Залежно від хімічного складу ЛРС
Режим настоювання	Настої: 15 хв за кімнатної температури, на водяній бані 5 хв; Відвари: нагрівають 30 хв, перемішуючи	Настої: 5 хв на водяній бані, 30 хв охолоджують за кімнатної температури; Відвари: 30 хв настоюють на водяній бані, не охолоджують	Залежно від об'єму, до 1000 мл Настої: 15 хв на водяній бані, охолоджують за кімнатної температури 45 хв; Відвари: 30 хв на водяній бані, охолоджують за кімнатної температури 10 хв

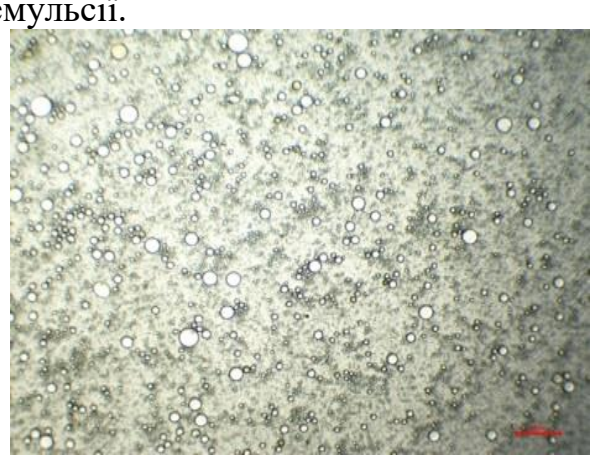
На основі узагальнення теоретичних і експериментальних досліджень, нами розроблено три проєкти монографій (загальних фармакопейних статей): «Емульсії, виготовлені в аптеках», «Суспензії, виготовлені в аптеках», «Настої та відвари, виготовлені в аптеках», які містять такі розділи: визначення, виготовлення, випробування, упакування, маркування та зберігання. Щодо технології рідких ЕЛЗ в умовах аптек наведено правила уведення до їх складу АФІ з різними фізико-хімічними властивостями, підбір допоміжних речовин, упакування тощо.

У **розділі 4 «Теоретичне та експериментальне обгрунтування технології екстемпоральних рідких лікарських форм»** узагальнено загальну структуру досліджень зі створення РЛФ для орального застосування (емульсій, суспензій). Наведено основні принципи підбору діючих і допоміжних речовин та методичні підходи до обгрунтування технології у процесі фармацевтичної розробки РЛФ. Окреслено технологічні аспекти, вказано критичні параметри технологічного процесу промислового виробництва і критичні показники якості емульсій та суспензій. Визначено алгоритм обгрунтування технології екстемпоральних прописів емульсій та суспензій.

Удосконалення технології емульсій в умовах аптек. Для оптимізації технології екстемпоральних емульсій нами досліджено можливість використання гомогенізатора «Silent Crusher M» на прикладі пропису емульсії з олією рициновою.

Для приготування 100,0 емульсії у мірний стакан відміряють 44 мл води очищеної, додають 1,0 твіну-80 краплями та 5,0 олії рицинової, змішують зі швидкістю обертів 10000 об/хв упродовж 2 хв. За більш високої швидкості (15000-20000 об/хв) спостерігалось активне піноутворення, що є небажаним і впливає на стабільність гетерогенних систем.

Однорідність і розмір часток дисперсної фази емульсії, отриманої за традиційною та удосконаленою технологією, наведено на рис. 2. Результати досліджень свідчать, що емульсія, отримана за допомогою засобу механізації, є однорідною з розміром часток від 1 до 30 мкм. Зразок отриманий за традиційною технологією, мав розмір часток у межах 40-50 мкм, спостерігалась неоднорідність емульсії.



I

II

Рис. 2 Мікрофотографія зразків емульсії: I – зразок, одержаний за традиційною технологією; II – зразок, одержаний з використанням гомогенізатора «Silent Crusher M»

Отже, за результатами органолептичного та мікроскопічного аналізу установлено, що зразки, виготовлені удосконаленим способом, мали кращі показники якості, а тривалість технологічного процесу скоротилась маже у 4 рази.

Удосконалення технології суспензій. Для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки використовують екстемпоральний пропис у формі суспензії на основі вісмуту нітрату основного, який готують дисперсійним методом із використанням прийому скаламучування. Основним недоліком цієї

технології є седиментаційна нестійкість суспензії, що впливає на точність дозування лікарського засобу.

Для усунення цього недоліку було розглянуто можливість використання стабілізатора. З цією метою до традиційного пропису суспензії з 1% вмістом вісмуту нітрату основного додавали: натрію альгінат, натрій карбоксиметилцелюлозу (NaКМЦ), ксантанову камедь та аеросил у різних концентраціях (рис. 3).

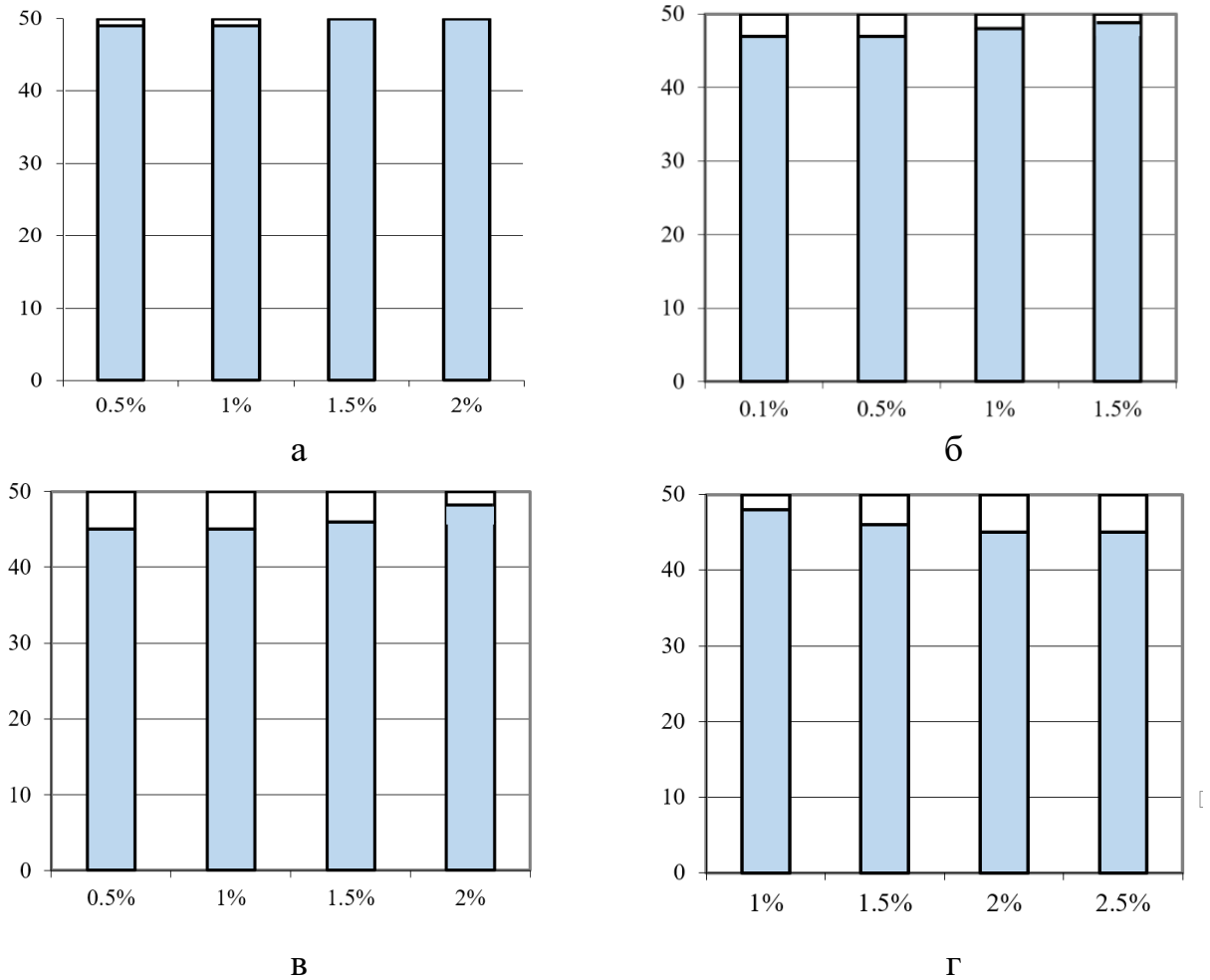


Рис. 3 Стійкість суспензії вісмуту нітрату основного, стабілізованої натрієм альгінатом (а), NaКМЦ (б), ксантановою камеддю (в) та аеросилом (г) через 3 доби (по осі абцис – концентрація розчинів стабілізаторів, ω (%); по осі ординат – об'єм осаду, $см^3$)

Із рис. 3 видно, що найбільший об'єм осаду спостерігався у суспензіях з натрію альгінатом (1,5%), NaКМЦ (1,5%), ксантановою камеддю (2%) і аеросилом у концентрації 1 %. Результати дослідження щодо порівняльної характеристики ресуспендованості зразків суспензії наведено у табл. 4.

Як видно, зразки нестабілізованої суспензії та суспензії з додаванням натрію альгінату, NaКМЦ та ксантанової камеді під час зберігання погіршують свою ресуспендованість. Це свідчить про те, що утворений осад поступово зміцнюється внаслідок утворення щільної структури. Виходячи з даних табл. 4, до легкоресуспендованих суспензій можна віднести зразок суспензії, стабілізований аеросилом.

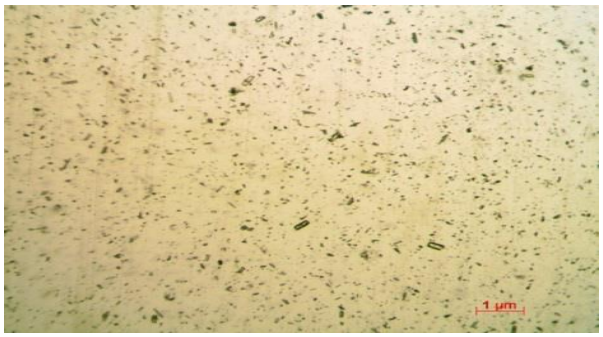
Таблиця 4

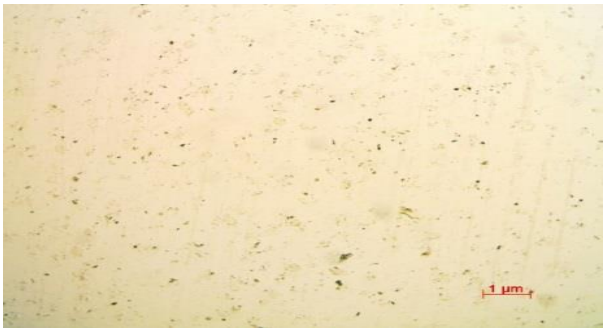
Порівняльна характеристика ресуспендованості досліджуваних зразків суспензії з вісмуту нітратом основним

Об'єкт дослідження	Концентрація стабілізатора (ω), %	Термін зберігання, діб								
		1	2	3	4	5	6	7	14	30
Суспензія без стабілізатора (прийом скаламучення)	—	1	2	3	3	3	3	3	3	3
Суспензія з натрію альгінатом	1,5	1	2	2	2	2	2	2	3	3
Суспензія з NaКМЦ	1,5	1	1	1	2	2	2	2	3	3
Суспензія із ксантановою камеддю	2	1	1	1	1	1	1	2	3	3
Суспензія з аеросилом	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Примітка: 1 – перша група; 2 – друга група; 3 – третя група.

Мікроскопічний аналіз зразків суспензії наведено на рис. 4, з якого видно, що зразок 2 суспензії, стабілізованої аеросилом, мав вищий ступінь дисперсності (<1 мкм) порівнянно зі зразком 1, що свідчить про однорідність розподілу часток у суспензії.





1 2

Рис. 4 Мікроскопічний аналіз зразків суспензії: 1 – суспензія без додавання стабілізатора; 2 – суспензія стабілізована аеросилом

Отже, для подальших досліджень як стабілізатор екстемпоральної суспензії було обрано аеросил-300 у кількості 1%.

З метою визначення показника швидкості осідання суспензії нами було досліджено розмір часток вісмуту нітрату основного до подрібнення, після подрібнення у сухому вигляді та після подрібнення за правилом Дерягіна, а також було визначено фізико-хімічні показники зразків суспензії (табл. 5, 6).

Таблиця 5

Фізико-хімічні показники зразків суспензії

Зразок	Густина (г/см^3)	Відносна в'язкість	Поверхневий натяг (×10^{-3}Н/м)
Суспензія за методом скаламучення	0,9971 ± 0,0030	1,04 ± 0,03	65,5 ± 0,2
Суспензія зі стабілізатором	1,0046 ± 0,0015	1,06 ± 0,04	62,3 ± 0,3

Як видно, швидкість осідання суспензії, виготовленої за традиційною технологією «методом скаламучення» вища, ніж для стабілізованої суспензії, а отже, і стійкість суспензії, стабілізованої аеросилом, вища.

Таблиця 6

Показники швидкості осідання часток зразків суспензії

Зразок	Радіус часток, м	Швидкість осідання часток, м/с	Стійкість суспензії, U, с/м
Суспензія за «методом скаламучення»	25×10^{-6}	126×10^{-6}	$7{,}93 \times 10^{3}$
Суспензія зі стабілізатором	1×10^{-6}	$0{,}187 \times 10^{-6}$	$5{,}35 \times 10^{6}$

Далі досліджували антибактеріальну активність суспензії по відношенню до еталонних тест-культур грампозитивних і грамнегативних бактерій (табл.7).

Таблиця 7

Визначення бактерицидної активності зразків суспензії з вісмуту нітратом основним

Зразок/ розведення	Експозиція (хв)/мікроорганізм								
	10	20	30	60	90	120	180	24 год	48 год
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Staphylococcus aureus *ATCC 25922*									
Зразок 1									
Цілий	+	+	+	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	+	–	–	–	–	+	+
Зразок 2									
Цілий	+	+	–	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	–	–	–	–	–	–	+
Escherichia coli *ATCC 25922*									
Зразок 1									
Цілий	+	+	+	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	+	+	–	–	–	+	+
Зразок 2									
Цілий	+	+	–	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	–	–	–	–	–	–	+
Proteus vulgaris *ATCC 4636*									
Зразок 1									
Цілий	+	+	+	–	–	–	–	+	+
1:1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Зразок 2									
Цілий	+	+	–	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pseudomonas aeruginosa *ATCC 27853*									
Зразок 1									
Цілий	+	+	+	–	–	–	–	+	+
1:1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Зразок 2									
Цілий	+	+	–	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Продовження табл. 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Basillus subtilis *ATCC 6633*									
Зразок 1									
Цілий	+	+	+	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	+	+	–	–	–	+	+
Зразок 2									
Цілий	+	+	–	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	–	–	–	–	–	–	+
Candida albicans *ATCC 653/88*									
Зразок 1									
Цілий	+	+	+	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	+	–	–	–	–	–	+
Зразок 2									
Цілий	+	+	–	–	–	–	–	–	+
1:1	+	+	–	–	–	–	–	–	+

Примітка: « - » – немає росту; «+» – ріст мікроорганізмів.

Як видно з результатів дослідження, зразок 2 (стабілізований аеросилом) виявляв бактерицидну дію після експозиції 30 хв по відношенню до всіх штамів мікроорганізмів, а у зразка 1 (без стабілізатора) цей показник становив 60 хв.

Тобто за швидкістю прояву бактерицидної дії кращі результати спостерігали у зразка суспензії із вмістом 1% аеросилу. Для підтвердження лікувальної дози (1,0 г) у традиційному екстемпоральному прописі суспензії було проведено дослідження зразків із різним вмістом вісмуту нітрату основного (табл. 8).

Таблиця 8

Варіанти складу суспензії

Компоненти	Зразок 1 (мас. %)	Зразок 2 (мас. %)
Вісмуту нітрат основний	0,5	1,0
Аеросил А-300	0,5	1,0
Ефірна олія м’яти перцевої	0,030	0,044
Вода очищена	до 100,0	до 100,0

Як допоміжну речовину − коригент запаху, використовували не воду м’яти перцевої, як у традиційному пропису, а ефірну олію м’яти перцевої у кількості 0,040–0,048 г, яку розраховували за Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015.

Антибактеріальну активність отриманих зразків суспензії визначали по відношенню до клінічних штамів (табл. 9).

Таблиця 9

Антибактеріальна активність зразків суспензій

Клінічні штами	Діаметр зон затримки росту, мм (M ± m) ($p \leq 0,05$)	
	Зразок 1 (0,5)	Зразок 2 (1,0)
Staphylococcus aureus	18,3 ± 0,3	20,3 ± 0,4
Escherichia coli	16,0 ± 0,2	17,7 ± 0,3
Pseudomonas aeruginosa	15,2 ± 0,3	16,3 ± 0,2
Campylobacter spp.	17,7 ± 0,4	19,3 ± 0,4
Candida albicans	13,3 ± 0,4	15,0 ± 0,2

Мікробіологічні дослідження свідчать про те, що вміст вісмуту нітрату основного у концентрації 0,5 г має нижчі показники антибактеріальної активності ЛП, а в концентрації 1,0 г антибактеріальна активність вище. Підтверджено, що оптимальною концентрацією вісмуту нітрату основного у складі суспензії є 1,0 г, як і в традиційному прописі. Отже, нами удосконалено склад ЕЛЗ (вісмут нітрат основний – 1,0, аеросил 300 – 1,0 г, ефірна олія м'яти перцевої – 0,044 г, вода очищена – до 100,0 г) та доведено його антибактеріальну дію.

Доведено стабільність суспензії та підтверджено термін її зберігання протягом 3 діб, який може бути подовжений до 10 діб (табл. 10).

Таблиця 10

Результати стабільності суспензії у процесі зберігання у флаконах з безбарвного скла у захищеному від світла місці за температури +(15÷25)^{0}С

Показник	Початок	3 доби	6 діб	9 діб	12 діб
Зовнішній вигляд	Однорідна після збовтування маса білого кольору зі специфічним запахом м'яти				
Однорідність	Однорідна після збовтування				
Час відстоювання, год	48	27	27	27	27
Ресуспендованість, кількість струшувань	1	2	4	6	10
Ідентифікація: з 2 % розчином натрію сульфіду (вісмут)	коричнево-чорний осад				
з 10 %розчином калію йодиду (вісмут)	чорний осад				
з розчином амонію молібдату (аеросил)	синє забарвлення				
pH суспензії (від 4,0 до 5,0)	4,84 ± 0,03	4,90 ± 0,03	4,92 ± 0,05	4,95 ± 0,03	5,00 ± 0,03
Маса вмісту флакона, г (97,0–103,0)	99,5 ± 0,4	99,0 ± 0,3	98,2 ± 0,3	100,0 ± 0,3	98,5 ± 0,4
Однорідність дозування, г (0,27-0,33)	0,2755 ± 0,0060	0,2805 ± 0,0050	0,2958 ± 0,0065	0,2901 ± 0,0080	0,2885 ± 0,0075
Кількісний вміст вісмуту нітрату основного, г (0,94-1,06)	0,99	1,02	1,00	0,99	0,92
Мікробіологічна чистота: бактерій (не більше 10^3) грибів (не більше 10^2)	 <10 <10	 <10 <10	 <10 <10	 <10 <10	 <10 <10
P. aeruginosa, S. aureus	—	Відсутність росту			
Enterobacteriacea	—	Відсутність росту			

Примітка: n = 5.

У **розділі 5 «Теоретичне та експериментальне обгрунтування технології екстемпоральних м'яких лікарських форм»** наведено теоретичні дослідження щодо узагальнення алгоритмів фармацевтичної розробки готових ЛП та обгрунтування технології екстемпоральних мяких лікарських форм (МЛФ).

Розробка технології екстемпорального зволожуючого крему. Незважаючи на досить широкий асортимент косметичних засобів з гіалуроновою кислотою (ГК) на фармацевтичному ринку України, не втрачає своєї актуальності й екстемпоральне їх виготовлення, наприклад, зволожуючого крему на основі цієї кислоти і соєвої олії

рафінованої. З метою підвищення якості ЕЛЗ було проведено наукове обгрунтовання складу цього пропису: кислота гіалуронова (1,0), соєва олія рафінована (5,0), карбопол 940 (1,0), триетаноламін (1,0), вода очищена (до 100,0). Кількість допоміжних речовин було встановлено з урахуванням результатів фізико-хімічних і структурно-механічних (реологічних) досліджень крему.

У табл.11 наведено показники якості крему, які свідчать про його відповідність вимогам ДФУ.

Таблиця 11

Показники якості зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою

Показник	Значення показника
Опис	Однорідний крем білого кольору
Ідентифікація *гіалуронова кислота*	Час утримання натрію гіалуронату на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого за розділом «Кількісне визначення», має відповідати часу утримування СЗ на хроматограмах роз-ну порівняння
Кількісне визначення *гіалуронова кислота*	Від 9,30 до 10,70 мг в 1,00 г
pH	5,70-7,00
Вміст упаковки	Не менше 100,0 г
Герметичність упаковки	Упаковка має бути герметичною
Мікробіологічна чистота (МБЧ)*	ТАМС – критерії прийнятності 10^2 КОЕ/г ТУМС – критерії прийнятності 10^1 КОЕ/г St. aureus, Ps. aeruginosa – відсутність у 1,00 г препарату

Примітка.* – *одразу після приготування й після 30 діб зберігання.*

На рис. 5 та 6 наведено реограми плину ГК та крему. Як бачимо, висхідна та низхідна криві утворюють «петлю гістерезису», що свідчить про тиксотропність досліджуваної системи. Тобто, за запропонованим складом екстемпоральний зволожуючий крем із ГК є задовільним за консистентними властивостями, має pH, близьке до pH шкіри людини (6,20 ± 0,05).

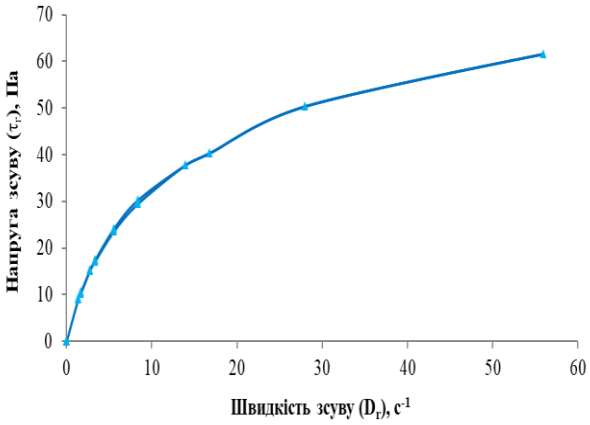


Рис. 5 Реограма плину 1 % розчину ГК

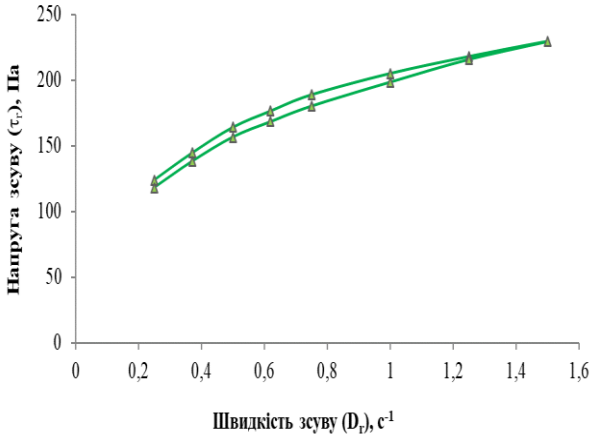


Рис. 6 Реограма плину крему із ГК

Розроблено та валідовано технологію виготовлення крему в умовах аптек. Визначено контрольні критичні точки, що дозволяють мінімізувати можливі ризики у процесі використання технології. Контроль параметрів технологічного процесу наведено в табл. 12.

Таблиця 12

Контроль параметрів технологічного процесу екстемпорального крему з кислотою гіалуроновою

Критичні стадії	Критичне обладнання	Критичні параметри	Критерії прийнятності
Стадія 1 Підготовка і зважування компонентів	Ваги	Точність зважування Маса компонентів	Правильний підбір ваг, точність зважування Згідно з рецептурою
Стадія 2 Приготування розчину кислоти гіалуронової	Проміжна ємність № 1	Повнота розчинення	Візуально
Стадія 3 Отримання основи крему	Проміжна ємність № 2	Однорідність pH	Згідно з ДФУ 5,70 – 7,00
Стадія 4 Отримання крему	Проміжна ємність № 2	Однорідність pH	Згідно з ДФУ 5,70 – 7,00
Стадія 5 Гомогенізація крему	Проміжна ємність № 2	Час перемішування Однорідність	20,0 ± 5,0 хв Згідно з ДФУ
Стадія 6 Пакування крему в контейнери	Контейнер	Маса вмісту контейнера	Не менше 100,00 г

Доведено стабільність досліджуваного зволожуючого крему під час зберігання у мазевих контейнерах за температури + (8÷15) та + (15÷25) ^{0}С протягом 1 місяця. За всіма показниками якості (консистентними властивостями, pH та зовнішнім виглядом) крем відповідає вимогам ДФУ.

Розробка екстемпоральної мазі протизапальної дії. Для місцевої терапії АтД було проведено теоретичне обґрунтовання складу екстемпоральної мазі на основі природних сполук: настій квіток ромашки лікарської (3,0), олійний розчин вітаміну А (1,0), емульсійна мазева основа (до 100,0).

З метою раціонального вибору допоміжних речовин виготовляли модельні зразки мазевих основ (табл. 13).

Мазеві основи, що не розшарувалися одразу після приготування (№ 1-6), піддавали визначенню колоїдної і термостабільності. Зразки № 1 і 2 не витримували тестів на колоїдну і термостабільність.

Таблиця 13

Склади модельних зразків емульсійних основ

Компонент основи	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10
Олія кукурудзяна, г	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Полісорбат-80, г	3,0	3,0	–	–	–	–	–	–	–	–
Цетеарил оліват, г	–	–	3,0	3,0	–	–	–	–	–	–
Арахідиловий спирт, г	–	–	–	–	3,0	3,0	–	–	–	–
Емульгатор № 1, г	–	–	–	–	–	–	5,0	5,0	–	–
Гліцерин моностеарат, г	–	–	–	–	–	–	–	–	5,0	5,0
Гліцерин, г	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–
Пропіленгліколь, г	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0	–	10,0
Вода очищена, г	до 100,0									

Тому, для подальшого вивчення нами були обрані емульсійні системи № 3-6. Вказані зразки були піддані дослідженню pH та осмотичної активності, результати, визначення яких наведено у табл. 14, де видно, що модельні зразки основ № 3 і 5 мають значення pH, найбільш наближені до нормального значення pH шкіри людини. Крім того, вони володіють помірною осмотичною активністю.

Таблиця 14

Результати вивчення pH та осмотичної активності модельних зразків емульсійних основ

Показник	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Значення pH	5,50 ± 0,05	5,90 ± 0,05	5,40 ± 0,05	5,80 ± 0,05
Осмотична активність	85 %	110 %	82 %	107 %

Із обраними зразками мазевих основ далі проводили біофармацевтичні дослідження (табл. 15), які показали, що найкраща дифузія діючих речовин фенольної природи в агаровий гель відбувається зі емульсійної основи № 3.

Таблиця 15

Ефективність вивільнення АФІ зі зразків емульсійних основ

Зразок / Час	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	75 хв	90 хв
	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм	$d_{сер.}$, мм
№ 3	18	20	21	22	23	23
№ 5	15	17	18	19	20	20

Отже, на підставі проведених досліджень установлено раціональні концентрації допоміжних речовин у складі мазі: олія кукурудзяна – 20,0 %; Olivem 1000 (цетеарил оліват) – 3,0 %; гліцерин – 10,0 %; вода очищена – до 100,0 %. Розроблено раціональну технологію мазі (рис. 7).

Доведено стабільність мазі протягом 1 місяця під час зберігання за температури +(8÷15) та +(15÷25) °С.

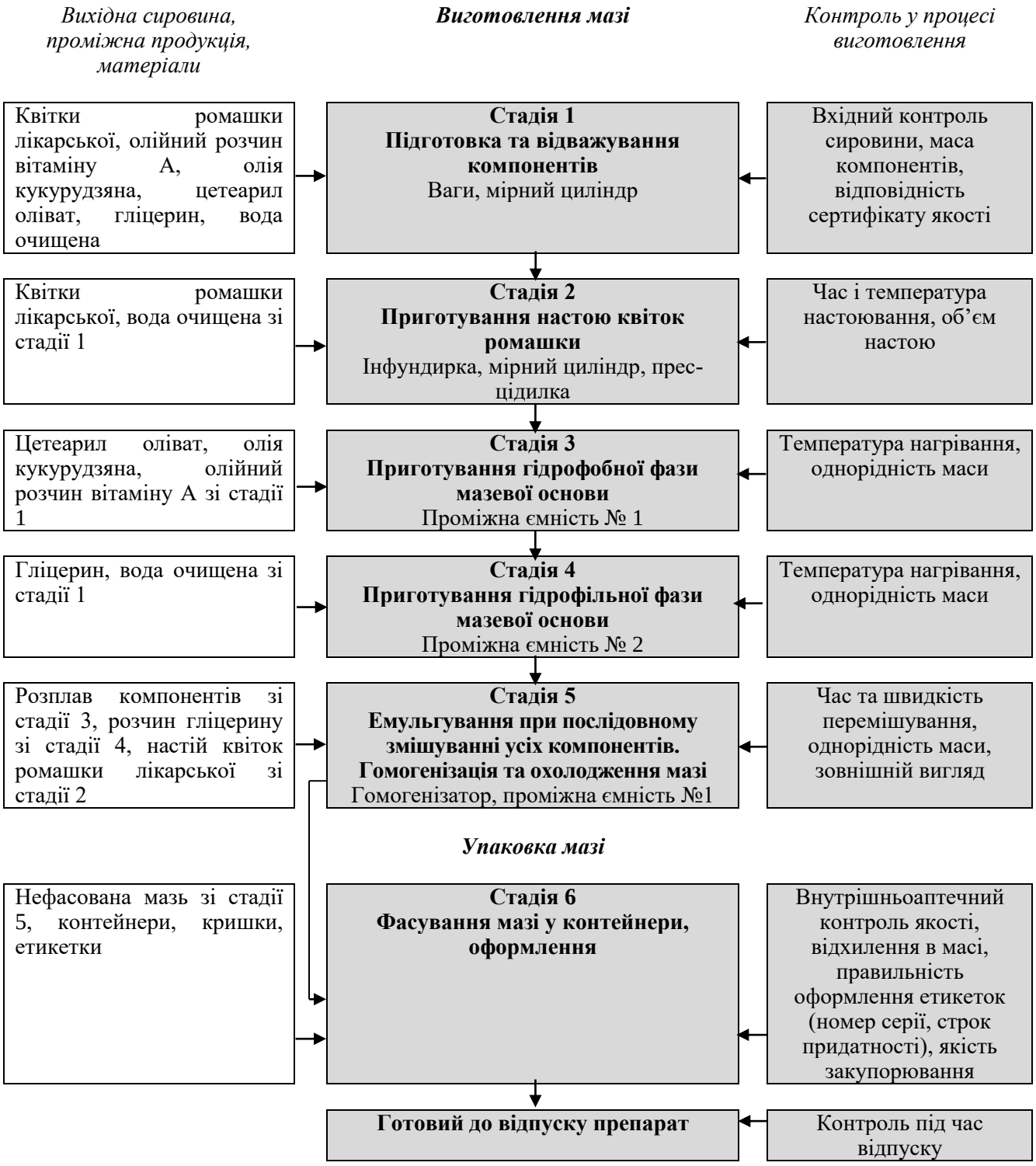


Рис. 7 Блок-схема виготовлення протизапальної мазі в умовах аптеки

Розроблено та удосконалено технологію екстемпоральної мазі з використанням сучасного апарату гомогенізатора «Silent Crusher M» одразу у флаконі для відпуску. Такий спосіб дозволяє виключити низку технологічних операцій, що скорочує час на виготовлення ЛП. Порівняння якості мазей, отриманих за традиційною і удосконаленою технологіями, показало, що вони відповідають вимогам ДФУ.

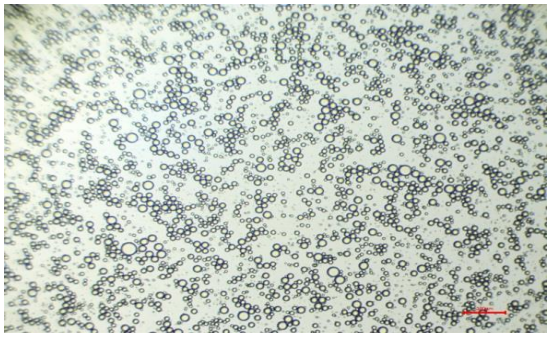
Порівняльні фізико-хімічні показники мазі, виготовленої за класичною й удосконаленою технологіями, наведено у табл. 16,однорідність і розмір часток наведено на рис. 8.

Таблиця 16

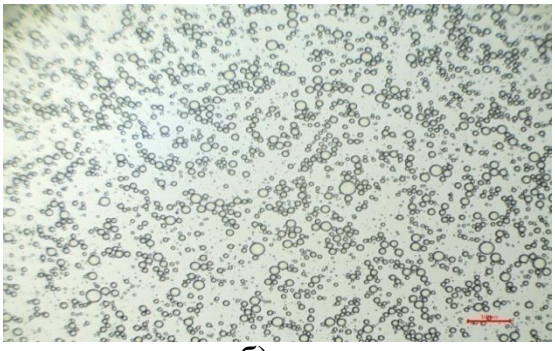
Фізико-хімічні показники екстемпоральної мазі протизапальної дії

Об'єкти дослідження	Показники				
	колір	запах	однорідність	колоїдна стабільність (візуально)	термостабільність (візуально)
Екстемпоральна мазь протизапальної дії	*Зразки, виготовлені за класичною технологією*				
	світло-коричневий	приємний	однорідна	стабільна	стабільна
	Зразки, виготовлені за удосконаленою технологією				
	світло-коричневий	приємний	однорідна	стабільна	стабільна

Як видно, обидва зразки мазей мають світло-коричневий колір, приємний запах, є однорідними і стабільними.



а)



б)

Рис. 8 Мікрофотографія зразків мазі, отриманої за класичною (а) та удосконаленою (б) технологією.

Отже, можна зробити висновок, що з метою оптимізації технологічного процесу цієї мазі та, м’яких лікарських засобів, взагалі, в умовах аптек доцільним є використання сучасних засобів малої механізації технологічного процесу аптечного виготовлення ліків.

Розробка технології екстемпорального гелю з кислотою гіалуроновою. Було проведено теоретичне та експериментальне обгрунтовання складу екстемпорального гелю з ГК (1%) та декаметоксином, призначеного для місцевого лікування хронічних ран. Результати мікробіологічного скринінгу в умовах *in vitro* наведено у табл. 17.

Як видно, зі збільшенням концентрації декаметоксину до 0,02 % спостерігався поступовий ріст зон затримки тест-культур. Оскільки подальше збільшення концентрації антисептика з 0,02 % до 0,05 % не вплинуло на ріст антибактеріальної активності, як оптимальна була обрана композиція з концентрацією декаметоксину 0,02 %.

Таблиця 17

Антимікробна активність гелевих композицій з різною кількістю декаметоксину, $\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$

Кількість декаметоксину, %	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм; n = 6, P = 0,95					
	S. aureus ATCC 25923	*E. coli ATCC 25922*	*P. vulgaris ATCC 4636*	*P. aeruginosa ATCC 27853*	*B.subtilis ATCC 6633*	*C.albicans ATCC653/885*
Без антисептика	7,0 ± 0,54	10,1 ± 0,54	1,0 ± 0,93	10,3 ± 0,54	8,0 ± 0,54	6,6 ± 0,54
0,01	19,3 ± 0,54	19,0 ± 0,93	22,3 ± 0,54	23,6 ± 0,54	26,6 ± 0,54	15,0 ± 0,93
0,02	22,3 ± 0,54	21,0 ± 0,93	23,6 ± 0,54	26,6 ± 0,54	30,3 ± 0,54	16,3 ± 0,93
0,05	21,6 ± 0,54	20,3 ± 0,54	23,0 ± 0,93	25,6 ± 0,54	29,0 ± 0,93	16,0 ± 0,93

Для вибору раціонального складу основи готували модельні зразки гелевих основ (табл. 18).

Таблиця 18

Склад модельних зразків гелевих основ (%)

№ зразка	Карбомер марки Ultrez-10 NF	Aristoflex AVC	Structure® XL	Вода очищена
1	0,5			до 100,0
2	1,0			до 100,0
3	1,5			до 100,0
4	2,0			до 100,0
5		0,5		до 100,0
6		1,0		до 100,0
7		1,5		до 100,0
8			6,0	до 100,0
9			7,0	до 100,0
10			8,0	до 100,0

Модельні зразки гелів на основах № 4, 7 і 10 мали занадто щільну консистенцію. А зразки гелю на основах № 1, 2, 5, 8, навпаки, – досить рідку консистенцію. Тому вказані основи були виключені з подальших досліджень. Модельний зразок № 9 не витримав тестів на колоїдну і термостабільність.

Для вибору оптимального гелеутворювача досліджували структурно-механічні показники зразків гелю (табл.19).

Таблиця 19

Структурно-механічні показники досліджуваних зразків гелів (при 20°С)

Показник	Досліджувані зразки гелів на основі гелеутворювачів	
	Карбомера марки Ultrez-10 NF (зразок № 3)	Aristoflex AVC (зразок № 6)
Коефіцієнт динамічного розрідження, % (Kd)	71,5	71,9
МС	1,02	1,30
pH (10% р-н)	6,62±0,02	6,82±0,03

Як видно, в обох зразків стабільні та закономірні значення досліджуваних показників. До переваг Aristoflex AVC належить його миттєва здатність диспергуватися у воді з утворенням прозорої гелевої основи, тому його обуло обрано як гелеутворювач у концентрації 1%. З метою попередження висихання гелю в процесі зберігання до його складу було введено гліцерин у кількості 10 %.

Технологічну схему приготування гелю в умовах аптек наведено на рис. 9.

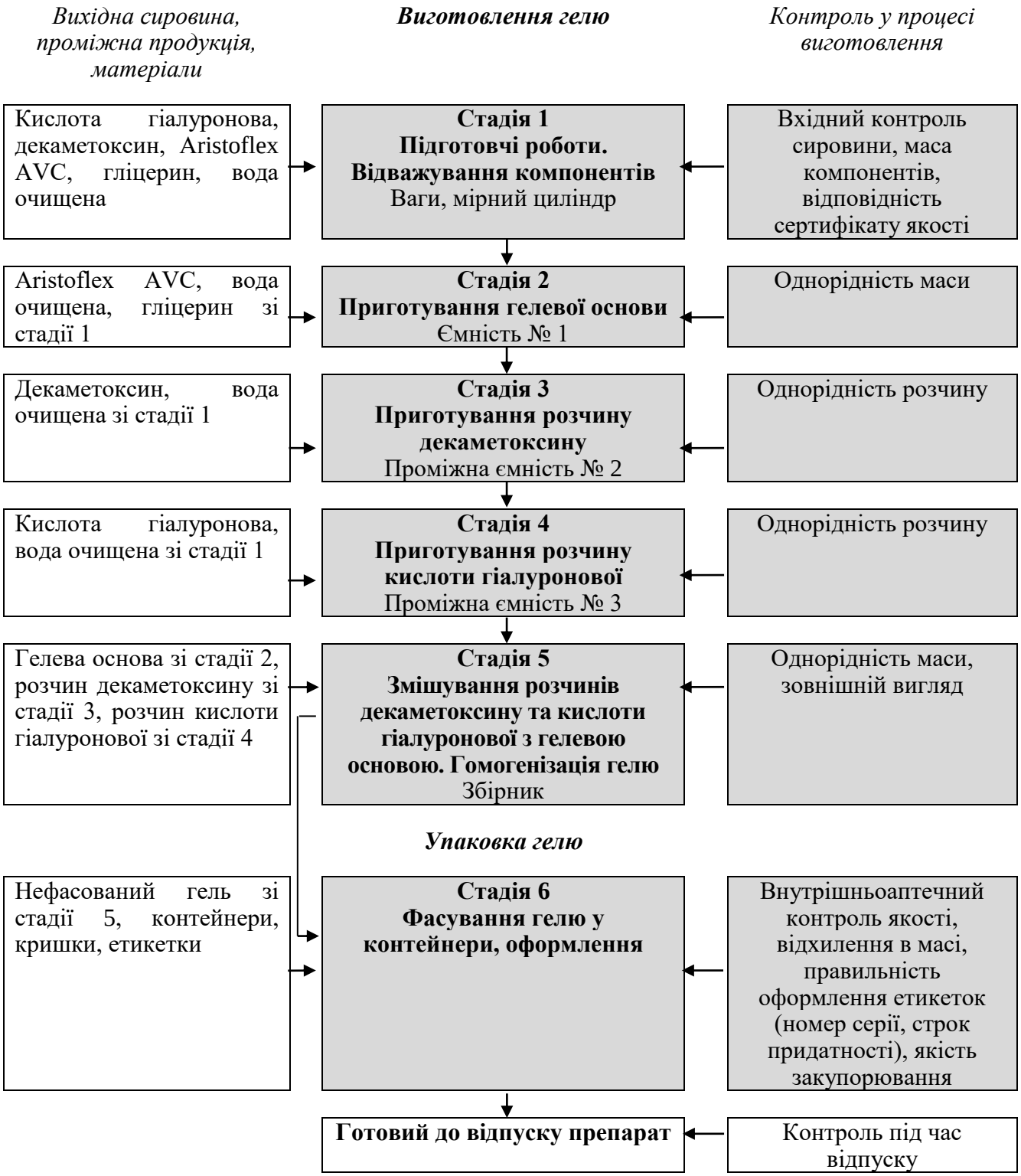


Рис. 9 Блок-схема виготовлення гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином в умовах аптеки

Структурно-механічні дослідження (рис. 10) показали, що розроблений гель є тиксотропною пластичною системою, здатною легко наноситися на ураження та забезпечувати стабільність у процесі технологічних операцій.

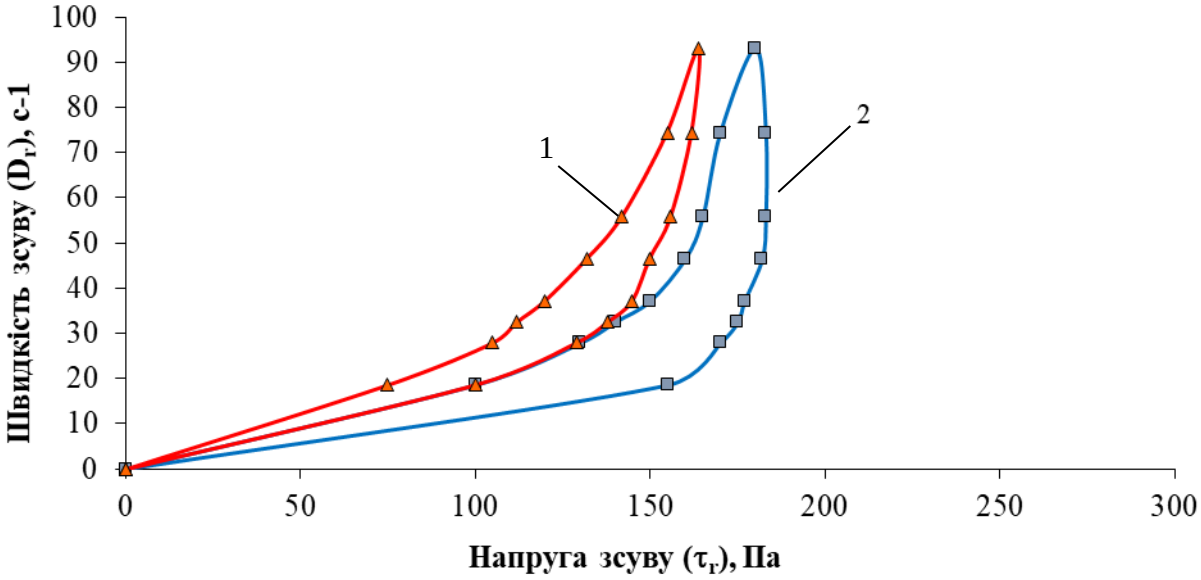


Рис. 10 Реограми плину: 1 – гелевої основи; 2 – гелю з декаметоксином та кислотою гіалуроновою – за температури (20,0 ± 1,0) ºС

Встановлено термін придатності гелю протягом 2 місяців зберігання у мазевих контейнерах (скляних та пластикових) за температур +(8÷15) та +(15÷25) °С.

У **розділі 6 «Теоретичне та експериментальне обгрунтування технології супозиторіїв»** наведено теоретичні дослідження щодо узагальнення алгоритмів фармацевтичної розробки готових ЛП та обгрунтування технології ЕЛЗ у формі супозиторіїв.

Враховуючи теоретичні положення щодо утворення дисперсних систем, структуру фармацевтичної розробки супозиторіїв промислового виробництва та фармакопейні вимоги до них, ми визначили алгоритм теоретичного обґрунтування технології екстемпоральних супозиторіїв.

Однією з нагальних проблем медицини є збереження здоров’я породіллі та її дитини після пологів. Тому дуже важливою є раціональна підготовка пологових шляхів. Відповідно, актуальним завданням сучасної вітчизняної фармацевтичної науки є розширення номенклатури лікарських засобів, які сприятимуть зменшенню розривів м’яких тканин під час пологів. З цією метою як біологічно активні субстанції у медичній практиці використовують ГК та екстракти природного походження. Найбільш прийнятною лікарською формою є песарії.

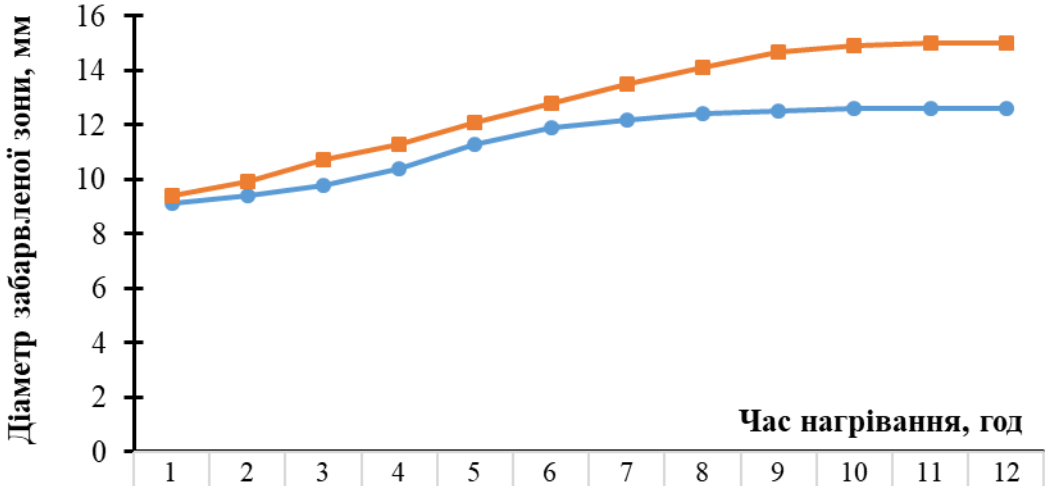
Було проведено теоретичне обгрунтування складу екстемпоральних песаріїв (вагінальних супозиторіїв) з ГК та CO_2-екстрактами алое, зеленого чаю та календули, призначених для підготовки пологових шляхів перед пологами.

Для вибору супозиторної основи проведено аналітичний огляд їх сучасного асортименту, для експериментальних досліджено обрано вітепсол Н 15, твердий жир кондитерський, масло какао, масло какао : емульсійний віск у співвідношенні 95 : 5. Для оцінки приготованих зразків песаріїв вивчали однорідність, температуру плавлення та час повної деформації, а також визначали середню масу. Зразки

песаріїв готували методом виливання, враховуючи фізико-хімічні властивості всіх АФІ: гіалуронову кислоту вводили за типом емульсії, а CO_2-екстракти – за типом розчину. У випадку із твердим жиром кондитерським, вводили емульгуючий агент – полісорбат-80.

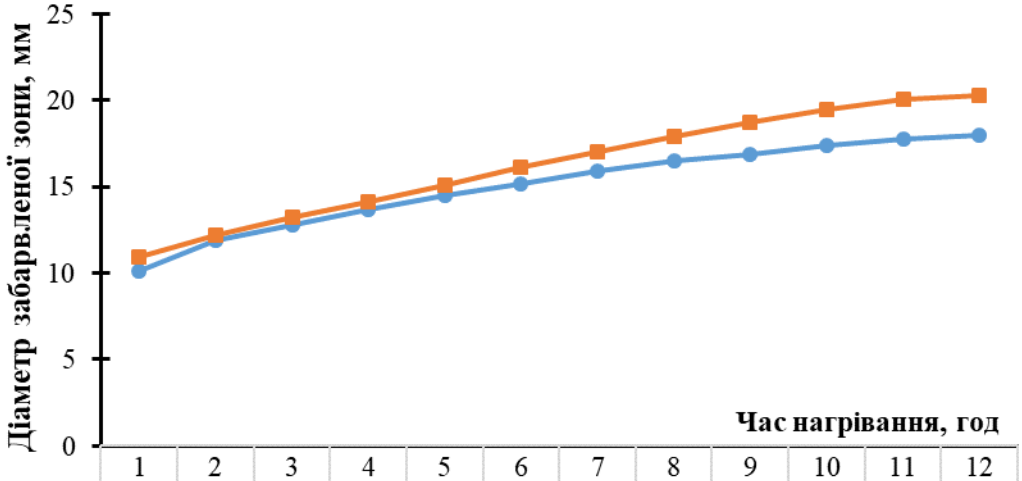
На підставі органолептичних характеристик, температури плавлення, часу повної деформації песаріїв для подальших досліджень було обрано основу вітепсол Н 15 та масло какао : емульсійний віск (95 : 5).

За результатами біофармацевтичних досліджень (рис. 11, 12) обрано супозиторну основу масло какао : емульсійний віск (95 : 5).



	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	7 год	8 год	9 год	10 год	11 год	12 год
каротиноїди	9,1	9,4	9,8	10,4	11,3	11,9	12,2	12,4	12,5	12,6	12,6	12,6
токофероли	9,4	9,9	10,7	11,3	12,1	12,8	13,5	14,1	14,7	14,9	15	15

Рис. 11 Ступінь вивільнення біологічно активних речовин із песаріїв на основі вітепсол Н15



	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год	7 год	8 год	9 год	10 год	11 год	12 год
каротиноїди	10,1	11,9	12,8	13,7	14,5	15,2	15,9	16,5	16,9	17,4	17,8	18
токофероли	10,9	12,2	13,2	14,1	15,1	16,1	17	17,9	18,7	19,5	20,1	20,3

Рис. 12 Ступінь вивільнення біологічно активних речовин із песаріїв на основі масло какао : емульсійний віск (95 : 5).

З метою розробки раціональної технології методом виливання у форму ТМ «Промвіт» проведено дослідження з визначення основних технологічних параметрів виготовлення песаріїв, а саме: визначено вплив на якісні характеристики песаріїв температури виготовлення, дозування та охолодження супозиторної маси.

Для визначення температури проведення технологічного процесу і дозування супозиторної маси вивчали реологічні параметри песаріїв у межах температур 35-50 ºС (рис. 13).

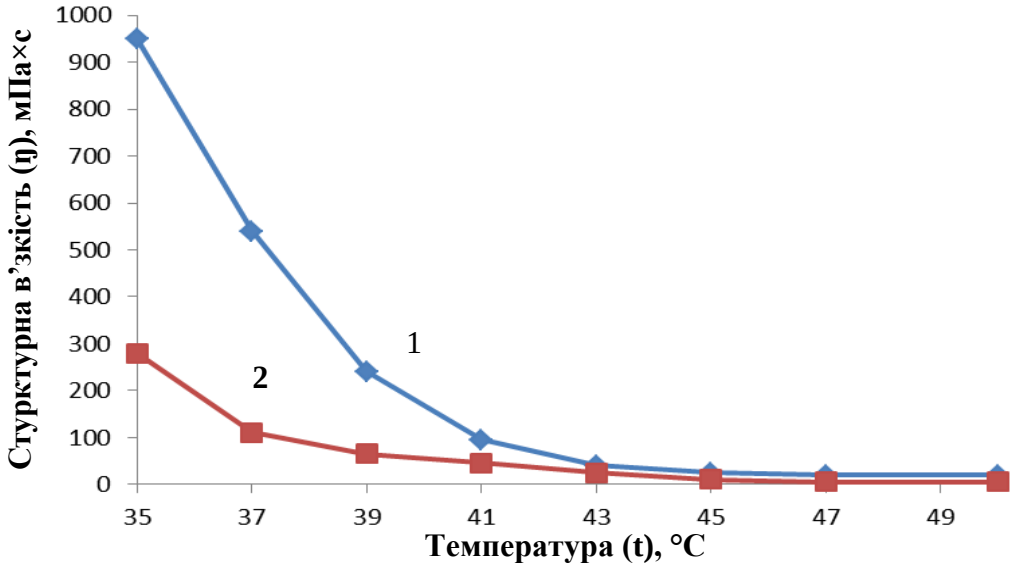


Рис. 13 Залежність структурної в'язкості супозиторної маси (1) і основи (2) від температури

Зважаючи на те, що за температури ≥ 45 ºС супозиторна маса має дуже низькі реологічні параметри, то при виготовленні й дозуванні песаріїв за вказаної температури ймовірна седиментація АФІ, що у свою чергу може призвести до її неоднорідності і розшарування.

У разі зменшення температури до 35 ºС структурно-механічні властивості системи збільшуються, її плинність значно уповільнюється, що викликає труднощі у процесі дозування супозиторної маси. Тому, оптимальною для дозування супозиторної маси є температура (40,0 ± 2,0) °С.

Ще одним важливим параметром технологічного процесу є режим охолодження супозиторної маси після її дозування. Із метою його визначення вивчали вплив температури охолодження супозиторної маси на стійкість песаріїв до руйнування.

Стійкість песаріїв до руйнування визначали після дозування супозиторної маси у форми та у чарунки із ПВХ-плівки за (40,0 ± 2,0)°С. Зразки песаріїв охолоджували за різних температур (від 20 ºС до 8 ºС) до їх повного затвердіння(рис. 14).

Як видно із даних рис. 14, оптимальні показники стійкості до руйнування мають песарії, охолодження яких проводилось за температури 10-15 ºС протягом 20 хв. Так було, обгрунтовано склад песаріїв: гіалуронова кислота – 0,005, CO_2-екстракт календули – 0,06, CO_2-екстракт алое – 0,06, CO_2-екстракт зеленого чаю –

0,002, емульсійний віск – 0,13, масло какао – 2,47; розроблено раціональну технологію виготовлення песаріїв в умовах аптек.

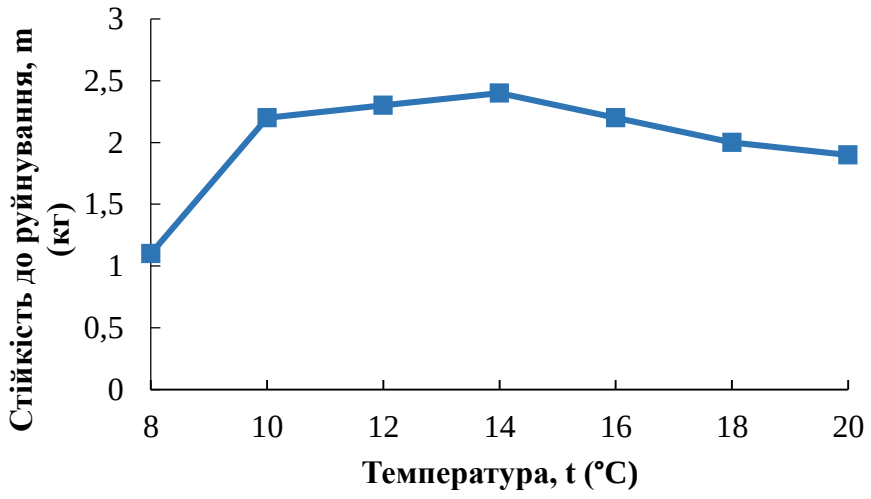


Рис. 14 Залежність стійкості до руйнування песаріїв від режиму їх охолодження

Установлено основні показники якості песаріїв та вивчено їх стабільність одразу після виготовлення та у процесі зберігання у контурних чарунках із ПВХ-плівки та вощаних капсулах (табл.20).

Таблиця 20

Показники якості песаріїв у процесі зберігання в контурних чарунках із ПВХ-плівки

Показник	Початкові параметри	Результати аналізу після зберігання			
		3 доби	6 діб	9 діб	12 діб
1	2	3	4	5	6
Опис	Песарії жовтуватого кольору зі специфічним запахом масла какао й екстракту зеленого чаю				
Однорідність	Відповідає				
Середня маса, г	2,58	2,58	2,58	2,58	2,58
pH	4,10 ± 0,05	4,06 ± 0,05	4,03 ± 0,05	3,98 ± 0,05	3,95 ± 0,05
Температура плавлення, ºС	35,7 ± 0,5	35,7 ± 0,5	35,6 ± 0,5	35,5 ± 0,5	35,4 ± 0,5
Час повної деформації, хв.	8	8	8	8	8
Час розпадання, хв.	10	10	10	10	10
Кислотне число, мг КОН/г	0,24 ± 0,1	0,24 ± 0,1	0,24 ± 0,1	0,25 ± 0,1	0,27 ± 0,1
Мікробіологічна чистота	Відповідає вимогам: бактерії, гриби в 1,0 г не більше 10^2 ТАМС та 10^1 ТУМС, відсутність *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans* в 1,0 г				

Доведено, що зразки досліджуваних песаріїв повністю задовольняють вимоги ДФУ 2.0 і стабільні протягом 10 діб за температури +(8÷15)°С.

Удосконалення ТУ на виробництво ректальних супозиторіїв. На кафедрі технології ліків НФаУ було розроблено склад і технологію ректальних супозиторіїв «Імуносол» з імуномоделюючою та противірусною дією (по відношенню до адено- та коронавірусів). До складу препарату входять сухий екстракт кореня солодки, ефірні олії ромашки та чайного дерева. Розроблено нормативно-технічну документацію та затверджено ТУ У 20.4-22676945-005:2015 на виробництво ректальних супозиторіїв «Імуносол» в умовах ПрАТ «Лекхім-Харків».

У зв'язку з прийняттям нових нормативно-правових актів, відповідних національних (міждержавних) стандартів, нормативних документів, якими регламентовано інші умови, ніж ті, що було встановлено в ТУ У 20.4-22676945-005:2015, нами було оновлено та удосконалено вимоги до виготовлення і контролю якості супозиторіїв «Імуносол». Нові вимоги затверджено ПрАТ «Лекхім-Харків» як зміну № 1:2021 до чинних технічних умов ТУ У 20.4-22676945-005:2015 і зареєстровано відповідним органом у визначеному порядку.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та експериментальне обгрунтування технології екстемпоральних рідких і м'яких ЛФ, розробку науково-методичної бази та загальних монографій ДФУ щодо їх якості.

1. Вивчено сучасний стан виготовлення, нормативну базу, способи уніфікації екстемпоральної рецептури, засоби механізації та напрями діяльності аптек різних країн. Показано необхідність розширення законодавчої нормативної документації в Україні, зокрема розробки загальних фармакопейних статей ДФУ та науково-методичних видань з технологічних питань ЕЛЗ, що сприятиме удосконаленню та оптимізації виробничої діяльності аптек.

2. Проаналізовано монографії фармакопей США, Європейської, Британської, Французької, Чеської, Казахської, Японії, Австрії, Білорусі та Росії щодо приготування мазей, супозиторіїв, суспензій, емульсій, настоїв та відварів в умовах аптек.

За результатами досліджень монографії «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» і «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках», які було розроблено за нашою участю, внесені у ДФУ 2.0, том 3, 2014 р. Три проєкти монографій «Емульсіїї, виготовлені в аптеках», «Суспензії, виготовлені в аптеках», «Настої та відвари, виготовлені в аптеках» подано до Фармакопейного центру з метою їх внесення до ДФУ.

3. Із метою створення науково-методичної бази узагальнено структуру наукових досліджень та окреслено технологічні аспекти створення м'яких і рідких ЛФ (емульсій, суспензій). Наведено основні принципи підбору діючих і допоміжних речовин у процесі фармацевтичної розробки ЛП. Визначено методологію обгрунтування технології нових екстемпоральних прописів емульсій, суспензій, мазей і супозиторіїв. Запропоновано алгоритм послідовних кроків фармацевта під час виготовлення ЕЛЗ, який гармонізовано з вимогами фармакопеї США.

4. Теоретично обгрунтовано та експериментально удосконалено склад і технологію екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроентерології. Доведено доцільність уведення до складу суспензії стабілізатора аеросил-300 у кількості 1 %, що дозволило підвищити стійкість і ресуспендованість ЛФ. Подано заявки на винахід № а 2021 02673 та на корисну модель № u 2021 02674 «Лікарський засіб у формі оральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроентерології».

Досліджено антибактеріальну активність суспензії по відношенню до еталонних тест-культур грампозитивних і грамнегативних бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та клінічних штамів Staphylococcus aureus, Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Campylobacter spp., Candida albicans. Установлено, що вміст аеросилу у складі суспензії не знижує її антибактеріальну активність для всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів.

5. Науково обгрунтовано склад зволожуючого крему: кислота гіалуронова (1,0), соєва олія рафінована (5,0), карбопол 940 (1,0), триетаноламін (1,0), вода очищена (до 100,0). Розроблено та валідовано технологію його виготовлення в умовах аптеки. За всіма показниками якості (консистентними властивостями, pH та зовнішнім виглядом) крем відповідає вимогам ДФУ до м’яких лікарських засобів для місцевого застосування.

6. Теоретично обґрунтовано склад екстемпоральної мазі на основі природних сполук для місцевої терапії АтД: настій квіток ромашки лікарської, олійний розчин вітаміну А, емульсійна мазева основа. Установлено раціональні концентрації допоміжних речовин у її складі: олія кукурудзяна – 20,0 %; Olivem 1000 (цетеарил оліват) – 3,0 %; гліцерин – 10,0 %; вода очищена – до 100,0 %.

Визначено показники однорідності, колоїдної, термічної стабільності, pH, осмотичної активності та ефективності вивільнення БАР із мазі, які відповідають вимогам ДФУ.

7. Розроблено та удосконалено технологію екстемпоральної мазі з використанням сучасного засобу гомогенізатора «Silent Crusher M» одразу у флаконі для відпуску. Установлено, що такий спосіб має перевагу у скороченні часу виготовлення препарату за рахунок виключення низки технологічних операцій. Порівняння якості мазей, отриманих за традиційною та удосконаленою технологією, показало, що вони відповідають вимогам ДФУ. Доведено стабільність мазі протягом 1 місяця зберігання за температур +(8÷15) та +(15÷25) °С.

8. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад гелю з кислотою гіалуроновою (1 %) та декаметоксином (0,02 %) для місцевого лікування хронічних ран. Обрано раціональний склад гелевої основи: гелеутворювач Aristoflex AVC в концентрації 1 %, гідрофільний неводний розчинник гліцерин – 10 %. Установлено виражену антимікробну активність гелю щодо культур P. aeruginosa та B. Subtilis, S. aureus, P. vulgaris, E. coli.

На підставі комплексу проведених досліджень розроблено раціональну технологію приготування гелю в умовах аптек. Отримано патент України на

корисну модель № 147454 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у м'якій лікарській формі з репаративною та антимікробною активністю».

Доведено стабільність гелю протягом 2 місяців зберігання у мазевих контейнерах (скляних та пластикових) за температурних режимів +(8÷15) та +(15÷25) °С.

9. Теоретично обгрунтовано склад песаріїв (вагінальних супозиторіїв) з кислотою гіалуроновою та CO_2-екстрактами алое, зеленого чаю і календули, призначених для підготовки пологових шляхів перед пологами.

На підставі фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень як основу обрано масло какао : емульсійний віск (95 : 5). Обґрунтовано спосіб уведення АФІ у лікарську форму: кислоту гіалуронову за типом емульсії, а CO_2-екстракти – за типом розчину.

Розроблено раціональну технологію песаріїв методом виливання у форму ТМ «Промвіт», визначено температуру виготовлення, дозування та охолодження супозиторної маси. Розроблено СОП № 16.014 «Порядок роботи із формою ТМ «Промвіт» для виливання супозиторіїв в умовах аптек».

Вивчено основні показники якості песаріїв (опис, однорідність, pH, середня маса, час деформації, час розпадання, температура плавлення, кислотне число, мікробіологічна чистота), які відповідають вимогам ДФУ. Подано заявку на винахід № a 2021 02669 та на корисну модель № u 2021 02670 «Фармацевтична композиція для лікування підготовки пологових шляхів у формі вагінальних супозиторіїв».

10. Видано три інформаційних листи: № 160-2021 «Склад і технологія екстемпорального гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином»), № 159-2021 «Склад і технологія екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою», № 147-2021 «Склад і технологія екстемпоральної мазі на основі природної сировини для застосування у дерматології»; розроблено технологічні інструкції на виготовлення рідких ЛФ, мазей і супозиторіїв, які упроваджено в роботу аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000».

11. Удосконалено вимоги до виготовлення і контролю якості супозиторіїв «Імуносол», які затверджено ПрАТ «Лекхім-Харків», як зміну № 1:2021 до чинних технічних умов ТУ У 20.4-22676945-005:2015і зареєстровано відповідним органом у визначеному порядку.

На базі ПрАТ «Лекхім-Харків» опрацьовано технологію супозиторіїв «Імуносол» згідно з ТУ У 20.4-22676945-005:2015 зі зміною № 1:2021 з метою упровадження у виробництво.

12. Результати теоретичних досліджень узагальнено у підручнику для здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) «Теоретичні основи створення лікарських препаратів» і методичних рекомендаціях «Сучасна фармацевтична розробка», «Фармацевтична розробка як етап створення лікарських препаратів», «Методологія фармацевтичної розробки препаратів з лікарської сировини», «Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек», «Приготування емульсій в умовах аптек», «Забезпечення стабільності екстемпоральних лікарських препаратів».

Окремі фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес низки медичних і фармацевтичних закладів вищої освіти України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. Розробка екстемпоральної технології крему з гіалуроновою кислотою. *Ліки України Плюс*. 2017. № 2 (31). С. 40-42. *(Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті)*.

2. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. Теоретичне обґрунтування складу екстемпоральної мазі для використання у дерматології. *Фітотерапія. Часопис.* 2020. № 2. С. 60-64. *(Особистий внесок: участь у проведенні літературного пошуку, обробці результатів та підготовці статті)*.

3. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. Експериментальні дослідження з розробки складу екстемпоральної мазевої основи. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* 2020. № 3 (63). С. 12-16. *(Особистий внесок: постанова завдання, виконання експерименту, обробка результатів, підготовка статті)*.

4. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Юр'єва Г. Б. Удосконалення складу екстемпоральної суспензії з вісмутом нітратом основним для застосування в гастроентерології – теоретичне обґрунтування. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 4. С. 12-17. *(Особистий внесок: участь у проведенні літературного пошуку, обробці результатів та підготовці статті)*.

5. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Теоретичне обґрунтування вибору АФІ у складі екстемпорального гелю для лікування ран та пролежнів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 3 (64). С. 12-16. *(Особистий внесок: участь у проведенні літературного пошуку, обробці результатів та підготовці статті)*.

6. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Герасимова І. В. Теоретичне обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів з метою створення засобу для застосування у підготовці до пологів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 24-28. *(Особистий внесок: участь у проведенні літературного пошуку, обробці результатів та підготовці статті)*.

7. Ярних Т. Г., Мельник Г. М., Рухмакова О. А. Валідація технологічного процесу виготовлення зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою. *Фармацевтичний журнал*. 2021, Т. 76, № 2. С. 27-35. *(Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті)*.

8. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Обгрунтування вибору гелеутворювача для розробки складу гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином. *Український біофармацевтичний журнал*. 2021. № 1 (66). С. 10-14. *(Особистий внесок: постанова завдання, виконання експерименту, обробка та узагальнення результатів, написання статті)*.

9. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Структурно-механічні дослідження гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином. *Соціальна фармація*. 2021. Т. 7, № 2. С. 10-17. *(Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті)*.

10. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Герасимова І. В. Визначення основних технологічних параметрів виготовлення песаріїв (супозиторіїв вагінальних) для підготовки родових шляхів перед пологами. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 2. С. 70-76. *(Особистий внесок: планування експерименту, виготовлення зразків, проведення експериментальних досліджень, написання статті)*.

11. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Герасимова І. В. Експериментальне обґрунтування вибору супозиторної основи екстемпоральних песаріїв для підготовки до пологів. Фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження песаріїв з гіалуроновою кислотою. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 2. С. 70-81. *(Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті)*.

12. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Юр'єва Г. Б., Осолодченко Т. П. Дослідження антибактеріальних властивостей екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 1. С. 33-39. *(Особистий внесок: участь у постанові завдання, проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті)*.

13. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Юр'єва Г. Б. Вибір стабілізатора екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 14-20. *(Особистий внесок: планування та виконання експерименту, обробка та узагальнення результатів, написання статті)*.

14. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Герасимова І. В., Рухмакова О. А. Вивчення стабільності песаріїв, призначених для підготовки родових шляхів перед пологами. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 3. С. 33-40. *(Особистий внесок: планування та виконання експерименту, узагальнення результатів, підготовка статті)*.

15. Melnyk G., Yarnykh T., Buryak M. Pharmacopeil aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. № 4. P. 87-93.*(Особистий внесок: планування досліджень, участь у проведенні літературного пошуку, узагальнення результатів, написання статті).*

Статті у виданнях, що входять до наукометричної бази даних Scopus

16. Yarnykh T. G., Tykhonov O. I., Melnyk G. M., Yuryeva G. B. Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharmacy conditions. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11 (4). P. 859-864. *(Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті)*. (Quartile Q3).

17. Melnik G. M., Yarnykh T. G., Rukhmakova O. A. Pharmacopaine aspects of extemporaneous technology of soft medicines and suppositories. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2020. Vol 10, Issue 1. P. 60-65. *(Особистий внесок: постанова завдання, участь у проведенні літературного пошуку, аналіз та узагальнення результатів, написання статті)*.(Quartile Q3).

18. Melnik G. M., Yarnykh T. G., Rukhmakova O. A. Comparative analysis of pharmacopeial requirements to extemporaneous medicines. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12, Issue 01 (Suppl.). P. 301-306. *(Особистий внесок:*

планування та проведення досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).(Quartile Q3).

19. Melnyk G. M., Yarnykh T. G., Yuryeva G. B. Requirements for formulating emulsions in pharmacy setting. *Georgian Medical News*. 2020. Vol. 3 (300). P. 117-123. *(Особистий внесок: планування та проведення досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті)*. (Quartile Q4).

20. Melnyk G., Yarnykh T., Herasymova I. Analytical review of the modern range of suppository bases. *Sys. Rev. Pharm*. 2020. Vol. 11, Issue 4. P. 503-508. *(Особистий внесок: планування досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).* (Quartile Q2).

Патенти й авторські свідоцтва на твір

21. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у м'якій лікарський формі з репаративною та антимікробною активністю : патент на корисну модель UA 147454 U Україна. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Буряк М. В. № заявкиu 2021 01555; заявл. 25.03.2021; опубл. 05.05.2021; Бюл. № 18. 7 с. *(Особистий внесок: участь у патентному пошуку, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, оформлення заявки на патент на корисну модель).*

22. А. с. 101273. Приготування емульсій в умовах аптек : метод. реком. / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, Г. Б. Юр'єва, В. В. Ковальов. № 101273; публ. 16.12.2020.

23. А. с. 101274. Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек : метод. реком. / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, Г. Б. Юр'єва. № 101274; публ. 16.12.2020.

Інформаційні листи

24. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Олійник С. В. Склад і технологія екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою : інформаційний лист № 159-2021. Київ. 2021. 4 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та оформлення інформаційного листа)*.

25. Ярних Т. Г., Мельник Г. М., Рухмакова О. А. Склад і технологія екстемпоральної мазі на основі природної сировини для застосування у дерматології : інформаційний лист № 147-2021. Київ. 2021. 4 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа)*.

26. Ярних Т. Г., Мельник Г. М., Буряк М. В. Склад і технологія екстемпорального гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином : інформаційний лист № 160-2021. Київ. 2021. 4 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та оформлення інформаційного листа)*.

Підручник

27. Ярних Т. Г., Тихонов О. І., Мельник Г. М., Рухмакова О. А., Олійник С. В. Теоретичні основи створення лікарських препаратів : підручник для

здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії). Х. : Вид-во НФаУ, 2020. 216 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, участь у написанні підручника).*

Методичні рекомендації

28. Ярних Т. Г., Тихонов О. І., Рухмакова О. А., Мельник Г. М., Данькевич О. С. Забезпечення стабільності екстемпоральних лікарських препаратів : методичні рекомендації. Х. : НФаУ, 2017.54 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

29. Ярних Т. Г., Тихонов О. І., Герасимова І. В., Мельник Г. М. Фармацевтична розробка як етап створення лікарських препаратів : навчальний посібник для позааудиторної роботи здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії). Х. : НФаУ, 2018. 38 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання відповідних розділів навчального посібника).*

30. Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Тихонов О. І., Мельник Г. М. Методологія фармацевтичної розробки препаратів з лікарської сировини : навчальний посібник для позааудиторної роботи здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії). Х. : НФаУ, 2018. 42 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання відповідних розділів навчального посібника).*

31. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Олійник С. В., Мельник Г. М. Сучасна фармацевтична розробка : метод. реком. до практ. занять для здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) ; за ред. О. І. Тихонова. Х. : НФаУ, 2019. 84 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

32. Ярних Т. Г., Мельник Г. М., Юр'єва Г. Б. Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек : метод. реком. Х. : НФаУ, 2019. 17 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

33. Ярних Т. Г., Мельник Г. М., Юр'єва Г. Б., Ковальов В. В. Приготування емульсій в умовах аптек : метод. реком. Х. : НФаУ, 2019. 18 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

Монографії (колективні)

34. Уровень развития техники и технологий в XXI веке. Часть 1: Серия монографий / авт. кол. : М. В. Князева, В. М. Крамар, И. Я. Львович и др. Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2019. 227 с. : ил., табл. (Серия «Уровень развития техники и технологий в XXI веке», Часть 1). *Глава 8 «Historical analysis of extemporaneous ointment bases development».* С. 125-135. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, написання відповідного розділу монографії).*

35. Научное окружение современного человека: техника и технологии, информатика, безопасность, транспорт, химия, сельское хозяйство. Книга 3. Часть 1: серия монографий / авт. кол. : И. Я. Львович, Я. Е. Львович, А. В. Осадчук и др. Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2020. С. 145-154. *Глава 13 «Экстемпоральная рецептура мягких лекарственных средств: реалии и*

перспективы развития». С. 145-153. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, оформлення публікації).*

Публікації в інших виданнях

36. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Шпичак О.С., Данькевич О. С., Мельник Г. Н., Мартынюк Т. В. Затруднительные прописи в экстемпоральной рецептуре: нормирование и приготовление. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології.* Збірник наукових праць, вип. 2. Харків, 2017. С. 189-194.

37. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. До питання розробки загальних фармакопейних статей та окремих монографій на екстемпоральні лікарські засоби. *Dynamics of the development of world science* : abstracts of the 5th International scientific and practical conference, Vancouver, January 22-24, 2020. Vancouver, Canada : Perfect Publishing, 2020. P. 727-729.

38. Мельник Г. Н., Ярных Т. Г., Рухмакова О. А. Технологические аспекты создания эмульсионных мазей для применения в дерматологии. *Scientific achievements of modern society* : abstracts of the 6th International scientific and practical conference, Liverpool, February 5-7, 2020. Liverpool, United Kingdom : Cognum Publishing House, 2020. P. 934-938.

39. Мельник Г. М. Методологія обґрунтування технології екстемпоральних препаратів. *Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам’яті академіка УАН О. І. Тихонова, м. Харків, 25 березня 2020 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 170-177.

40. Melnyk G., Yarnykh T., Rukhmakova O. Study of the release of active pharmaceutical ingredients from samples of extemporaneous ointment bases. *Fundamental and applied research in the modern world* : abstracts ofthe 4th International scientific and practical conference, Boston, November 18-20, 2020. Boston, USA : BoScience Publisher, 2020. P. 172-175.

41. Melnyk G., Yarnykh T., Yuryeva H. Theoretical approaches to stabilization of extemporaneouse suspension of bismuth basic nitrate. *Achievements and prospects of modern scientific research* : abstracts of the III International Scientific and Practical Conference, Buenos Aires, February 7-9, 2021. Buenos Aires, Argentina, 2021. P. 66-71.

Тези доповідей

42. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. Організація роботи виробничої аптеки у сучасних умовах. *Фармація XXI століття : Тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з’їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 вересня 2016 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 267.

43. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Тихонов О. І. Актуальні питання якості екстемпоральних лікарських препаратів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, м. Харків, 14-15 листопада 2017 р. Х. : НФаУ, 2017. С. 130.

44. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Фролова О. Є., Шпичак О. С., Мельник Г. М. Державне нормування лікарських та косметичних засобів заводського та екстемпорального виготовлення. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет–конференції, м. Харків, 14-15 листопада 2017 р. Х. : НФаУ, 2017. С. 194-197.

45. Ярних Т. Г.,Тихонов О. І., Мельник Г. М., Азаренко Ю. М. Теоретичні аспекти і актуальні питання приготування екстемпоральних суспензій. *SCIENCE AND LIFE* : proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek. С. 262-268.

46. Мельник Г. М., Ярних Т. Г. Сучасний стан аптечного виробництва. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції, м. Харків, 14-15 листопада 2019 р. Х. : НФаУ, 2019. С.127-128.

47. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. До питання створення екстемпорального крему з гіалуроновою кислотою. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : збірник наукових праць, м. Харків 7-8 листопада 2019 р. Х. : НФаУ, 2019. Вип. 6. С. 324.

48. Ярних Т. Г., Мельник Г. М., Олійник С. В. Мазі в загальній структурі екстемпоральної рецептури. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 25 січня 2015 р. Х. : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 204.

49. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Роль гіалуронової кислоти в терапії хронічного ранового процесу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 112-113.

50. Мельник Г. М., Юр'єва Г. Б., Ярних Т. Г. Доцільність розробки екстемпоральної суспензії з вісмутом для застосування у гастроентерології. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 101-102.

51. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Герасимова І. В. Перспективи застосування гіалуронової кислоти при підготовці до родів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 219.

52. Melnyk H. M., Yarnykh T. H., Oliinyk S. V. Substantiation of the composition and technology of an extemporal ointment based on sodium sulfacyl. *The current stage of development of scientific and technological progress' 2021* : abstracts of International scientific conference, Karlsruhe, February 08-09, 2021. Karlsruhe, Germany, 2021. P. 22-26.

53. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Олійник С. В. Обгрунтування раціонального складу і технології екстемпоральної мазі з ментолом і вісмуту субнітратом. *European scientific discussions* : abstracts of IV International scientific and practical conference, Rome, February 26-28, 2021. Rome, Italy. 2021. P. 133-139.

54. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Олійник С. В. Обгрунтування складу і технології екстемпоральної мазі протизапальної дії. *Problems and tasks of modernity and approaches to their solution* : abstracts of VIII International scientific and practical conference, Tokyo, March 02-05, 2021. Tokyo, Japan. 2021. P. 178-183.

55. Мельник Г. М., Ярних Т. Г., Ковальов В. В., Ковальов В. М. Удосконалення технології мазі для лікування дерматитів. *World science: problems, prospects and innovations :* abstracts of the 6th International scientific and practical conference, Toronto, February 23-25, 2021. Toronto, Canada : Perfect Publishing, 2021. P. 466-472.

56. Melnyk G., Yarnykh T., Herasymova I. To the question about the choice of a base during suppositories development intended for preparation of the birth canals. *Prospects and achievements in applied and basic sciences* : abstracts of IV International scientific and practical conference, Budapest, February 9-12, 2021. Budapest, Hungary. 2021. P. 418-421.

57. Melnyk G., Yarnykh T.,Yuryeva G. Investigation of the stability of an extemporaneous suspension of bismuth basic nitrate. Proceedings of IX International scientific and practical conference, Boston, April 14-16, 2021. Boston, USA : BoScience Publisher, 2021. P. 98-102.

АНОТАЦІЯ

Мельник Г. М. Теоретичне та експериментальне обгрунтування технології рідких та м’яких лікарських форм в умовах аптек. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню технології екстемпоральних лікарських форм, розробці науково-методичної бази та загальних монографій ДФУ щодо їх якості. Розроблено проєкт монографії на РЛФ: суспензії, емульсії, настої та відвари виготовлені в умовах аптек. Монографії на м’які лікарські засоби і супозиторії та песарії внесено у ДФУ 2.0 (2014 р.).

Уперше на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень розроблено склад та обгрунтовано технологію 5-ти ЕЛЗ у формі суспензії, мазі, гелю, крему та песаріїв. Доведено стабільність, визначено умови і терміни їх зберігання.

Новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель № UA 147454 U «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у м'якій лікарській формі з репаративною та антимікробною активністю») та 4 заявками на патенти: на винахід № a 2021 02669 та на корисну модель № u 2021 02670 «Фармацевтична композиція для лікування підготовки пологових шляхів у формі вагінальних супозиторіїв»; на винахід № a 2021 02673 та на корисну модель № u 2021 02674 «Лікарський засіб у формі оральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроентерології».

Отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: № 101274 «Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек», № 101273 «Приготування емульсій в умовах аптек».

Розроблено 3 технологічні інструкції та 3 інформаційні листи на виготовлення ЕЛЗ. Удосконалено вимоги до виготовлення і контролю якості супозиторіїв «Імуносол», які затверджено як зміну до чинних ТУ та опрацьовано їх технологію в умовах ПрАТ «Лекхім-Харків». Теоретичні дослідження узагальнено у підручнику та 6 методичних рекомендаціях.

Ключові слова: екстемпоральні лікарські засоби, фармакопейна стаття, технологія, суспензія, мазь, крем, гель, песарії, кислота гіалуронова, вісмуту нітрат основний, декаметоксин, гелеутворювачі, стабілізатори, розчинники.

АННОТАЦИЯ

Мельник Г. Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование технологии жидких и мягких лекарственных форм в условиях аптек. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию технологии экстемпоральных лекарственных форм, разработке научно-методической базы и общих монографий ГФУ по их качеству. Разработан проект монографии на ЖЛФ. Монографии на мягкие лекарственные средства, суппозитории и пессарии включены в ГФУ 2.0 (2014).

Впервые на основании физико-химических, биофармацевтических, микробиологических исследований разработан состав и обоснована технология 5-ти ЭЛС в форме суспензии, мази, геля, крема и пессариев.

Доказана стабильность, определены условия и сроки их хранения. Новизна исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель № UA 147454 U «Способ получения фармацевтической композиции в мягкой лекарственной форме с репаративной и антимикробной активностью» и 4 заявками на патенты: на изобретение № a 2021 02669 и на полезную модель № u 2021 02670 «Фармацевтическая композиция для лечения подготовки родовых путей в форме вагинальных суппозиториев»; на изобретение № a 2021 02673 и на полезную модель

№ u 2021 02674 «Лекарственное средство в форме оральной суспензии из висмута нитрата основного для применения в гастроэнтерологии».

Получены 2 свидетельства о регистрации авторского права на методические рекомендации: №101274 «Технология изготовления суспензий в условиях аптек», №101273 «Приготовление эмульсий в условиях аптек».

Разработаны 3 технологические инструкции и 3 информационных письма на изготовление ЭЛС. Усовершенствованы требования к изготовлению и контролю качества суппозиториев «Имуносол», утвержденные как изменение в существующих ТУ и отработана их технология в условиях ЗАО «Лекхим-Харьков». Теоретические исследования обобщены в учебнике и 6 методических рекомендациях.

Ключевые слова: экстемпоральные лекарственные средства, фармакопейная статья, технология, суспензия, мазь, крем, гель, пессарии, кислота гиалуроновая, висмута нитрат основный, декаметоксин, гелеобразователи, стабилизаторы, растворители.

SUMMARY

Melnyk G. M. Theoretical and experimental substantiation of technology of liquid and soft dosage forms in pharmacies. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

The dissertation thesis for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 «Technology of Drugs, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the technology of extemporaneous dosage forms, the development of scientific and methodological base and general monographs of SPhU on their quality.

The general methodological concept of theoretical substantiation of EM technology in liquid and soft dosage forms is offered. Pharmacopoeial aspects of quality and basic principles of their technology are determined, which are the basis for the creation of domestic regulatory framework for the manufacture of drugs in pharmacies.

Projects of monographs on extemporaneous radars have been developed. Monographs on soft drugs and suppositories and pessaries are included in SPhU 2.0 (2014). 3 methodical recommendations on EM technology are developed.

For the first time on the basis of physicochemical, biopharmaceutical, microbiological researches the structure is developed and the technology is proved5 EM in the form of ointment, gel, cream and pessaries, stability is proved, conditions and term of their storage are defined.

Theoretically and experimentally improved the composition of the extemporaneous suspension of bismuth nitrate basic for use in gastroenterology. It was found that the content of 1% Aerosil A-300 in the composition of the drug increases the stability of the suspension and antibacterial activity.

The composition of extemporaneous moisturizing cream is substantiated: hyaluronic acid, refined soybean oil, carbopol 940, triethanolamine, purified water. A study on the

validation of the technological process and confirmed the effective reproduction of the manufacture of this drug.

The composition of extemporaneous ointment for use in dermatology - infusion of chamomile flowers, oil solution of vitamin A, emulsion ointment base and rational concentrations of excipients: corn oil (20.0%); Olivem 1000 (cetearyl olivate) (3.0%); glycerin (10.0%); purified water (up to 100.0%). The technology of the ointment has been improved with the use of a modern homogenizer, prepared is carried out immediately in the tempering bottle, which significantly reduces the production time.

The composition and rational technology of extemporaneous gel for local treatment of purulent wounds have been scientifically substantiated: hyaluronic acid, decamethoxine, Aristoflex AVC, glycerin, purified water. According to the results of microbiological screening in vitro, a pronounced antimicrobial activity of the gel against cultures of P. aeruginosa andB. Subtilis, S. aureus, P. vulgaris, E. coli. The novelty of the research is protected by the patent of Ukraine for a utility model.

The composition of pessaries for elimination of birth trauma of soft tissues during childbirth is theoretically and experimentally substantiated: hyaluronic acid, CO2-extracts of aloe, green tea and calendula. type of solution.

Technological instructions for the manufacture of liquid, soft dosage forms and pessaries in the pharmacy № 5 PM«Harmony-2000»(Chernivtsi) and 3 information letters.

The requirements for the manufacture and quality control of Imunosol suppositories have been improved, which have been approved as a change to the existing technical conditions and their technology has been developed in the conditions of PJSC Lekhim-Kharkiv (Kharkiv).

The novelty of the research was confirmed by the patent of Ukraine for a utility model) UA 147454 U "Method of obtaining a pharmaceutical composition in a soft dosage form with reparative and antimicrobial activity") and 4 patent applications: for the invention № a 2021 02669 and for the utility model № u 2021 02670 "Pharmaceutical composition for the treatment of preparation of the birth canal in the form of vaginal suppositories"; to the invention 21 a 2021 02673 and to the utility model № u 2021 02674 "Drug in the form of an oral suspension of bismuth nitrate essential for use in gastroenterology".

Received 2 certificates of copyright registration for the work: № 101274 "Technology of making suspensions in pharmacies", № 101273 "Preparation of emulsions in pharmacies".

Theoretical research is summarized in the textbook and 3 guidelines.

Key words: extemporaneous drugs, pharmacopoeial article, technology, suspension, ointment, cream, gel, pessaries, hyaluronic acid, bismuth basic nitrate, decamethoxine, gelling agents, stabilizers, solvents.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АтД – атопічний дерматит
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГК – гіалуронова кислота
ДФУ – Державна фармакопея України
ЕЛЗ – екстемпоральні лікарські засоби
ЖЛФ – жидкая лекарственная форма
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛФ – лікарська форма
МЛФ – м'яка лікарська форма
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПрАТ – приватне акціонерне товариство
РЛФ – рідка лікарська форма
СОП – стандартна операційна процедура
ТУ – технічні умови
ЭЛС – экстемпоральные лекарственные средства
NaКМЦ – натрій карбоксиметилцелюлоза

Підписано до друку 05.04.2021 р. Формат 60х84/16.
Ум. друк. арк. 2,75. Тираж 100 пр.

Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009