

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Бурбан Оксана Іванівна

УДК: 615.454.1:615.32:615.262:615.014:615.07

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу і технології комбінованого гелю для терапії
променевих уражень шкіри**

226 – Фармація, промислова фармація
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів має посилання О. І. Бурбан на відповідне джерело

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

О. І. Бурбан

Науковий керівник: Вишневська Лілія Іванівна, докторка фармацевтичних наук, професорка

Харків – 2022

АНОТАЦІЯ

Бурбан О. І. Розробка складу і технології комбінованого гелю для терапії променевих уражень шкіри. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2022.

У першому розділі дисертаційної роботи наведено узагальнені дані літератури про етіологію, патогенез та сучасні аспекти фармакотерапії запальних та променевих захворювань шкіри. За даними ВООЗ, щорічно у світі помирає від злоякісних пухлин 5 млн людей, а у переважній більшості країн світу серед причин смерті рак посідає друге місце після серцево-судинних захворювань. Променева терапія є одним із провідних методів лікування злоякісних новоутворень різних органів і тканин, яку щорічно в самостійному варіанті й у комбінації з іншими методами отримують понад півмільйона онкологічних хворих. Під час променевого лікування можливі пошкодження навколишніх здорових тканин, які супроводжуються виникненням опіків, пухирів, які можуть розкриватися і формувати мокрі ерозійні і болючі ділянки з тривалим, прогресувальним і нерідко рецидивним перебігом, приєднанням інфекційних ускладнень, порушень мікроциркуляції, трофічних і обмінних процесів в опроміненіх тканинах.

Тому наразі актуальною є проблема подальшої реабілітації шкіри, включаючи розробку лікарських засобів для терапії променевих ускладнень. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку свідчить, що для місцевої терапії широко застосовують лікарські засоби на основі синтетичних субстанцій, що може викликати розвиток місцевої та системної побічної дії. Актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки є розроблення альтернативних лікарських засобів на основі рослинної сировини, що мають вищий ступінь безпеки і не поступаються за ефективністю.

Проведено аналіз сучасних інноваційних та безвідходних фітотехнологій у фармацевтичній галузі. Узагальнено інформацію наукових джерел щодо сучасного стану розробки біостимуляторів рослинного походження. Теоретично, на основі даних літературних джерел, а також власних експериментальних досліджень, обґрунтовано вибір очитка великого трави соку, кверцетину, обліпихи крушиноподібної олії, шипшини собачої олії, звіробою продірявленого олії як АФІ для створення гелю для лікування запальних та променевих захворювань шкіри, які забезпечать комплексний терапевтичний ефект, впливаючи на різні ланки патологічного процесу.

У *другому розділі* дисертаційної роботи обґрунтовано методологію створення комбінованого гелю на основі очитка великого трави соку (ОВТС), кверцетину, обліпихи крушиноподібної олії, шипшини собачої олії, звіробою продірявленого олії для лікування запальних та променевих захворювань шкіри. Охарактеризовано активні фармацевтичні інгредієнти, готовий комбінований гель та допоміжні речовини, що використовувались у наукових експериментальних дослідженнях із розробки препарату. Наведено методи та методики дослідження, використані у процесі фармацевтичної розробки (ФР) гелю, що дозволило обрати раціональний склад та дослідити його показники якості згідно з вимогами ДФУ.

У *третьому розділі* наведено технологію отримання та дослідження соку з очитка великого трави як біостимулятора для лікування променевих уражень шкіри, та екстракту з його вичавок.

Обґрунтовано оптимальний метод одержання свіжого соку з очитка великого трави у використанні низки технологічних прийомів у такій послідовності: ферментування очитка великого трави (витримування в темному прохолодному місці $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом 5 діб; попереднє оброблення сировини очитка великого трави окропом; відтискання соку після витримування подрібненої сировини за температури $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом доби; очищення неосвітленого соку за умови швидкого нагрівання до $75\text{--}78^\circ\text{C}$ протягом 30 хв із наступним швидким охолодженням і обробкою 95 % етанолом; відстоювання соку

очитка великого трави за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ із наступним фільтруванням; стабілізація освітленого соку очитка великого трави етанолом 15 % і хлоретаном у кількості 0,5 %.

Із урахуванням низки технологічних факторів визначено параметри отримання екстракту з вичавок очитка великого трави: екстракція у співвідношенні вичавки : екстрагент (1 : 2), температура екстракції – $96-98 ^\circ\text{C}$, тривалість екстракції – 15 хв. Із метою стабілізації до екстракту додавали натрію хлорид у кількості 0,7 %. Проведено дослідження таких показників якості соку та екстракту очитка великого трави: опис, рН (потенціометрично), сухий залишок (гравіметрично), ідентифікація, кількісне визначення танінів у перерахунку на пірогалол (спектрофотометрично).

Із метою забезпечення комплексної переробки ЛРС вичавки, що залишилися після віджимання соку з очитка великого трави, використали для отримання екстракту: співвідношення сировина : екстрагент 1 : 2 за температури екстракції $96-98 ^\circ\text{C}$ протягом 15 хв. Визначено основні показники якості екстракту.

У четвертому розділі наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування складу активних фармацевтичних інгредієнтів гелю (соку очитка великого трави, жирних олій обліпихи крушиноподібної, шипшини собачої, звіробою продірявленого та кверцетину), який чинитиме протизапальну, ранозагоювальну, протиопікову дію.

Досліджено реологічні властивості гідрогелів натрій карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози залежно від використаної концентрації. Для досягнення повнішого вивільнення АФІ з лікарського препарату були проведені дослідження з вибору оптимального пенетратора. Проаналізовано зміну структурно-механічних показників гідрогелів від уведення активних інгредієнтів та поверхнево-активної речовини. Температура дослідження реологічних властивостей зразків становила $(25 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ під час термостатування кожного зразка упродовж 20 хв. За допомогою програмного забезпечення визначили точку (межу) плину, використовуючи математичну модель Кассона, а

також розраховували площу петлі гістерезису. За сукупністю структурно-механічних показників і реограм плинності досліджуваних зразків гідрогелів та емульгелів, раціональним є використання у подальших дослідженнях гелів натрію карбоксиметилцелюлози (1,5 %) та гідроксіетилцелюлози (1,25 %), стабілізованих Lannete SX у проміжку концентрацій 4-5 та 3-5 % відповідно. За результатами проведених експериментальних досліджень ми обрали ГЕЦ (марки Natrosol 250 L), що є напівсинтетичною речовиною, у процесі виготовлення основи не вимагає додаткових інгредієнтів для створення певного значення рН, є економічно привабливішою.

Мікробіологічними випробовуваннями експериментальних зразків комбінованого гелю визначено, що консерванти БОА у концентраціях 0,03, 0,04 та 0,05 %, а також калію сорбат у концентрації 0,3 % та їх комбінація (БОА 0,03 %, калію сорбат 0,1 %) мають високу антимікробну ефективність і відповідають вимогам ДФУ 2.3 критерію А до препаратів для наскірного застосування.

Комплексними фармакотехнологічними і мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано склад та оптимальну концентрацію допоміжних речовин (ГЕЦ – 1,25 %, Lannete SX – 4,0 %, бутилоксіанізолу – 0,03 %, гліцерину – 5,0 %, кориці олії ефірної та лимону олії ефірної – по 0,1 %), а також досліджено їх вплив на реологічну поведінку і реопараметри розробленого гелю.

Колоїдну стабільність модельного зразка розробленого гелю вивчали шляхом центрифугування на швидкості 6000 об / хв протягом 5 хв, термостабільність – за двох температурних режимів (5 ± 3) та (40 ± 2) °С.

На підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних і реологічних досліджень обґрунтовано технологічний процес та розроблено технологію комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс» для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри на основі очитка великого трави соку, жирних олій обліпихи крушиноподібної, шипшини собачої, звіробою продірявленого та кверцетину (процес набухання ГЕЦ – за температури не вище 55 °С, робота мішалки – 250 об / хв; отримання емульсії зі швидкістю 2000 об / хв за

температури (50 ± 2) °C; отримання комбінованого гелю з параметрами гомогенізації – 30 хв зі швидкістю 250 об / хв). Вивчення структурно-механічних властивостей показало, що розроблений гель володіє пружно-в'язко-пластичними властивостями, що забезпечують його технологічність під час виробництва, зберігання і застосування. Технологія розробленого гелю складається із 8 стадій. До критичних параметрів процесу виробництва гелю, які підлягають контролю, належать: кількість сировини, температура, швидкість обертання мішалок, повнота розчинення, однорідність.

Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проекту технологічного регламенту на комбінований гель «Біоседум плюс» для терапії запальних та променевих уражень шкіри.

Мікробіологічні дослідження проводились на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доцента О. С. Калюжної. За рівнем мікробної контамінації досліджуваний препарат відповідає вимогам ДФУ.

Згідно з вимогами ДФУ до гелів досліджено основні органолептичні, фізичні-хімічні, фармакотехнологічні показники якості розробленого гелю «Біоседум плюс»: опис, рН (5,6–6,6), однорідність, ідентифікація (кверцетин, гіперозид, жирні олії), кількісне визначення (кверцетин, сума фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, сума каротиноїдів у перерахунку на β -каротин), об'єм вмісту упаковки (не менше 100,0 г).

Методом тонкошарової хроматографії доведено наявність: кверцетину (пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння); гіперозиду (пляма жовто-помаранчевого кольору); β -каротину (пляма синього кольору).

Розроблено методики кількісного вмісту кверцетину – в 100,0 г гелю має бути від 3,8 до 4,2 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці); вмісту суми фенольних сполук – у 100,0 г гелю у перерахунку на галову кислоту має бути не менше 0,020 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці); вмісту суми каротиноїдів – у 100,0 г гелю в перерахунку на β -каротин, в мг% має бути не менше 14,0 мг% (абсорбційна спектрофотометрія у видимій

ділянці). Вивчено основні валідаційні характеристики для випробування кількісного визначення: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

Експериментальними дослідженнями доведено, що розроблений оригінальний препарат комбінований гель «Біоседум плюс» відповідає вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» і є стабільним протягом терміну зберігання – 27 місяців.

На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проєкт методів контролю якості на оригінальний препарат комбінований гель «Біоседум плюс».

Досліджено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови його зберігання – 24 місяці в алюмінієвих тубах за температури не вище 25 °С.

Фармакологічні дослідження розробленого комбінованого гелю проводились на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом к. б. н. заступника директора навчально-наукового інституту прикладної фармації Д. В. Литкіна. Доклінічними фармакологічними дослідженнями доведено виражену ранозагоювальну, протизапальну і репаративну дію препарату та його біологічну безпечність.

Наведено результати контролю якості розробленого гелю, який здійснювали за такими показниками: органолептичні (колір, запах, однорідність), фізико-хімічні (ідентифікація і кількісне визначення БАР, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, рН), мікробіологічні (мікробіологічна чистота). Дослідження стабільності модельних зразків гелю «Біоседум плюс» проводили за температури (25 ± 2) °С по 100,0 г у тубах алюмінієвих за показниками проєкту МКЯ на нього. Протягом усього терміну зберігання за зовнішніми ознаками та запахом дослідні зразки відповідають початковому показнику, в процесі зберігання майже не змінюються, що свідчить про стабільність розробленого препарату протягом усього терміну спостереження (2 роки і 3 міс.) і відповідність вимогам проєкту МКЯ.

Новизна роботи полягає в такому: уперше проведено комплексне дослідження, спрямоване на створення стандартизованої вітчизняної субстанції природного походження – ОВТС. Із використанням сучасних методів дослідження вивчено її фізико-хімічні, технологічні властивості, запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин. Уперше на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію комбінованого гелю на основі очитка великого трави соку, жирних олій обліпихи крушиноподібної, шипшини собачої, звіробою продірявленого та кверцетину для терапії запальних та променевих уражень шкіри.

Визначено умови і термін зберігання, температурний режим, що забезпечують стабільність розробленого препарату протягом 24 міс.

Уперше доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розробленого гелю.

За результатами проведених досліджень отримано Патент України на корисну модель № UA 151369 (Україна). МПК А61К 36/38, А61Р 29/00. «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри»; заявл. 16.12.2021; опубл. 13.07.2022 р.; Бюл. № 28.

Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво комбінованого гелю «Біоседум плюс». Результати роботи упроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України.

Ключові слова: гель, фармацевтична розробка, гель, сік, склад, технологія, стабільність, біогенний стимулятор, променеві ураження шкіри.

Список публікацій здобувача

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитку великого як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.21.4>. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48-57. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.05>. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
3. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1), 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
4. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. №1. С. 46–50. [doi. 10.5281/zenodo.6350007](https://doi.org/10.5281/zenodo.6350007) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
5. Бурбан, О. І., Вишневська, Л. І. Дослідження з визначення кількісного вмісту кверцетину в комбінованому гелі для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 1. С. 26–31. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13034>. (Особистий внесок: участь у плануванні та проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
6. Бурбан О. І., Зубченко Т. М., Вишневська Л. І. Деякі аспекти щодо розробки складу препарату з протизапальними та ранозагоювальними властивостями /

- Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали збірки наукових праць. Випуск 6 (7-8 листопада 2019 р., м. Харків). Х.: НФаУ. 2019. С. 99-102. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
7. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки основи гелю протизапальної та ранозагоювальної дії для терапії променевих ушкоджень шкіри. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів*. Х.: НФаУ. 2020. С. 42-45. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
 8. Бурбан О. І., Калюжна О. С., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти комбінованого гелю комплексної дії для лікування променевих уражень шкіри. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків 11-12 листопада 2021 р.)*. Х.: НФаУ. 2021. С. 80-84. (Особистий внесок: участь у плануванні дослідження, участь в обговоренні одержаних даних, обробка одержаних даних, написання статті).
 9. Патент на корисну модель № UA 151369 (Україна). МПК А61К 36/38, А61Р 29/00. «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри» / Л. І. Вишневська, О. І. Бурбан та ін.; № UA 151369; заявл. 16.12.2021; опубл. 13.07.2022 р.; Бюл. № 28. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології комбінованого гелю, участь у підготовці опису до патенту).
 10. Вишневская Л. И., Зубченко Т. Н., Бурбан О. И. Актуальность терапии лучевых повреждений кожи. *Современные достижения фармацевтической науки и практики: материалы Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*. Витебск, 31 окт. 2019. С. 140-142.

11. Эссаих А. А., Бурбан О. И. Изучение влияния биофармацевтических факторов на высвобождение БАС из композиции ЛРС противовоспалительного действия. *Инновации в медицине и фармации – 2019*: сборник материалов дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ, 1 окт. 2019. С. 757-759.
12. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Проблеми фітокорекції ускладнень при променевій терапії онкозахворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (11 березня 2020 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2020. С. 42.
13. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Вибір лікарської форми у вигляді бігелю для застосування в терапії променевих уражень шкіри. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матер. V Міжн. інтернет-конф. 26 листоп. 2020 р., м. Харків. Х.: НФаУ. 2020. С. 119-120.
14. Говорова О. В., Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Використання соку з лікарської рослинної сировини у розробці лікарських препаратів. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф. 26–27 листоп. 2020 р., м. Харків. Х.: НФаУ. 2020. С. 62-63.
15. O. Burban, T. Zubchenko, L. Vyshnevskaya. Development of technology of sedum telephium juice extraction in laboratory conditions. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации*: материалы Междунар. научн. конф. молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия, 10-11 декабря 2020 г., г. Шимкент, Республика Казахстан. С. 178.
16. Burban O., Vyshnevskaya L. Some aspects regarding the development of the bi-gel base. *Modern Pharmacy – Science and Practice: II International Scientific-Practical Internet-Conference*, December 1–21, 2020, Kutaisi, Georgia. P. 98.

17. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Дослідження з ідентифікації соку очитка великого. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів: матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ*. 16 квітня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ. С. 75.
18. Бурбан О. І., Калюжна О. М., Вишневська Л. І. Дослідження мікробіологічної чистоти багатокомпонентного гелю комплексної дії. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету*. 10 верес. 2021 р., м. Харків. Харків, НФаУ. 2021. С. 62–63.
19. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Дослідження щодо ефективності антимікробних консервантів у складі багатокомпонентного гелю. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю*. 12-13 жовт. 2021 р. м. Рівне. Рівне. 2021. С. 70-71.
20. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Деякі аспекти фармакотерапії променевих уражень шкіри. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали I міжн. наук.-практ. Інтернет-конф.* 25 берез. 2021 р. м. Харків. Х.: НФаУ. С. 117.
21. Бурбан О. І., Кухтенко Г. П., Зубченко Т. М. Дослідження реологічних властивостей зразків багатокомпонентного гелю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф.* 5 листоп. 2021 р. м. Харків. Х. : НФаУ. 2021. С. 78.

ANNOTATION

Burban O. I. Development of the composition and technology of the combined gel for treating radiation lesions of the skin. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy, industrial pharmacy – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022.

The first section of the dissertation presents generalized data from the literature on the aetiology, pathogenesis and modern aspects of pharmacotherapy of inflammatory and radiation diseases of the skin. According to the WHO, 5 million people die from malignant tumours yearly. In most countries, cancer ranks second among the causes of death after cardiovascular diseases. Radiation therapy is one of the leading methods of treatment of malignant neoplasms of various organs and tissues, which is annually obtained by more than half a million cancer patients in an independent version and combination with other methods. During radiation treatment, damage to surrounding healthy tissues is possible, which is accompanied by the occurrence of burns, and bubbles, which can open and form wet erosional and painful areas with a long, progressive and often recurrent course, the addition of infectious complications, microcirculation disorders, trophic and metabolic processes in irradiated tissues.

Therefore, the problem of further rehabilitation of the skin, including the development of medicines for the treatment of radiation complications, is currently relevant. Analysis of the domestic pharmaceutical market shows that drugs based on synthetic substances are widely used for local therapy, which can cause the development of local and systemic side effects. The urgent task of modern pharmaceutical science is the development of alternative medicines based on plant materials that have a higher degree of safety and are not inferior in effectiveness.

The analysis of modern innovative and waste-free phytotechnologies in the pharmaceutical industry is carried out. The information from scientific sources on

the current state of development of biostimulants of plant origin is summarized. Theoretically, based on data from literary sources, as well as own experimental studies, the choice of stonecrop grass juice, quercetin, buckthorn oil, dog rose oil, and St. John's wort oil as an API for creating a gel for the treatment of inflammatory and radiation diseases of the skin, which will provide a complex therapeutic effect, affecting various links in the pathological process, is justified.

In the second section of the dissertation, the methodology for creating a combined gel based on stonecrop herbs juice, quercetin, buckthorn oil, dog rose oil, and St. John's wort oil for treating inflammatory and radiation skin diseases is substantiated. Active pharmaceutical ingredients, ready-made combination gel and excipients used in scientific experimental studies on medicine development are described. Finally, the techniques and methods of research used in the process of pharmaceutical development of the gel are given, which made it possible to choose a rational composition and investigate its quality indicators following the requirements of SPhU.

The third section presents the technology of obtaining and studying the juice from stonecrop grass as a biostimulant for treating radiation lesions of the skin and extracting from its pomace.

The optimal method of obtaining fresh juice from stonecrop grass in the use of several technological techniques in the following sequence is substantiated: fermentation of stonecrop grass (ageing in a dark, cool place $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ for 5 days; preliminary processing of stonecrop raw materials with boiling water; pressing the juice after keeping the crushed raw material at a temperature of $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ during the day; purification of unlit juice under the condition of rapid heating to $75\text{-}78 ^\circ\text{C}$ for 30 minutes, followed by fast cooling and processing of 95 % ethanol; settling of grass stonecrop juice at a temperature of $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$, followed by filtration; stabilization of clarified grass stonecrop juice with ethanol 15 % and chloroethane in the amount of 0.5 %.

Taking into account some technological factors, the parameters for obtaining an extract from a stonecrop of grass pomace have been determined: extraction in the

ratio of squeeze: extractant (1 : 2), extraction temperature – 96-98 °C, extraction time – 15 min. In order to stabilize the extract, sodium chloride was added in the amount of 0.7 %. In addition, the following indicators of the quality of grass stonecrop juice and extract were investigated: description, pH (potentiometric), dry residue (gravimetrically), identification, and quantitative determination of tannins in terms of pyrogallol (spectrophotometrically).

In order to ensure the complex processing of MPRM, the squeezes remaining after squeezing the juice from the stonecrop of the herb were used to obtain the extract: the ratio of raw materials: extractant 1 : 2 at an extraction temperature of 96-98 °C for 15 minutes. The leading indicators of the quality of the extract are determined.

The fourth section provides the theoretical and experimental substantiation of the composition of the active pharmaceutical ingredients of the gel (stonecrop grass juice, fatty oils of buckthorn, dog rosehip, St. John's wort and quercetin), which will have anti-inflammatory, wound healing and anti-burn effects.

Depending on the concentration used, the rheological properties of sodium carboxymethylcellulose hydrogels and hydroxyethyl cellulose have been investigated. Studies have been conducted to select the optimal penetrator to achieve a complete release of APIs from medicine. The change in the structural and mechanical parameters of hydrogels from the introduction of active ingredients and surfactants is analyzed. The temperature of the study of the rheological properties of the samples was (25 ± 0.5 °C) during the thermostating of each sample for 20 minutes. Using the software, we determined the point (limit) of the flow using the mathematical model of Casson and also calculated the area of the hysteresis loop. According to the totality of structural and mechanical parameters and rheograms of the flow of the studied samples of hydrogels and emulgels, it is rational to use carboxymethylcellulose (1.5 %) and hydroxyethyl cellulose (1.25 %), stabilized with Lannete SX in the range of concentrations of 4-5 and 3-5 %, respectively, in further studies. According to the results of experimental studies, we chose the HEC (brand Natrosol 250 L), a semi-synthetic substance; in manufacturing, the base does not require

additional ingredients to create a particular pH value, which is more economically attractive.

Microbiological tests of experimental samples of the combined gel determined that preservatives of BOA in concentrations of 0.03, 0.04 and 0.05 %, as well as potassium sorbate at a concentration of 0.3 % and their combination (BOA 0.03 %, potassium sorbate 0.1 %), have high antimicrobial efficacy and meet the requirements of SPhU 2.3 criterion A for drugs for cutaneous use.

Complex pharmacotechnological and microbiological studies substantiated the composition and optimal concentration of excipients (HEC – 1.25 %, Lannete SX – 4.0 %, butyloxyanisole – 0.03 %, glycerin – 5.0 %, cinnamon essential oil and lemon essential oil – 0,1 % each), as well as investigated their influence on the rheological behaviour and rheoparameters of the developed gel.

The colloidal stability of the model sample of the developed gel was studied by centrifugation at a speed of 6000 rpm for 5 minutes, with thermal stability – at two temperature regimes (5 ± 3) and (40 ± 2) °C.

Based on pharmacotechnological, physicochemical and rheological studies, the technological process was substantiated. As a result, the technology of the combined gel conventionally called «Biosedum Plus» was developed for the treatment of inflammatory and radiation damage to the skin based on stonecrop juice grass, fatty oils of buckthorn, dog rosehip, St. John's wort and quercetin (HEC swelling process – at a temperature not exceeding 55 °C, mixer operation – 250 rpm; obtaining an emulsion at a speed of 2000 rpm per temperature (50 ± 2) °C; obtaining a combined gel with homogenization parameters – 30 min at a speed of 250 rpm). The study of structural and mechanical properties showed that the developed gel has elastic-viscous-plastic properties that ensure its manufacturability during production, storage and use. The technology of the developed gel consists of 8 stages. The critical parameters of the gel production process to be controlled include the number of raw materials, temperature, speed of rotation of the agitators, completeness of dissolution, and homogeneity.

The results of the experimental studies were used to develop a project of technological regulations for the combined gel «Biosedum Plus» for treating inflammatory and radiation skin lesions.

Microbiological studies were carried out at the Department of Biotechnology of NUPh under the guidance of assoc. Prof. O. S. Kalyuzhnaya. According to the level of microbial contamination, the studied medicine meets the requirements of SPhU.

According to the requirements of SPhU for gels, the leading organoleptic, physical-chemical, and pharmacotechnological indicators of the quality of the developed gel «Biosedum Plus» were investigated: description, pH (5.6–6.6), homogeneity, identification (quercetin, hyperoside, fatty oils), quantitative determination (quercetin, sum of phenolic compounds in terms of gallic acid, sum of carotenoids in terms of β -carotene), the volume of packaging content (at least 100.0 g).

The method of thin-layer chromatography proved the presence of quercetin (yellow spot at the level of the corresponding spot of the same colour chromatogram of the comparison solution); hyperoside (yellow-orange spot); β -carotene (spot of blue colour).

Methods of quantitative content of quercetin have been developed – in 100.0 g of gel should be from 3.8 to 4.2 % (absorption spectrophotometry in the visible area); the content of the sum of phenolic compounds – in 100.0 g of gel in terms of gallic acid must be at least 0.020 % (absorption spectrophotometry in the visible area); the content of the sum of carotenoids – in 100.0 g of gel in terms of β -carotene, in mg should be at least 14.0 mg (absorption spectrophotometry in the visible area). In addition, the main validation characteristics for testing quantitative determination have been studied: specificity, linearity, correctness, and precision, which confirm the correctness and prove the suitability of the developed methods.

Experimental studies have proved that the developed original drug combined gel «Biosedum Plus» meets the requirements of SPhU in terms of «microbiological purity» and is stable during the shelf life of 27 months.

Based on a set of experimental studies, a draft of quality control methods for the original medicine in the form of combined gel «Biosedum Plus» was developed.

The stability of the developed drug during storage has been investigated: the term and conditions of its storage have been experimentally proved – 24 months in aluminium tubes at a temperature not exceeding 25 °C.

Pharmacological studies of the developed combined gel were carried out based on CRL NUPh under the guidance of a PhD. Deputy Director of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy D. V. Lytkin. Preclinical pharmacological studies have proven a pronounced wound healing, anti-inflammatory and reparative effect of the drug and its biological safety.

The results of quality control of the developed gel, which was carried out according to the following indicators: organoleptic (colour, smell, homogeneity), physicochemical (identification and quantitative determination of BAS, rheological parameters, colloidal and thermostability, pH), microbiological (microbiological purity) are presented. Studies of the stability of model samples of the «Biosedum Plus» gel were carried out at a temperature of $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ of 100.0 g in aluminium tubes according to the MQC project indicators. Prototypes correspond to the initial indicator during the entire shelf life, according to external signs and smell. They almost do not change during storage, which indicates the stability of the developed drug throughout the observation period (2 years and 3 months) and compliance with the requirements of the MQC project.

The novelty of the work is as follows: for the first time, a comprehensive study was conducted to create a standardized domestic substance of natural origin – stonecrop herb juice. With modern research methods, its physicochemical and technological properties have been studied, and methods of identification and quantitative determination of biologically active substances have been proposed. For the first time, based on physicochemical, pharmacotechnological, structural-mechanical, biopharmaceutical, pharmacological, and microbiological studies, the composition and technology of the combined gel based on stonecrop of grass juice, buckthorn oil, dog

rose oil, St. John's wort oil and quercetin for the treatment of inflammatory and radiation skin lesions was theoretically and experimentally substantiated.

The conditions and shelf life, temperature conditions, and ensuring stability of the developed drug for 24 months are determined.

For the first time, preclinical studies have proven the developed gel's biological safety and specific activity.

According to the research results, the Patent of Ukraine for utility model No UA 151369 (Ukraine) was obtained. MPK A61K 36/38, A61P 29/00. «Method of obtaining a combined medicinal product for topical use in the treatment of radiation, inflammatory skin lesions»; stated 16.12.2021; published 13.07.2022; bull. № 28.

A project of technological regulations for producing the combined gel «Biosedum Plus» has been developed. The results of the work were introduced into the research and educational work of many departments of the pharmaceutical profile of higher education institutions in Ukraine.

Keywords: gel, pharmaceutical development, gel, juice, composition, technology, stability, biogenic stimulant, radiation skin lesions.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРОМЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ. БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ.....	32
1.1 Загальні відомості про променеві ураження шкіри і сучасні підходи до їх фармакотерапії.....	32
1.2 Використання біогенних стимуляторів у терапії променевих ушкоджень шкіри.....	36
1.3 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів у складі комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри.....	39
1.3.1 Очиток (<i>Sedum L.</i>) як біогенний стимулятор.....	39
1.3.2 Звіробій продірявлений (<i>Hypericum perforatum L.</i>).....	42
1.3.3 Обліпіха крушиноподібна (<i>Hippophaë rhamnoides L.</i>)	43
1.3.4 Шипшина собача (<i>Rosa canina L.</i>)	45
1.3.5 Кверцетин (<i>Quercetinum</i>).....	45
1.4 Напрями раціонального використання ресурсів лікарської рослинної сировини	46
Висновки до розділу 1	51
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	53
2.1 Обґрунтування загального дизайну досліджень.....	53
2.2 Об’єкти дослідження	55
2.3 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин і комбінованого гелю як об’єктів дослідження	55
2.3.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарської рослинної сировини.....	55
2.3.2 Характеристика допоміжних речовин	57
2.3.3 Характеристика допоміжних матеріалів	60

	21
2.4 Методи дослідження.....	61
2.4.1 Органолептичні дослідження	61
2.4.2 Фізико-хімічні методи дослідження	62
2.4.3 Біофармацевтичні методи дослідження	69
2.5 Біологічні методи дослідження	69
Висновки до розділу 2	75
РОЗДІЛ 3 ТЕХНОЛОГІЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ СОКУ ОЧИТКА ВЕЛИКОГО ЯК БІОСТИМУЛЯТОРА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ	76
3.1 Дослідження з вибору біостимулятора для лікування променевих та запальних ушкоджень шкіри	76
3.1.1 Визначення якісного складу свіжоотриманих соків	77
3.1.2 Визначення кількісного вмісту діючих речовин в отриманих соках.....	79
3.2 Дослідження з розроблення фітосубстанцій з очитка великого трави та вичавок з неї.....	80
3.2.1 Дослідження з розроблення оптимальної технології соку очитка великого трави.....	80
3.3 Дослідження з розроблення технології екстракту з вичавок очитка великого трави та його аналіз.....	87
3.4 Теоретичне обґрунтування складу фітокомпозиції гелю для лікування запальних та променевих ушкоджень шкіри	93
Висновки до розділу 3	94
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ ТА ЗАПАЛЬНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ	97
4.1 Обґрунтування вибору оптимальної лікарської форми для лікування запальних та променевих ушкоджень шкіри	97
4.2 Дослідження з вибору оптимальної основи комбінованого гелю	98
4.2.1 Дослідження з вибору гелеутворювача та визначення його концентрації.....	98

4.2.2 Дослідження реологічної поведінки модельних зразків основи гелю під час розробки його складу і технології	100
4.2.3 Обґрунтування вмісту емульгатора гелю.....	103
4.2.4 Визначення колоїдної і термостабільності гелю	106
4.3 Дослідження ефективності антимікробних консервантів комбінованого гелю для лікування променевих та запальних ушкоджень шкіри.....	107
4.4 Експериментальне обґрунтування технологічних параметрів виготовлення гелевої основи та уведення компонентів гелю	116
4.5 Викладення технологічного процесу розроблення комбінованого гелю	126
Висновки до розділу 4	129
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ, БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ	
5.1 Розробка методик контролю якості комбінованого гелю.....	131
5.1.1 Ідентифікація активних фармацевтичних інгредієнтів комбінованого гелю.....	131
5.1.2 Розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів комбінованого гелю	134
5.2 Обговорення результатів випробувань мікробної чистоти комбінованого гелю	143
5.3 Обговорення результатів фармакологічних випробувань комбінованого гелю «Біоседум плюс»	144
5.4 Визначення показників якості, умов і терміну зберігання комбінованого гелю «Біоседум плюс»	147
Висновки до розділу 5	151
ВИСНОВКИ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157
ДОДАТКИ.....	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЕА – антиексудативна активність
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
БОА – бутилоксіанізол
ВДШ – верхні дихальні шляхи
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ГНР – гідрофільний неводний розчинник
ГРХ – газорідинна хроматографія
ДД – дієтична добавка
ДР – допоміжна речовина
ДСТУ – Державний стандарт України
ДФУ – Державна фармакопея України
ІВ – іонізуюче випромінювання
ЄФ – Європейська фармакопея
ЗОД – загальна опромінювальна доза
КДР – коефіцієнт динамічного розрідження
КМЦ – карбоксиметилцелюлоза
КЗО – коефіцієнт збільшення об'єму
КУО – колонієутворювальна одиниця
ЛЗ – лікарський засіб
ЛРС – лікарська рослинна сировина
МКЯ – методи контролю якості
МС – механічна стабільність
НД – нормативна документація
ННІПФ – Навчально-науковий інститут прикладної фармації
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПГ – пропіленгліколь

ПВ – променева виразка

ПК – позитивний контроль

ПР – променева реакція

ПТ – променева терапія

ПУ – променеві ураження

РМЗ – рак молочної залози

РСЗ – розчин стандартного зразка

ОВТС – очитка великого трави сік

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФР – фармацевтична розробка

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними ВООЗ, щорічно від злоякісних пухлин у світі помирає 5 млн людей, з них 1,5 млн у Європі. У переважній більшості країн світу серед причин смерті рак посідає друге місце після серцево-судинних захворювань. Одним із провідних методів лікування злоякісних новоутворень різних органів і тканин є променева терапія (ПТ). Щорічно променеве лікування отримують понад півмільйона онкологічних хворих (45,9 %), з них 30,9 % – у самостійному варіанті, 15,0 % – у комбінації з іншими методами. Під час проведення променевого лікування можливі пошкодження навколишніх здорових тканин, порушення різних функцій шкірних покривів часто закінчується виникненням опіків, на шкірі можуть утворюватися пухирі, які здатні розкриватися і формувати мокрі ерозійні та болючі ділянки з тривалим, прогресувальним і нерідко рецидивним перебігом, приєднанням інфекційних ускладнень, порушень мікроциркуляції, трофічних і обмінних процесів у опромінених тканинах.

Наразі актуальною є проблема подальшого відновлення шкіри після ускладнень ПТ, включаючи розроблення лікарських засобів (ЛЗ) комплексної дії для місцевого застосування. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку свідчить, що для місцевої терапії широко застосовують ЛЗ, що містять синтетичні субстанції, більшість яких можуть викликати місцеву або системну побічну дію.

Тому розробка лікарських засобів на основі рослинної сировини, що мають вищий ступінь безпеки та не поступаються в ефективності, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

Для вирішення цього завдання необхідно обґрунтувати алгоритм фармацевтичної розробки нового оригінального препарату комбінованого складу у формі гелю з науковим експериментальним обґрунтуванням складу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин (ДР) і раціональної технології з урахуванням біофармацевтичних факторів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні ученої ради НФаУ (протокол № 9 від 30.10.2019 р).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розроблення технології, отримання і дослідження соку з очитка великого трави й екстракту з його вичавок та фармацевтична розробка (ФР) комбінованого лікарського препарату у формі гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо сучасного стану фармакотерапії променевих та запальних уражень шкіри, а також вітчизняного та зарубіжного клінічного досвіду застосування у ній біостимуляторів;
- визначити технологічні параметри та розробити технологію отримання соку з очитка великого (*Sedum maximum* L. Suter.) у промислових умовах, визначити показники його якості та провести стандартизацію;
- із метою забезпечення комплексної переробки лікарської рослинної сировини (ЛРС), з вичавок, що залишилися після віджимання соку з очитка великого трави, отримати екстракт, визначити основні показники його якості;
- провести фармакотехнологічні, фізико-хімічні і біофармацевтичні дослідження та розробити раціональний склад комбінованого ЛЗ у формі гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри;
- розробити й обґрунтувати оптимальну технологію комбінованого гелю в промислових умовах; визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу;

- розробити методики аналізу комбінованого гелю, дослідити стабільність та установити умови його зберігання і термін придатності;
- проаналізувати та узагальнити дані біологічних досліджень розробленого препарату для лікування променевих та запальних уражень шкіри;
- розробити проєкти технологічного регламенту та методів контролю якості (МКЯ) на комбінований гель для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

Об'єкти дослідження: очитка великого трави сік, кверцетин, обліпихи крушиноподібної олія, шипшини собачої олія, звіробою продірявленого олія, гелеутворювачі, емульгатори, консерванти, запашки, модельні зразки гелевих основ та гелів, комбінований гель під умовною назвою «Біоседум плюс».

Предмет дослідження: розроблення технології та дослідження соку з очитка великого трави і екстракту з його вичавок; розробка науково обґрунтованого складу і раціональної промислової технології комбінованого гелю; дослідження його структурно-механічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних властивостей; вибір і обґрунтування МКЯ препарату; установлення терміну придатності; розроблення проєктів технологічного промислового регламенту виробництва та МКЯ комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс».

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичні, аналітичні та логічні, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, кристалографічні властивості сухих речовин, тонкошарова хроматографія (ТШХ), спектрофотометрія), біохімічні, структурно-механічні (структурна в'язкість, напруга і швидкість зсуву, тиксотропні властивості), біофармацевтичні (осмотичні властивості), фармакотехнологічні (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера), біологічні (визначення мікробіологічної чистоти, концентрації АФІ, специфічної активності та безпечності) і математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ, за допомогою програми Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft,

USA)) – методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик препарату на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведено комплексне дослідження, спрямоване на створення стандартизованої вітчизняної субстанції природного походження – очитка великого трави соку (ОВТС). Із використанням сучасних методів дослідження вивчено її фізико-хімічні, технологічні властивості, запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин (БАР).

Уперше на підставі результатів фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію промислового виробництва комбінованого гелю для фармакотерапії променевих та запальних уражень шкіри.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень встановлено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, біологічні властивості розробленого препарату та запропоновано методики якісного і кількісного визначення АФІ у його складі.

Визначено умови і термін зберігання, температурний режим та стабільність розробленого препарату.

Доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розробленого комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс».

Новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри», № заявки u 2021 07330, дата подання 16.12.21.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано технологію комплексної переробки очитка великого трави та отримання фітосубстанцій на її основі.

На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний комбінований лікарський

препарат рослинного походження у формі гелю, призначений для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

Розроблено проєкти МКЯ і промислового технологічного регламенту на виробництво комбінованого гелю.

Окремі фрагменти роботи упроваджені в освітньо-науковий процес кафедр аптечної технології ліків, заводської технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (м. Харків); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; кафедри промислової фармації Київського національного університету технології та дизайну (акти впровадження у додатку Д).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачкою особисто проведено аналіз та узагальнення світових і вітчизняних літературних джерел щодо стану ринку лікарських препаратів, які застосовуються для лікування променевих уражень шкіри.

Дисертанткою спільно з науковою керівницею визначено мету та обґрунтовано загальну методологію дисертаційних досліджень. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію отримання гелю в умовах промислового виробництва, проведено планування усіх експериментальних робіт; обрано аналітичне і технологічне обладнання, необхідне для вирішення поставлених завдань та проведено експериментальні дослідження за темою дисертації. На основі комплексу фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію комбінованого гелю, визначено показники його якості, відпрацьовано та валідовано методики ідентифікації та кількісного аналізу препарату, встановлено термін придатності; узагальнено результати доклінічних досліджень; розроблено проєкти промислового технологічного регламенту і МКЯ на комбінований гель. Результати випробувань систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено.

Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. О. С. Калюжної; вивчення фармакологічної активності розробленого гелю проводилося на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом заступника директора к. б. н. Д. В. Литкіна.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Л. І. Вишневською, Т. М. Зубченко, Є. В. Гладухом, Г. П. Кухтенко) працях вказується за текстом дисертації та у списку фахових публікацій.

Визначення цілей, шляхів їх реалізації, обговорення отриманих результатів проведено спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019); науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 2020); международная конференция, посвященная 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Вітебськ, 2019); дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации – 2019» (Мінськ, 2019); II міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2020); V міжнародна інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2020); IV міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2020); международная научная конференция молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская

медицинская академия) «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент, Республика Казахстан, 2020); II International Scientific-Practical Internet-Conference «Modern Pharmacy – Science and Practice» (Кутаїсі, Грузія, 2020); міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2021); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи» (Рівне, 2021); I міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2021); IX міжнародна науково-практична internet-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); IX міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); II Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 35 таблицями, 29 рисунками. Бібліографія містить 170 джерел літератури, з них 104 кирилицею і 66 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРОМЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ. БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ

1.1 Загальні відомості про променеві ураження шкіри і сучасні підходи до їх фармакотерапії

За даними ВООЗ, щорічно у світі помирає від злоякісних пухлин 5 млн людей, з них 1,5 млн у Європі. У переважній більшості країн світу серед причин смерті рак посідає друге місце після серцево-судинних захворювань [8, 95].

Одним із провідних методів лікування злоякісних новоутворень різних органів і тканин є ПТ. Щорічно променеве лікування отримують понад півмільйона онкологічних хворих – 45,9 %, з них 30,9 % – в самостійному варіанті, 15,0 % – у комбінації з іншими методами [9, 14].

Під час проведення променевого лікування у хворих зі злоякісними пухлинами потенційно можливі дві проблеми: неповна регресія пухлини і пошкодження навколишніх здорових тканин. Функціональні й органічні зміни в тканинах, викликані дією іонізуючої радіації, залежно від вираженості клінічних проявів, поділяють на променеві реакції (ПР) і променеві ушкодження (ПУ) шкіри [10, 13].

Опромінення призводить до порушення різних функцій шкірних покривів: шкіра втрачає стійкість до різних механічних впливів, стає більш чутливою і ніжною, на ній часто виникають опіки. Реакція шкірних покривів на опромінення може виявитися почервонінням і навіть більш серйозними травмами, а її вираженість визначається індивідуальною чутливістю пацієнта. Симптоми опіків виникають приблизно на 2-3 тижні терапії. На шкірі можуть утворитися пухирі, які здатні розкриватися і формувати мокрі ерозійні і болючі ділянки. За відсутності адекватної терапії та повноцінного догляду такі пошкодження епідермісу з легкістю стають вхідними воротами для інфекції.

Гострі променеві реакції шкіри є одними з найпоширеніших побічних ефектів ПТ [9, 106, 155, 57], що, зі свого боку, є ризиком виникнення стресу в деяких пацієнтів, а іноді й фактором, що обмежує отримання повної дози опромінення відповідно до плану лікування. Застосування ПТ у хворих, зокрема, на рак молочної залози (РМЗ) має більш ніж столітню історію – з дії на пухлину саме цієї локалізації почалось використання іонізуючого випромінювання (ІВ) з лікувальною метою [15, 16, 21, 23]. Після отримання ПТ у 90 % хворих на РМЗ розвивається променевий епідерміт. Терапевтичні дози радіації призводять до стійкої еритеми шкіри, лущення, висипання, виникнення болю та свербіжу і появи виразок на шкірі [5, 54, 144]. Променеві ускладнення, які виникають в організмі внаслідок дії ІВ, поділяють на два види: променеві реакції (ПР) і променеві ушкодження (ПУ). ПР – зміни (функціональні або морфологічні), які виникають у процесі ПТ, носять оборотний характер і можуть бути загальними і місцевими. Загальні ПР – це реакції організму на дію ІВ, яке призводить до пошкодження елементів клітин життєво важливих органів та інтоксикації продуктами розпаду пухлини. Місцеві ПР – це зміни в тканинах, які проходять протягом 2–4 тижнів після опромінення. ПУ мають необоротний характер і є морфологічними змінами органів і тканин, можуть бути ранніми (за розвитку в перші 3 місяці після опромінення, оскільки 100 днів – це максимальний період відновлення сублетально пошкоджених клітин) і пізніми (у разі виникнення ушкоджень пізніше зазначеного терміну) [5, 9, 53]. Ранні ПУ шкіри характеризуються відчуттям болю та печінням в зоні ураження, виникають еритема, незначний набряк і біль. За загальної опромінювальної дози (ЗОД) у 45 Гр еритема яскрава, набряк виражений більше. Потім розвивається сухий радіодерматит, який призводить до відшарування епідермісу. Шкіра довго лущиться, залишається сухою й пігментованою з відсутністю волосяного покриву. За подальшого збільшення дози утворюється ексудативний, або вологий, радіодерматит: пухирці, наповнені серозною рідиною, лопаються, відбувається відторгнення епідермісу, залишається волога яскраво-рожева поверхня, інколи покрита плівкою фібрину. Епітелізація продовжується 2–4 тижні.

Шкіра тривалий час гіперпігментована і лущиться. У разі пізніх ПУ шкіри виникає атрофія епідермісу, стійка або часткова епіляція. Шкіра суха, потоншена, часто схильна до телеангіектазій. У покривних тканинах можуть виникати некрози й променеві виразки (ПВ), що характеризуються стійким перебігом і погано піддаються консервативному лікуванню. ПВ – дефект м'яких тканин, який довго не загоюється, розвивається через 12 місяців і більше після закінчення курсу ПТ. У патогенезі ПВ провідну роль відіграє порушення мікроциркуляції тканин і подальший розвиток ішемічного некрозу опромієних тканин. Порушення репаративних процесів та виражене хронічне запалення є головними причинами тривалої відсутності загоєння поверхні виразки [5, 41, 54, 73].

Ступені ураження шкірних покривів у разі ПТ можна порівняти зі ступенем тяжкості звичайних опіків: 1 ступінь (слаба еритема чи сухе лущення, стягнутість або набряк); 2 ступінь (помірна або сильна еритема; на шкірі виникають пухирі, які можуть лопатися, плямисте вологе лущення, зазвичай відмежоване помірним набряком від складок і загинів шкіри – необхідна онкологічна консультація); 3 ступінь (вологе лущення в інших місцях, поза складками і загинами шкіри, виникнення відмерлих ділянок епідермісу, а також виразкових висипів, кровотеча після невеликого пошкодження чи тертя); 4 ступінь (шкіра обвуглюється і покривається пухирями – некроз або виразка всієї глибини шкіри, самовільна кровотеча). Найчастіше ПТ призводить до виникнення опіків 1 і 2 ступеня тяжкості, які піддаються лікуванню в домашніх умовах. Виникнення більш серйозних ушкоджень шкіри є показанням для госпіталізації [8, 27, 40].

Для терапії опіків після ПТ потрібно орієнтуватися на ступінь ураження шкірних покривів і у разі опіку 1-го ступеня тяжкості досить лише дотримуватися правильної гігієни та використовувати зволожувальні й захисні креми відповідно до рекомендацій лікаря. У разі 2-го ступеня, якщо немає ознак інфекції, застосовують місцеві антисептичні, протизапальні і засоби, які стимулюють загоєння, наприклад, срібна сіль сульфатіазолу (крем), декспантенол

(мазь, крем, аерозоль, крем, пінка), іруксолова та метилурацилова мазь, гіалуринова кислота; накладають кілька разів на добу. У разі ознак інфекції, за результатами посіву мазка, застосовуються місцево антибіотики (кліндаміцин, неоміцин тощо). У разі 3-го ступеня, терапія як і у 2-му ступені, додатково можна застосовувати відповідні поглинальні пов'язки, препарати, що попереджають приєднання інфекції та стимулюють відновлення шкіри [8, 164].

Наразі для пацієнтів з опіками після ПТ рекомендують низку препаратів, серед яких Бепантен і Бепантен Плюс, із АФІ декспантенол (похідне вітаміну В₅). Вони відмінно пом'якшують шкіру, живлять її і заспокоюють, стимулюють регенерацію шкірних покривів. Їх потрібно використовувати вже в перші дні проведення ПТ (до появи видимих змін на шкірі). Застосування таких засобів допоможе уникнути більш серйозних опіків. Бепантен Плюс містить у своєму складі також хлоргексидин, який володіє антисептичними властивостями. Застосовують сучасні сітчасті м'які пов'язки, наприклад, ЛікоТюль або СілікоТюль. Вони атравматичні, пластичні і комфортні, не утруднюють рухи, створюючи ефект «другої шкіри», не залишають волокон у рані, легко і безболісно знімаються, на них зверху можна наносити лікарські препарати. Такі пов'язки підійдуть у разі виникнення мокрих ран. Пов'язка ЛікоСорб – це абсорбівна адгезивна пов'язка на атравматичній основі, яка сприятиме швидкому загоєнню ран з рясною і помірною ексудацією [8, 25, 38, 164].

Судокрем містить цинку оксид, володіє антисептичними, в'язучими і протизапальними властивостями, знімає подразнення і сприяє загоєнню опіків і ран. Еплан володіє ранозагоювальними, регенерувальними, бактерицидними властивостями, знеболює, захищає і пом'якшує шкіру. Солкосерил та Актівегін містять депротейнізований діалізат з крові здорових молочних телят, який є активним стимулятором регенерації тканин. Його застосовують у разі мокрих ран і простих опіків. Препарат прямої антиоксидантної дії Антитромб комплексно діє на всі ланки патогенезу радіаційного ушкодження і являє собою 1 % мазь емоксипіну (виробник ВАТ «Лубнифарм»), який рекомендують для запобігання раннім променевим реакціям шкіри під час проведення курсу радіотерапії [39, 87, 164].

Гормональні мазі з протизапальною дією застосовують у разі опіків 2 і 3 ступеня, однак протягом короткого часового проміжку. Для лікування радіо-епітеліїту та пізніх променевих ушкоджень піхви мазь застосовують у пухких тампонах.

Загалом, попри актуальність проблеми розвитку та лікування променевих дерматитів у онкологічних хворих, наразі не розроблені ефективні методи радіопротекції здорових тканин шкіри в процесі ПТ, не визначені критерії оцінки ступеня тяжкості ПУ, відсутні технології ведення таких пацієнтів, часто призначення зовнішніх засобів є необґрунтованим, що призводить до формування косметичних дефектів шкіри, негативно впливає на психологічний стан пацієнтів, знижує якість їх життя, підвищує ризик розвитку пізніх ускладнень [53, 54].

Отже, однією з актуальних проблем сучасної фармації залишається розроблення оригінальних ЛЗ, зокрема, на основі природної сировини, для лікування ПУ шкіри.

1.2 Використання біогенних стимуляторів у терапії променевих ушкоджень шкіри

Сучасні умови життя людей, до яких, крім іншого, належить несприятлива екологічна обстановка, стресові ситуації, гіподинамія тощо, зумовили так звані «хвороби цивілізації» – захворювання, пов'язані з ослабленням адаптаційних механізмів організму, зниженням імунітету. Прогресивне зростання кількості цих захворювань часто є причиною втрати працездатності і навіть інвалідизації, робить актуальною проблему розробки високоефективних ЛЗ адаптогенної й імуностимулятивної дії – препаратів біогенних стимуляторів.

Біогенні стимулятори – речовини, що утворюються в ізольованих тканинах тваринного і рослинного походження в процесі пристосування їх до несприятливих умов середовища (зміни температурного режиму, висоти над рівнем моря тощо) і володіють біологічною активністю. Біогенні стимулятори

чиняють стимулювальну дію на обмін речовин, активують захисні і регенераторні функції організму. У 1942 р. В. П. Філатов сформулював теорію про біогенні стимулятори, відповідно до якої в ізольованих тканинах рослинного або тваринного походження в результаті їх адаптації до несприятливих умов відбувається біохімічна перебудова в метаболічних системах, завдяки чому утворюються речовини, здатні у разі введення в організм впливати на нього й прискорювати життєві процеси. Ці речовини були названі біогенними стимуляторами. Автором підкреслюються два положення учення: а) утворення біогенних стимуляторів варто розглядати як вироблений еволюційним шляхом спосіб пристосування організму до впливу умов середовища; б) біогенні стимулятори утворюються в тканинах, ізольованих від організму, доти, доки ці тканини живі й перебувають в умовах «переживання». Група вчених (Yagi A., 204; Ataka S., 2014) серед рослинних джерел фракцію, отриману з Алое (*A. arborescens*) зберігали в холодильнику при 4-5 °С в умовах темряви протягом 12 днів, використовували як біогенний стимулятор і показали відносно вищі рівні яблучної та винної кислот, ніж контроль [14, 166, 167].

До головних факторів, що викликають утворення біостимуляторів, належать: низька температура (2-4 °С); збереження в темряві (частин рослин); інтенсивна робота м'язів (у тканинах тваринного походження); опромінення рентгенівськими променями.

Біогенні стимулятори у разі введення в організм (шляхом пересаджень консервованих тканин або ін'єкцій екстрактів) активізують у ньому життєві процеси; підсилюють обмін речовин, підвищують фізіологічні функції організму, його стійкість і регенеративні властивості, сприяють видужанню. Додатки алое віра можуть забезпечити ефективність гіпоглікемічної активності, а також зниження окислення ліпідів і можливі ймовірні профілактики для оптимізації зниження когнітивних функцій у літніх людей із симптомами переддіабету [96, 99, 167].

Хімічна природа біогенних стимуляторів дотепер досить суперечлива. Установлено, що під час біостимуляції відбуваються глибокі біохімічні зміни,

внаслідок яких накопичуються деякі речовини обміну і, відповідно, змінюються фізико-хімічні показники екстрактів, отриманих із тканин тварин або рослин.

Наявні до теперішнього часу відомості про хімічні властивості препаратів (за В. П. Філатовим) свідчать, що різні за своїм походженням речовини можуть бути загальними компонентами для всіх препаратів цієї групи: органічні кислоти, полісахариди (амінокислоти, вуглеводи та ін.) [119, 166, 167].

Основна особливість препаратів біогенних стимуляторів полягає в тому, що вони викликають активізацію різних захисних систем організму, головним чином ферментних систем, імунобіологічної реактивності; сприяють нормалізації гормональних функцій, процесів збудження й гальмування у ЦНС.

Відомі технологічні прийоми для отримання біогенних стимуляторів.

Екстракт алое рідкий (*Extractum Aloes fluidum*). Виготовляють із біостимульованих листків алое деревоподібного, який вирощують у теплицях Закавказзя або Середньої Азії. Вихідна рослина має бути старшою 2-річного віку, зрізують нижні листки. Для біостимуляції листя поміщають у темряву за температури 4-8 °C на 10-12 діб. Потім їх миють, обсушують, видаляють зубчики і пожовтілі кінці й подрібнюють на вальцях. Отриману масу заливають трикратною кількістю води, настоюють 2 год за кімнатної температури. Потім вміст кип'ятять протягом 2 хв, фільтрують, охолоджують, вимірюють об'єм і визначають його окисненість (пробу фільтрату титрують 0,01 н розчином калію перманганату в присутності кислоти сірчаної) [1, 3, 119].

Відповідно до даних аналізу фільтрат розбавляють так, щоб його окисненість дорівнювала 1500 мг кисню на 1 л фільтрату. Потім додають натрію хлорид (7 г на 1 л фільтрату), знову кип'ятять 2 хв і фільтрують.

Водний екстракт алое рідкий – прозора рідина від яскраво-жовтого до червоно-жовтого кольору. Застосовується усередину у разі виразкових хвороб шлунка й дванадцятипалої кишки, бронхітів та інших захворювань по 1 чайній ложці 3 рази на день. Випускають у флаконах по 100 мл. Зберігають у звичайних умовах [164].

Сік Алое деревоподібного містить понад 200 корисних компонентів (ефірні олії, 20 мінералів, 18 незамінних амінокислот і 12 вітамінів (зокрема В₁₂ і фолієву кислоту) та ін. Завдяки такому багатому складу сок широко використовується в косметології. Активні компоненти соку глибоко проникають у шкіру і сприяють її живленню і зволоженню, а також нормалізують обмін речовин та уповільнюють процеси старіння [1, 34, 76, 109].

Першу згадку про використання Алое деревоподібного з лікувальною метою можна побачити на глиняних табличках давніх шумерів, а з початку історії Єгипту – рослина зображалася на посудинах, про лікування нею можна прочитати у «Єгипетській книзі ліків», написаній на папірусі в XV ст. н.е. [1, 3].

Сік Алое деревоподібного застосовують як ранозагоювальний, протимікробний, протизапальний засіб для лікування сонячних опіків і псоріазу, профілактики і лікування вугрового висипу, фурункулів, дерматиту, синців, дрібних дефектів на шкірі, шкірних виразок, екземи та інших хвороб шкіри [3, 109, 164].

1.3 Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів у складі комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри

1.3.1 Очиток (*Sedum L.*) як біогенний стимулятор

Інтерес до очитка, як джерела сировини для виготовлення рослинних лікарських препаратів, виник ще у середині минулого століття (Гнедко, Шретер, 1977), але до теперішнього часу хімічний склад та лікувальні властивості різних видів очитків вивчено досить мало. Відомості щодо вмісту БАР у сировині різних видів роду Очиток (*Sedum L.*) відрізняються [75, 145, 147], що може бути зумовлено різними умовами зростання, способами збору і обробки сировини. *Sedum acre L.*, *Sedum telephium L.*, *Sedum spurium Rosea M. Bieb.* були інтродуковані в умовах ботанічного саду ЛНУ ім. Івана Франка. Виявлено, що ці види добре розмножуються насінням, вегетативно – стебловими і листковими живцями, зимо- та посухостійкі, стійкі до шкідників і збудників хвороб [7, 31, 145].

Рослини роду Очиток (*Sedum* L.) мають широкий спектр фармакологічних ефектів: тонізувальний, загальнозміцнювальний, ранозагоювальний, антимікробний, протизапальний та ін. (Бабенко, 1964; Кіт, Годун, 1964; Краснов і ін., 1979; Махлаюк, 1940).

Про біологічну активність представників роду *Sedum* є нечисленні і різні відомості. Описано тканинні препарати із *S. maximum*, для яких визначено стимулювальну, тонізувальну і протизапальну дію (Гнедко, 1962; Гнедко, 1967). Також рекомендований до застосування настій трави і свіжий сік листя *S. maximum* як тонізувальний і ранозагоювальний засіб (Лікарська, 2006). Установлено антиоксидантну активність спиртового екстракту цього виду (Меркулова і ін., 2012) [84, 122]. На сьогодні з їх надземної частини виділені і ідентифіковані флавоноли і їх глікозиди, кумарини, вітамін С, карбонові кислоти, вуглеводи та інші біологічно активні речовини (Шнякіна, 1979; Краснов і ін., 1979). Біологічна дія очитків значною мірою обумовлена наявністю в них флавоноїдів [69, 90, 96]. Виявлено протимікробну дію соку *S. album* L. (Корякіна, 2002), а також водного розчину спиртового екстракту очитка пурпурового на деякі штами мікроорганізмів, зокрема на *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* [75, 84].

За результатами досліджень представників роду *Sedum* на основі екстрактів трави та квіток Очитка видного було виготовлено мазі, що містили 5 % діючої речовини в перерахунку на суму поліфенольних сполук. На моделях лінійної різаної рани і трипсинового запалення було доведено високий рівень їх протизапальної активності, а також високий та середній рівень ранозагоювальної активності [86].

Органічні кислоти є групою БАР, що відіграють важливу роль у метаболізмі організму людини, зокрема виступають сполучною ланкою між обміном вуглеводів, білків та жирів, забезпечують підтримання кислотно-основної рівноваги, активують секреторну діяльність слинних залоз, збільшують виділення жовчі, шлункового і панкреатичного соків, чинять антисептичну дію [7, 92, 145]. Кількісне визначення вмісту вільних органічних кислот у повітряно-

сухий лікарській рослинній сировині *Sedum acre* L., *S. telephium* L., *S. spurium* Rosea M. Bieb., вирощених у ботанічному саду, проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль / л розчином NaOH у присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну [31, 92, 145]. Вміст вільних органічних кислот склав 2,8, 2,6 та 2,0 % від сухої маси у перерахунку на яблучну кислоту у ЛРС *Sedum acre* L., *Sedum telephium* L., та *Sedum spurium* Rosea M. Bieb. відповідно. Отримані дані свідчать про відносно високий вміст вільних органічних кислот у ЛРС досліджуваних видів роду *Sedum*, що може бути використано для створення лікарських форм на їх основі.

Sedum aizoon L. (Crassulaceae) поширений у провінціях Китаю Фуцзянь, Цзянсу, Чжецзян та Хенань. *Sedum* було включено до стандартів традиційної китайської медицини провінцій Цзянсу та Фуцзянь (Guo & Lin, 2007; Liu et al., 2012). Очиток використовується для зупинки кровотеч без застою, транквілізації та детоксикації, лікування болю або травм, особливо різних крововиливів, у народній медицині. Крововилив це одна з поширених клінічних надзвичайних ситуацій, яка часто загрожує життю пацієнтів. У всьому світі потрібні гемостатичні засоби. Попри широке вивчення фітохімічних складових видів *Sedum* (Li et al., 2011) в етаноловому екстракті (флавоноїди: мірицетин, кверцетин, кемпферол, лютеолін, ізорамнетин та його глікозиди); терпеноїди: олеанолова кислота, урсолова кислота та арбутин; алкалоїди: метилізопеллет'єрин, симін та сединін) (Chen et al., 2004; Liu et al., 2012), гемостатична активність *Sedum* вивчалась мало (Chen et al., 2012). Автори досліджували кровоспинну активність. Висушені надземні частини очитка екстрагували H₂O двічі за кімнатної температури протягом 1,0 год і фільтрували. Фільтрат концентрували. В екстракті ідентифікували такі 11 сполук: *p*-гідроксибензойна, галова, протокатехінова, валінова кислоти, тимін, кавова кислота, 5,7-дигідроксихромон, пірогалол, кверцетин, кемпферол та лютеолін. Результати досліджень показали, що високі та середні концентрації галової кислоти, середні концентрації валінової кислоти, а також середні та низькі концентрації лютеоліну можуть суттєво зменшити час згортання крові. Однак висока концентрація

p-гідроксибензойної кислоти та кемпферолу, висока та середня концентрації протокатехінової кислоти та кверцетину можуть значно подовжити час згорання [122, 123, 147, 158, 162].

Отже, відомості про потужну біологічну активність очитка великого та його недостатня вивченість спонукали нас до проведення експериментальних досліджень щодо отримання субстанцій на його основі.

1.3.2 Звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum* L.)

Звіробій продірявлений. У медичній та фармацевтичній практиці широке застосування має звіробій продірявлений, офіційною лікарською рослиною сировиною якого є трава (*hyperici herba*) [37].

Широкий спектр фармакологічних властивостей зумовлений такими різноманітними БАР: гіперфорин, гіперичин, псевдогіперичин, дубильні речовини, тритерпенові сапоніни, флавоноїди (рутин, кверцетин, гіперозид, мірицетин, лейкоантоціани), смолисті речовини, алкалоїди, ефірні олії, аскорбінова кислота, каротин, вітаміни Р, Е, холін, гіперин, антраценові похідні, мінеральні речовини та ін. [93, 101, 124, 133]. Рутин сприяє зменшенню проникності і ламкості судин, входить до групи вітаміну Р, володіє антигістамінними, протизапальними, антиоксидантними властивостями, гіперозид – поліпшує кровообіг. Дубильні речовини виявляють в'язучу, кровоспинну, протизапальну дію.

Звіробію траву використовують як антидепресивний, судинорозширювальний, протизапальний, протимікробний, в'язучий, жовчо– та сечогінний засіб [93, 128] для лікування гастриту, ентериту, коліту, холециститу, дискінезії жовчовивідних шляхів, гепатиту, жовчнокам'яної хвороби, метеоризму [115, 133].

Жирну олію звіробію отримують зі свіжих квітучих пагонів рослини. Містить азулен, провітамін А і вітаміни С, Р, РР, володіє регенерувальними і розгладжувальними властивостями. Звіробійна олія виявляє знеболювальну, протизапальну, протинабрякову, антисептичну, антибактеріальну, розсмоктувальну, судинозміцнювальну дію. Препарати для місцевого застосування, такі як масляні екстракти або мазі, виготовлені з надземної частини звіробію

(*Hypericum perforatum* L., Hypericaceae), використовувалися для лікування широкого спектру дерматологічних проблем, включаючи поверхневі рани та опіки, синці, контузії та багато інших. Масляний екстракт звіробою при використанні пацієнтом-добровольцем у відділенні реанімації щодня протягом сорока днів поспіль довів економічно ефективний варіант для профілактики або лікування пролежнів у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії [124, 127, 128].

Застосування олії звіробою особливо перспективне в дерматологічній практиці, оскільки є одним із кращих протиопікових і ранозагоювальних засобів. У лікувальній практиці звіробійну олію використовують для лікування різних уражень шкіри: опіків, обморожень, нарывів, фурункулів, крововиливів у разі ударів, інфікованих ран. Олія сприяє регенерації тканин без утворення рубців. Вона ефективна у лікуванні стоматиту і пародонтозу, герпетичної висипки, грудниці у дітей, діатезу й алергічних дерматитів, а також куперозу, варикозу, вітіліго тощо. Олія звіробою перешкоджає втраті вологи і нормалізує склад гідроліпідного шару шкіри. Використовується для догляду за жирною і змішаною, а також за чутливою і зневодненою шкірою.

Олія натуральна рослинна звіробою виробляється вітчизняними виробниками Адверсо 50 мл та Ароматика 20 і 50 мл [164].

1.3.3 Обліпіха крушиноподібна (*Hippophaë rhamnoides* L.)

Офіційною сировиною обліпіхи крушиноподібної є плоди, з яких одержують олію (*Oleum Hippophaë*s). У плодах обліпіхи крушиноподібної містяться каротиноїди (0,02 %); вітаміни: С (до 270 мг%), Е, В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, К₁; вуглеводи та споріднені сполуки (1–3,26 %); циклітоли; органічні кислоти; фенолкарбонові кислоти та їх похідні; флавоноїди; катехіни; лейкоантоціани; дубильні речовини; жирна олія (1,89–13,7 %), до складу якої входять гліцериди пальмітолеїнової, пальмітинової, олеїнової, лінолевої, ліноленової та інших жирних кислот; стероїди (β-ситостерин, стигмастерин); вищі жирні кислоти; азотовмісні сполуки; макро- і мікроелементи: К, Са, Mg, Fe, Zn, Cu, Mn, В, J тощо [91, 93, 101, 151, 160, 169].

Для одержання обліпихової олії із плодів спочатку отримують сік, вичавки висушують і екстрагують органічним розчинником; екстракт упарюють і стандартизують за каротиноїдами і токоферолами, після чого додають рафіновану олію. Склад рослинної олії залежить не тільки від частини рослини, з якої вона отримана, але й від сорту рослин і регіону, де вона вирощується. Досліджено жирнокислотний склад зразка олії, отриманого з м'якоті ягід обліпихи, методами ЯМР ^1H спектроскопії та газорідинної хроматографії (ГРХ). Отримані результати порівнювали з даними хімічного аналізу. Зразок олії обліпихи характеризується наявністю переважно мононенасичених вищих кислот, зокрема, крім домінантної олеїнової кислоти, також однією з найважливіших омега-7 для фізіології людини – пальмітолевої кислоти. Вона входить до складу підшкірного жиру людини, присутня у жіночому молоці у кількостях від 3,5 до 4,2 % і впливає на обмін речовин людини. За кількісним показником вмісту пальмітолеїнової кислоти (10 %) олія обліпихи крушиноподібної не поступається деяким тваринним жирам. Домінантним представником насичених компонентів є пальмітинова кислота. Результати, отримані методом ГРХ, також демонструють незначну присутність поліненасичених жирних кислот, включаючи Омега-3 [44, 117, 134, 151, 169].

Обліпихова олія володіє протизапальними, полівітамінними, бактерицидними, епітелізувальними, гранулювальними, знеболювальними та антиоксидантними властивостями [2, 93, 112]. Її використовують для лікування променевих ушкоджень шкіри, опіків, відморожень, пролежнів, варикозного розширення вен, туберкульозу шкіри, екзем, лишайів, трофічних виразок, хвороб очей, ВДШ, печінки, жіночих статевих органів. Усі частини рослини мають потужну фітонцидну активність [97, 98, 151, 159].

У медичній практиці використовують комбіновані препарати, які містять обліпихову олію: Олазол (АТ «СТОМА», Україна), Гіпозоль (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», Україна), лікувальний косметичний крем Таліта. Супозиторії з обліпиховою олією застосовують у разі хронічних захворювань прямої кишки, геморою, коліту. Всередину олію призначають для лікування пацієнтів із виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки, атеросклерозом [38, 39, 93, 164].

1.3.4 Шипшина собача (*Rosa canina* L.)

Офіційною сировиною шипшини собачої є зібрані в стадії повної стиглості й висушені плоди, у складі яких виявлено вітаміни (С – до 14 % на суху речовину, В₁, В₂, В₃, РР, К); каротиноїди; катехіни; вуглеводи; флавоноїди; лейкоантоціанідини; антоціани; дубильні речовини; органічні кислоти; жирна олія (у насінні) (α - і δ -токоферолі, каротиноїди, ліолева, ліноленова, пальмітинова, міристинова, стеаринова кислоти); макро- і мікроелементи (К, Са, Mg, Fe, Mn, Cu, Р, Zn, J тощо) [91, 93, 117, 121, 139].

Плоди шипшини чинять протицинготну, антисклеротичну, протизапальну, жовчогінну дію, активізують ферментні системи та окисно-відновні процеси в організмі, позитивно впливають на вуглеводний обмін, посилюють синтез гормонів і регенерацію тканин, стимулюють опірність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища, підвищують діурез. Входять до складу вітамінних зборів, сиропу Холосас [38, 164].

Із насіння виготовляють *олію шипшини*, яку використовують зовнішньо для загоєння ран, лікування тріщин сосків, пролежнів, трофічних виразок голімки, дерматозів, у стоматологічній практиці та у вигляді мікроклізм – у разі неспецифічного виразкового коліту. Каротолін – олійний екстракт каротиноїдів із м'якоті плодів, який використовують аналогічно [37, 93, 139, 164].

1.3.5 Кверцетин (*Quercetinum*)

Кверцетин – це флавоноїд, що входить до групи вітаміну Р. Завдяки капіляростабілізувальним властивостям, які пов'язані з антиоксидантним, мембраностабілізувальним впливом, кверцетин здатен знижувати проникність капілярів, чинити противиразкову та репаративну дію; володіє радіопротекторною активністю (після X- та γ -опромінь) [93, 156].

Кверцетин застосовують у разі місцевих променевих уражень після X- та γ -променевої терапії та їх профілактики; пародонтозу, ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини; гнійно-запальних захворювань м'яких тканин [55, 156].

Кверцетин входить до складу лікарських препаратів та БАД (у вигляді таблеток, капсул, водних розчинів), що застосовуються в лікуванні бронхіальної астми, захворювань серцево-судинної системи, опіків, обморожень, запалення легень. Використовується і для лікування катаракти. Допомагає в лікуванні раку молочної залози, передміхурової залози, товстого кишечника, легень, мозку, лімфосаркоми, лімфогранулематозу. Міститься у складі препаратів, що використовуються як косметичні засоби, призначені сповільнювати старіння шкіри. Зокрема, це Кверцетин (Quercetinum) – гранули (по 1,0 г або 2,0 г у пакетах, по 20 пакетів у пачці; 1,0 г гранул містить кверцетину 0,04 г; Квертин – таблетки жувальні 40 мг блістер у пачці, № 30; Корвітин – ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 0,5 г; по 5 флаконів з ліофілізатом у касеті; по 1 касеті у пеналі з картону (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) [38, 93, 55, 164]. Побічним ефектом може бути головний біль, не рекомендується вживати у дозі понад 4,0 г (водорозчинного кверцетину (Корвітин)) на день [164].

1.4 Напрями раціонального використання ресурсів лікарської рослинної сировини

Багатовікові традиції світової медицини сформували високу довіру до застосування лікарських рослин з метою лікування і профілактики широкого спектра захворювань. Лікувальна дія рослин в основному пов'язана з комплексом їх специфічних хімічних сполук. Окрім мікроелементів, іонів калію і низки інших мінеральних елементів, більшість сполук у рослинній сировині належать до органічних речовин. Асортимент фітопрепаратів, зокрема і тих, до яких входять продукти первинної переробки рослинної сировини або індивідуальні сполуки з неї, на світовому фармацевтичному ринку продовжує збільшуватися. Рослини є джерелами отримання різноманітних лікарських речовин: понад 30 % усіх лікарських препаратів отримують з рослин, і кожен третій препарат на світовому ринку є препаратом рослинного походження [32, 116, 142]. У більшості випадків вартість лікарських препаратів, отриманих з рослинної

сировини, значно нижча вартості синтетичних засобів. Лікарські рослини у своєму складі містять БАР різної природи, які забезпечують кожному виду сировини полівалентність фармакологічної дії. Ефективність ЛРС забезпечується максимальним використанням її АФІ [32, 68, 98, 111, 113].

Підвищений інтерес до фітотерапії, який з кожним роком зростає, призводить до скорочення запасів, зокрема і через нераціональне використання, багатьох цінних видів рослин як сировинного потенціалу нашої країни. Збільшення попиту на ЛЗ рослинного походження спричинило необхідність розширення виробничих потужностей, удосконалення технології, інтенсифікації виробничих процесів та раціонального використання сировинної бази [32, 111, 115, 125].

Одним з основних напрямів розвитку фармацевтичної науки і практики в багатьох країнах світу, зокрема і в Україні, є упровадження раціонального використання сировинних ресурсів, підвищення ефективності використання рослин і зниження собівартості ЛЗ, а також технологія комплексної переробки ЛРС, ресурсозберігальних технологій, що дозволяє з одного рослинного об'єкта отримувати декілька фармакологічно активних субстанцій, також і за рахунок використання рослинних відходів, одержання субстанцій та препаратів із ЛРС [32, 50, 108, 111].

Науковими дослідженнями була підтверджена схема раціонального способу переробки лікарських рослин, яка дозволяє одержувати декілька лікарських засобів з одного виду рослинної сировини. В ДНЦЛЗ (м. Харків) була проведена науково-технічна розробка комплексної переробки низьковітамінних сортів плодів шипшини із принципово новим підходом до одержання препаратів Холосас, Олія шипшини, Каротолін. Плоди шипшини руйнують на подрібнювачі, розділяють на м'якоть і насіння, масове співвідношення яких складає біля 1 : 1. М'якоть використовують як сировину для одержання Холосасу, вихід якого збільшується приблизно на 40 % за рахунок видалення насіння, з якого екстракцією органічним розчинником отримують олію шипшини. Із висушеного шроту після одержання холосасу органічним екстрагентом вилучають

каротолін. Комплексне перероблення плодів розторопші дозволяє на першому етапі відділити олію, яка використовується в медичній та парфумерно-косметичній галузі, а з технологічного погляду є баластом і заважає виділенню інших груп БАР. На наступному етапі зі шроту отримують субстанцію силібор, на основі якої виготовляють ЛЗ у формі таблеток і капсул. Зменшення вмісту жирної олії від 30 % у плодах розторопші до 6 % у макусі плодів розторопші сприяло значному прискоренню процесу екстракції до досягнення повноти вивільнення суми флаволігнанів та підвищення вмісту суми флаволігнанових сполук у субстанції. Комплексне перероблення сировини значно підвищило рентабельність виробництва [32, 50].

Обґрунтовано оптимальний метод отримання свіжого соку із журавлини болотної плодів (інфрачервоне сушіння за температури 35–40 °С до отримання фітосубстанції у кількості 30 % від початкової маси свіжого соку, з метою комплексного перероблення ЛРС отримано макуху, яку піддавали різним методам висушування (у сушильній шафі, мікрохвильовій пічці, ліофільній та інфрачервоній сушарках) і за результатами визначення кількісного вмісту БАР і вивчення антимікробних властивостей установлено найкращий метод його висушування – інфрачервоне сушіння [102, 103].

У харчовій, фармацевтичній, ефіроолійній промисловостях рослинна сировина найчастіше використовується нераціонально – багатотоннажні відходи виробництва соку з плодів та ягід, ефірних олій та БАР із ЛРС переробляються частково або повністю утилізуються.

Учені Регіонального інституту медичних наук і досліджень Департаменту фармацевтичних наук Університету Махатми Ганді (Індія), проводять наукові дослідження з рослиною папая *Carica*, про яку відомо, що її плоди, корені, кора, шкірка, насіння та м'якоть мають лікувальні властивості. Фітохімічне профілювання молодого листя *nana* *Carica* виявило наявність фармакологічно активні фітосполуки, алкалоїди, фенольні, флавоноїди, а також амінокислоти. Подальші дослідження можуть бути проведені на цих складових, щоб виявити та виділити найбільш активний біоконституент, що впливає на збільшення

тромбоцитів, протипухлинну властивість, активність проти вугрів, полегшення менструального болю та нудоти [108]. Ученими лабораторії молекулярної мікробіології та біотехнологій Департаменту медичних біотехнологій Університету Сієни (Італія) та кафедри клінічної медицини та хірургії медичної школи Університету імені Федеріко II (Неаполь, Італія) у мікробіологічних дослідженнях *in vitro* доведено протимікробну активність спиртоводних екстрактів шкірки та соку граната (*Punica granatum L.*) відносно каріогенних бактерій зубного нальоту та доцільність його застосування як допоміжного засобу для профілактики та лікування карієсу зубів. Фактично екстракти продемонстрували інгібувальну дію на ріст та виживання ізолятів *S. Mutans* ATCC 25175 та *R. Dentocariosa* Rd1, які вважаються одними з найважливіших етіологічних агентів карієсу [111, 141]. Добавки алое деревовидного можуть забезпечити ефективність гіпоглікемічної активності, а також зниження окиснення ліпідів, профілактику когнітивного зниження у літніх людей із симптомами діабету [166, 167]. На кафедрі пародонтології та імплантології Сільського стоматологічного коледжу, (Лоні, Махараштра) досліджувалась протизапальна, ранозагоювальна та імуномодулювальна активність алое у деонтології [109].

Перші спогади про каланхое зустрічаються у старих записках про лікарські рослини, датованих початком XVIII століття, що актуально і сьогодні. Опубліковано багато досліджень, що стосуються різних частин та препаратів деяких видів каланхое, які вважаються «вихідцями» з Бразилії та Мадагаскару. Лікувальний ефект каланхое обумовлений збалансованою комбінацією елементів, що входять до його складу. В екстрактах різних видів каланхое виявлені різні хімічні компоненти, які є, зокрема, й основними сполуками флавоноїдів. Вони традиційно використовуються для лікування запалення, мікробної інфекції, болю, респіраторних захворювань, гастриту, виразки, діабету та ракових пухлин. Неклінічні аналізи *in vitro* оцінювали в основному антимікробну та антиоксидантну активність, тоді як аналізи *in vivo* оцінювали лейшманіцидну, протизапальну та імуномодулювальну активність. Застосовується зовнішньо в хірургічній, стоматологічній і акушерсько-гінекологічній практиці (має ранозагоювальну, антиоксидантну, протипухлинну, протизапальну дію) [137, 143].

Підрид *Bryophyllum* sp. включає близько 25 видів рослин, які ростуть на Мадагаскарі, і широко використовуються в традиційній медицині усього світу. Для лікування низки захворювань, включаючи інфекції, гінекологічні розлади та хронічні захворювання, такі, як діабет, неврологічні та нові захворювання, застосовувались різні препарати із *Bryophyllum*. Доведено, що за їх біоактивність відповідають фенольні сполуки та буфадієноліди, які містяться в них в обмежених кількостях, оскільки біосинтезуються у відповідь на різні біотичні та абіотичні стреси. Автори доводять, що слід застосовувати нові підходи з метою досягнення фітохімічної валоризації *Bryophyllum* sp., дозволяючи стійке виробництво з метою запобігання масовій експлуатації ресурсів дикорослих рослин. Цей огляд зосереджений на вивченні *фітоценотипів*, про які повідомляють *Bryophyllum* sp.; застосування методології культури рослинних тканин як надійного інструменту для валоризації біоактивних сполук; застосування технології машинного навчання для моделювання та оптимізації повного фітохімічного потенціалу *Bryophyllum* sp. Як результат, види *Bryophyllum* можна розглядати як перспективне джерело рослинних біоактивних сполук з високим антиоксидантним та протипухлинним потенціалом, які можуть бути використані для їх масштабної біотехнологічної експлуатації в косметичній, харчовій та фармацевтичній промисловостях [137].

У праці (Альхурі, 2019) обґрунтовано структуру рівняння в узагальнених змінних для вакуумного екстрагування в мікрохвильовому полі плодів шипшини, порівняння екстрагування традиційним тепловим способом і в мікрохвильовому полі, підтверджує, що під дією останнього підвищується загальний вихід екстрактивних речовин у 5 разів. Для додаткового підвищення концентрації екстракту використано метод блокового виморожування та вакуумного випарювання. Запропоновано комплексну схему перероблення плодів шипшини [2].

Експериментальними дослідженнями у Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) під час розроблення технології комплексної переробки відходів сокового виробництва визначено оптимальний режим,

отримано і стандартизовано ліпофільний екстракт з вичавок м'якоті гарбуза, який володіє антимікробною, протизапальною і простатопротекторною дією (Л. І. Вишневська, К. О. Дегтярьова, Харків, 2018) [35, 36].

Висновки до розділу 1

1. Опрацьовано та узагальнено відомості про променеві ураження шкіри і сучасні підходи до їх фармакотерапії.
2. Узагальнено інформацію наукових джерел щодо сучасного стану розробки біостимуляторів рослинного походження.
3. Теоретично на основі даних літератури та експериментальних досліджень попередніх років обґрунтовано вибір очитка великого, олії звіробою продірявленого, олії шипшини собачої, олії обліпихи крушиноподібної та кверцетину як активних фармацевтичних інгредієнтів для створення комбінованого гелю для лікування променевих уражень шкіри.
4. Із метою комплексного перероблення ЛРС проведено аналіз сучасних інноваційних та безвідходних фітотехнологій у фармацевтичній галузі.

Результати досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.21.4>
2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48-57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>
3. Бурбан О. І., Зубченко Т. М., Вишневська Л. І. Деякі аспекти щодо розробки складу препарату з протизапальними та ранозагоювальними властивостями / Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали

- збірки наукових праць. Випуск 6 (7-8 листопада 2019 р., м. Харків). Х.: НФаУ. 2019. С. 99-102.
4. Вишневская Л. И., Зубченко Т. Н., Бурбан О. И. Актуальность терапии лучевых повреждений кожи. *Современные достижения фармацевтической науки и практики*: материалы Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Витебск, 31 окт. 2019. С. 140-142.
 5. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Проблеми фітокорекції ускладнень при променевої терапії онкозахворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (11 березня 2020 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2020. С. 42.
 6. Говорова О. В., Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Використання соку з лікарської рослинної сировини у розробці лікарських препаратів. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф. 26–27 листоп. 2020 р., м. Харків. Х.: НФаУ. 2020. С. 62-63.
 7. O. Burban, T. Zubchenko, L. Vyshnevskia. Development of technology of sedum telephium juice extraction in laboratory conditions. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации*: материалы Междунар. научн. конф. молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия, 10-11 декабря 2020 г., г. Шимкент. Шимкент. С. 178.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Обґрунтування загального дизайну досліджень

З метою розробки нового оригінального ЛЗ у вигляді комбінованого гелю для використання у лікуванні променевих уражень шкіри, який був би ефективним, безпечним та доступним, ми провели аналіз регламентувальної нормативної документації (НД) та визначили загальну методологію його створення. Опрацьовували науково-технічну літературу, патентну та нормативну інформацію за темою дослідження: Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8); ICH Q9 Управління ризиками для якості (Quality Risk Management); Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10); Настанова 42–3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби: Випробування стабільності. Належна виробнича практика [61, 63, 67].

За аналізом регламентувальної НД нами була обрана загальна методологія зі створення комбінованого гелю на основі природньої сировини: наукове та експериментальне обґрунтування складу АФІ, експериментальне обґрунтування виду гелеутворювача у складі основи на підставі реологічних досліджень; вибір концентрації АФІ та ДР за допомогою біологічних досліджень; оптимізація складу ЛЗ за біофармацевтичними, технологічними та іншими критеріями; розроблення раціональної технології ЛЗ, створення проєкту НД на його виробництво; вибір критеріїв контролю якості та розроблення і валідація основних методик проведення аналізу, розроблення проєкту МКЯ; дослідження з метою обґрунтування терміну придатності тощо (рис. 2.1).

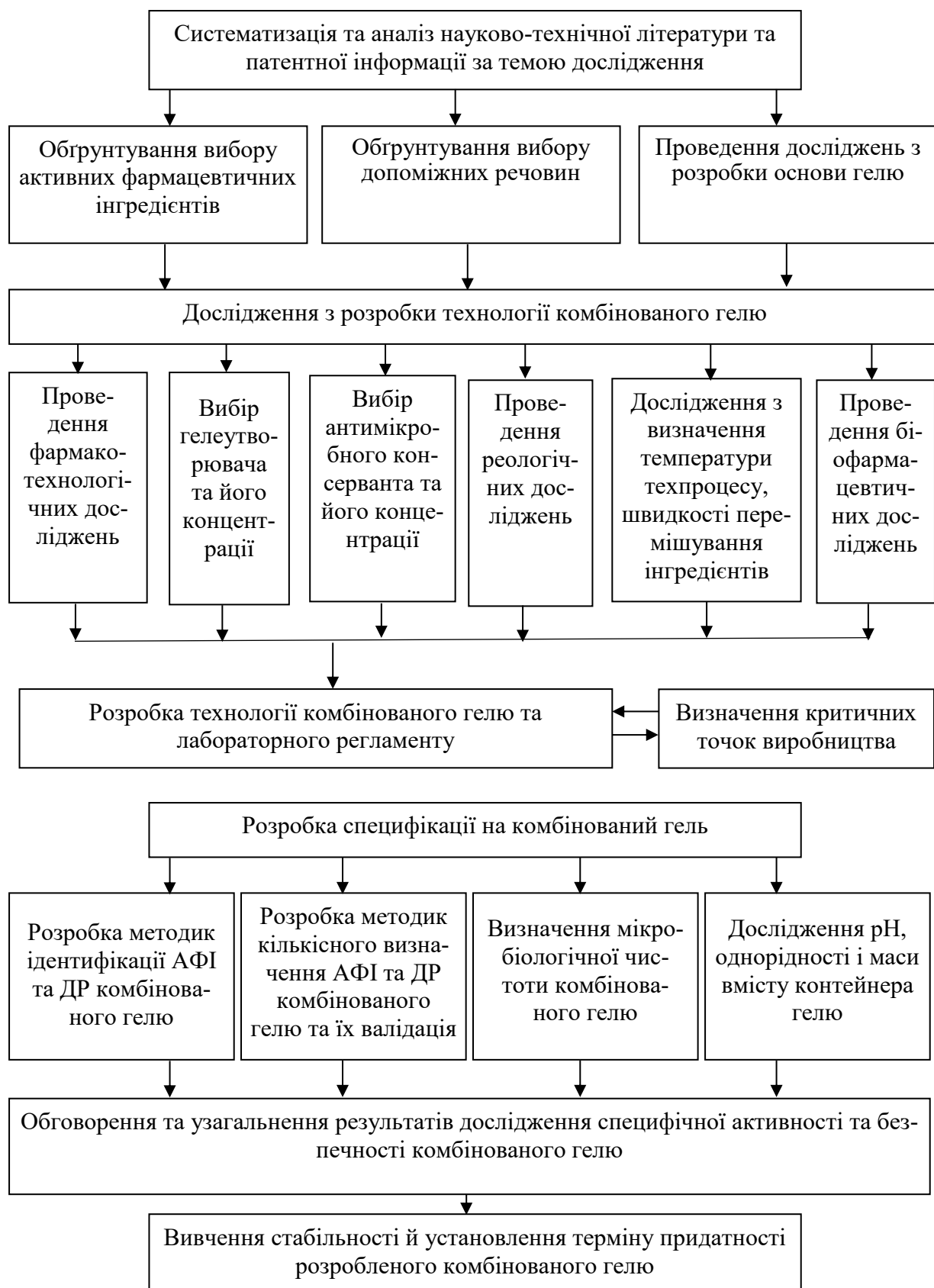


Рис. 2.1. Дизайн досліджень з розроблення комбінованого гелю для терапії променевих ушкоджень шкіри

Дотримання вищенаведеного плану, який ґрунтується на системному підході, дозволить отримати безпечний, ефективний та доступний за вартістю лікарський препарат – комбінований гель із композицією АФІ, отриманих на основі ЛРС (очитка великого трави сік, олія шипшини собачої, олія звіробою продірявленого, олія обліпихи крушиноподібної, кверцетин) для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри, який може бути перспективним для вітчизняного фармацевтичного ринку.

2.2 Об'єкти дослідження

Для розробки комбінованого гелю використовували дозволені до медичного застосування речовини (згідно з наказами МОЗ України від 15.01.2003 р. № 8 та 19.06.2007 р. № 339).

У дослідженнях були використані такі АФІ, як очитка великого трави сік, олія шипшини собачої, олія звіробою продірявленого, олія обліпихи крушиноподібної, кверцетин та допоміжні речовини: гелеутворювачі, консерванти, емульгатори, пенетратори, коригенти запаху, що широко застосовуються у розробці м'яких лікарських форм.

2.3 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин і комбінованого гелю як об'єктів дослідження

2.3.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарської рослинної сировини

Очитка великого трава (Sedi maximi herbae) – багаторічна трав'яниста рослина сімейства товстолистих, висотою 40-80 см. Корені бульбоподібні, веретеноподібні, потовщені. Стебла потужні, товсті, соковиті, прямі або дугоподібно вигнуті біля основи, розгалужені лише в суцвітті, зелені або темно-пурпурові. Листки прості, супротивні, сидячі, м'ясисті, плоскі, видовжено-еліптичні, не стеблообгортні, 5-13 см завдовжки, 2-5 см завширшки, темно-зелені, з країв не війчасті, невиразно виїмчасті. Квітки двостатеві, правильні,

5-пелюсткові, в густих щиткоподібних волосистих суцвіттях; пелюстки 3-4 мм завдовжки, втрое довші за чашечку, білувато-рожеві, крапчасті, у верхній частині відстовбурчені; пиляки жовті. Плід – збірна листянка. Цвіте у липні [90, 93].

Звіробоя продірявленого олія (Hyperici oleum) (ТУ У 24.5-31342973-017:2010). Олійний екстракт трави звіробоя отриманий шляхом екстракції мигдальною олією. Оліїста рідина жовтого кольору з характерним запахом.

Засоби для лікування ран та виразкових уражень шкіри. Код АТС D03A X. Виробник «Ароматика», Україна [59].

Обліпихова олія (Hippophaeae oleum) (реєстраційне посвідчення № UA/0125/01/01).

Оліїста рідина оранжево-червоного кольору з характерним запахом. Допускається наявність незначного осаду, розчинного під час нагрівання до 40 °С. 100 г олії містять суми каротиноїдів (у перерахунку на b-каротин) не менше 180 мг.

Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм. Антацидні, противиразкові та вітрогінні засоби. Код АТС А 02Х.

Виробник Київське ОДКП «Фармацевтична фабрика», Україна [59].

Шипшини олія (Rosae oleum) (реєстраційне посвідчення UA/5662/01/01).

Оліїста рідина жовто-оранжевого кольору зі специфічним запахом. Допускається утворення осаду, що розчиняється у разі нагрівання до температури 40 °С.

Засоби для лікування ран та виразкових уражень шкіри. Код АТС D03A X.

Шипшини олія містить ненасичені і насичені жирні кислоти, каротиноїди, токоферолі та інші жиророзчинні вітаміни [59].

Виробник Київське ОДКП «Фармацевтична фабрика», Україна.

Кверцетин (Quercetinum) (реєстраційне посвідчення UA/0119/01/01) – майже не розчиняється у воді; розчин в етанолі є дуже гірким. Належить до IV класу за біодоступністю. Кверцетин – термостабільний порошок ($T_{\text{плав.}} = 302\text{ }^{\circ}\text{C}$) [55].

Група вітаміну Р. Код АТС C05CX02 [164].

Виробник ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна.

Напівпродукт сік очитка великого трави (Siccus Sedi maximi herbae) – рідина яскраво–зеленого кольору зі слабким специфічним запахом, прозора, з незначною опалесценцією.

Напівпродукт екстракт рідкий з вичавок трави очитка великого (Extracti fluidi Sedi maximi herbae) – прозорий розчин жовто-зеленого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією.

Комбінований гель – гель однорідної в'язкої консистенції, темно-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом ефірних олій.

Також об'єктами досліджень були модельні зразки комбінованого гелю.

2.3.2 Характеристика допоміжних речовин

Гідроксиметилцелюлоза (Hydroxyethylcellulosum) (PhEur), Hydroxyethyl cellulose (USPNF), (ЄФ, монографія Hydroxyethylcellulose) [93, 153, 165].

Білі, сіро-жовто-білі гранули або волокнистий порошок. Використовували марку Natrosol 250 ННХ. Розчиняється у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину; практично не розчиняється в етанолі, етері, ацетоні і толуолі та у більшості інших органічних розчинників; рН 1 % водного розчину – 5,5-8,5.

Натрій карбоксиметилцелюлоза (Карбоксиметилцелюлоза розчинна, натрію-КМЦ), Carmellosum natricum (Ph Eur), Carmellose (BP, JP), Carboxymethylcellulose sodium (USP), Cellulose, Carboxymethyl ether, sodium salt (CAS № 9004-32-4), син.: Acucell, Aguacorb; cellulose gum, CMC sodium, E466, Tylose CB. За Фармакопеею США, 28 натрій карбоксиметилцелюлоза є натрієвою сіллю полікарбоксиметилового етеру целюлози. Мол. м. 90 000–700 000 [93, 154, 163, 165].

Гігроскопічна (містить до 10 % води), може поглинати значну кількість води за температури до 37 °С і відносної вологості приблизно 80 %; практично не розчиняється в ацетоні, спирті (95%), етері, толуолі; легко розчиняється за будь-якої температури, утворюючи прозорий колоїдний розчин.

Використовується у виробництві оральних лікарських препаратів і препаратів для зовнішнього застосування, передусім, для підвищення їх в'язкості; у концентрації 4–6 % входить до складу мазей, паст як гідрогелева основа, а також препаратів для парентерального застосування. У рідких ліках – як аніонноактивний емульгатор і стабілізатор емульсій – збільшує в'язкість водного середовища. Водний розчин є слабколужним.

Є одним із головних інгредієнтів адгезивнопоглинальних систем у лікуванні проблемних ран, для видалення ранового вмісту, ексудатів, трансдермальних і потовиділень. Ця слизов'язувальна властивість речовини використовується у виробництві продукції, призначеної для запобігання постхірургічного прилипання, а також для модифікації кінетики вивільнення діючих речовин контактних систем зі слизовими оболонками або відновленою кістковою тканиною [93].

ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія (Macrogolglyceroli ricinolealeas) (ЄФ, монографія Castor oil hydrogenated, Cremofor E) [163, 164].

Непрозора маса жовтуватого кольору з високою в'язкістю. Щільність за 70 °С – 1,1220-1,1260, температура плавлення – 83-88 °С, структурна в'язкість за 20 °С – 20-40 мПа·с, рН 10 % р-ну – 6-7, ГЛБ – 14-16. Добре змішується з водою і жирними оліями. У фармацевтичній промисловості використовується як солюбілізатор, емульгатор, структуроутворювач [93].

Lanette SX – аніонна самоемульгувальна база для виробництва кремів та емульсій О/В. Дрібні білі лусочки зі слабким специфічним запахом, рН – 6.5-8.0, кількість сульфатів жирних кислот – 8-10 %, гідроксильне значення – 180-200. Хімічний склад: цетеариловий спирт, лаурил сульфат натрію, цетеарил сульфат натрію. Вміст води – менше 1,4 %; кислотне число – менше 2 %; йодне число – менше 3 %. Виробник BASF, Німеччина.

Пропіленгліколь (1,2 пропандіол) (ДФУ, 2.0), (Propylenglycolum) (Ph Eur), *Propylene glycol* (USP, BP), $C_3H_6(OH)_2$ [163, 164].

В'язка, прозора, безбарвна рідина зі своєрідним солодким смаком (густина – 1,035–1,037 г / см³), добре змішується з водою, етанолом, бензиловим

спиртом, ацетоном, хлороформом і більшістю органічних розчинників, погано розчиняється в етері (1 : 6), петролейному етері, бензолі, не змішується з жирними оліями.

У фармації використовується як розчинник низки не розчинних у воді АФІ; запобігає висиханню водної фази в мазях, гелях, кремах о / в; пом'якшує консистенцію полімерних плівок, сприяє усмоктуванню АФІ. Виявляє стабілізувальні та осмотичні властивості; має антиокиснювальну, консервувальну дію, запобігає плісняві [93].

Поліетиленоксид 400 (Polyethylene Oxide) (USPNF); CAS Registry № 25322, син.: polyoxirane, polyoxyethylene, Polyox WSR. Білий (або білуватий) вільноплинний порошок зі слабким запахом аміаку, щільністю 1,3 г / см³; $T_{пл} = 65-70\text{ }^{\circ}\text{C}$; вмістом води $< 1\%$. Розчиняється у воді, хлороформі, метиленхлориді; не розчиняється в аліфатичних вуглеводнях, етиленгліколі та більшості спиртів; несумісний із сильними окисниками [93, 164].

Гліцерин (Glycerolum) (Ph Eur), (ДФУ 2.0), Glycerol(BP), Glycerin (USP), Propane-1,2,3-triol, (CAS №56-81-5). Липка на дотик рідина, солодка на смак, без запаху, прозора, безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна, поглинає вологу з повітря (до 40 % за масою) [37, 132, 164].

Бутилоксіанізол (Бутилгідроксіанізол, Butylhydroxyanisolum, Butylhydroxyanisole) – 2-(1,1-диметилетил)-4-метоксифенол, що містить не більше 10 % 3-(1,1-диметилетил)-4-метоксифенолу. Кристалічний порошок білого, жовтавого або слабо рожевого кольору. Практично не розчиняється у воді *P*, дуже легко розчиняється у метиленхлориді *P*, легко розчиняється в етанолі (96 %) *P* і в жирних оліях; розчиняється у розведених розчинах гідроксидів лужних металів [37].

Калію сорбат (Kalii sorbate, Potassium Sorbate) – калію (Е,Е)-гекса-2,4-дієноат – білий або майже білий порошок або гранули. Дуже легко розчиняється у воді, мало розчиняється в етанолі (96 %) [132, 164].

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ, 2.0) [37].

Безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0-7,0.

Етанол 95 % (ДФУ 2.0) – безбарвна, прозора, летка рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком. Змішується у різних співвідношеннях з водою, етером, хлороформом, ацетоном та гліцерином. Густина – 0,812–0,808, що відповідає вмісту спирту етилового 95–96 % (об’ємних) [37].

Хлоретан (хлоретил, Aethylchloridum, Ethyl Chloride) – безбарвний легкозаймистий газ, або охолоджена рідина зі слабким солодкуватим запахом, або безбарвний легко зріджуваний газ зі слабким характерним запахом, вогненебезпечний. Густина – 0,919–0,923 (при 0 °С). Температура кипіння – 12,27 °С. Добре змішується з етанолом і етером [165].

Натрію хлорид (Natrii chloridum, Sodium chloride) – кристалічний порошок білого або майже білого кольору, або безбарвні кристали, або крупинки білого або майже білого кольору, солоний на смак, без запаху. У разі розчинення у воді повністю дисоціює на катіони натрію та хлорид-аніони. Молярна маса – 58,443 г / моль; щільність 2,165 г / см³. Легко розчиняється у воді, метанолі, аміаку, гліцерині, етиленгліколі, мурашиній кислоті, не розчиняється у HCl [37].

Кориці олія етерна (Oleum aethereum Cinnamomi) – рідина жовтого кольору із ароматом кориці [59, 72].

9.1. Ефірні та інші олії Код АТС D11AX Інші препарати для лікування захворювань шкіри. Виробник «Грін Фарм Косметік» ТОВ КФК, Україна.

Лимону олія етерна (Oleum aethereum Citri Limoni Fruit) – рідина світло-жовтого кольору із ароматом лимону [59].

9.1. Ефірні та інші олії Код АТС D11AX Інші препарати для лікування захворювань шкіри. Виробник «Грін Фарм Косметік» ТОВ КФК, Україна.

Також об’єктами досліджень були модельні зразки гелевих основ.

2.3.3 Характеристика допоміжних матеріалів

Картон фільтрувальний для харчових рідин. ДСТУ 7770:2015 Матеріали фільтрувальні. Технічні умови Дата початку дії 01.04.2016. Для фільтрації соків і екстрактів рослинної сировини в умовах промислового виробництва.

Фільтрацію проводили на фільтр-пресі. Дата прийняття 22.06.2015, наказ від 22.06.2015 № 61 «Про прийняття нормативних документів України, гармонізованих з міжнародними та європейськими нормативними документами, національних стандартів України, скасування нормативних документів України та міждержавних стандартів в Україні». Шифр документа 7770:2015. Марка картону Т. Клас фільтрації Грубий [46].

2.4 Методи дослідження

Для виконання роботи були використані сучасні фізичні, фізико-хімічні, структурно-механічні, фармакотехнологічні, біологічні та статистичні методи дослідження. Під час проведення контролю якості зразків розробленого гелю дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ (2.0), розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» [37], ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови» та СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні. Загальні технічні умови» [45].

2.4.1 Органолептичні дослідження

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості модельних зразків (колір, запах, консистенція тощо). Отримані зразки контролювали на наявність згірклого запаху, ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування). Зовнішній вигляд та колір визначали, переглядаючи мазки гелю шаром 2-4 мм, нанесені на предметне скло [37].

Визначення однорідності зразків гелю, виготовлених за наведеною технологією, проводили за методикою ДФУ (2.0) [37]. Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частинки, сторонні включення й ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція частинок, коагуляція. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мали витримувати тест.

2.4.2 Фізико-хімічні методи дослідження

Визначення значення рН. рН модельних зразків соку очитка, гелевих основ і модельних зразків гелів визначали потенціометрично на рН-метрі рН-150 МИ (Хімтест Україна+) за методикою, викладеною в ДФУ (2.0, 2.2.3) [37].

Із модельних зразків виготовляли 10 % розчин, за кінцевий результат вимірювання брали середнє арифметичне двох паралельних визначень, допускаючи розбіжність між якими не перевищує 0,1 одиниці рН.

Структурно-механічні властивості гелю вивчали за методикою ДФУ за допомогою реометра Rheolab QC фірми «Anton Paar» (Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів С-СC27 / SS, який відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus, яке дозволяє визначати необхідні умови виконання експерименту (діапазон швидкості зсуву, кількість точок виміру і тривалість виміру однієї точки). Процес виміру реологічної кривої включав лінійне збільшення та лінійне зменшення швидкості зсуву зі 105 точками виміру (від 0,1 до 350 с⁻¹) і тривалістю виміру точки 1 с. Результати дослідження були оброблені за допомогою програмного забезпечення [37].

Мікроскопічний аналіз. Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів складових гелю проводилися за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus» (Італія) із вбудованою цифровою камерою ScoreTek DEM35. Зроблені знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми ScorePhoto. Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли її довжину та ширину з урахуванням збільшення [37]. Для характеристики ступеня ізометричності частинок порошку обчислювали фактор форми за формулою:

$$K = Ш / Д, \quad (2.1)$$

де *Ш* – середня ширина частинок, мкм;

Д – середня довжина частинок, мкм.

Співвідношення речовини і розчинника складало 1 : 5.

Визначення термостабільності проводили на п'яти зразках гелю, кожен із яких поміщали в скляні пробірки діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки зі зразками в кількості 8–10 мл термостатували (термостат марки ТС-80 МГ) за температури $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ протягом 7 діб. Переносили досліджувані зразки на 7 діб у холодильник із температурою $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$, після чого їх протягом 3-х діб витримували за кімнатної температури. Результат оцінювали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним [45].

Дослідження колоїдної стабільності проводили за допомогою лабораторної центрифуги Т 62, набору пробірок, ртутного термометра, секундоміра і водяної бані. Пробірки наповнювали модельними зразками гелю на 2 / 3 об'єму таким чином, щоб їх маси не відрізнялися більш ніж на 0,02 г, і зважували з точністю до 0,01 г. Ставили досліджувані зразки у водяну баню за температури $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 20 хв. Після цього їх центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об / хв. Стабільність досліджуваних модельних зразків визначали візуально за відсутністю розшарування (відсутність коагуляції, скаламучення, ущільнення, розрідження). Якщо хоча б у одній із пробірок спостерігалося розшарування зразка або виділення осаду, аналіз здійснювали повторно з новими порціями. Зразок вважався нестабільним, якщо у повторному тесті була хоча б одна пробірка із розшаруванням [45].

Визначення структурної в'язкості модельних зразків гелю проводили згідно із ДФУ [37].

Визначення густини модельних зразків екстракту рідкого та гелю проводили згідно із ДФУ [37].

Визначення важких металів у модельних зразках соку та екстракту рідкого проводили згідно із ДФУ [37].

Визначення маси вмісту упаковки проводили за методикою ДФУ [37]. Маса вмісту гелю має бути від 97,0 до 103,0 г.

Ідентифікація БАР у свіжоотриманих соків очитка великого трави, алое деревоподібного листя, каланхое перистого пагонів та екстракті рідкому

Ціанідинова проба в модифікації за Бріантом: до 1 мл екстракту додавали 2-3 краплі кислоти хлоридної концентрованої та металічний магній, у результаті чого утворюються забарвлені антоціаніди. Рожеве забарвлення, що утворювався через декілька хвилин, свідчить про наявність флавоноїдів.

Реакція з 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду: до 1 мл екстракту додавали 1 мл 2% спиртового розчину алюмінію хлориду; утворюється яскраве зеленувато-жовте забарвлення.

Реакція з 10 % спиртовим розчином лугу: до 1 мл екстракту додавали 10 % спиртовий розчин калію гідроксиду. Флаванони від взаємодії з розбавленими лугами утворюють безбарвні або жовтуваті розчини, які з часом стають яскраво-жовтими або червоними внаслідок їх ізомеризації з халконами.

Реакція з мінеральними кислотами: концентрована сірчана кислота взаємодіє з більшістю флавоноїдних сполук з утворенням забарвлених розчинів. Флавори та флавоноли утворюють при цьому оксонієві (флавілієві) солі. Флаванони набувають у сірчаній кислоті яскраво-жовтогарячого або малинового забарвлення, що зумовлено появою солей відповідних халконів, які мають сполучені подвійні зв'язки в іонах. Халкони та аурони з сірчаною кислотою утворюють інтенсивне – від червоного до малинового кольору - забарвлення, що пояснюється також появою хіноїдних структур.

Реакції на феноли і дубильні речовини. Екстракт змішували з 2 мл 2 % розчину FeCl_3 . Синьо-зелене або чорне забарвлення вказує на присутність фенолів і дубильних речовин. Забарвлення із заліза (III) хлоридом є загальною властивістю всіх класів поліоксисполук. Тобто, забарвлення може свідчити про наявність також флавоноїдів.

Реакції на вуглеводи. Рівний об'єм реагентів Фелінга 1 і Фелінга 2 змішували разом, до 2 мл цього розчину додавали екстракт і обережно кип'ятили. Цегляно-червоний осад з'являвся в нижній частині пробірки, що свідчить про присутність відновлювальних цукрів.

Кількісне визначення БАР у очитка великого трави соці та екстракті рідкому

Кількісне визначення АФІ у очитка великого трави соці проводили за сумою танінів за методикою ДФУ п. 2.8.14, ДФУ 2.0, Том 1 методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці [37].

Методика ґрунтується на утворенні забарвлених продуктів окиснення поліфенольних сполук з таким гетерополікомплексом, як фосфорно-молібденово-вольфрамовий реактив у лужному середовищі, що створюється насиченим розчином натрію карбонату. В процесі реакції відбувається відновлення реактиву до молібденової сині, при цьому інтенсивність забарвлення розчину залежить від концентрації відновника.

Методика. 10 мл препарату поміщали у конічну колбу ємністю 250 мл, додавали 100 мл *води Р*, 5 мл індигосульфокислоти і титрували, постійно перемішуючи 0,02 М розчином калію перманганату до золотисто-жовтого забарвлення. Паралельно проводили контрольний дослід.

1 мл 0,02 М розчину калію перманганату відповідав 4,157 мг речовин, що окиснюються, в перерахунку на танін.

Примітка. Приготування індигосульфокислоти

1 г індигокарміну *Р* розчиняли у 25 мл сірчаної кислоти *Р*, потім додавали ще 25 мл сірчаної кислоти *Р* і доводили водою *Р* до 1000 мл, обережно вливаючи розчин у воду.

Ідентифікація та кількісне визначення БАР у комбінованому гелі

Ідентифікація сока очитку та кверцетину. Використовували метод тонкошарової хроматографії (ДФУ 2.0, п. 2.2.27) [37].

Випробовуваний розчин 1. Сік очитка.

Випробовуваний розчин 2. 0,5 г препарату струшували із 5 мл етанолу (96 %) *Р* протягом 5 хв. Залишали на 60 хв для відстоювання осаду, фільтрували.

Розчин порівняння 1. 1 мг гіперозиду СЗ ДФУ, 1 мг хлорогенової кислоти *Р*, 2,5 мг рутину *Р* розчиняли у 10 мл метанолу *Р*.

Розчин порівняння 2. 1 мг кверцетину *Р* розчиняють у 10 мл метанолу.

Пластинка. ТШХ пластинка MERCK Silika gel F₂₅₄.

Рухома фаза: етилацетат – мурашина кислота б / в – вода Р (8 : 1 : 1).

Об'єм проб: 5 мкл смугами (розчини порівняння 1 та 2), 10 мкл смугами (випробовувані розчини 1 та 2).

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: за температури 100–105 °С .

Виявлення: гарячу пластинку обприскували розчином 10 г / л аміноетилового етеру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушили на повітрі протягом 30 хв та переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Ідентифікація жирної олії обліпихи, шипшини, звіробою. Використовували метод тонкошарової хроматографії (ДФУ 2.0, п. 2.2.27) [37].

Випробовуваний розчин: до 3,0 г препарату додавали 4 мл хлороформу, ретельно струшували, залишали до розділення шарів. Використовували нижній шар.

Розчин порівняння: 0,0040 г СЗ ДФУ β-каротину розчиняли у 3 мл гексану на ультразвуковій бані.

Пластинка: ТШХ пластинка MERCK Silica gel F₂₅₄.

Рухома фаза: гексан – *n*-пропанол – вода (10 : 1 : 0,2).

Проби, що наносяться: 2,5 мкл у вигляді плям, розчин порівняння – 20 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 12 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: обприскують розчином 200 г / л фосфорномолібденової кислоти в етанолі 96 %, нагрівали за температури 60–80 °С і переглядали у денному світлі.

Методика кількісного визначення вмісту суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту

Випробовуваний розчин. 5,000 г гелю поміщали у конічну колбу місткістю 250 мл, додавали 50 мл води Р та нагрівали на водяній бані, періодично перемішуючи, до отримання однорідного розчину. Охолоджували. Розчин переносили у ділильну лійку місткістю 100 мл, додавали 50 мл гексану, 10 мл

насиченого розчину калію хлориду та ретельно струшували. Після розшарування водний шар фільтрували крізь фільтр «синя стрічка» у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили до позначки водою *P* і перемішували.

Розчин порівняння. 0,0500 г (точна наважка) СЗ галової кислоти розчиняли у 50 мл води *P*, нагріваючи на водяній бані, охолоджували і доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл. 1 мл отриманого розчину доводили до 50 мл водою дистильованою *P*.

Компенсаційний розчин вода *P*.

Оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють відносно компенсаційного розчину через 30 хв після приготування за довжини хвилі 266 нм.

Методика кількісного визначення кверцетину

Для кількісного визначення кверцетину в комбінованому гелі використовували фармакопейну методику визначення вмісту флавоноїдів у ЛРС. Методика ґрунтується на утворенні речовинами флавоноїдної будови, що містять у 5 положенні гідроксильну групу, комплексної сполуки з борною кислотою у присутності щавлевої кислоти. Фармакопейна методика рекомендована для визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у ЛРС «Глоду листя та цвітки». Оптичну густину забарвленого комплексу гіперозиду з борною кислотою визначають за довжини хвилі 410 нм з урахуванням питомого показника поглинання гіперозиду 405 [37].

Вихідний розчин. 0,500 г гелю поміщали у конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 40 мл 96 % етанолу та кип'ятили 30 хв зі зворотним холодильником на водяній бані. Охолоджували. Розчин кількісно переносили у мірну колбу місткістю 50 мл та доводили до позначки 96 % етанолом, перемішували. 2 мл отриманого розчину поміщали у мірну колбу місткістю 20 мл та доводили до позначки 96 % етанолом.

Випробовуваний розчин. 5 мл вихідного розчину упарювали насуху. Одержаний залишок за допомогою 8 мл суміші метанол *P*–оцтова кислота безводна *P* (10 : 100) переносили у мірну колбу місткістю 25 мл. Обполіскували випаровувальну чашку 3 мл суміші метанол – оцтова кислота безводна *P*

(10 : 100) і одержаний розчин поміщали у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додавали 10 мл розчину, що містить 25,0 г / л борної кислоти Р, 20,0 г / л щавлевої кислоти Р у мурашиній кислоті безводній Р, і доводили об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25 мл.

Компенсаційний розчин. 5 мл вихідного розчину упарювали насухо. Одержаний залишок за допомогою 8 мл суміші метанол Р–оцтова кислота безводна Р (10 : 100) переносили у мірну колбу місткістю 25 мл. Обполіскували випаровувальну чашку 3 мл суміші метанол – оцтова кислота безводна Р (10 : 100) і одержаний розчин поміщали у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додавали 10 мл мурашиної кислоти безводної і доводили об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25 мл.

Оптичну густину випробовуваного розчину вимірювали відносно компенсаційного розчину через 30 хв після приготування за довжини хвилі 438 нм.

Приготування розчину порівняння.

Вихідний розчин. 0,020 г СЗ кверцетину розчиняли, нагріваючи у 50 мл 96 % етанолу. 5 мл розчину поміщали у мірну колбу місткістю 20 мл та доводять до позначки сумішшю метанол Р–оцтова кислота безводна Р (10 : 100).

Випробовуваний розчин. 1 мл вихідного розчину переносили у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 10 мл розчину, що містить 25,0 г / л борної кислоти Р, 20,0 г / л щавлевої кислоти Р у мурашиній кислоті безводній Р, і доводили об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25 мл.

Компенсаційний розчин. 1 мл вихідного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 10 мл мурашиної кислоти безводної і доводили об'єм розчину оцтовою кислотою безводною Р до 25 мл.

Методика кількісного визначення суми каротиноїдів

Визначення проводили за вимогами ДФУ 2.0, п. 2.2.25 спектрофотометричним методом [37].

Близько 0,20 г препарату (точна наважка) розчиняли у 40 мл гексану в мірній колбі місткістю 50 мл, додавали 1 мл 96 % етанолу, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішували.

Вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 450 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин порівняння використовували гексан.

2.4.3 Біофармацевтичні методи дослідження

Дослідження осмотичної активності модельних зразків гелю вивчали методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану [37].

Кінетику абсорбції води визначали в досліді *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану за температури $(37 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ за зміною маси камери зі зразком. До нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану. Як мембрану використовували інертний пористий целюлозний матеріал Cuprophane, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки.

Наважку розробленого комбінованого гелю (близько 10,0 г) наносили рівномірним шаром на поверхню мембрани, поміщали внутрішню ємність разом із досліджуванним зразком у діалізаторну камеру із розрахованою кількістю води.

Вимір маси внутрішньої ємності проводили через рівні проміжки часу (1 год) до установаження постійної незмінної маси на п'яти паралельних визначеннях. За різницею отриманих результатів визначали кількість поглиненої води.

2.5 Біологічні методи дослідження

Випробування антимікробної активності консервантів проводили за методикою ДФУ 2.0 п. 5.1.3 на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доцента О. С. Калюжної [37].

Матеріали: живильні середовища: соєво-казеїновий агар, Сабуро-декстрозний агар; розчини – буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50 г / л полісорбату-80, 5 г / л лецитину, 1 г / л гістидину гідрохлориду.

Проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника та ростових властивостей поживних середовищ. Тест-культури мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404. Приготування інокуляту здійснювали згідно з ДФУ 2.0, п. 5.1.3.

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів. Підготовка зразка: 10 мл препарату поміщали у флакон, доводили об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50 г / л полісорбату-80, 5 г / л лецитину, 1 г / л гістидину гідрохлориду та струшували. У пробірки з розведеннями препарату, підготовленими для кожного тест-мікроорганізму окремо, вносили суспензію тест-штаму одного з видів мікроорганізмів, яка містить близько 1000 колонієутворювальних одиниць (КУО). Готували контроль тест-мікроорганізмів. Інокульовані зразки ретельно перемішували. По 1 мл із розведень препарату та контролів окремо для кожного тест-штаму, що містить не більше 100 КУО, висівали поверхневим методом на густі живильні середовища: соєво-казеїновий агар для виявлення бактерій та Сабуро-декстрозний агар для виявлення грибів.

Розчинник: буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50 г / л полісорбату-80, 5 г / л лецитину, 1 г / л гістидину гідрохлориду.

Результати досліджень антимікробної ефективності консервантів у модельних зразках гелю наведено у розділі 4.

Дослідження комбінованого гелю на мікробіологічну чистоту проводили згідно з методикою ДФУ 2.0, п. 5.1.4 [37] на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доцентки О. С. Калюжної.

Аналіз мікробіологічної чистоти зразка розробленого комбінованого гелю проводили згідно з ДФУ 2.0 ст. 5.1.4 [37]. За вимогами цієї статті, критерії прийнятності мікробіологічної чистоти нестерильних дозованих лікарських форм для наскірного застосування такі: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не має перевищувати 10^2 КУО / г або КУО / мл, загальне число

дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО / г або КУО / мл; окремі види мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*) в 1 г або 1 мл відсутні.

Під час підготовки до проведення випробувань та власне випробувань використовували середовища, рекомендовані ДФУ: для підготовки тест-штамів бактерій і тест-штамів грибів – соєво-казеїновий бульйон та Сабуро-декстрозний бульйон відповідно; для визначення ТАМС та ТУМС – соєво-казеїновий бульйон та Сабуро-декстрозний бульйон відповідно; для випробування на окремі види мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* – манітно-сольовий агар та цетримідний агар відповідно.

Згідно з вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ та придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин.

Контролем у визначенні ростових якостей середовища служить стандартне середовище з гарантованими ростовими властивостями, на якому правильно виявляється кількісний та якісний ріст мікроорганізмів (морфологія колоній).

Перед початком досліджень проводили перевірку ростових властивостей живильних середовищ. Живильні середовища відповідали за ростовими властивостями та витримували випробування на стерильність згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.6.12., а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин полягає у порівнянні результатів підрахунку числа тест-мікроорганізмів, отриманих у присутності випробуваного препарату і на контрольних висівах. Антимікробну активність препарату усували шляхом розведення. Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів здійснювали для випробовуваних зразків препарату у розведенні 1 : 10 буферним розчином із натрію хлоридом та петоном рН = 7,0 із 5 % полісорбату-80, 0,5 % лецитину та 0,1 % гістидину гідрохлориду.

Живильні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідних тест-штамів мікроорганізмів ($10\text{-}10^2$ КУО / мл): *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404. Для тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів, які вирощували кожний окремо на відповідному живильному середовищі. Для приготування робочих суспензій тест-мікроорганізмів використовували буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0, досягаючи відповідного навантаження ($10\text{-}10^2$ КУО / мл) методом послідовних кратних розведень. Використовували по дві чашки Петрі для кожного тест-штаму, інкубували чашки за умов табл. 2.1, підраховували число колоній тест-штамів, обчислювали середнє арифметичне значення числа колоній та визначали число КУО в 1 мл зразка.

Таблиця 2.1

**Результати перевірки ростових властивостей
живильних середовищ**

Тест-мікроорганізми	Живильні середовища	Умови культивування		Висновки
		температура, °С	тривалість, год	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Сабурозо-декстрозне	20-25	48-72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабурозо-декстрозне	20-25	120-168	Морфологія колоній та клітин типова
—	Контроль стерильності	35	24-72	Ріст мікроорганізмів відсутній

За результатами перевірки, метод поверхневого висівання з розведенням зразків 1 : 10 із використанням типового нейтралізувального розчинника придатний для визначення кількості мікроорганізмів у зразках.

Результати перевірки придатності методики наведені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Результати перевірки придатності методики

Зразок	Середнє число КУО в 1 мл зразка				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
Суспензія мікроорганізмів + гель 1 : 10	71	65	70	60	57
Контрольна суспензія мікроорганізмів	84	75	81	66	64
Відношення числа КУО у присутності та за відсутності випробовуваного зразка	1,18	1,15	1,16	1,10	1,12

Результати, одержані під час підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності та за відсутності випробовуваного зразка (табл. 2.2), відрізняються не більше як у 1,18 разу, що відповідає критерію прийнятності (за вимогами має відрізнятися не більше ніж у 2 рази). Отже, метод поверхневого висівання на чашки по 1 мл з розведення препарату 1 : 10 (відповідно та подальших десятикратних розведень 1 : 100, 1 : 1000 тощо) з використанням розчинника буферного розчину із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50,0 г / л полісорбату-80, 5,0 г / л лецитину, 1,0 г / л гістидину гідрохлориду, придатний для визначення кількості мікроорганізмів у 1 мл препарату і може використовуватися для проведення випробування.

Вивчення протизапальних властивостей комбінованого гелю із соком очитка, жирними оліями шипшини, обліпихи, звіробою, кверцетином проводили на базі віварію ННПФ НФаУ на моделі гострого ексудативного

запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном під керівництвом к. біол. н. Д. В. Литкіна [47, 126].

Дослідження проведено на безпородних білих щурах [58]. Щури були вирощені у віварії ННПФ НФаУ і перед початком експерименту проходили акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7-ми днів. Утримання тварин відповідало діючим правилам щодо пристроїв, обладнання та утриманню віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. Із тваринами поводитись відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.); Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 15.12.2009 р., № 1759-УІ) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 Еи щодо експериментів на тваринах [42, 56, 63, 82].

Дизайн фармакологічного дослідження протизапальної дії модельних зразків гелю наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Дизайн фармакологічних досліджень комбінованого гелю

Метод	Піддослідні тварини	Методики досліджень	Зміст досліджень
Гостре ексудативне запалення стопи, викликане карагеніном	Щури	Досліджувані зразки наносили у достатній кількості 1 раз за 1 год до уведення флогогену в емпіричній дозі – 500 мг / кг. Ефективність застосування зразків оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці через 1, 2, 3, 4 та 5 год порівняно з тваринами групи КП та препаратами порівняння	Оцінювання результатів досліджень за різницею між масами пошкодженої та непошкодженої лап

Методики та обговорення результатів досліджень наведено у розділі 5.

Статистичну обробку результатів експериментальних даних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень здійснювали за методикою, наведеною у ДФУ [37].

Висновки до розділу 2

1. Визначено загальну концепцію та розроблено дизайн проведення досліджень зі створення комбінованого гелю для лікування запальних та променевих ушкоджень шкіри.

2. Наведено стислу характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, що були використані для розроблення складу модельних зразків гелевих основ і гелю, а також напівпродуктів – свіжоотриманого соку й екстракту, отриманого на основі вичавок очитка великого трави, комбінованого гелю.

3. Наведено методики або посилання на методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біохімічних, структурно-механічних, біологічних, математичних досліджень, які дозволили розробити оптимальний склад і технологію, визначити основні критерії якості соку, екстракту та комбінованого гелю й розробити на них проєкти нормативної документації.

РОЗДІЛ 3

ТЕХНОЛОГІЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ СОКУ ОЧИТКА ВЕЛИКОГО ЯК БІОСТИМУЛЯТОРА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

За останні десятиліття в усьому світі відзначається зростання кількості злоякісних новоутворень шкіри. У деяких країнах показники захворюваності вийшли на лідируючі позиції у структурі всієї онкопатології і складають від 11 до 30 % [15, 18].

Характерною рисою променевих ушкоджень шкіри є тривалий, прогресивний і нерідко рецидивний перебіг, приєднання інфекційних ускладнень, порушень мікроциркуляції, трофічних і обмінних процесів у опромінених тканинах. Тобто проблема подальшої реабілітації шкіри наразі є актуальною.

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку свідчить, що для місцевої терапії широко застосовують ЛЗ на основі синтетичних субстанцій, що може викликати розвиток місцевої та системної побічної дії. А за даними ВООЗ, на сьогодні близько 60 % бактерій нечутливі до основних антибактеріальних препаратів.

Тому розроблення оригінальних ЛЗ для терапії променевих ускладнень на основі рослинної сировини, що мають вищий ступінь безпеки і не поступаються в ефективності, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

3.1 Дослідження з вибору біостимулятора для лікування променевих та запальних ушкоджень шкіри

У науково-технологічному аспекті питання підвищення ефективності використання природних ресурсів зводиться до розроблення та впровадження мало- і безвідходних ресурсо- і енергозберігальних технологій, у межах яких забезпечується найбільш повне, раціональне використання ресурсів і принципів безвідходності, є основою підвищення ефективності виробництва, що дозволяє

комплексно вирішувати проблему ресурсозабезпечення економіки й охорони навколишнього природного середовища.

Основна особливість препаратів біогенних стимуляторів полягає в активізації захисних систем організму, головним чином ферментних систем, імунобіологічної реактивності; нормалізації гормональних функцій, процесів збудження й гальмування у центральній нервовій системі.

У медичній практиці як біогенні стимулятори наразі використовують ЛРС, гриби, торф, лиманні грязі та ін. [93]. Фітопрепарати є близькими до ендегенних біорегуляторних сполук, проте основними біостимуляторами вважаються алое деревоподібне, каланхое перисте, калізія запашна, очиток великий, березовий гриб (чага) та ін. [109, 147]. Нас зацікавила рослина очиток як потужний біогенний стимулятор [145, 147]. Незважаючи на широке розповсюдження у світі та в Україні, рослини роду *Sedum* L. (очиток) використовуються мало.

Із метою вибору ЛРС як джерела біогенних БАР ми отримали свіжовичавлений сік з очитка великого трави, алое деревоподібного листа і каланхое перистого пагонів за відомою технологією алое та дослідили їх органолептичні і фізико-хімічні показники [122].

3.1.1 Визначення якісного складу свіжоотриманих соків

У свіжоотриманих соках очитка великого трави, алое деревоподібного листа, каланхое перистого пагонів були проведені реакції ідентифікації на поліфенольні сполуки (флавоноїди, дубильні речовини, вуглеводи), сполуки стероїдної будови, відновні речовини. Результати хімічних реакцій ідентифікації БАР в отриманих соках наведено у табл. 3.1.

Методи хімічних реакцій наведено у розділі 2.

Як видно з даних табл. 3.1, у всіх свіжоотриманих соках (очитка великого трави, алое деревоподібного листа та каланхое перистого пагонів) присутні флавоноїди, дубильні речовини, вуглеводи.

Тому далі були проведені дослідження з розроблення методики кількісного визначення цих груп БАР.

Таблиця 3.1

Реакції ідентифікації діючих речовин у отриманих соках

Досліджуваний об'єкт	Хімічна реакція	Результат досліду (забарвлення)
Сік алое	Ціанідинова проба в модифікації за Бріантом	Жовте
Сік каланхое		Рожеве
Сік очитка		Інтенсивне рожеве
Сік алое	Реакція з 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду	Жовте
Сік каланхое		Жовто-оранжеве
Сік очитка		Зеленувато-жовте
Сік алое	Реакція з 10 % спиртовим розчином лугу	Яскраво-жовте
Сік каланхое		Жовте
Сік очитка		Червоне
Сік алое	Реакція з мінеральними кислотами	Жовте
Сік каланхое		Червоне
Сік очитка		Яскраво-жовтогаряче
Сік алое	Реакція з заліза (III) хлоридом	Зеленувате
Сік каланхое		Темно-зелене
Сік очитка		Чорно-синє
Сік алое	Реакція з реактивами Фелінга 1 і Фелінга 2	Зелене, після кип'ятіння осад жовтуватого кольору
Сік каланхое		Зелене, після кип'ятіння осад цегляно-червоного кольору
Сік очитка		Темно-зелене, після кип'ятіння цегляно-червоний осад

3.1.2 Визначення кількісного вмісту діючих речовин в отриманих соках

Методика кількісного визначення танінів наведена у розділі 2. Вміст речовин, що окиснюються, в перерахунку на танін (X), у мг, на 1 мл розчину обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V_1) \cdot 4,157}{10}, \quad (3.1)$$

де V_1 – об'єм 0,02 М розчину калію перманганату, витрачений на титрування в контрольному досліді, в мл;

V_0 – об'єм 0,02 М розчину калію перманганату, витрачений на титрування досліджуваного розчину, в мл;

4,157 – маса речовин, що окиснюються, в перерахунку на танін.

Результати проведених досліджень (опис, рН, сухий залишок, кількісне визначення АФІ) у свіжоотриманих соках очитка великого трави, алое деревоподібного листя, каланхое перистого пагонів наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика свіжоотриманих соків очитка великого трави, алое деревоподібного листя, каланхое перистого пагонів

Показник, розмірність	Сік очитка великого трави	Сік алое деревоподібного листя	Сік каланхое перистого пагонів
Опис	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом і незначною опалесценцією	Прозорий розчин жовтого кольору з рожевим відтінком зі слабким специфічним запахом і незначною опалесценцією	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом і незначною опалесценцією
рН	$5,72 \pm 0,18$	$5,13 \pm 0,17$	$4,73 \pm 0,15$
Сухий залишок, %	$2,73 \pm 0,11$	$1,84 \pm 0,09$	$1,67 \pm 0,08$
Кількісне визначення танінів, мг/мл	$0,094 \pm 0,003$	$0,085 \pm 0,003$	$0,074 \pm 0,002$
Технологія: свіжозібрану попередньо промиту і просушену сировину заклали у темне прохолодне місце (холодильник) за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$. Через 7 діб зберігання подрібнили, відтиснули сік.			

Примітка. Результати досліджень є середнім значенням 5 визначень

Як видно з результатів експерименту (табл. 3.2), сік очитка великого трави має значно вище значення сухого залишку ($2,73 \pm 0,07$) % та кількісного визначення танінів у перерахунку на пірогалол ($0,094 \pm 0,003$) % порівняно з іншими об'єктами досліджень.

Отже, за результатами проведених попередніх досліджень, у подальшій роботі ми використовували саме цю ЛРС.

3.2 Дослідження з розроблення фітосубстанцій з очитка великого трави та вичавок з неї

3.2.1 Дослідження з розроблення оптимальної технології соку очитка великого трави

Для отримання соку ми використали свіжозібрану на території Харківської області траву очитка великого у стадії цвітіння, з кінця липня по вересень.

Сік отримували за двома технологіями зі свіжозібраної попередньо промитої і просушеної трави очитка великого.

Технологія 1. 1000,0 г сировини подрібнювали за допомогою електричного шнекового подрібнювача (фірми «Bosch») протягом 3 хв, після чого отриману масу переносили у механічний прес і затягували гвинт до припинення виходу соку із сировини. Отримали 270,0 г соку (рідина з вмістом супутніх домішок), що становить 54 %.

Технологія 2. Сировину поміщали до автоматичного пристрою – електричного соковідтискувача – і подрібнювали. Вихід неочищеного соку становив 310,0, що відповідає 62 % від маси завантаженої сировини. Тому у подальшій роботі використовували технологію отримання соку із використанням електричного соковідтискувача.

Далі з метою визначення доцільності і тривалості ферментування сировини ми закладали очитка великого траву в темне прохолодне місце (холодильник) на зберігання за температури (5 ± 3) °C. Через 5 і 10 діб зберігання із

сировини отримували сік та проводили порівняльний фізико-хімічний аналіз зразків [16].

Фізико-хімічні та випробування модельних зразків соку очитка великого трави, отриманих за різних умов, наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Порівняльний аналіз модельних зразків соку очитка великого трави,
отриманих за різних умов**

№ зразка	Умови зберігання	Опис	Сухий залишок, %	Кількісне визначення танінів, мг / мл
1	Без ферментації	Рідина яскраво-зеленого кольору із вмістом супутніх домішок зі слабким своєрідним запахом	$1,83 \pm 0,01$	$0,081 \pm 0,003$
2	Ферментування протягом 5 діб	Рідина яскраво-зеленого кольору зі слабким своєрідним запахом	$2,72 \pm 0,02$	$0,094 \pm 0,001$
3	Ферментування протягом 10 діб	Рідина яскраво-зеленого кольору із вмістом супутніх домішок зі слабким своєрідним запахом	$2,73 \pm 0,01$	$0,095 \pm 0,002$

Як видно із даних табл. 3.3, зразки під номерами 2 та 3, отримані після ферментування протягом 5-ти й 10-ти діб відповідно, практично не відрізняються за кількісним вмістом танінів і сухим залишком. Тому, у подальшій роботі ми будемо використовувати ферментування сировини протягом 5 діб.

Для опрацювання способів підготовки сировини ми використовували різні технологічні прийоми: попередня обробка окропом; заморожування (з метою руйнування міжклітинних стінок усередині сировини); кип'ятіння сировини, відтискання соку після витримання подрібненої сировини за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ протягом доби.

Технології отримання соку з очитка великого трави наведено в табл. 3.4.

**Модельні зразки соку очитка великого трави, отриманих
за різними технологіями**

Технологія	Модельні зразки					
	1	2	3	4	5	6
Ферментування (витримування в темному прохолодному місці (5 ± 3) °C протягом 5 діб	+	+	–	+	+	–
Попередня обробка сировини окропом	–	+	–	+	+	–
Попереднє заморожування сировини	–	–	+	–	–	+
Відтискання соку після витримування подрібненої сировини за температури (5 ± 3) °C протягом доби	–	+	–	–	–	–
Кип'ятіння сировини протягом 2 хв і охолодження	–	–	+	+	–	–
Кип'ятіння сировини протягом 15 хв і охолодження	–	–	–	–	+	+

За результатами проведених досліджень було зроблено висновки щодо доцільності подальшого застосування деяких технологічних прийомів. У разі використання обробки сировини окропом зменшується час подрібнення до однорідної маси і збільшується вихід соку після відтискання. Відтискання соку після додаткового витримування подрібненої маси протягом доби за температури (5 ± 3) °C дозволяє отримати неосвітлений сік з меншою кількістю супутніх домішок. Однак попереднє заморожування, так само як і кип'ятіння сировини, ускладнюють відтискання соку (після розмороження відбувається втрата рідини та руйнування міжклітинних стінок усередині сировини, що знижує ефективність відділення соку).

Отриманий після пресування сік очитка великого трави виявився нестійким під час зберігання, оскільки містив супутні баластні речовини високомолекулярної природи. Для його очищення ми використовували спосіб обробки 95 % етанолом, що сприяє осадженню білкових, слизових і пектинових речовин. Для більш глибокого очищення та інактивації домішок ферментів сік очитка великого трави піддавали швидкому нагріванню до 75-78 °C протягом 30 хв із подальшим швидким охолодженням, після чого відстоювали за температури

(5 ± 3) °C і фільтрували. Освітлений сік, використовуючи дані наукової літератури, стабілізували етанолом 95 % у кількості 15 % і хлоретаном – 0,5 % [83].

Свіжоотриманий сік трави очитка великого аналізували за органолептичними і фізико-хімічними показниками [26, 37]. Результати проведених досліджень наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Органолептичні та фізико-хімічні показники свіжоотриманого соку
з очитка великого трави**

Показник	Модельні зразки					
	1	2	3	4	5	6
Опис	Рідина блідо-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом					
pH	5,50 $\pm 0,01$	5,54 $\pm 0,02$	5,52 $\pm 0,02$	5,58 $\pm 0,01$	5,56 $\pm 0,02$	5,56 $\pm 0,01$
Сухий залишок, %	2,68 $\pm 0,02$	2,76 $\pm 0,02$	2,54 $\pm 0,02$	2,74 $\pm 0,02$	2,71 $\pm 0,02$	2,44 $\pm 0,02$
Ідентифікація: <i>флавоноїди</i>	Ціанідинова проба в модифікації за Бріантом (спостерігається рожеве забарвлення)					
<i>поліфеноли і дубильні речовини</i>	Реакція із заліза (III) хлоридом (спостерігається темно-зелене забарвлення)					
<i>флавоноїди</i>	Реакція з 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду (спостерігається жовто-оранжеве забарвлення)					
<i>флаванони</i>	Реакція з 10 % спиртовим розчином луку (спостерігається жовте забарвлення)					
<i>халкони та аурони</i>	Реакція з мінеральними кислотами (спостерігається червоне забарвлення)					
Кількісне визначення танінів у перерахунку на пірогалол	0,088 $\pm$ 0,003 мг / мл	0,108 $\pm$ 0,002 мг / мл	0,086 $\pm$ 0,004 мг / мл	0,098 $\pm$ 0,003 мг / мл	0,099 $\pm$ 0,003 мг / мл	0,084 $\pm$ 0,002 мг / мл

Як видно з даних табл. 3.5, кращі показники якості має зразок свіжоотриманого соку з очитка великого трави за № 2 у разі використання низки технологічних прийомів: ферментування очитка великого трави (витримування в темному прохолодному місці (5 ± 3) °C протягом 5 діб; попередня обробка сировини очитка великого трави окропом; відтискання соку після витримування подрібненої сировини за температури (5 ± 3) °C протягом доби; очищення неосвітленого соку за умови швидкого нагрівання до 75-78 °C протягом 30 хв із

подальшим швидким охолодженням і обробкою 95 % етанолом; відстоювання соку очитка великого трави за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ із подальшим фільтруванням; стабілізація освітленого соку очитка великого трави етанолом 15-20 % і хлоретаном у кількості 0,5 %.

Технологічна схема отримання свіжого соку з очитка великого трави наведена на рис. 3.1.

Технологія складається з таких стадій (рис. 3.1): підготовка сировини, ферментація сировини, подрібнення ЛРС, віджимання соку, освітлення соку, охолодження, відстоювання, проціджування, стабілізування соку, підготовка тари та упаковальних матеріалів, упакування отриманого продукту, маркування отриманого соку.

Належна якість ЛЗ, зокрема і рослинних, залежить від послідовного контролю вихідної сировини, контролю у процесі виробництва, контролю готового препарату та випробовування стабільності [61, 65, 66]. Взаємозв'язок показників специфікації сировини, проміжної продукції і готового лікарського препарату та їх обґрунтованість є ключовими у реалізації цього принципу [64].

Розробка специфікації на сік трави очитка великого базувалась на результатах проведених експериментальних досліджень і вимогах ДФУ до рослинних препаратів, загальноприйнятих показниках їх якості та установлених критеріях прийнятності [14, 16].

До проекту специфікації соку трави очитка великого були внесені такі показники: опис, ідентифікація, рН, сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота, об'єм вмісту упакування, кількісне визначення. Первинною упаковкою служили флакони скляні з гвинтовою горловиною із скла марки ОС-1 типу ФВ-100-20-ОС, закупорені пробками типу ПА-2 чи типу П.3.1-12 та кришкою типу 1.1.

Специфікація на сік трави очитка великого, проміжний продукт, наведена у табл. 3.6.

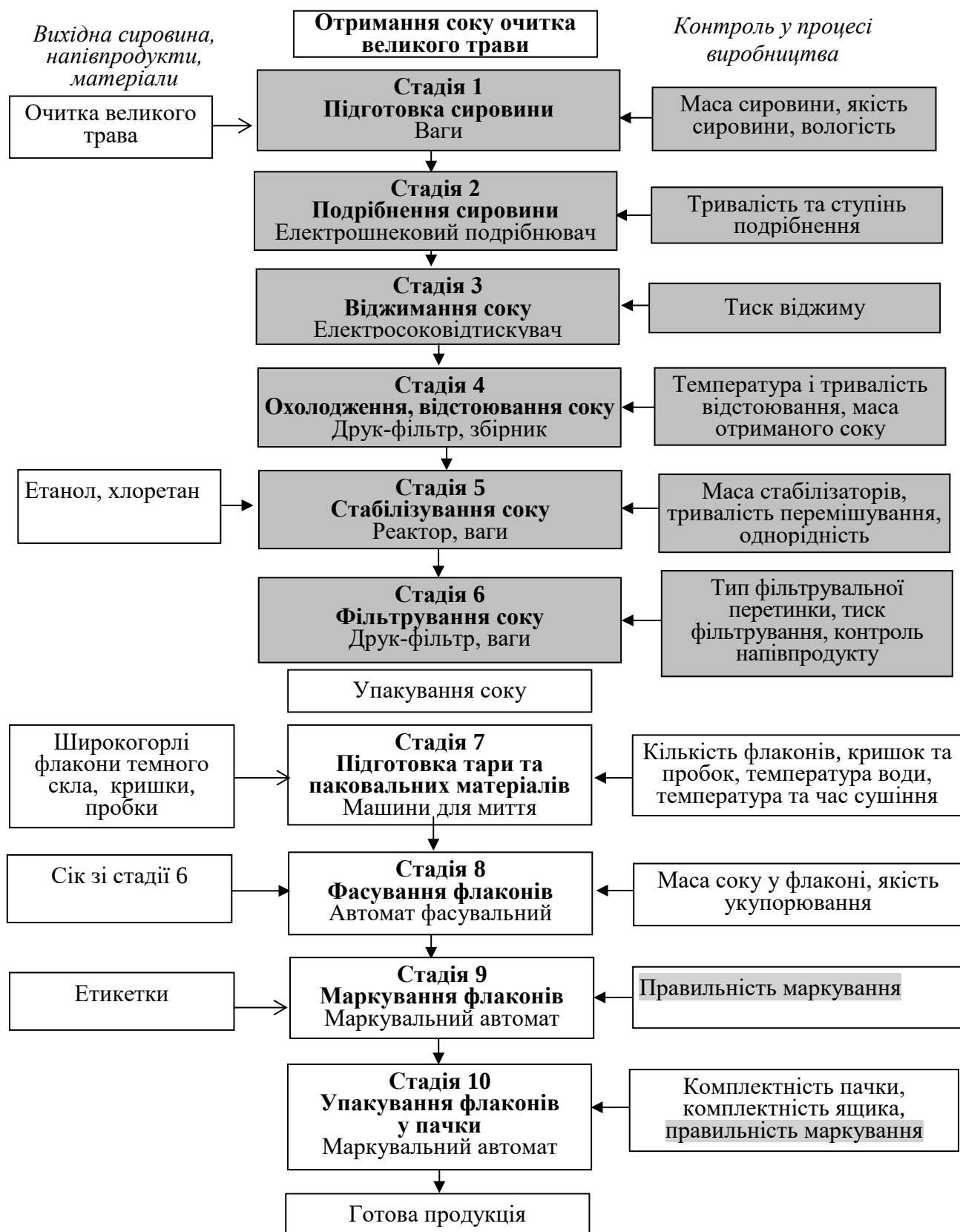


Рис. 3.1. Технологічна схема отримання соку з очитка великого трави

Таблиця 3.6

Специфікація на сік трави очитка великого, проміжний продукт

Показник та метод визначення	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис (органолептично)	Рідина яскраво-зеленого кольору зі слабким специфічним запахом. Прозорий, з незначною опалесценцією	За МКЯ, п. 1
рН (потенціометрично за допомогою рН-метра)	$5,40 \pm 0,02$	За МКЯ, ДФУ
Сухий залишок, % (гравіметрично)	$3,74 \pm 0,01$	За МКЯ, ДФУ, 2.8.16 ^N ; п. 3
Ідентифікація: флавоноїди	Ціанідінова проба в модифікації за Бріантом – рожеве забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.1
	Реакція з 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду – жовто-оранжеве забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.2
Флаванони	Реакція з 10 % спиртовим розчином луку – жовте забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.3
Халкони та аурони	Реакція з мінеральними кислотами – червоне забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.4
Поліфеноли і дубильні речовини	Реакція із заліза (III) хлоридом – темно-зелене забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.5
Важкі метали	Не більше 0,01 %	За МКЯ, ДФУ*, 2.4.8, метод А

1	2	3
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС. Критерій прийнятності: не більше 10^5 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів, ТУМС (2.6.12). Критерій прийнятності: не більше 10^4 КУО/г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г препарату	За МКЯ, ДФУ*, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.8
Об'єм вмісту упаковки	Від 97 до 103 мл	За МКЯ, п. 7
Кількісне визначення танінів у перерахунку на пірогалол (титриметрично)	0,098 % $\pm$ 0,004 мг/мл	ДФУ, 2.2.27 ^N п. 5

3.3 Дослідження з розроблення технології екстракту з вичавок очитка великого трави та його аналіз

Із метою забезпечення комплексної переробки ЛРС, вичавки, що залишилися після віджимання соку з очитка великого трави, використали для отримання екстракту в різних умовах [77]. Враховуючи, що за умови використання екстрагенту в кількості, рівній масі вичавок, не утворювалось «дзеркало», обрали співвідношення сировина : екстрагент (вода очищена) 1 : 2 та 1 : 3. Температура екстракції становила 96-98 °С.

У табл. 3.7 наведені модельні зразки екстракту з вичавок очитка великого трави, отримані з різним співвідношенням сировина : екстрагент, за різних температур та часу екстрагування.

Отримані екстракти аналізували за органолептичними і фізико-хімічними показниками. Результати проведених досліджень наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.7

Модельні зразки екстракту з вичавок очитка великого трави

№ зразка	Співвідношення сировина : екстрагент		Час настоювання на водяній бані		Настоювання за кімн. темп. протягом 2 год
	1 : 2	1 : 3	2 хв	15 хв	
1	+	—	+	—	—
2	+	—	+	—	—
3	+	—	+	—	—
4	+	—	+	—	—
5	+	—	—	+	—
6	+	—	—	+	—
7	+	—	—	+	—
8	+	—	—	+	—
9	—	+	+	—	—
10	—	+	+	—	—
11	—	+	+	—	—
12	—	+	+	—	—
13	—	+	—	+	—
14	—	+	—	+	—
15	—	+	—	+	—
16	—	+	—	+	—
17	+	—	+	—	+

Таблиця 3.8

Органолептичні та фізико-хімічні показники отриманих екстрактів

№ зразка	Опис	pH	Сухий залишок, %	Кількісне визначення суми танінів, мг/мл
1	2	3	4	5
1	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією	4,82 ± 0,05	0,56 ± 0,02	0,015 ± 0,001
2		4,74 ± 0,05	0,42 ± 0,01	0,014 ± 0,001
3		4,91 ± 0,06	0,48 ± 0,02	0,018 ± 0,001
4		4,88 ± 0,05	0,51 ± 0,02	0,017 ± 0,001

Продовження табл. 3.8

1	2	3	4	5
5	Прозорий розчин жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією	$4,87 \pm 0,04$	$2,54 \pm 0,10$	$0,095 \pm 0,002$
6		$4,71 \pm 0,05$	$2,46 \pm 0,09$	$0,094 \pm 0,002$
7		$4,81 \pm 0,05$	$2,38 \pm 0,08$	$0,098 \pm 0,002$
8		$4,78 \pm 0,05$	$2,55 \pm 0,08$	$0,087 \pm 0,002$
9	Прозорий розчин блідожовтого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією	$4,85 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,01$	$0,012 \pm 0,001$
10		$4,94 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,01$	$0,014 \pm 0,001$
11		$4,96 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,01$	$0,013 \pm 0,001$
12		$4,98 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,01$	$0,014 \pm 0,001$
13	Прозорий розчин жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією	$4,87 \pm 0,06$	$1,53 \pm 0,06$	$0,075 \pm 0,002$
14		$4,71 \pm 0,05$	$1,49 \pm 0,05$	$0,074 \pm 0,002$
15		$4,81 \pm 0,05$	$1,48 \pm 0,05$	$0,078 \pm 0,002$
16		$4,78 \pm 0,05$	$1,55 \pm 0,06$	$0,067 \pm 0,002$
17	Прозорий розчин блідожовтого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією	$4,86 \pm 0,05$	$1,33 \pm 0,05$	$0,052 \pm 0,002$

Примітка. Результати досліджень є середнім значенням 5 визначень.

Як видно з даних табл. 3.8, технологічні фактори мають суттєвий вплив на якісні показники витяжок із вичавок очитка великого трави. Кращі результати отримані під час проведення екстракції у співвідношенні вичавка : екстрагент (1 : 2) за температури 96-98 °C протягом 15 хв (зразки № 6 та 10).

Технологічна схема отримання екстракту з вичавок очитка великого трави наведена на рис. 3.2.

Технологія складається з таких стадій (рис. 3.2): підготовка сировини; екстракція сировини (вичавки зі стадії 3 під час отримання соку екстрагували водою очищеною за температури 96-98 °C протягом 15 хв); охолодження, відстоювання екстракту; стабілізування екстракту (натрію хлоридом у кількості 0,7 %, за даними наукової літератури); фільтрування екстракту крізь картон фільтрувальний; підготовка тари та упаковальних матеріалів; фасування флаконів; маркування флаконів; упакування флаконів у пачки.

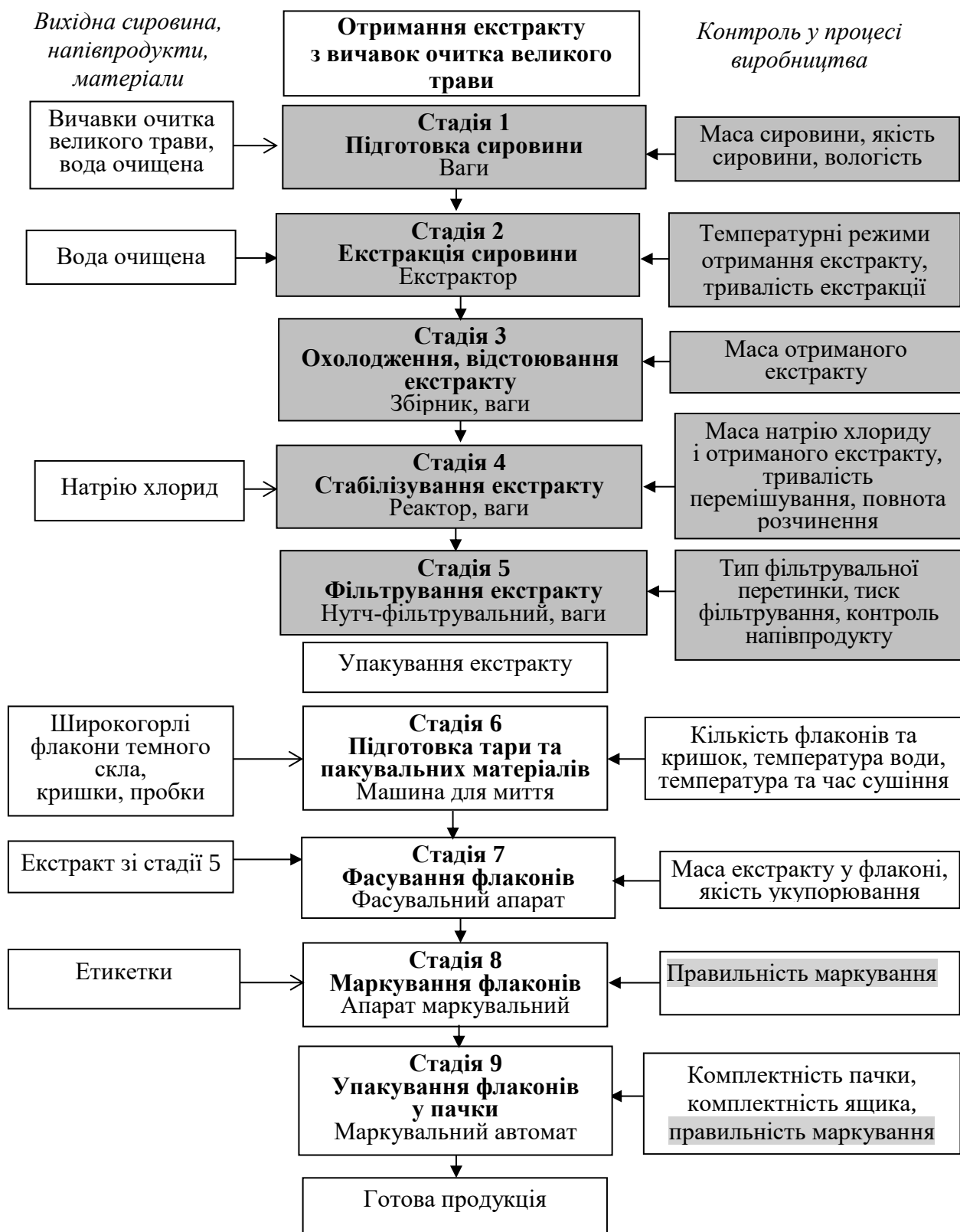


Рис. 3.2. Технологічна схема отримання екстракту з вичавок очитка великого трави

Отже, у результаті експериментальних досліджень розроблено технологію і складено технологічні схеми комплексної переробки очитка великого трави з метою отримання соку та водного екстракту з вичавок після віджимання соку, а також досліджено показники їх якості.

Розробка специфікації на рідкий екстракт вичавок очитка великого трави базувалась на результатах проведених експериментальних досліджень і вимогах ДФУ до рослинних препаратів, загальноприйнятих показниках їх якості та установлених критеріях прийнятності [37]. До проєкту специфікації екстракту рідкого з вичавок трави очитка великого, проміжного продукту, були внесені такі показники: опис, ідентифікація, густина, рН, сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота, об'єм вмісту упаковки, кількісне визначення. Первинною упаковкою служили флакони скляні із гвинтовою горловиною зі скла марки ОС-1 типу ФВ-100-20-ОС, закупорені пробками типу ПА-2 чи типу П.3.1-12 та кришкою типу 1.1.

Специфікація на екстракт рідкий з вичавок трави очитка великого, проміжний продукт, наведена у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

**Специфікація на екстракт рідкий з вичавок трави очитка великого,
проміжний продукт**

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Прозорий розчин жовто-зеленого кольору зі слабким своєрідним запахом, з незначною опалесценцією	За МКЯ, п.1
Ідентифікація: <i>флавоноїди</i>	Ціанідинова проба в модифікації за Бріантом – рожеве забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.1
	Реакція з 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду – жовто-оранжеве забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.2

1	2	3
<i>Флаванони</i>	Реакція із 10 % спиртовим розчином лугу – жовте забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.3
<i>Халкони та аурони</i>	Реакція з мінеральними кислотами – червоне забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.4
<i>Поліфеноли і дубильні речовини</i>	Реакція із заліза (III) хлоридом – темно-зелене забарвлення	За МКЯ, ДФУ, 2.2.27 ^N ; (метод ТШХ) п. 4.5
Густина	Від 0,840 до 0,940 г / см ³	За МКЯ, ДФУ, 2.2.5. ^N , Метод 1, п. 3
рН	5,90 ± 0,02	За МКЯ, ДФУ,
Важкі метали	Не більше 100 ppm	За МКЯ, ДФУ, 2.4.8, Метод А; п. 5
Сухий залишок	Не менше 2,2 %	ДФУ, 2.8.16 ^N ; п. 6
Об'єм вмісту упаковки	Від 97 до 103 мл	За МКЯ, п. 7
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів ТАМС – не більше 10 ⁴ КУО/мл. Загальне число грибів ТУМС – не більше 10 ² КУО/мл. Грамнегативних бактерій, толерантних до жовчі не більше 10 ² КУО/мл. Відсутність бактерій <i>E. coli</i> і <i>Salmonella</i>	За МКЯ, ДФУ, 5.1.4 ^N ; 2.6.12 ^N ; 2.6.13 ^N , п. 8
Кількісне визначення <i>танінів</i> у перерахунку на пірогалол (титриметрично)	0,082 % ± 0,003 мг/мл	ДФУ, 2.2.27 ^N п. 5

Оскільки отримані сік трави очитка великого та екстракт рідкий з вичавок трави очитка великого передбачаються проміжними продуктами для виготовлення гелю, вивчення їх стабільності в умовах довгострокового зберігання не проводили.

3.4 Теоретичне обґрунтування складу фітокомпозиції гелю для лікування запальних та променевих ушкоджень шкіри

ЛРС посідає особливе місце в лікуванні багатьох захворювань шкіри, особливо у разі проблем хронічного характеру, коли застосовуються мазі, гелі, креми, бальзами та інші препарати для зовнішнього застосування. ЛЗ на основі ЛРС мають повний спектр необхідних ефектів: протизапальний, ранозагоювальний, епітелізувальний, розсмоктувальний, репаративний, антимікробний, імуностимулювальний тощо. Це пов'язано з тим, що в рослинах містяться мікроелементи, фітонциди, вітаміни, рослинні гормони та інші корисні речовини, які добре переносяться організмом людини [97-99].

Бібліосемантичний аналіз обраної ЛРС для створення комбінованого гелю для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри наведено у розділі 1. Основні діючі речовини ЛРС, обраної як складові гелю, що розробляється для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри наведено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Основні діючі речовини ЛРС гелю для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри

Лікарська рослина / субстанція	Сировина	Основні діючі речовини
1	2	3
Обліпиха крушиноподібна	Жирна олія з плодів	Вітаміни (С, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₉ , К, Р, β-каротин, А, Е), жирні кислоти, флавоноїди, серотонін, органічні кислоти, мікроелементи, дубильні речовини, пектини, рослинні антибіотики, прості цукри

1	2	3
Звіробій продірявлений	Жирна олія з квіток	Гіперіцин, псевдогіперіцин, флавоноїди, ефірна олія, дубильні речовини, аскорбінова кислота, каротин, азулени
Шипшина собача	Жирна олія з насіння	Вітаміни (С, В ₁ , В ₂ , В ₃ , РР, К), каротиноїди, катехіни, вуглеводи, флавоноїди, лейкоантоціанідини, антоціани, дубильні речовини, органічні кислоти, жирна олія (α - і δ -токофероли, каротиноїди, лінолева, ліноленова, пальмітинова, міристинова, стеаринова кислоти), макро- і мікроелементи
Кверцетин	Порошок	Флавоноїд, що входить до групи вітаміну Р

Отже, за результатами аналізу літературних джерел інформації визначено низку субстанцій природного походження з метою створення ЛЗ проти-запальної, антисептичної, імуностимулювальної та ранозагоювальної дії для лікування шкіри після її променевих ушкоджень.

Висновки до розділу 3

1. Обґрунтовано оптимальний метод одержання свіжого соку з очитка великого трави (ферментування, попередня обробка сировини окропом; відти-скання соку після витримування подрібненої сировини за температури $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом доби, очищення неосвітленого соку за умови швидкого на-грівання із подальшим швидким охолодженням і обробкою 95 % етанолом; відстоювання соку за температури $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ із подальшим фільтруванням; ста-білізація освітленого соку очитка великого трави етанолом у кількості 15 % і хлоретаном – 0,5 %).

2. Із урахуванням низки технологічних факторів визначено параметри отримання екстракту з вичавок очитка великого трави: екстракція у співвідно-шенні вичавки : екстрагент (1 : 2), температура екстракції – 96-98 $^\circ\text{C}$, тривалість

екстракції – 15 хв. Із метою стабілізації до екстракту додавали натрію хлорид у кількості 0,7 %.

3. Проведено дослідження таких показників якості соку очитка великого трави: опис, рН (потенціометрично), сухий залишок (гравіметрично), ідентифікація кольоровими реакціями, важкі метали, густина, об'єм вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення танінів у перерахунку на пірогалол (спектрофотометрично).

4. Проведено дослідження таких показників якості екстракту рідкого з вичавок після віджимання соку очитка великого трави: опис, рН (потенціометрично), сухий залишок (гравіметрично), ідентифікація кольоровими реакціями, важкі метали, об'єм вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення танінів у перерахунку на пірогалол (спектрофотометрично).

5. Розроблено технологію та складено технологічні схеми комплексного перероблення очитка великого трави, за якою отримали проміжні продукти – сік та екстракт рідкий з вичавок після відтискання соку.

5. На основі фізико-хімічних та фармакотехнологічних методів досліджень розроблено специфікацію на сік та екстракт з вичавок очитка великого трави, методики яких закладено в основу проєктів МКЯ на них.

6. Теоретично обґрунтовано фітодизайн гелю для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри (обліпіхи крушиноподібної, звіробою продірявленого, шипшини собачої олія жирна, кверцетин).

Результати досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20.
2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48-57.

3. Бурбан О. І., Зубченко Т. М., Вишневська Л. І. Деякі аспекти щодо розробки складу препарату з протизапальними та ранозагоювальними властивостями. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали збірки наук. праць. Вип. 6 (7-8 листопада 2019 р., м. Харків). Х. : НФаУ. 2019. С. 99-102.*

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ ТА ЗАПАЛЬНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

4.1 Обґрунтування вибору оптимальної лікарської форми для лікування запальних та променевих ушкоджень шкіри

Гелі, як лікарська форма, широко використовуються в медичній практиці завдяки доброму й швидкому вивільненню й усмоктуванню АФІ. Реологічні властивості гелів обумовлені присутністю гелеутворювачів у невеликих концентраціях та інших допоміжних речовин, що утворюють основу. За даними літератури, гелі призначають для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки та слизові оболонки, практично не мають протипоказань, можуть використовуватись у будь-якому віці, незалежно від наявності супутніх захворювань, і не спричиняють системної побічної дії [29, 30, 152]. Гелева форма зручна у застосуванні, поєднує місцеву та резорбтивну дію, забезпечує тривалу концентрацію діючих речовин безпосередньо на місці нанесення препарату, а також сприяє проникненню активної речовини у тканини, викликає додатковий охолоджувальний ефект, безпечна для шкіри, гігієнічна [70, 80, 81].

Вони можуть класифікуватися як гідрогелі, емульсійні гелі, органогелі, бігелі залежно від фази (водна чи олійна). Тип гелю обирається залежно від мети щодо поліпшення доставки АФІ. Емульсійні гелі та бігелі, що містять як водний, так і олійний домен, можуть одночасно забезпечувати вміст ліпофільних та гідрофільних інгредієнтів, які належним чином впливають на дифузію та вивільнення АФІ [51, 52, 170].

4.2 Дослідження з вибору оптимальної основи комбінованого гелю

Вибір та обґрунтування компонентного складу м'якого ЛЗ – складний процес, що вимагає проведення всебічних фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних методів досліджень з метою забезпечення високої ефективності та безпечності розроблюваного засобу. Структурно-механічні (реологічні) дослідження дозволяють оцінити консистентні властивості засобу, аналізувати компонентний вплив у в'язкісну складову, прогнозувати поведінку дисперсної системи під час механічного оброблення при промисловому виробництві, дозволяють науково обґрунтовувати температурні та швидкісні умови для масштабування виробництва та ін. [130, 131, 135, 136, 140, 146].

4.2.1 Дослідження з вибору гелеутворювача та визначення його концентрації

Отже, оскільки головною умовою вибору гелеутворювача у фармацевтичній розробці гелів є дослідження в'язкості, яка залежить від природи, концентрації і молекулярної маси гелеутворювача та рН кінцевого складу, дослідження його сумісності з іншими компонентами гелю, наступним етапом роботи було розроблення основи комбінованого гелю [4, 6, 28, 33, 57, 79, 107, 110, 138, 150]. Під час розроблення складу гелю із вмістом комбінації очитка великого трави соку, обліпихи крушиноподібної олії, шипшини собачої олії, звіробою продірявленого олії та кверцетину для лікування променевих ушкоджень шкіри як гелеутворювачі ми використовували модельні зразки гелю, виготовлені на основі гідроколоїдів похідних целюлози, а саме натрій карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози [49, 60, 71, 89, 120, 129, 148, 149].

Стабільність двофазної системи досягали шляхом використання поверхнево-активної речовини Lannete SX, яка є сумішшю цетостеарилового спирту, лаурил сульфат натрію, цетиарилсульфат натрію.

До складу модельних зразків додавали бутилгідроксіанізол (БОА) та калію сорбат для забезпечення мікробіологічної та оксидантної стабільності досліджуваних зразків. Були використані концентрації цих речовин, що відповідають середньому значенню діапазону використовуваних концентрацій.

План експерименту з обґрунтування складу допоміжних речовин полягав у такому [43, 62]:

- дослідження реологічних властивостей гелів натрію карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози для визначення концентрації речовин, за яких лікарська форма була б придатною до місцевого застосування;
- дослідження реологічних властивостей модельних зразків натрію карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози із вмістом активних речовин за сталої концентрації поверхнево-активної речовини (ПАР);
- дослідження модельних зразків зі сталою концентрацією натрію карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози і різним вмістом ПАР.

Із метою визначення оптимальної в'язкості лікарського препарату, що розробляється, виготовляли модельні зразки гелю з різною концентрацією натрію карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Склади модельних зразків основи комбінованого гелю

Компонент, розмірність	Склад				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
NaКМЦ					
NaКМЦ, %	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0
Вода очищена, г	До 100, 0				
ГЕЦ					
ГЕЦ, %	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0
Вода очищена, г	До 100, 0				

Далі проводили дослідження реологічної поведінки виготовлених модельних зразків гелів.

4.2.2 Дослідження реологічної поведінки модельних зразків основи гелю під час розробки його складу і технології

Дослідження реологічних (структурно-механічних) властивостей зразків здійснювали за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Прилад відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus, що дозволяє установлювати необхідні умови експерименту (діапазон градієнта швидкості зсуву, кількість точок виміру та тривалість виміру однієї точки). Реологічні виміри проводили в три етапи:

а) лінійне збільшення градієнта швидкості зсуву від 0,1 до 350 s⁻¹ із 105 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 s;

б) постійний зсув за швидкості зсуву 350 s⁻¹, одна точка виміру тривалістю 1 s;

в) лінійний спад градієнта швидкості зсуву від 3500 до 0,12 s⁻¹ із 105 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 s.

Дослідження виконували за (25 ± 0,5) °C, тривалість термостатування кожного зразка становила 30 хв.

За допомогою програмного забезпечення обчислювали точку (межі) плинину, використовуючи математичну модель реологічного плинину Кассона.

Коефіцієнт динамічного розрідження (плинину) визначали за швидкостей зсуву 3,45 і 10,2 s⁻¹, відповідних швидкості зсуву долоні у разі розподілу м'якої лікарської форми по поверхні і в'язкості системи за швидкостей зсуву 27 і 1551 s⁻¹, що відповідають швидкостям під час технологічного оброблення в процесі її виготовлення. На підставі отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічного розрідження системи за формулами (4.1 та 4.2):

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,45} - \eta_{10,2}}{\eta_{3,45}} \cdot 100 \%, \quad 4.1$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27} - \eta_{1551}}{\eta_{27}} \cdot 100 \%, \quad 4.2$$

де K_{d1} і K_{d2} – коефіцієнти динамічного розрідження;

η – структурна в'язкість за відповідних швидкостей зсуву, Pa·s.

Розрахунок механічної стабільності (МС) виконували за швидкості зсуву $3,45 \text{ s}^{-1}$, значення МС визначається як відношення величини напруги зсуву до руйнування (τ_1) до величини напруги зсуву після руйнування (τ_2) (формула 4.3):

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2}. \quad 4.3$$

Результати реологічних досліджень гідрогелів натрій карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози наведені на рис. 4.1, 4.2.

Розраховані структурно-механічні показники гідрогелів натрій карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози наведені в табл. 4.2.

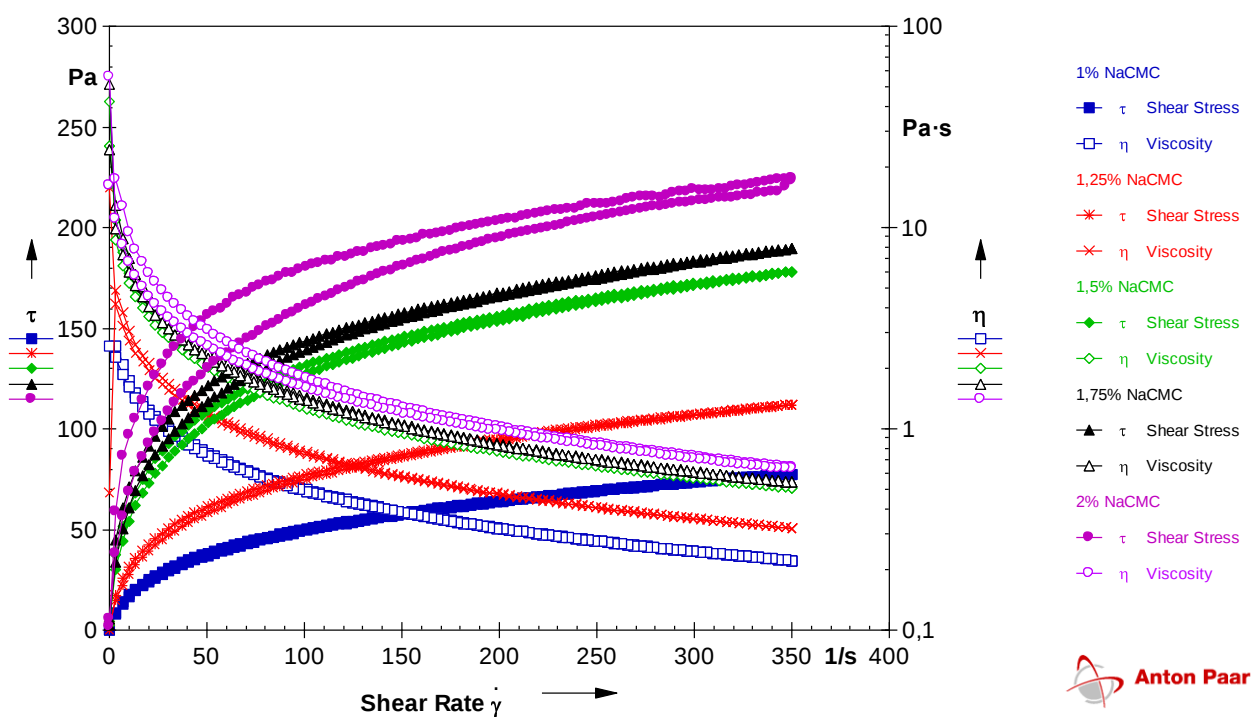


Рис. 4.1. Реограми плинугелів натрій карбоксиметилцелюлози

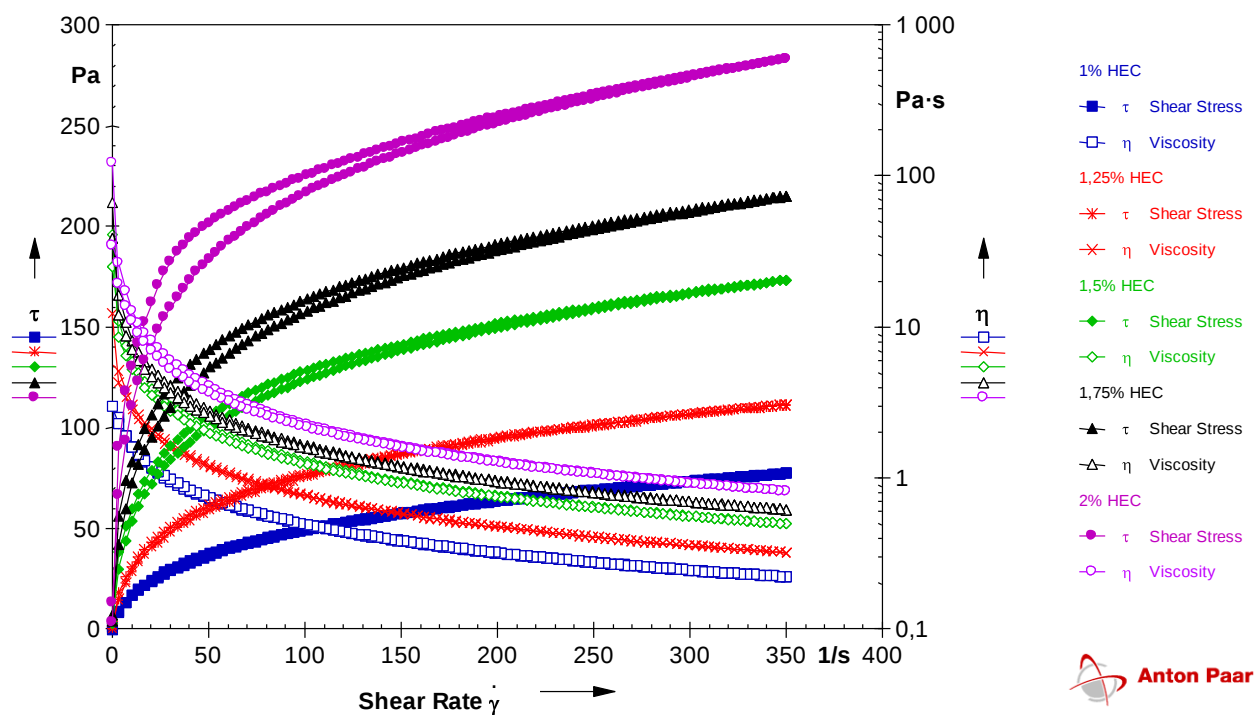


Рис. 4.2. Реограми плинугелів гідроксіетилцелюлози

Таблиця 4.2

**Розраховані структурно-механічні показники розроблених
модельних зразків гелів**

Показники	1,0 % NaКМЦ	1,25 % NaКМЦ	1,5 % NaКМЦ	1,75 % NaКМЦ	2,0 % NaКМЦ
Площа петлі гістерезису, Pa/s	188,48	533,22	1136,33	1217,07	4620,6
Межа плинуга Кассоном τ_0 , Pa	0,02	0,85	7,03	10,56	10,98
КДР K_{d1} , %	32,68	37,55	44,72	45,89	45,09
КДР K_{d2} , %	64,90	68,14	71,30	72,72	74,44
МС за $\gamma \ 3,4s^{-1}$	1,13	1,18	1,31	1,25	1,56
	1,0 % ГЕЦ	1,25 % ГЕЦ	1, 5 % ГЕЦ	1,75 % ГЕЦ	2,0 % ГЕЦ
Площа петлі гістерезису, Pa/s	-52,54	321,3	1047,01	1569,0	2370,08
Межа плинуга Кассоном τ_0 , Pa	1,04	6,10	10,24	17,34	17,87
КДР K_{d1} , %	35,34	40,50	46,90	49,94	51,52
КДР K_{d2} , %	63,0	67,98	71,43	73,15	76,07
МС за $\gamma \ 3,4s^{-1}$	1,11	1,21	1,28	1,34	1,36

Як видно з даних рис. 4.1 і 4.2 та табл. 4.2, досліджувані гідрогелі виявляють псевдопластичні властивості, їх плин починається за незначних величин напруги зсуву, розрахована межа плину за математичною моделлю реологічного плину Casson I становить 0,02 Pa – 0,85 Pa – 7,03 Pa – 10,56 Pa – 10,98 Pa для зразків гелів NaСМС у концентрації 1,0 – 1,25 – 1,5 – 1,75 – 2,0 % відповідно. Консистентні характеристики збільшуються зі збільшенням концентрації NaКМЦ. Для зразків гелів НЕС розрахована межа плину складає 1,04 Pa – 6,10 Pa – 10,24 Pa – 17,34 Pa – 17,34 Pa – 17,87 Pa відповідно для гелів НЕС у концентрації 1,0 – 1,25 – 1,5 – 1,75 – 2,0 %. Досліджувані зразки виявляють властивості в'язко-пружних рідин, про що свідчить низьке значення межі та псевдопластичний тип плину, структуроутворення гідрогелів відбувається в результаті гідратації молекули полісахариду.

Зі збільшенням концентрації як NaКМЦ, так і ГЕЦ тиксотропність дисперсних систем знижується, на реограмах плину між висхідною та низхідною кривою виникає певний простір (площа петлі гістерезису), з якого видно що відновлення структури у зворотному порядку (за зменшення градієнта швидкості зсуву) запізнюється у часі. Зі збільшенням концентрації структуроутворювальної речовини площа петлі гістерезису збільшується (табл. 4.2).

4.2.3 Обґрунтування вмісту емульгатора гелю

На наступному етапі проводили дослідження реологічної поведінки виготовлених модельних зразків гелів та оцінювали їх реологічні властивості із фіксованими концентраціями NaКМЦ та ГЕЦ і різними концентраціями ПАР Lannete SX (табл. 4.3).

Для наступного етапу обґрунтування композиції допоміжних речовин були обрані зразки із концентрацією натрію карбоксиметилцелюлози 1,5 %, гідроксіетилцелюлози – 1,25 %. В обраних гелів варіювали концентрацію ПАР від 0 до 6 % з кроком 1 %. Результати реологічних досліджень наведені на рис. 4.3, 4.4 і в табл. 4.4.

Таблиця 4.3

Склади модельних зразків основи комбінованого гелю

Компонент, розмірність	Склад						
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
NaКМЦ, %	1,5						
Lannete SX, %	—	1	2	3	4	5	6
Вода очищена, г	До 100, 0						
ГЕЦ, %	1,25						
Lannete SX, %	—	1	2	3	4	5	6
Вода очищена, г	До 100, 0						

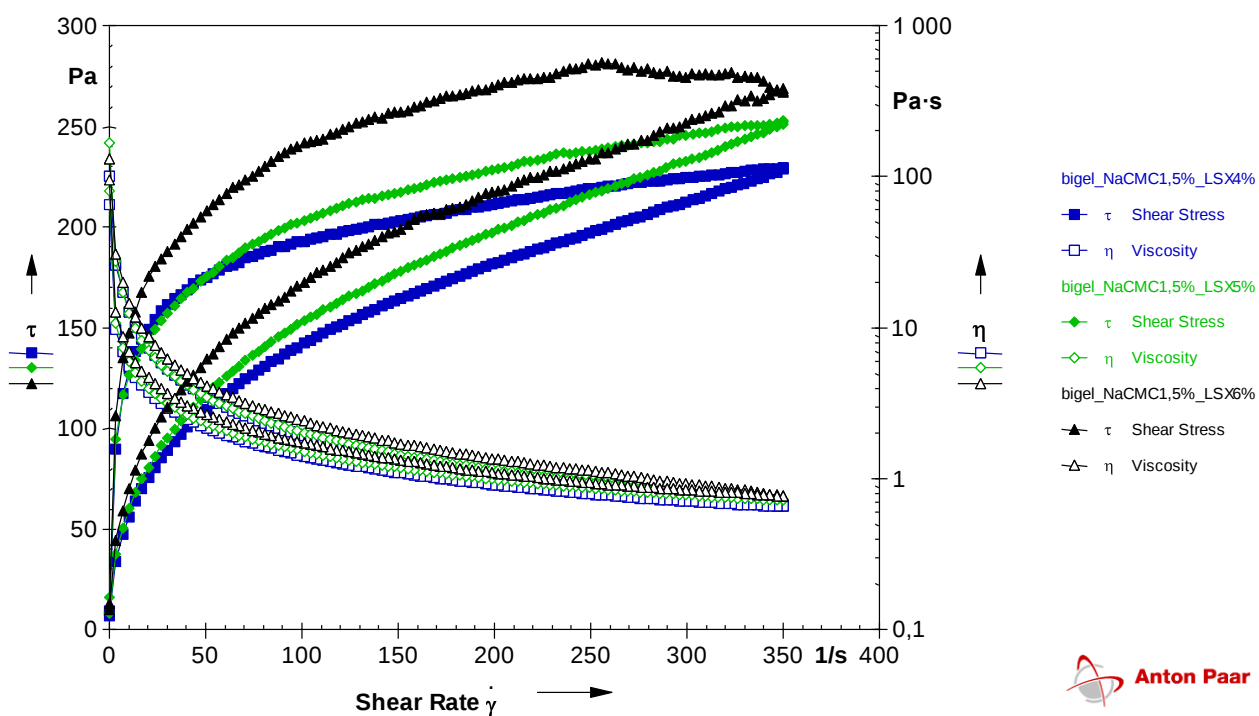


Рис. 4.3. Реограми плин у гелів на основі натрій карбоксиметилцелюлози із додаванням ПАР

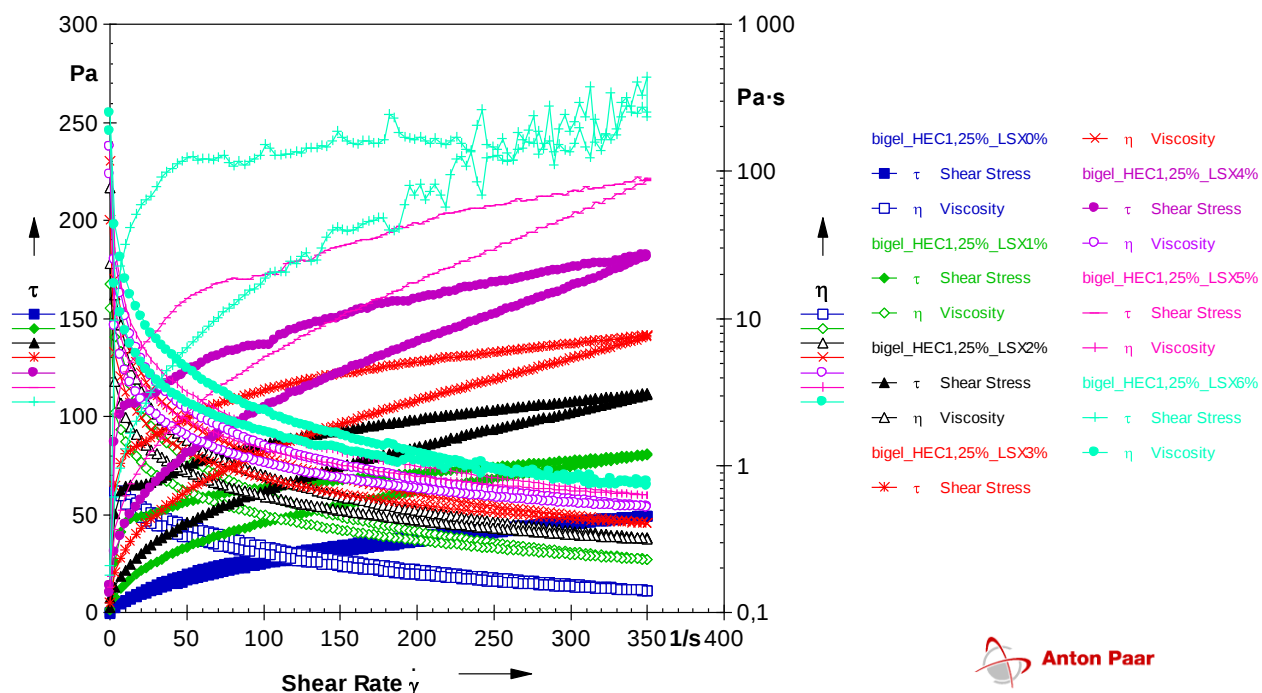


Рис. 4.4. Реограми плинугелів на основі гідроксіетилцелюлози із додаванням ПАР

Таблиця 4.4

Розраховані структурно-механічні показники гелів на основі NaKMC ГЕЦ із додаванням ПАР

Показники	Гель 1,5% NaKMC LSX0%	Гель 1,5% NaKMC LSX1%	Гель 1,5% NaKMC LSX2%	Гель 1,5% NaKMC LSX3%	Гель 1,5% NaKMC LSX4%	Гель 1,5% NaKMC LSX5%	Гель 1,5% NaKMC LSX6%
Площа петлі гістерезису, Pa/s	-	-	-	-	12722,65	12335,86	18122,64
Межа плинуга Кассоном τ_0 , Pa	-	-	-	-	25,14	31,78	34,96
КДР K_{d1} , %	-	-	-	-	58,63	58,76	57,30
КДР K_{d2} , %	-	-	-	-	75,92	76,76	80,28
МС за $\gamma 3,4s^{-1}$	-	-	-	-	2,81	2,4	2,51
	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X0%	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X1%	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X2%	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X3%	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X4%	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X5%	Гель 1,25% ГЕЦ_LS X6%
Площа петлі гістерезису, Pa/s	821,15	4259,8	5979,2	7918,7	9091,61	11551,58	14329,3
Межа плинуга Кассоном τ_0 , Pa	2,41	3,95	9,92	18,43	29,38	40,69	63,24
КДР K_{d1} , %	29,35	39,08	40,0	47,48	51,15	54,58	53,09
КДР K_{d2} , %	59,42	82,89	69,72	71,08	77,44	75,13	75,66
МС за $\gamma 3,4s^{-1}$	0,96	1,48	2,13	1,94	2,64	2,53	2,42

Загальний профіль реологічного потоку є характерним, як і для попередніх зразків гелів та гідрогелів. Зі збільшенням концентрації ПАР зростає площа петлі гістерезису та опір дисперсної системи до прикладеного механічного руйнування.

Зразок гелю ГЕЦ із 6 % Lannete SX на проміжку високих швидкостей зсуву виявляє нестабільність, причиною цього може бути розрив видовжених за усталеного потоку ланцюгів молекули полісахариду. З іншого боку, нерівномірність потоку, зафіксована на реограмі, може бути наслідком ефекту Вайсенберга, тобто гель накручується на вал і піднімається по осі догори.

Отже, за сукупністю структурно-механічних показників та реограм плинності досліджуваних зразків гідрогелів та емульгелів, раціональним є використання у подальших дослідженнях гелів натрію карбоксиметилцелюлози (1,5 %) та гідроксіетилцелюлози (1,25 %), стабілізованих Lannete SX у проміжку концентрацій 4-5 та 3-5 % відповідно.

4.2.4 Визначення колоїдної і термостабільності гелю

Розроблювані основи оцінювали за органолептичними показниками, визначали колоїдну і термостабільність. Стійкість до розшарування, тобто колоїдну стабільність, модельного зразка розробленого гелю визначали центрифугуванням на швидкості 6000 об / хв протягом 5 хв, термостабільність – за методикою, наведеною у розділі 2. Результати досліджень цих параметрів наведено у табл. 4.5.

Як видно з даних табл. 4.5, у проведеному тесті на колоїдну і термічну стабільність зразки гелів натрію карбоксиметилцелюлози (1,5 %) із концентрацією ПАР 0, 1, 2 та 3 % не витримали випробування. Усі зразки гелів на основі гідроксіетилцелюлози (1,25 %) були стабільними.

Показники термо- та колоїдної стабільності модельних зразків**(n = 3, P = 95 %)**

Модельні зразки	Колоїдна / термічна стабільність						
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4			
Гелі на основі натрій карбоксиметилцелюлози	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +			
Гелі на основі гідроксі-етилцелюлози	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +			
Колоїдна стабільність емульгелевих основ							
Модельні зразки	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Гелі на основі натрій карбоксиметилцелюлози з додаванням емульгатора	—	—	—	—	+ / +	+ / +	+ / +
Гелі на основі гідроксі-етилцелюлози з додаванням емульгатора	—	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +	+ / +

За результатами проведених експериментальних досліджень ми обрали ГЕЦ (марки Natrosol 250 L), що є напівсинтетичною речовиною, у процесі виготовлення основи не вимагає додаткових інгредієнтів для створення певного значення рН, є економічно привабливішою.

4.3 Дослідження ефективності антимікробних консервантів комбінованого гелю для лікування променевих та запальних ушкоджень шкіри

Присутність мікроорганізмів у нестерильних препаратах може викликати зменшення або навіть інактивацію їх терапевтичної дії, тому на етапі фармацевтичної розробки мають бути розглянуті питання забезпечення стабільності ЛЗ, для досягнення якої використовують речовини, що активно пригнічують ріст мікроорганізмів, які потрапляють у фармацевтичні системи в процесі виробництва і використання [22, 78, 114, 161].

Для проведення випробування ефективності обраних антимікробних консервантів кожен контейнер зі зразком гелю інокулювали свіжовиготовленою суспензією із одним з тест-мікроорганізмів, при цьому забезпечуючи мікробне навантаження від 10^5 до 10^6 КУО у 1 мл зразку, ретельно перемішували для їх рівномірного розподілу в об'ємі зразка та зберігали за температури від 20 до 25 °C у захищеному від світла місті. Безпосередньо після інокуляції та через 2, 7, 14 та 28 діб із кожного зразка відбирали 1 мл проби і визначали кількість життєздатних мікроорганізмів методом прямого висівання на чашки. Критерієм оцінки ефективності консерванта у лікарській формі служить зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його контамінації [37].

Згідно з вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ (соєво-казеїнового живильного середовища – для вирощування бактерій і Сабуро-декстрозного середовища без додавання антибіотика – для вирощування грибів) та перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин [37].

Контролем під час визначення ростових якостей середовища служить стандартне середовище з гарантованими ростовими властивостями, на якому правильно виявляється кількісний та якісний ріст мікроорганізмів (морфологія колоній). Живильні середовища відповідали за ростовими властивостями та витримували випробування на стерильність згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.6.12., а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин полягає у порівнянні результатів підрахунку числа тест-мікроорганізмів, отриманих у присутності випробовуваного препарату і на контрольних висівах. Антимікробну активність препарату усували шляхом розведення. Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних

мікроорганізмів здійснювали для випробовуваних зразків препарату в розведенні 1 : 10 розчинником буферним розчином із натрію хлоридом та петоном рН = 7,0 із 5 % полісорбату-80, 0,5 % лецитину та 0,1 % гістидину гідрохлориду. Метод поверхневого висівання із розведенням зразків 1 : 10 із використанням типового нейтралізувального розчинника, придатний для визначення кількості мікроорганізмів у зразках та може використовуватись у даному випадку під час випробування ефективності антимікробних препаратів.

Результати, одержані у підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності та за відсутності випробовуваного зразка, відрізняються не більш ніж у 1,18 разу, що відповідає критерію прийнятності (не більш ніж у два рази).

Отже, метод поверхневого висівання на чашки з розведенням препарату 1 : 10 (відповідно і подальших десятикратних розведень) з використанням стандартного розчинника придатний для визначення кількості мікроорганізмів у препараті та може використовуватися для проведення випробування ефективності антимікробних консервантів.

Далі проводили випробування ефективності антимікробних консервантів.

Результати ефективності антимікробних консервантів у зразках комбінованого гелю протягом 28 діб наведено у табл. 4.7.

Результати, наведені у табл. 4.7, свідчать про те, що через 2 доби зберігання інокульованих зразків гелю із консервантом БОА Іg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 2 і складав за концентрації 0,03 % для *Staphylococcus aureus* 3,03, для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,74; за концентрації 0,04 % для *Staphylococcus aureus* дорівнював 3,16, для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,79; за концентрації 0,05 % для *Staphylococcus aureus* складав 3,14, для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,97.

Через 7 днів зберігання інокульованих зразків гелю із консервантом БОА Іg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 3 і складав за концентрації 0,03 % для *Staphylococcus aureus* 3,50, для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,70; за концентрації 0,04 % для *Staphylococcus aureus* дорівнював 3,51, для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,74; за концентрації 0,05 % для *Staphylococcus aureus* складав 3,53, для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,78.

Таблиця 4.7

Результати ефективності антимікробних консервантів у зразках гелю

Зразок	Концентрація консерванта, %	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
Staphylococcus aureus ATCC 6538						
Без консерванта		5,30	2 / 2,85	3 / 3,10	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,03	5,28	2 / 3,03	3 / 3,50	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,04	5,36	2 / 3,16	3 / 3,50	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,05	5,34	2 / 3,14	3 / 3,53	-	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1	5,36	2 / 2,91	3 / 3,10	-	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,2	5,38	2 / 2,96	3 / 3,34	-	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,3	5,30	2 / 2,92	3 / 3,35	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,03	5,30	2 / 3,05	3 / 3,52	-	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1					
Pseudomonas aeruginosa						
Без консерванта		5,44	2 / 1,15	3 / 2,53	-	НЗ/НЗ
Бутилоксіанізол	0,03	5,48	2 / 2,74	3 / 3,70	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,04	5,44	2 / 2,79	3 / 3,78	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,05	5,51	2 / 2,97	3 / 3,78	-	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1	5,44	2 / 1,99	3 / 2,84	-	НЗ/НЗ
Калію сорбат	0,2	5,52	2 / 2,12	3 / 2,92	-	НЗ/НЗ
Калію сорбат	0,3	5,48	2 / 2,72	3 / 3,48	-	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,03	5,48	2 / 2,76	3 / 3,70	-	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1					
Candida albicans ATCC 10231						
Без консерванта		5,58	-	-	2 / 1,76	НЗ/НЗ
Бутилоксіанізол	0,03	5,59	-	-	2 / 2,99	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,04	5,59	-	-	2 / 2,98	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,05	5,57	-	-	2 / 3,09	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1	5,54	-	-	2 / 3,06	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,2	5,47	-	-	2 / 3,47	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,3	5,58	-	-	НВ	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,03	5,54	-	-	2 / 3,24	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1					
Aspergillus brasiliensis ATCC 16404						
Без консерванта		5,57			2 / 1,65	НЗ/1,9
Бутилоксіанізол	0,03	5,54	-	-	2 / 3,80	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,04	5,52	-	-	НВ	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,05	5,59	-	-	2 / 3,89	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1	5,59	-	-	2 / 3,87	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,2	5,57	-	-	НВ	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,3	5,53	-	-	НВ	НЗ/НВ
Бутилоксіанізол	0,03	5,53	-	-	НВ	НЗ/НВ
Калію сорбат	0,1					

Примітка: НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів порівняно з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Для клітин грибів *Candida albicans* на 14 добу Іg зменшення кількості життєздатних клітин у зразках з БОА 0,03 % склав 2,99 (за вимогами не менше 2), з БОА 0,04 % – 2,98, з БОА 0,05 % – 3,09. Для культури *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу з БОА 0,03 % Іg зменшення склав 3,8, з БОА 0,04 % – не реєструвались, з БОА 0,05 % – 3,89. На 28 добу життєздатні клітини бактерій та грибів у зразках гелю із БОА обраних концентрацій не виявлялися.

За результатами табл. 4.7, зразки гелю із калію сорбатом у кількості 0,1, 0,2 та 0,3 % також виявляли антимікробну активність по відношенню до *Staphylococcus aureus*. Так, на 2 добу Іg зменшення кількості бактерій *Staphylococcus aureus* становив 2,91, 2,96 і 2,92 за концентрації калію сорбату 0,1, 0,2 і 0,3 % відповідно; на 7 добу спостерігалась подібна тенденція – Іg зменшення кількості бактерій становив 3,10, 3,34 і 3,35 за концентрації калію сорбату 0,1, 0,2 та 0,3 %, відповідно; на 28 добу – клітини не виявлялись.

Для тест-мікроорганізму *Pseudomonas aeruginosa* за концентрації калію сорбату 0,1 % на 2 добу Іg зменшення кількості бактерій був менше 2, на 7 добу був менше 3, що не відповідає вимогам ДФУ 2.3, і склав 1,99 та 2,84 відповідно; за концентрації калію сорбату 0,2 % на 2 добу дорівнював 2,12, а на 7 добу – 2,92, останній показник також не відповідає вимогам. На 28 добу не спостерігалось збільшення числа мікроорганізмів порівняно з попередньою контрольною точкою. За концентрації калію сорбату 0,3 % показники відповідали вимогам у кожній контрольній точці і складали 2,72 та 3,48 на 2 та 7 добу і не реєструвались на 28 добу.

Для грибів *Candida albicans* на 14 добу спостереження Іg зменшення кількості клітин дорівнював 3,06 і 3,47 та 3,14 у зразках із калію сорбатом у концентраціях 0,1 та 0,2 % відповідно, клітини не виявлялись за концентрації 0,3 %; а для *Aspergillus brasiliensis* – 3,87 (калію сорбату 0,1 %) і клітини не виявлялися за інших концентрацій. В обох випадках на 28 добу експерименту клітини цих тест-мікроорганізмів не реєструвались.

У разі сумісного використання БОА та калію сорбату в концентраціях 0,03 та 0,1 % відповідно спостерігались такі результати: Іg зменшення кількості

клітин *Staphylococcus aureus* дорівнював 3,05 і 3,52 на 2 та 7 добу; для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,76 і 3,7 на 2 та 7 добу; для *Candida albicans* та *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу – 3,24 і 3,88 відповідно; на 28 добу клітини цих тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

Узагальнюючи результати табл. 4.7, зразок гелю без консерванта (№ 1) проходить мікробіологічний тест лише для бактерій *Staphylococcus aureus*, що підтверджує літературні дані щодо помірної антимікробної дії активних компонентів гелю, зокрема кверцетину, на грампозитивні бактерії. Але він не відповідає вимогам ДФУ, оскільки логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій *Pseudomonas aeruginosa* менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ має бути не менше 2,0, а у зразку без консервантів спостерігаємо 1,76 та 1,65 відповідно, що також не відповідає вимогам. Отримані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого гелю антимікробних консервантів.

Для гелю із БОА, калію сорбатом, можна відзначити відповідність отриманих даних вимогам ДФУ до препаратів для наскірного застосування для концентрацій БОА 0,03, 0,04, 0,05 %, калію сорбату 0,3 % та їх комбінації у мінімальних обраних концентраціях.

Отже, враховуючи вимоги безпечності та економічності під час використання консервантів, а також основні властивості бутилоксіанізолу як жиророзчинного антиоксидника для створення оксистабільних композицій, найбільш прийнятним консервантом для створення гелю із рослинними оліями є БОА у мінімально дієвій із досліджуваних концентрацій – 0,03 %. Антиоксидантні властивості обраного консерванту у зразку гелю були перевірені у досліді на біологічній моделі *Paramecium caudatum* у середовищі клітинних отрут при біотестуванні.

Для вивчення антиоксидантної дії досліджуваного зразку препарату оцінювали його вплив на тривалість періоду активності інфузорій в середовищі з

додаванням токсичних речовин (гострий дослід). Як токсиканти використовували: 1 % розчин пероксиду водню, який в умовах *in vitro* розщеплюється до перекисних радикалів і пошкоджує переважно ліпідну частину мембрани; 14 % етиловий спирт, який впливає на білкові компоненти мембрани. Біотестування проводилось на основі аналізу зростання популяції інфузорій та порівняння їх реакцій на підвищені концентрації речовин у досліджуваних пробах, що містять дослідну та контрольну популяції. Результати досліджень наведено у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Вплив зразків на тривалість збереження рухової активності клітин парамецій після додавання клітинних отрут

Досліджувані зразки	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	у 14 % розчині етанолу	у 1 % розчині пероксиду водню
Гель	7,40 ± 0,15	4,51 ± 0,16
Контроль	4,18 ± 0,21	2,05 ± 0,04

Примітки: n = 5; P = 95 %; (M ± m) – довірчий інтервал.

Вплив розчину досліджуваного зразку призводило до подовження періоду активності інфузорій під впливом отрут у порівнянні з контролем. При додаванні 1 % розчину пероксиду водню та базового розчину гелю, тривалість рухової активності збільшувалась від 2,05 до 4,51 хв та при одночасному додаванні 14 % розчину етанолу та базового розчину гелю – від 4,18 до 7,40 хв.

Отже, отримані результати вивчення антиоксидантної дії при біотестуванні на біологічній моделі *Paramecium caudatum* підтверджують, що на клітинному рівні розроблений засіб володіє антиоксидантною дією.

Зразки гелю з консервантом в обраній концентрації були закладені на збереження для визначення показників якості протягом пропонованого терміну зберігання.

Враховуючи, що гель, який розробляється, має містити цілу низку АФІ гідрофільної (сік очитка і кверцитин) та гідрофобної (олії обліпихи, шипшини,

звіробою, лимону та кориці) природи, крім того, усі вони мають полікомпонентний склад БАР, а відомостей про їх можливу взаємодію немає, ми провели дослідження сумісності його складових.

Для дослідження можливої взаємодії АФІ комбінованого гелю зі складовими його основи виготовляли модельні зразки основи і додавали до них індивідуально по 20,0 % очитка великого трави соку, олії обліпихи (10,0 %), олії шипшини та звіробою (по (5,0 %) та олії кориці й лимону (по 10 крап.).

Олії вводили в основу за типом емульсії (емульгували Lannete SX), кверцетин – у вигляді тонкодисперсної суспензії під час диспергування гліцерином, сік очитка великого – безпосередньо в основу.

Виготовлені зразки оцінювали за зовнішніми ознаками, стабільністю після приготування (візуально) та відчуттями під час нанесення на шкіру. Результати експериментальних досліджень попереднього оцінювання властивостей модельних зразків комбінованого гелю наведено у табл. 4.9.

Таблиця 4.9

**Характеристика сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів
з основою гелю**

Модельний зразок	Опис зразка	Стабільність	Характеристика нанесення на шкіру
1	2	3	4
Основа з очитка великого трави соком	Однорідний прозорий гель блідо-зеленуватого кольору	+	Легко наноситься на шкіру, рівномірно розподіляється, висихаючи, утворює плівку
Основа з олією обліпихи	Однорідний непрозорий гель світло-жовтого кольору з характерним слабким запахом	+	Злегка оліїстий, легко наноситься на шкіру, рівномірно розподіляється, висихаючи, утворює плівку
Основа з олією шипшини		+	
Основа з олією звіробою	Однорідний непрозорий гель жовтого кольору з характерним слабким запахом	+	

1	2	3	4
Основа з кверцетинном	Безбарвний гель, без запаху	+	Легко наноситься на шкіру, рівномірно розподіляється, висихаючи, утворює плівку
Основа з очитка великого соком, обліпихи олією, шипшини олією, звіробою олією, кверцетинном, кориці та лимону оліями ефірними	Гель однорідної в'язкої консистенції, темно-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом ефірних олій	+	Злегка оліїстий, легко наноситься на шкіру, рівномірно розподіляється, висихаючи, утворює плівку

За результатами досліджень, наведеними у табл. 4.9, експериментальні зразки є стабільними, мають прийнятні органолептичні характеристики, легко наносяться на шкіру та рівномірно по ній розподіляються. Жодних ознак хімічної реакції (зміни забарвлення, утворення осаду чи виділення газу тощо) у разі сумісної присутності будь-якого із компонентів гелю не виявлено.

Для поліпшення органолептичних і споживчих характеристик до складу гелю, що розробляється, вводили низку ефірних олій (лимона, гвоздики, лаванди, кориці, помаранча). Найприємнішим ароматом володіла композиція ефірна олія лимона : ефірна олія кориці у рівному співвідношенні – по 10 крап.

Отже, обраним запашиком є ефірна олія лимона : ефірна олія кориці – по 10 крап. на 100,0 гелю [59, 72, 118].

4.4 Експериментальне обґрунтування технологічних параметрів виготовлення гелевої основи та уведення компонентів гелю

На першому етапі було визначено температуру та час виготовлення гідروفільної основи гідроксіетилцелюлози. Далі було визначено й опрацьовано раціональний метод уведення кверцетину, жирних олій обліпихи, шипшини і звіробою та соку очитка великого.

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів кверцетину, ступінь дисперсності олійної фази гетерогенної системи визначали методом мікроскопії за допомогою лабораторного мікроскопа «Granum R-40» (Китай) із вбудованою цифровою відеокамерою DCM 310 у разі збільшення у 400 разів, що дозволило виміряти лінійні розміри в режимі реального часу і на статичному зображенні [37]. Для візуалізації зображень зроблені знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми Tour View 3,7. Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли її довжину та ширину з урахуванням збільшення.

Подальші дослідження було спрямовано на визначення оптимальної температури, швидкості і тривалості процесу емульгування, а також впливу зазначених параметрів на розміри частинок олійної фази гетерогенної системи комбінованого гелю. Під час установа режиму враховували термостабільність основних та допоміжних речовин, а також температуру плавлення найбільш тугоплавкого компонента. Диспергування здійснювали на змішувачі МІ-2 для рідких та емульсійних лікарських форм протягом 30 хв із різною швидкістю (500, 1000, 1500, 2000, 3000, 5000 об / хв).

Вплив тривалості гомогенізації на ступінь дисперсності встановлювали шляхом перемішування зразків за обраної швидкості 2000 об / хв упродовж 10, 20, 30, 40, 60 хв, для оцінки якості виготовлених зразків використовували такий показник, як їх однорідність.

Подальшою роботою стало експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення гелевої основи та уведення у неї соку очитка великого, кверцетину та жирних олій обліпихи, шипшини і звіробію.

Гелеву основу готували за загальноприйнятою технологією через стадію набухання [15, 135, 138]. Наступним етапом було визначення температурного режиму гелеутворення. Дослідження з розробки основи гелю проводили за температури 50, 60, 70 та 80 °С. За результатами досліджень, підвищення температури понад 60 °С призводить до крайового змочування ГЕЦ із закупорюванням пор із подальшим утворенням агломератів розміром до 1,5–5 мкм, для

яких потрібен буде додатковий час для розчинення, це доводить, що процес набухання має відбуватися за температури не вище 60 °С. Для отримання гелевої основи гідроксіетилцелюлозу наносили на поверхню води (55 ± 5) °С, перемішували та залишали до повного набухання протягом доби, без подальшого нагрівання.

Під час розробки м'яких лікарських форм найбільш критичними параметрами порошків, що вводять як суспензію до складу гелю, є розмір частинок, форма, мікроструктура поверхні, механічні властивості, фракційний склад (рис. 4.5, 4.6).

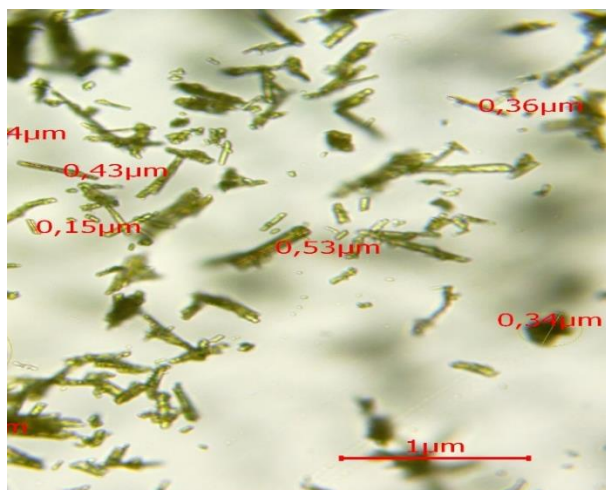


Рис. 4.5. Мікросвітлина форми та розміру частинок кверцетину

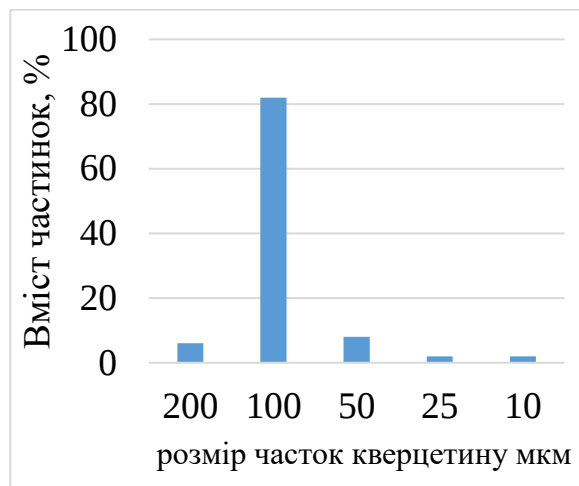


Рис. 4.6. Фракційний склад субстанції кверцетину

Результати рис. 4.5 свідчать, що субстанція кверцетину належить до кристалічної моноклінічної системи. Частинки мають анізодіаметричну форму з осколками на поверхні. Фактор форми становить 0,2. Значення округлості наближається до 0. Частинки здатні до агломерації.

Застосування мікроскопічного методу дає можливість установити, що основний розмір частинок подрібненої субстанції коливається в інтервалі 1,0–0,1 мкм. Визначення фракційного складу подрібненої субстанції ситовим аналізом показало перевагу частинок розміром 100 мкм (рис. 4.6).

За аналізом літературних джерел, кверцетин практично не розчиняється в кислих та основних середовищах, етанолі, воді очищеній і майже не змочується водою. Так, значення $\cos$ кута змочування наближається до 0 (0,25), незначно кращий результат з етанолом – $\cos$ кута змочування = 0,45 [55, 88]. Тому в гелеву основу кверцетин вводили за типом суспензії.

Для установлення оптимального способу введення кверцетину до складу комбінованого гелю його вводили безпосередньо в гелеву основу у вигляді суспензії. У дослідженнях із визначення підходящої рідини для диспергування за правилом Дерягіна та отримання тонкої суспензії ми використали сік очитка великого та гліцерин. Мікросвітлина експериментальних зразків суспензії кверцетину (збільшення у 400 разів) наведено на рис. 4.7-4.8.



Рис. 4.7. Мікросвітлина суспензії кверцетину, диспергованого соком очитка великого

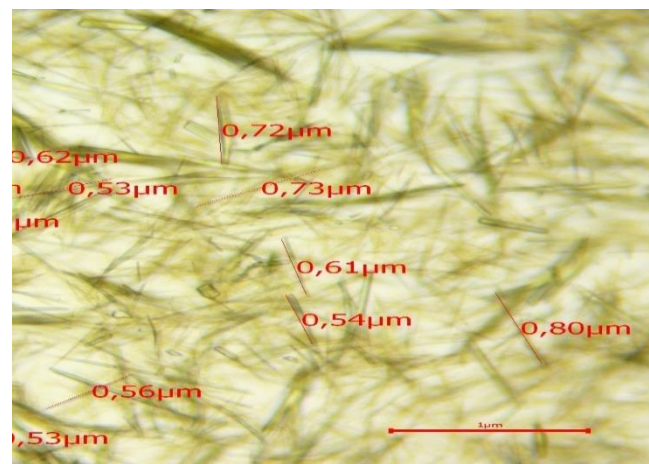


Рис. 4.8. Мікросвітлина суспензії кверцетину, диспергованого у гліцерині

Як видно з рис. 4.8, введення кверцетину, диспергованого гліцерином, сприяє утворенню однорідної системи, про що свідчить рівномірний колір та майже однаковий розмір частинок дисперсійного середовища, близько 0,7 мкм.

Уведення олій обліпихи, звіробою та шипшини до гідрофільної основи комбінованого гелю здійснювали за типом емульсії о / в. На водяній бані розтоплювали 5,0 комплексного емульгатора Lanette SX за температури $(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$, додавали антиоксидант бутилоксіанізол. Отриманий розплав змішували

з композицією жирних олій і поступово додавали підігріту до температури $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$ воду очищену.

У подальших дослідженнях у процесі емульгування вивчали вплив швидкості та часу перемішування на структурну в'язкість і розмір частинок олійної фази гетерогенної системи (рис. 4.9).

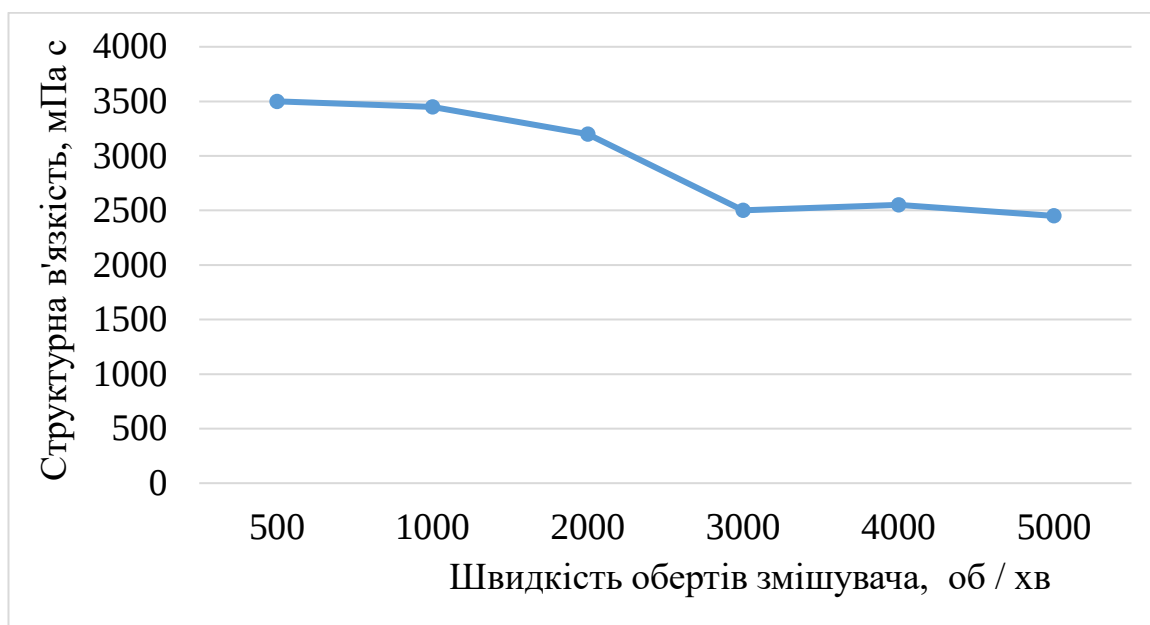


Рис. 4.9. Залежність структурної в'язкості від швидкості перемішування

Як видно з рис. 4.9, з підвищенням швидкості до 2000 об / хв структурна в'язкість зразків знаходиться в межах 3200–3400 мПа·с. Також зі збільшенням швидкості перемішування зростає дисперсність олійної фази та однорідність емульсійної системи. Установлено, що швидкостей 500, 1000, 1500 об / хв недостатньо для одержання однорідної тонкодисперсної гетерогенної системи. Стабільна емульсійна система утворюється у разі перемішування зі швидкістю 2000 об / хв та вище.

Проте за швидкості понад 2000 об / хв структурна в'язкість знижується до 2500 мПа·с. Водночас процес перемішування супроводжується утворенням значної кількості пухирців повітря, що може призвести до зниження стабільності комбінованого гелю в процесі зберігання (рис. 4.10-4.13).

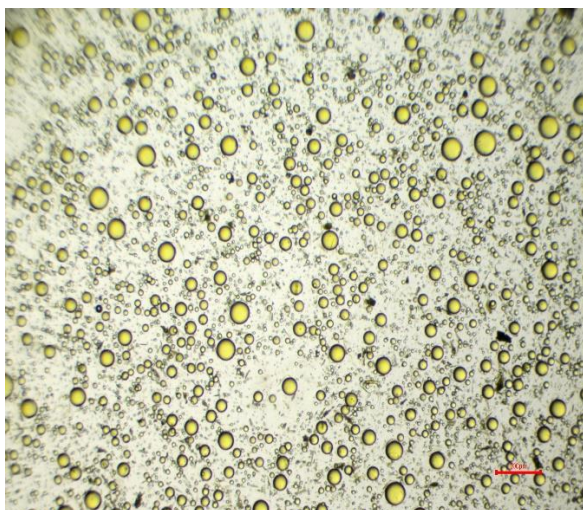


Рис. 4.10. Мікросвітлина емульсії, отриманої під час перемішування зі швидкістю 500 об / хв

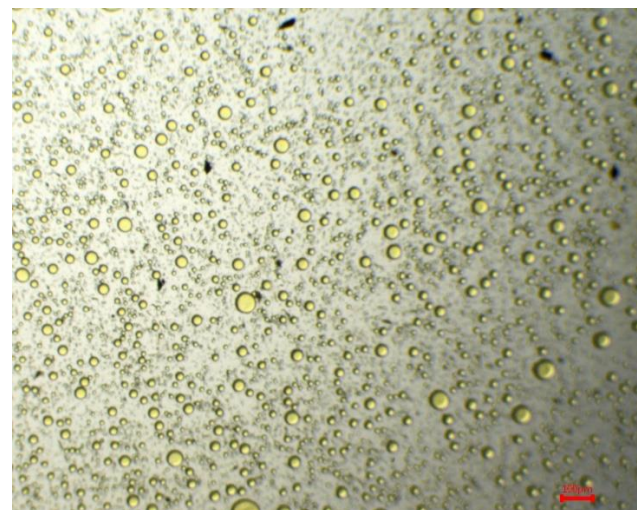


Рис. 4.11. Мікросвітлина емульсії, отриманої під час перемішування зі швидкістю 1000 об / хв

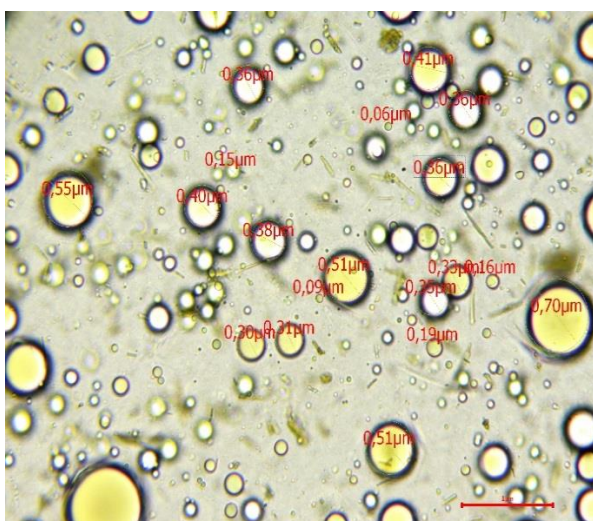


Рис. 4.12. Мікросвітлина емульсії, отриманої під час перемішування зі швидкістю 2000 об / хв

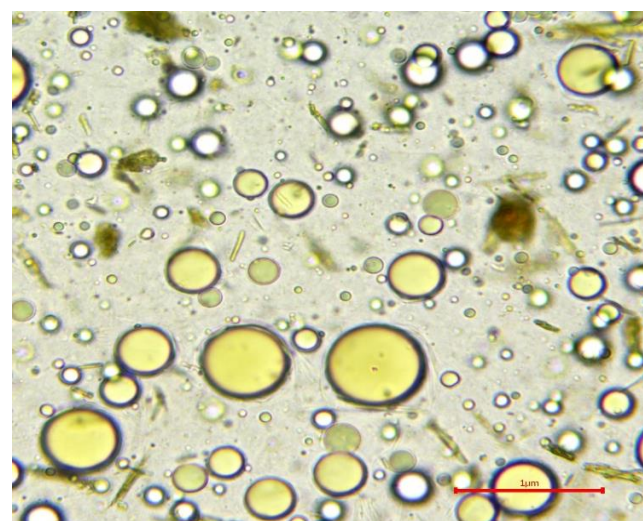


Рис. 4.13. Мікросвітлина емульсії, отриманої під час перемішування зі швидкістю 3000 об / хв

Не менш важливим під час опрацювання технології є визначення тривалості перемішування емульсійної фази. Вивчення впливу часу перемішування на розміри частинок дисперсної фази за обраної швидкості (2000 об / хв) видно на зображеній діаграмі (рис. 4.14).

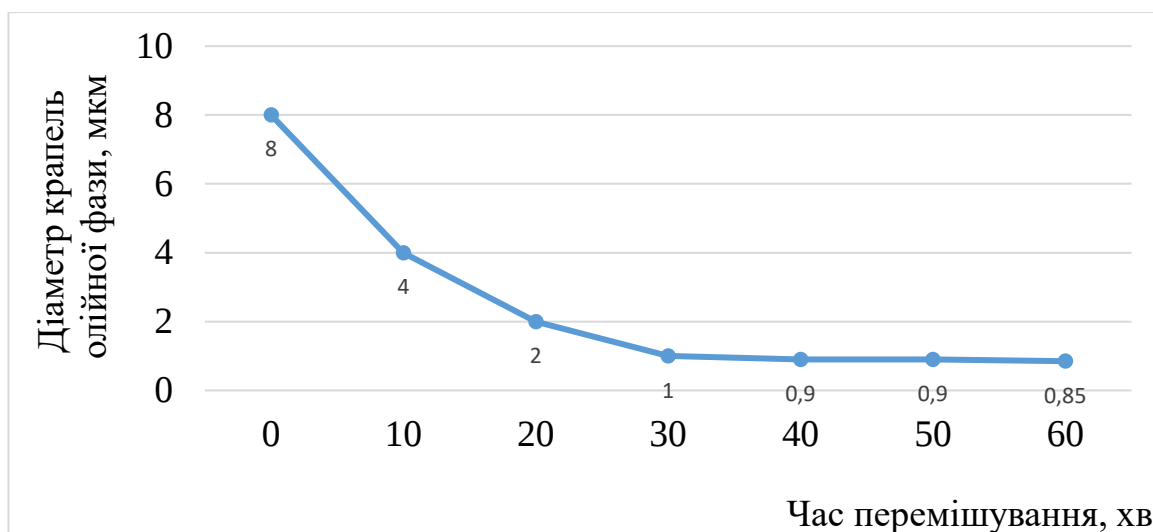


Рис. 4.14. Вплив часу перемішування на середній розмір частинок олійної фази комбінованого гелю

Як видно з рис. 4.14 зі збільшенням часу гомогенізації до 30 хв істотно зменшуються розміри середнього діаметра крапель олійної фази (із 8,1 мкм до 1 мкм) протягом перших 30 хв гомогенізації. Перемішування емульсії понад 30 хв суттєво не змінює дисперсності олійної фази. Тому, враховуючи технологічні та економічні аспекти, ми зупинили свій вибір на тривалості перемішування 30 хв.

Оскільки рослинні олії комбінованого гелю здатні до окиснення, то для їх захисту до складу комплексу рослинних олій було введено антиоксидант бутилгексаноат.

Наступним етапом у розробці технології комбінованого гелю був вибір режиму перемішування під час уведення до гелевої основи емульсійної та суспензійної фаз. Дослідження проводили за швидкостей перемішування 100, 200, 250 та 350 об / хв. Результати досліджень наведено на рис. 4.15-4.18.

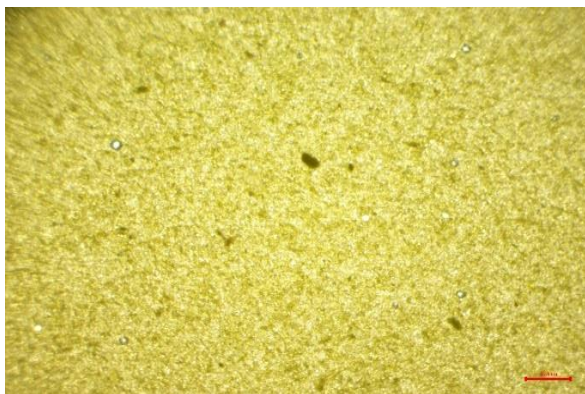


Рис. 4.15. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана під час перемішування компонентів зі швидкістю 100 об / хв

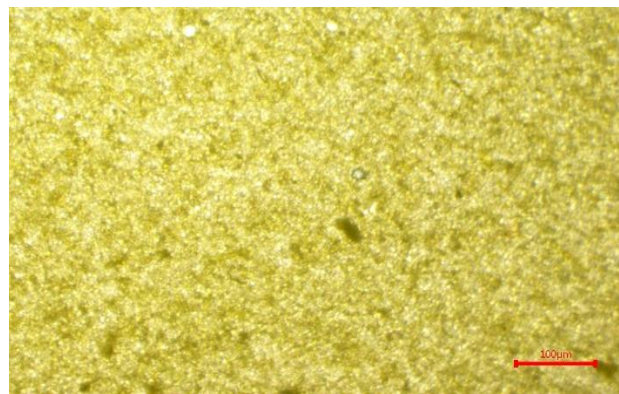


Рис. 4.16. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана під час перемішування компонентів зі швидкістю 200 об / хв

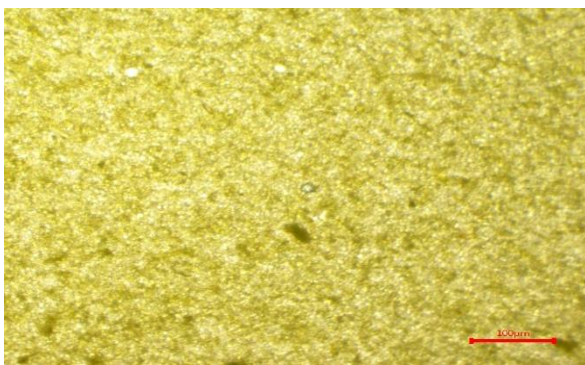


Рис. 4.17. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана під час перемішування компонентів зі швидкістю 250 об / хв

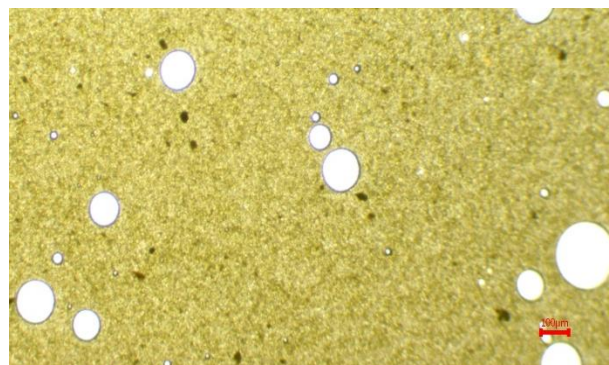


Рис. 4.18. Мікросвітлина комбінованого гелю, отримана під час перемішування компонентів зі швидкістю 350 об / хв

Як видно з рис. 4.15-4.18, за швидкості перемішування 100 об / хв не утворюється однорідна система комбінованого гелю, спостерігається нерівномірний розподіл компонентів гелю та гелеутворювача у полі зору. Лінійні розміри агломератів ГЕЦ знаходяться в межах 0,3–1,5 мкм, що свідчить про можливість розшарування системи протягом часу.

У разі збільшення обертів до 200-250 об / хв модельні зразки комбінованого гелю стають однорідними за кольором та розміром частинок дисперсної фази, лінійний розмір яких не перевищує 0,1 мкм. Перемішування за швидкості 350 об / хв призводить до подальшого, але незначного зменшення розміру частинок дисперсної фази, утворенню пухирців повітря, що викликає коалесценцію та розшарування гелевої системи, про що свідчить наявність у полі зору крапель емульсії розміром 0,05–0,1 мкм.

Отже, у результаті експериментальних досліджень визначено технологію отримання комбінованого гелю: у гарячу воду (50 ± 5) °C додають ГЕЦ за перемішування зі швидкістю 250 об / хв, залишають до повного набухання протягом доби, виготовляють емульсію композиції олій обліпихи, шипшини, звіробою (2 : 1 : 1) та виготовляють тонкодисперсну суспензію кверцетину під час диспергування гліцерином з подальшим розведенням соком очитка великого. У частині гліцерину солюбілізують ефірні олії кориці та лимону. Переносять емульсію жирних олій до реактора з гелевою основою, перемішують зі швидкістю 250 об / хв, далі додають суспензію кверцетину, перемішують до однорідності і додають підготовлену композицію ефірних олій.

Отже, проведені комплексні експериментальні технологічні та біофармацевтичні дослідження дозволили визначити й обґрунтувати основні технологічні параметри процесу виробництва комбінованого гелю «Біоседум плюс», які підлягають контролю. До них належать: температура виготовлення гелевої основи, температура виготовлення олійної емульсії, швидкість обертання мішалок, однорідність комбінованого гелю, час гомогенізації. На основі проведених досліджень розроблена схема технологічного процесу виробництва комбінованого гелю «Біоседум плюс» (рис. 4.19).

Результати проведених експериментальних досліджень були використані під час розроблення проєкту технологічного регламенту на комбінований гель «Біоседум плюс» для терапії запальних та променевих уражень шкіри.

<i>Вихідна сировина, проміжні продукти, матеріали</i>	<i>Виготовлення комбінованого гелю «Біоседум плюс»</i>	<i>Контроль гелю в процесі виробництва</i>
Гідроксіетилцелюлоза, вода очищена, олія обліпихи, олія шипшини, олія звіробою, сік очитка, кверцетин, гліцерин, емульгатор Lanette SX, бутилгідроксіанізол, олія ефірна кориці, олія ефірна лимона	Стадія 1 Відважування та відмірювання компонентів Ваги, мірники	Маса, об'єм компонентів, відповідність МКЯ
Гідроксіетилцелюлоза, вода очищена зі стадії 1	Стадія 2 Отримання гелевої основи Реактор	Маса компонентів, температура та час розчинення, однорідність
Емульгатор Lanette SX, БОА, олія обліпихи, олія шипшини, олія звіробою, вода очищена зі стадії 1	Стадія 3 Отримання емульсії Реактор-гомогенізатор	Температура плавлення, швидкість перемішування, однорідність емульсії
Кверцетин, гліцерин, сік очитка зі стадії 1	Стадія 4 Отримання суспензії Реактор-гомогенізатор	Час перемішування, розмір частинок суспензії
Гелева основа зі стадії 2 Емульсія олій обліпихи, шипшини, звіробою зі стадії 3 Суспензія кверцетину зі стадії 4 Ефірна олія кориці, ефірна олія лимону зі стадії 1	Стадія 5 Виготовлення комбінованого гелю Реактор	Час та швидкість перемішування, температура, однорідність маси, глибина вакууму, контроль проміжної продукції
	Упакування комбінованого гелю	
Туби, бушони	Стадія 6 Фасування гелю в полімерні контейнери Тубонаповнювальний автомат	Температура, якість туб, маркування, (серія, термін придатності) комплектність
Листки-вкладки, пачки	Стадія 7 Пакування туб у пачки Автомат упакування туб у пачки	Комплектність, правильність друку
Коробки, групові етикетки	Стадія 8 Пакування пачок у коробки Стіл для упаковки	Кількість пачок у ящику
	Готова продукція	Контроль якості готової продукції

Рис. 4.19. Схема технологічного процесу виробництва гелю «Біоседум ПЛЮС»

Отже, у результаті експериментальних досліджень було визначено АФІ та допоміжні речовини гелю під умовною назвою «Біоседум плюс» за такого їх співвідношення, г [74]:

соку очитка великого трави	20,00
обліпихи крушиноподібної олії	10,00
шипшини собачої олії	5,00
звіробою продірявленого олії	5,00
кверцетину	4,00
ГЕЦ	1,25
емульгатор Lannete SX	5,00
гліцерину	5,00
бутилоксіанізолу	0,03
кориці олії ефірної	0,10
лимону олії ефірної	0,10
води очищеної	до 100,00

Отже, у результаті проведених досліджень отримали комбінований гель однорідної, в'язкої консистенції, темно-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом ефірних олій.

4.5 Викладення технологічного процесу розроблення комбінованого гелю

Для виготовлення комбінованого гелю використовували стандартне обладнання, необхідне у виробництві м'яких лікарських засобів. Технологічний процес виготовлення гелю складається із 8 стадій [17] (рис. 4.19).

Стадія 1. Відважування та відмірювання компонентів. Для виготовлення комбінованого гелю готують сировину (сік очитка великого трави, обліпихи крушиновидної олію, шипшини собачої олію, звіробою продірявленого олію, кверцетин, ГЕЦ, емульгатор Lannete SX, гліцерин, бутилоксіанізол, кориці ефірну олію, лимона ефірну олію, воду очищену), яку після вхідного

контролю доставляють на ділянку на транспортних візках, відважують на вагах (воду очищену відмірюють мірником) у збірники і передають на наступні стадії.

Стадія 2. Отримання гелевої основи. Необхідну кількість води очищеної переносять у реактор, який прогрівають пуском в оболонку гарячої води (50 ± 5) °C, додають відважену гідроксіетилцелюлозу за допомогою мікророзпилення на поверхні води, перемішують за допомогою лопатевої мішалки протягом 30 хв зі швидкістю 250 об / хв і залишають до повного набухання протягом доби, без подальшого нагрівання.

Стадія 3. Отримання емульсії. Зважену сировину (емульгатор Lanette SX, БОА, олія обліпихи, олія шипшини, олія звіробою, вода очищена зі стадії 1) завантажують у реактор. Перемішування лопатевою мішалкою зі швидкістю 2000 об / хв проводять до повної солубілізації з приєднанням вакууму (близько 0,5 кПа), нагрівають до температури (50 ± 2) °C. Однорідність змішування контролюють візуально. Отриманий розчин стислим повітрям перекачують у реактор на стадію змішування з основою гелю.

Стадія 4. Отримання суспензії. У реактор вносять кверцетин зі стадії 1 заливають відміряною кількістю гліцерину (за типом суспензії) і диспергують до утворення тонкодисперсної суспензії, додають сік очитка (контролюють візуально).

Стадія 5. Одержання комбінованого гелю. У реактор-гомогенізатор з попередньо приготовленою гелевою основою на стадії 2 уводять послідовно емульсію зі стадії 3. Вмикають рамну мішалку і перемішують зі швидкістю протягом 30 хв до отримання однорідної маси. Температуру в реакторі підтримують у межах 40-50 °C за допомогою пари, яку подають в оболонку реактора. Стислим повітрям у реактор подають приготовану суспензію зі стадії 4, кориці ефірну олію, лимона ефірну олію зі стадії 1 і за допомогою рамної мішалки перемішують зі швидкістю 45 об / хв.

Масу гомогенізують протягом 30 хв під вакуумом (глибина 0,05-0,06 мПа) для запобігання аерації до отримання однорідного гелю. Розчин у реакторі

перемішують за допомогою лопатевої мішалки протягом 30 хв зі швидкістю 250 об / хв. Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних ділянок реактора і проводять проміжний контроль готового гелю, що має відповідати вимогам проєкту МКЯ. Після одержання позитивних результатів міжопераційного контролю комбінований гель передають на стадію 6.

Стадія 6. Фасування гелю в полімерні контейнери. Приготовлений комбінований гель перекачують у бункер тубонаповнювального автомата і фасують по 100,0 г у туби з внутрішнім лаковим покриттям. Проводять контроль точності дозування, продуктивності автомата і правильності маркування туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 7. Пакування туб у пачки. Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування туб у пачки.

Стадія 8. Пакування пачок у коробки. На пакувальному столі вручну проводять пакування пачок у коробки.

У табл. 4.9 наведено критичні стадії та параметри, які безпосередньо контролюються чи стосуються контролю виробництва розробленого комбінованого гелю для терапії запальних та променевих уражень шкіри.

Таблиця 4.10

Критичні параметри контролю технологічного процесу промислового виробництва комбінованого гелю

Технологічна стадія	Технологічний параметр	Значення технологічного параметра
1	2	3
Отримання гелевої основи	Температура Час Однорідність маси Швидкість перемішування	(50 ± 5) °C (30 ± 5) хв Візуально 200 об / хв
Отримання емульсії	Температура Однорідність маси Швидкість перемішування Глибина вакууму	(50 ± 5) °C Візуально 2000 об / хв Близько 0,4-0,5 кПа
Отримання суспензії	Ступінь дисперсності	Візуально

1	2	3
Одержання комбінованого гелю	Швидкість перемішування Час перемішування Однорідність Глибина вакууму	250 об / хв (35 ± 5) хв Візуально Близько 0,4-0,5 кПа
Фасування гелю	Температура Герметичність закупорювання Якість маркування Маса гелю	(35 ± 5) °С Візуально Візуально (100,0 ± 2,5) г

Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проєкту технологічного регламенту на комбінований гель для терапії запальних та променевих ушкоджень шкіри.

Висновки до розділу 4

1. На підставі фармакотехнологічних та біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад активних фармацевтичних інгредієнтів гелю (очитка великого трави соку, жирних олій обліпихи крушиноподібної, шипшини собачої, звіробою продірявленого та кверцетину), який чинитиме протизапальну, ранозагоювальну, протиопікову дію.

2. За сукупністю структурно-механічних показників та реограм плинущості досліджуваних зразків гідрогелів та емульгелів доведено раціональне використання у подальших дослідженнях гелів натрію карбоксиметилцелюлози (1,5 %) та гідроксіетилцелюлози (1,25 %), стабілізованих Lannete SX у проміжку концентрацій 4-5 та 3-5 % відповідно.

3. За результатами проведених експериментальних досліджень обрано ГЕЦ (марки Natrosol 250 L), що є напівсинтетичною речовиною, у процесі виготовлення основи не вимагає додаткових інгредієнтів для створення певного значення рН, є економічно привабливішим.

4. Мікробіологічними випробовуваннями експериментальних зразків комбінованого гелю визначено, що консерванти БОА у концентраціях 0,03,

0,04 та 0,05 %, а також калію сорбат у концентрації 0,3 % та їх комбінація (БОА 0,03 %, калію сорбат 0,1 %) мають високу антимікробну ефективність і забезпечують мікробіологічну стабільність препарату відповідно до вимог ДФУ 2.3.

5. Комплексними фармакотехнологічними та мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано склад та оптимальну концентрацію допоміжних речовин (ГЕЦ – 1,25 %, Lannete SX – 4,0 %, бутилоксіанізолу – 0,03 %, гліцерину – 5,0 %, кориці олії ефірної та лимона олії ефірної – по 0,1 %), а також досліджено їх вплив на реологічну поведінку і реопараметри розробленого гелю.

6. На підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень обґрунтовано технологічний процес та розроблено технологію комбінованого гелю під умовною назвою «Біоседум плюс» (процес набухання ГЕЦ – за температури, не вище 55 °C та швидкості перемішування 250 об / хв; отримання емульсії зі швидкістю 2000 об / хв за температури (50 ± 2) °C; отримання комбінованого гелю з параметрами гомогенізації – 30 хв зі швидкістю 250 об / хв). Обґрунтовано спосіб уведення АФІ в основу, визначено критичні параметри за стадіями його виробництва.

7. Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проєкту технологічного регламенту на комбінований гель «Біоседум плюс» для терапії запальних та променевих уражень шкіри.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Burban O. I., Zubchenko T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022, № 1. С. 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>.
2. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 1. С. 46–50. [doi. 10.5281/zenodo.6350007](https://doi.org/10.5281/zenodo.6350007)

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ, БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ

5.1 Розробка методик контролю якості комбінованого гелю

Стандартизація готового продукту є обов'язковим етапом фармацевтичної розробки. Якість лікарських препаратів із пружно-пластичним дисперсійним середовищем залежить від низки чинників (властивостей вихідної сировини, технологічних параметрів виготовлення, температурного режиму, особливостей устаткування, санітарно-гігієнічних умов тощо), які так чи інакше впливають на органолептичні, фізико-хімічні, технологічні властивості і мікробіологічну чистоту препарату. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 проводять дослідження органолептичних (колір, запах, однорідність), фізико-хімічних (ідентифікація і кількісне визначення БАР, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, рН) та мікробіологічних показників [24, 37, 67, 94, 100, 104, 105, 168].

5.1.1 Ідентифікація активних фармацевтичних інгредієнтів комбінованого гелю

ЛЗ, за вимогами ДФУ, стандартизують за зовнішнім виглядом, випробуваннями на чистоту, ідентифікацією і кількісним визначенням АФІ [37].

До складу розробленого комбінованого гелю входять жирні олії обліпихи, шипшини, звіробою, сік очитка і кверцетин, що обумовлює проведення його стандартизації за БАР РЛС і кверцетину.

Для ідентифікації соку очитка, кверцетину та каротиноїдів, які містяться в жирній олії обліпихи, шипшини, звіробою використовували метод тонкошарової хроматографії відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.2.27 [37].

Випробування соку очитка та кверцетину проводили на хроматографічних пластинках, вкритих шаром силікагелю із флуоресцентним індикатором F₂₅₄

(с. НХ04954354, Merk, Німеччина) з використанням рухомої фази етилацетат – мурашина кислота б / в – вода Р (8 : 1 : 1). Детектування проводили після обробки хроматограм метанольним розчином аміноетилового естеру дифенілборної кислоти в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм. Для установлення наявності БАР рослинної сировини порівняння проводили зі стандартними зразками рутину, гіперозиду, кверцетину, хлорогенової і кофейної кислот. Методику проведення випробування наведено у розділі 2.

Послідовність зон на схемі хроматограми розчинів порівняння та випробовуваних розчинів наведено на рис. 5.1.

Верхня частина пластинки			
	Зелено-блакитна зона	Кверцетин: жовта зона	Жовта зона: кверцетин
Хлорогенова к-та: блакитна зона			
Гіперозид: оранжева зона	Жовта зона Жовта зона Жовта зона		Слабка жовта зона
Рутин: оранжева зона	Жовта зона Жовта зона		Слабка жовта зона Слабка жовта зона
Розчин порівняння 1	Випробовуваний розчин 1	Розчин порівняння 2	Випробовуваний розчин 2

Рис. 5.1. Схема хроматограми: 1 – розчину порівняння 1; 2 – випробовуваного розчину 1 (сік очитка); 3 – розчину порівняння 2; 4 – випробовуваного розчину 2 (гель)

Як видно з рис. 5.1, на хроматограмах випробовуваного розчину соку очитка та кверцетину і вилучення з гелю спостерігаються зони, що співпадають положенням із зонами розчинів порівняння (кверцетину і гіперозиду).

Жирні олії обліпихи, шипшини, звіробою стандартизували за сумою каротиноїдів. Для ідентифікації каротиноїдів використовували метод тонкошарової хроматографії. Як нерухому фазу використовували пластинки вкриті шаром силікагелю та флуоресцентним індикатором F₂₅₄ (с. НХ04954354, Merk, Німеччина), рухому суміш розчинників гексан – *n*-пропанол – вода у співвідношенні 10 : 1 : 0,2, детектування проводили у денному світлі після обробки хроматограм спиртовим розчином фосфорномолібденової кислоти і нагрівання за температури 60–80 °С. Порівняння проводили зі стандартним зразком β-каротину (Sigma-Aldrich, с. 22040-5G-F).

Послідовність зон на схемі хроматограми розчинів порівняння та випробовуваних розчинів наведено на рис. 5.2.

Верхня частина пластинки				
β-каротин: синя зона	Синя зона (β-каротин)	Синя зона (β-каротин)	Синя зона (β-каротин)	Синя зона (β-каротин)
	Синя зона	Синя зона	Синя зона	Синя зона
	Синя зона	Синя зона	Синя зона	Синя зона
	Синя зона	Синя зона	Синя зона	Синя зона
Розчин порівняння	Препарат	Олія шипшини	Олія обліпихи	Олія звіробою

Рис. 5.2. Схема хроматограми: 1 – розчину β-каротину; 2 – випробовуваного розчину гелю; 3 – розчину олії шипшини; 4 – розчину олії обліпихи; 5 – розчину олії звіробою

Як видно з рис. 5.2, на хроматограмах випробовуваних розчинів олій шипшини, обліпихи і звіробою та вилучення з гелю спостерігаються зони, що співпадають із зонами розчинів порівняння – β -каротину.

5.1.2 Розробка методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів комбінованого гелю

Кількісне визначення соку очитку.

Кількісне визначення соку очитка у розробленому комбінованому гелі проводили за сумою танінів за методикою ДФУ методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці (ДФУ 2.0, п. 2.8.14, Том 1) [37]. Методика ґрунтується на утворенні забарвлених продуктів окиснення поліфенольних сполук із таким гетерополікомплексом, як фосфорно-молібденово-вольфрамовий реактив у лужному середовищі, що створюється насиченим розчином натрію карбонату. У процесі реакції відбувається відновлення реактиву до молібденової сині, поряд з цим інтенсивність забарвлення розчину залежить від концентрації відновника. Установили, що вміст суми танінів у перерахунку на пірогалол становить $0,094 \pm 0,002$ % [17].

Наявність у досліджуваному гелю такого поліфенольного компоненту, як кверцетин, заважає кількісному визначенню суми танінів соку очитка як перманганатометричним, так і спектрофотометричним методом у видимій ділянці за методикою ДФУ.

З метою розробки методики спектрофотометричного визначення суми фенольних сполук у досліджуваному гелі було вивчено УФ-спектри поглинання водних 1 % розчину соку очитка, 0,001 % розчину галової кислоти і водного вилучення з досліджуваного гелю в діапазоні від 220 до 400 нм (рис. 5.3).

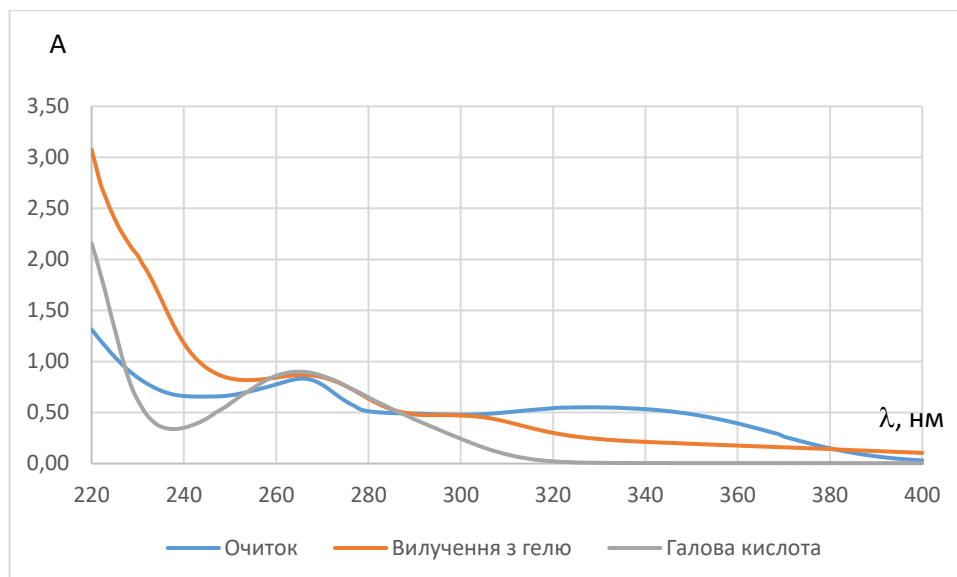


Рис. 5.3. Абсорбційні спектри поглинання 1 % водного розчину очитка (1), водного вилучення з гелю (2) та 0,001 % водного розчину галової кислоти (3)

Установлено (рис. 5.3), що спектри водних розчинів галової кислоти, випробованого 1 % водного розчину соку очитка і водного вилучення з гелю з вмістом соку очитка у тій самій концентрації практично співпадають за положенням максимуму (266 ± 1 nm). Тому стандартизацію соку очитка в розробленому лікарському препараті проводили методом прямої спектрофотометрії.

Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, у відсотках, у досліджуваному гелі обчислюють за формулою:

$$x, \% = \frac{A_1 \cdot 50,0 \cdot m_0 \cdot 1,0 \cdot 100 \cdot B}{A_0 \cdot m_1 \cdot 100,0 \cdot 50,0 \cdot 100}, \quad (5.1)$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину соку очитка за довжини хвилі 266 nm;

m_1 – маса наважки гелю, г;

A_0 – оптична густина розчину порівняння СЗ галової кислоти за довжини хвилі 266 nm;

m_0 – маса наважки СЗ галової кислоти, г.

Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту має бути не менше 0,20 %.

Результати визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту у досліджуваному гелі і метрологічні характеристики отриманих результатів наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Результати кількісного визначення суми фенольних сполук
у перерахунку на галову кислоту у досліджуваному гелі**

Наважка гелю, г	Оптична густина досліджуваного розчину	Оптична густина розчину порівняння	Вміст суми фенольних сполук, %	Метрологічні характеристики
4,8913	0,825	0,407	0,0207	$\bar{x} = 0,0206$ $S^2 = 9,90 \cdot 10^{-7}$ $S = 0,0005$ $S_{\bar{x}} = 0,0002$ $\Delta x = 0,0014$ $\Delta \bar{x} = 0,0006$ $\bar{\varepsilon} = 2,72\%$ $\varepsilon = 6,66\%$
5,0027	0,868		0,0213	
5,0042	0,826		0,0202	
4,9909	0,817		0,0201	
4,9864	0,823		0,0202	
5,0036	0,865		0,0212	

Специфічність спектрофотометричної методики доводили шляхом порівняння положення максимумів поглинання та інтенсивності оптичної густини випробовуваного розчину і розчину порівняння під час визначення спектрофотометричним методом.

Під час визначення *робасності* методики встановлено, що інші компоненти і допоміжні речовини гелю в цих умовах практично не поглинають, оскільки оптична густина модельної суміші досліджуваного зразка без соку очитка становила 0,001, що складає $0,12\% \leq \delta_{\max} 0,51\%$.

Лінійність вивчали шляхом визначення оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) розчину стандартного зразка галової кислоти в концентрації від 80 до 120 % від обраної. По відношенню середніх

значень оптичної густини для кожного з 9 розчинів до обраної концентрації будували градувальний графік залежності у нормалізованих координатах (рис. 5.4).

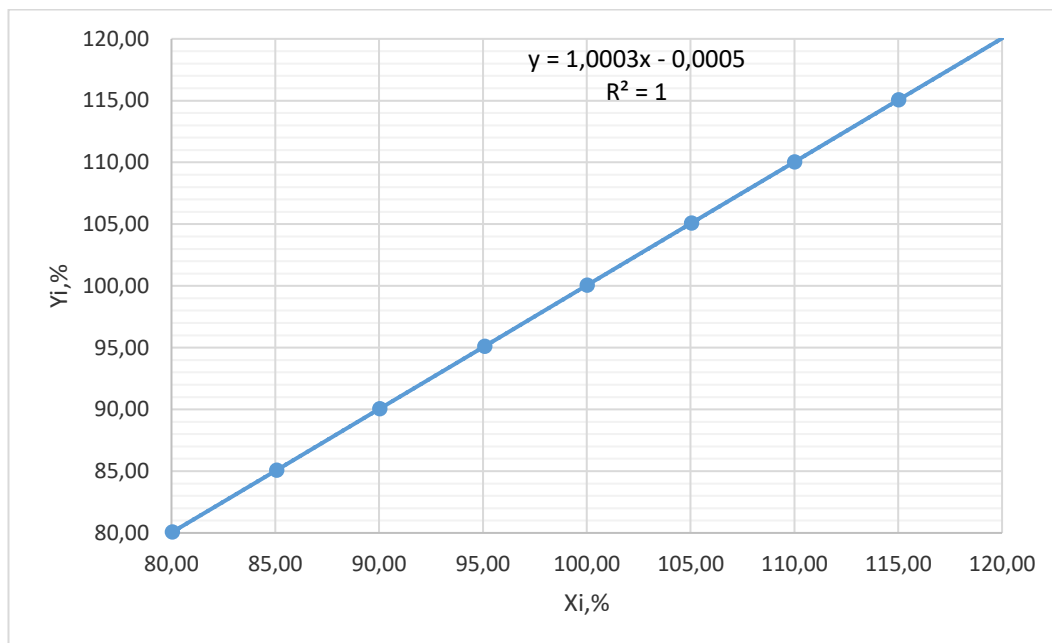


Рис. 5.4. Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації галової кислоти

Оптичну густину отриманих модельних розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 266 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Результати наведені в табл. 5.2 і на рис. 5.5.

Таблиця 5.2

Результати дослідження оптичної густини модельних розчинів

% від робочої концентрації	Маса наважки галової кислоти, г	Оптична густина
80,04	0,4002	0,334
85,06	0,4253	0,354
90,02	0,4501	0,376
95,08	0,4754	0,397
100,02	0,5001	0,417
105,04	0,5252	0,438
110,00	0,5500	0,458
115,02	0,5751	0,480
120,08	0,6004	0,501
Середнє = 100,03 %	RSD = 0,30 %	

Критерієм прийнятності є лінійна залежність між концентрацією галової кислоти в гелі й оптичною густиною і коефіцієнтом кореляції не менше 1,0000.

Правильність і прецизійність методики визначали з результатів, отриманих з визначення лінійності. Як видно з даних табл. 5.3, розраховані критерії практичної незначущості не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Таблиця 5.3

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення галової кислоти в гелі**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,12	$\leq 1,60$	
Правильність	$ Z_{\text{ср}} - 100 $	0,03	$\leq 0,51$	Витримується

Кількісне визначення кверцетину.

Методику кількісного визначення кверцетину в комбінованому гелі наведено у розділі 2.

Оптичну гуστину випробовуваного розчину вимірюють відносно компенсаційного розчину через 30 хв після приготування за довжини хвилі 438 нм.

Вміст кверцетину, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$x, \% = \frac{A_1 \cdot 50,0 \cdot 20,0 \cdot 25,0 \cdot m_0 \cdot 5,0 \cdot 1,0 \cdot 100}{A_0 \cdot m_1 \cdot 2,0 \cdot 5,0 \cdot 50,0 \cdot 20,0 \cdot 25,0}, \quad (5.2)$$

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину гелю за довжини хвилі 438 нм;

m_1 – маса наважки гелю, г;

A_0 – оптична густина розчину порівняння СЗ кверцетину за довжини хвилі 438 нм;

m_0 – маса наважки СЗ кверцетину, г.

Вміст кверцетину має бути від 3,8 до 4,2 %.

Результати кількісного визначення кверцетину в досліджуваному комбінованому гелі та метрологічні характеристики наведено у табл. 5.4.

Результати кількісного визначення кверцетину у гелі

Наважка гелю, г	Оптична густина досліджуваного розчину	Оптична густина розчину порівняння	Вміст кверцетину, %	Метрологічні характеристики
0,4939	0,7762	0,3762	4,07	$\bar{x} = 4,05$ $S^2 = 0,0078$ $S = 0,0882$ $S_{\bar{x}} = 0,0360$ $\Delta x = 0,2268$ $\Delta \bar{x} = 0,0926$ $\bar{\varepsilon} = 2,29 \%$ $\varepsilon = 5,61 \%$
0,5503	0,8873		4,18	
0,5038	0,7645		3,93	
0,4971	0,7608		3,97	
0,5029	0,7908		4,08	
0,5011	0,7821		4,05	

Специфічність методики кількісного визначення доводили шляхом порівняння положення максимумів інтенсивності оптичної густини випробовуваного розчину і розчину порівняння під час визначення спектрофотометричним методом після реакції з кислотою борною у присутності кислоти щавлевої. Забарвлений продукт характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 438 нм (рис. 5.5).

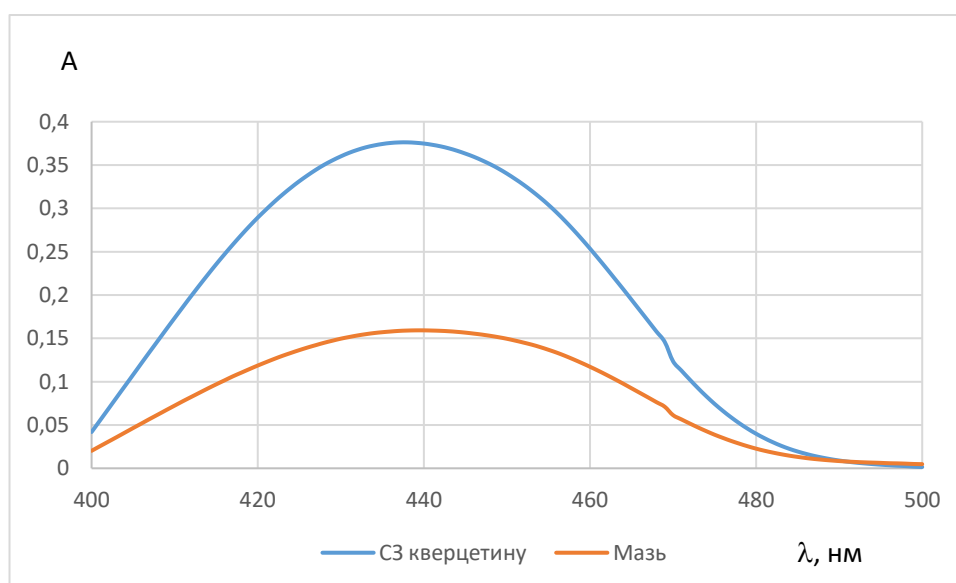


Рис. 5.5. Абсорбційні спектри поглинання: 1 – С3 кверцетину; 2 – гелю

За даними рис. 5.5 встановлено, що інші АФІ і допоміжні речовини гелю не впливають на положення максимуму поглинання кверцетину.

Селективність спектрофотометричного аналізу кверцетину забезпечували використанням групового реактиву, що застосовується в аналізі сполук флавоноїдної будови, реакції із сумішшю борної та щавлевої кислот.

При визначенні *лінійності* проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) розчину СЗ кверцетину в концентрації від 80 до 120 % від обраної за методикою. По відношенню середніх значень оптичної густини для кожного з 9 розчинів до обраної концентрації будували градувальний графік залежності (рис. 5.6).

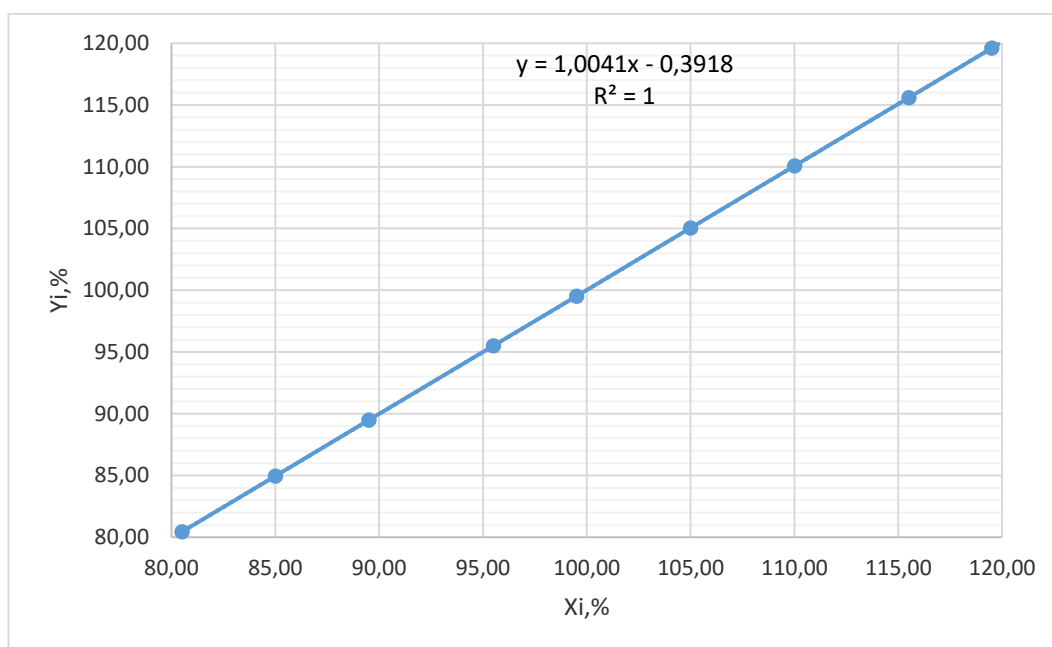


Рис. 5.6. Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації кверцетину після реакції з борною кислотою

Оптичну густину отриманих модельних розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 438 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Результати досліджень наведено в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Результати дослідження оптичної густини модельних розчинів

% від робочої концентрації	Маса наважки кверцетину, г	Оптична густина
80,50	0,0161	0,3017
85,00	0,0170	0,3204
89,50	0,0179	0,3395
95,50	0,0191	0,3579
99,50	0,0199	0,3768
105,00	0,0210	0,3954
110,00	0,0220	0,4145
115,50	0,0231	0,4333
119,50	0,0239	0,4523
Середнє = 100,01 %	RSD = 0,45 %	

Критерієм прийнятності є лінійна залежність між концентрацією кверцетину в гелі й оптичною густиною та коефіцієнтом кореляції не менше 0,9995.

Правильність і прецизійність методики визначали з результатів, отриманих під час визначення лінійності (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення кверцетину**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,46	$\leq 1,60$	
Правильність	$ Z_{\text{сер}} - 100 $	0,01	$\leq 0,51$	Витримується

Як видно з даних табл. 5.6, розраховані критерії практичної незначущості не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Кількісне визначення суми каротиноїдів проводили спектрофотометричним методом у гексані з розрахунком вмісту методом питомого показника поглинання. Абсорбційний спектр поглинання гексанового вилучення з гелю в ділянці від 400 до 600 нм характеризується наявністю максимумів поглинання за довжини хвилі 450 і 476 нм, що відповідають максимумам поглинання β -каротину (рис. 5.7). Вміст суми каротиноїдів розраховували

методом питомого показника поглинання, який у гексані за довжині хвилі складає 2592 [].

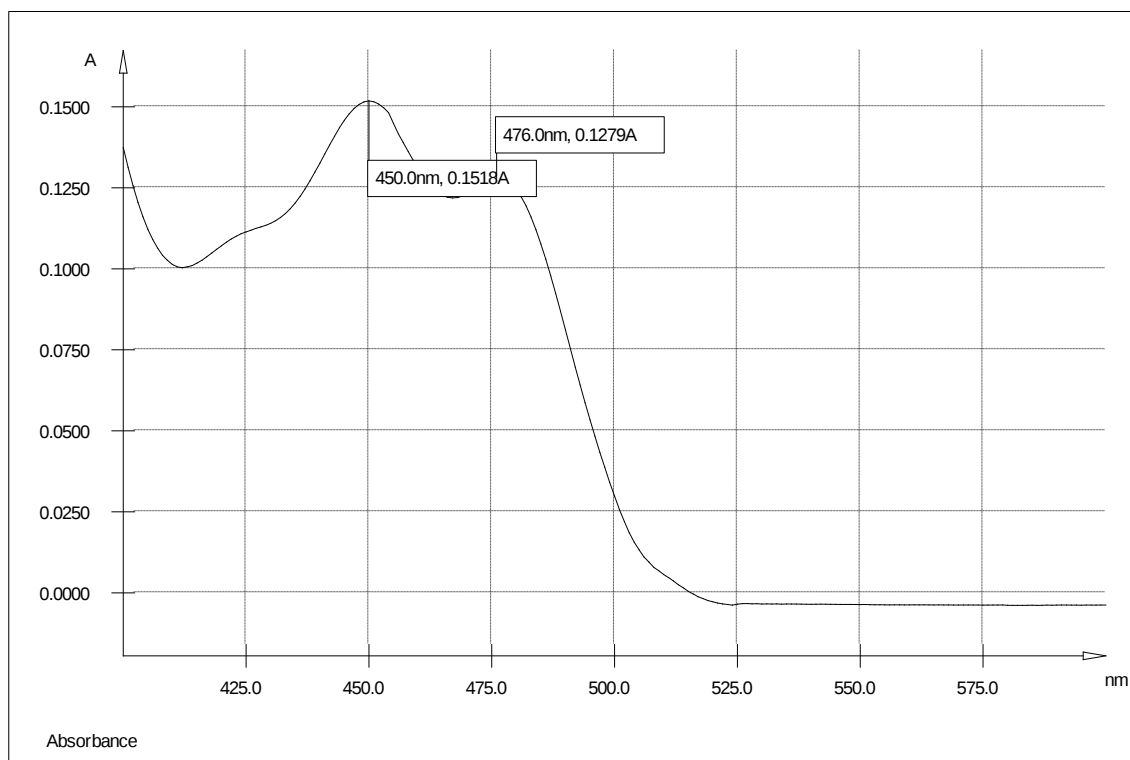


Рис. 5.7. Абсорбційний спектр поглинання гелю в гексані

Вміст суми каротиноїдів у препараті в перерахунку на β -каротин, в %, обчислюють за формулою:

$$x, \% = \frac{A_1 \cdot 50 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{cm}}^{1\%}}, \quad (5.3)$$

де A_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

m – наважка олії;

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ – питомий показник заломлення розчину СЗ β -каротину у гексані, який дорівнює 2592.

Вміст суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин, в мг%, має бути не менше 14,0 мг%.

Результати кількісного визначення (методом питомого показника поглинання) суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у досліджуваному гелі і метрологічні характеристики отриманих результатів наведені в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Результати кількісного визначення суми каротиноїдів у гелі

Наважка гелю, г	Оптична густина досліджуваного розчину	Питомий показник поглинання	Вміст каротиноїдів, мг%	Метрологічні характеристики
0,2080	0,1518	2592	14,08	$\bar{x} = 14,56$ $S^2 = 0,1005$ $S = 0,3170$ $S_{\bar{x}} = 0,1294$ $\Delta x = 0,8148$ $\Delta \bar{x} = 0,3326$ $\bar{\varepsilon} = 2,28 \%$ $\varepsilon = 5,59 \%$
0,2092	0,1585		14,62	
0,2134	0,1619		14,63	
0,2309	0,1747		14,59	
0,2265	0,1692		14,41	
0,2013	0,1571		15,05	

5.2 Обговорення результатів випробувань мікробної чистоти комбінованого гелю

Визначення числа мікроорганізмів для випробування мікробіологічної чистоти комбінованого гелю проводили згідно з методами, наведеними в ДФУ 2.0 ст. 2.6.12, випробування на окремі види мікроорганізмів – в ДФУ 2.0 ст. 2.6.13 [19, 20, 37]. Методики наведено у розділі 2.

При випробуванні мікробіологічної чистоти досліджуваного гелю використовували метод поверхневого висівання у чашки Петрі із соєво-казеїновим (для ТАМС) та Сабуро-декстрозним (для ТУМС) агаром. Готували випробуваний зразок, використовуючи методику, придатність якої була доведена. Для кожного розведення зразка готували по 2 чашки Петрі з кожним живильним середовищем. Чашки із соєво-казеїновим агаром інкубували за температури 30-35 °С протягом 3-5 діб, чашки з Сабуро-декстрозним агаром інкубували за температури 20-25 °С протягом 5-7 діб. Для кожного живильного середовища

обчислювали середнє арифметичне значення числа колоній та визначали число КУО в 1 мл зразка. Під час довгострокового зберігання у звичайних умовах контрольні випробування проводили кожні 3 місяці впродовж першого року зберігання та кожні півроку протягом другого року зберігання (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27 міс.). Результати мікробіологічної чистоти зразка гелю протягом 27 міс. зберігання наведені в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Результати випробування зразка гелю на мікробіологічну чистоту

Термін зберігання	Зразок гелю			
	Загальна кількість, КУО / мл			
	ТАМС	ТУМС	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. Aeruginosa</i>
Безпосередньо після виготовлення	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Зберігання 24 міс.	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Зберігання 27 міс.	Менше 100	Менше 10	Відсутні	Відсутні

Випробування мікробіологічної чистоти (табл. 5.8) зразка гелю показало, що загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 100 КУО / г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 КУО / г, мікроорганізми родини *S. aureus* і *Ps. aeruginosa* в 1,0 г відсутні, що відповідає вимогам ДФУ.

Подальші дослідження полягали у проведенні та обговоренні результатів фармакологічних випробувань комбінованого гелю «Біоседум плюс».

5.3 Обговорення результатів фармакологічних випробувань комбінованого гелю «Біоседум плюс»

Модель гострого ексудативного запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, є класичною і загальновикористовуваною експериментальною моделлю для вивчення протизапальних властивостей ЛЗ. У механізмі розвитку набряку стопи беруть участь різні медіатори запалення: гістамін, серотонін, кініни і простагландини [48, 126].

Усі процедури з тваринами в експерименті були розглянуті та затверджені Комісією з біоетики НФаУ щодо відповідності нормативним вимогам.

Дослідження проведено на статевозрілих щурах-самцях із масою тіла 160-180 г. Дизайн дослідження включав формування груп по 6 тварин у кожній.

Запалення викликали субплантарним уведенням 1 % розчину карагеніну у задню праву кінцівку по 0,1 мл кожній тварині. Досліджувані зразки наносили на пошкоджену кінцівку в достатній кількості 1 раз за 1 год до введення флогогену в емпіричній дозі – 500 мг / кг. Ефективність застосування зразків оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці через 1, 2, 3, 4 та 5 год порівняно з тваринами групи КП.

Результати представляли як різницю об'ємів стопи в момент виміру та його вихідним значенням у мл. Об'єм стопи визначали за допомогою плетизмометра (PanLabLE7500, Spain). Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваних об'єктів за такої патології обчислювали показник їх антиексудативної активності (АЕА, %) за формулою:

$$AEA = ((\Delta V_k - \Delta V_d) / \Delta V_k) \cdot 100 \%, \quad (5.4)$$

де АЕА – антиексудативна активність, показник пригнічення розвитку набряку у дослідних тварин порівняно з тваринами групи КП, %;

ΔV_d і ΔV_{kp} – різниця між об'ємами набряклої та ненабряклої стоп у досліді і в контролі відповідно, мл.

Отримані дані представляли як середнє значення і його похибку ($M \pm m$). Порівняння між експериментальними групами проводили за допомогою непараметричного методу Крускала-Уолліса і критерію Манна-Уїтні. Відмінності між дослідницькими групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Для статистичної обробки даних використовували базовий пакет програм «Statistic 6» і Exel 2007 [85].

Результати дослідження наведені в табл. 5.9.

Вплив досліджуваних зразків гелю на активність простагландинів та кінінів за умови карагенінового набряку стопи у щурів ($M \pm m$), $n = 6$

Динаміка розвитку запалення, год	Умови досліджу				
	Позитивний контроль ΔV , мл	Гель із соком очитка ΔV , мл	Гель із соком очитка АЕА, %	Комбінований гель ΔV , мл	Комбінований гель АЕА, %
1	$0,49 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,04$	5,5	$0,47 \pm 0,06$	3,8
2	$0,94 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,04$	12,0	$0,83 \pm 0,05^{1T}$	12,5
3	$1,30 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,04^1$	21,0	$0,99 \pm 0,07^1$	23,78
4	$1,42 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,05^1$	28,3	$0,92 \pm 0,08^1$	35,4
5	$1,46 \pm 0,09$	$0,89 \pm 0,05^1$	38,9	$0,86 \pm 0,07^1$	41,2
Середнє значення АЕА, %	—	21,1	23,3		

Примітка: ¹ – відмінності статистично значущі щодо групи ПК, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні); т – відмінності статистично прямують до вірогідного, $0,05 < p < 0,100$ (критерій Манна-Уїтні); АЕА – антиексудативна активність; ΔV – різниця між об'ємами набряклої і не набряклої лап (мл); n – кількість тварин у кожній групі.

Як видно з результатів, наведених у табл. 5.9, динаміка розвитку набряку в групі ПК характерна для цієї експериментальної моделі [126]. Вже через 1 год після уведення флогогену спостерігали розвиток набряку, який поступово нарастив. Через 5 год після уведення карагеніну спостерігали максимальне значення набряку.

У щурів, яким у лікувально-профілактичному режимі наносили гель із соком очитка та гель (табл. 5.9) виявляли незначну активність з 1 год експерименту – 5,5 та 3,8 % відповідно, але починаючи з 2 год їх активність зростала. Найбільша активність була на 3-5 год у період дії простагландинової фази як медіаторів запалення – активність гелю з соком очитка була у межах 21-39 %, у комбінованого гелю – 24-41 % [126], що свідчить про протизапальну активність.

Отже, вивчення антиексудативної активності досліджуваних об'єктів на моделі запалення свідчить про наявність у гелі з соком очитка та комбінованому гелі протизапальних властивостей, у механізмі яких лежить помірний вплив на активність простагландинів.

5.4 Визначення показників якості, умов і терміну зберігання комбінованого гелю «Біоседум плюс»

Опис. Гель темно-жовтого кольору, кремоподібної консистенції, без видимих включень, із характерним запахом ефірних олій. Органолептичний контроль здійснювали неозброєним оком шляхом візуальної оцінки зовнішнього вигляду і запаху. У модельних зразках гелю не спостерігалось проявів фізичної нестабільності, наявності механічних включень і стороннього запаху.

Однорідність. Гель має бути однорідним. Однорідність гелю визначали, керуючись методикою ДФУ 2.0, том 3, ст. 715. Усі зразки гелю були однорідними [37].

pH (від 5,6 до 6,6) 10 % водної витяжки гелю визначали потенціометрично за методикою ДФУ 2.0 (2.2.3) на рН-метрі рН 150 МИ [37]. Методика описана у розділі 2. За результатами потенціометричного визначення було встановлено, що показник рН усіх серій препарату не виходив за допустимі межі.

Дослідні модельні зразки розробленого комбінованого гелю «Біоседум плюс» заклали на зберігання в ламінатній тубі з нагвинчуванням бушоном ТУ У 28.7-25463020-002-2003 (ТОВ «Тубний завод», м. Харків) за двох температурних режимів – (5 ± 3) та (25 ± 2) °С згідно з вимогами проєкту МКЯ. Фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні дослідження (органолептичний контроль, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин, значення рН водних розчинів гелю тощо) проводили через кожні 3 місяці протягом першого року, потім через кожні 6 місяців (протягом 2 року спостереження).

Специфікацію на розроблений оригінальний препарат комбінований гель «Біоседум плюс» наведено в табл. 5.10.

Специфікація на комбінований гель «Біоседум плюс»

Показник	Характеристика показника якості
Опис	Гель темно-жовтого кольору кремоподібної консистенції, зі слабким специфічним запахом ефірних олій
Ідентифікація <i>Кверцетин</i> <i>Гіперозид</i> <i>Жирні олії</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину має проявитися: пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (кверцетин); плями жовто-помаранчевого кольору (гіперозид); жовтуватого кольору (рутин); пляма синього кольору (β -каротин)
pH	Від 5,60 до 6,60
Однорідність	Гель має бути однорідним
Маса вмісту контейнера	Від 97,0 до 103,0 г для пакування по 100,0 г
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 КУО (бактерій і грибів сумарно) в 1,0 г. Не допускається наявність бактерій <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> та <i>C. albicans</i> в 1,0 г гелю
Кількісне визначення	Вміст кверцетину має бути від 3,8 до 4,2 %
	Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту має бути не менше 0,20 %
	Вміст суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин, в мг% має бути не менше 14,0 мг%

Стабільність гіперозиду, кверцетину та жирних олій, що входять до складу розробленого гелю, у процесі зберігання була підтверджена експериментальними дослідженнями методом тонкошарової хроматографії (ідентифікація).

Стабільність кількісного вмісту кверцетину, суми фенольних сполук і суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у процесі зберігання доводили методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці.

Результати досліджень наведено в табл. 5.11 та 5.12.

Як видно з результатів досліджень, протягом усього терміну зберігання (27 міс.) дослідні модельні зразки розробленого гелю відповідали початковому показнику і вимогам проекту МКЯ, що свідчило про їх стабільність.

Таблиця 5.11

Результати дослідження стабільності гелю «Біоседум плюс» у процесі зберігання за температури (5 ± 3) °C (n=5)

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Термін придатності, місяці							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
Опис	Гель темно-жовтого кольору кремоподібної консистенції, зі слабким специфічним запахом ефірних олій								
Ідентифікація	Кверцетин (ТШХ)	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися: пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (кверцетин)							
	Гіперозид (ТШХ)	плями жовто-помаранчевого кольору (гіперозид); жовтуватого кольору (рутин)							
	Жирні олії (ТШХ)	пляма синього кольору (β -каротин)							
pH	5,60–6,60	$5,97 \pm 0,11$	$5,95 \pm 0,13$	$5,88 \pm 0,16$	$5,84 \pm 0,12$	$5,83 \pm 0,14$	$5,91 \pm 0,20$	$5,90 \pm 0,12$	$5,95 \pm 0,15$
Мікробіол. чистота	Бактерій та грибів – не більше 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Кількісне визначення (вміст у 100,0 г гелю)	Кверцетину – від 3,8 до 4,2 %	$3,99 \pm 0,02$	$3,98 \pm 0,02$	$3,99 \pm 0,03$	$3,96 \pm 0,03$	$3,96 \pm 0,02$	$3,98 \pm 0,04$	$3,97 \pm 0,03$	$3,98 \pm 0,03$
	Суми фенольних сполук – не менше 0,20 %	$0,033 \pm 0,007$	$0,032 \pm 0,005$	$0,032 \pm 0,005$	$0,038 \pm 0,009$	$0,037 \pm 0,005$	$0,034 \pm 0,005$	$0,035 \pm 0,005$	$0,036 \pm 0,007$
	Суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин – не менше 14,0 мг%	$14,96 \pm 0,06$	$14,99 \pm 0,05$	$14,99 \pm 0,06$	$14,95 \pm 0,06$	$15,06 \pm 0,07$	$15,04 \pm 0,04$	$15,11 \pm 0,08$	$14,99 \pm 0,07$
Вміст туби, г	97,0–103,0 г	$99,87 \pm 0,23$	$99,85 \pm 0,29$	$99,86 \pm 0,22$	$99,88 \pm 0,19$	$99,79 \pm 0,26$	$99,80 \pm 0,19$	$99,77 \pm 0,28$	$99,76 \pm 0,25$

Таблиця 5.12

Результати дослідження стабільності гелю «Біоседум плюс» у процесі зберігання за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ (n=5)

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Термін придатності, місяці							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
Опис	Гель темно-жовтого кольору кремоподібної консистенції, зі слабким специфічним запахом ефірних олій								
Ідентифікація	Кверцетин (ТШХ)	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися: пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (кверцетин)							
	Гіперозид (ТШХ)	плями жовто-помаранчевого кольору (гіперозид); жовтуватого кольору (рутин)							
	Жирні олії (ТШХ)	пляма синього кольору (β -каротин)							
pH	5,60–6,60	$5,96 \pm 0,10$	$5,96 \pm 0,11$	$5,98 \pm 0,15$	$5,99 \pm 0,10$	$5,93 \pm 0,13$	$5,90 \pm 0,16$	$5,89 \pm 0,14$	$5,93 \pm 0,13$
Мікробіол. чистота	Бактерій та грибів – не більше 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Кількісне визначення (вміст у 100,0 г гелю)	Кверцетину – від 3,8 до 4,2 %	$3,97 \pm 0,03$	$3,96 \pm 0,04$	$3,96 \pm 0,02$	$3,98 \pm 0,04$	$3,99 \pm 0,03$	$3,96 \pm 0,02$	$3,95 \pm 0,03$	$3,97 \pm 0,03$
	Суми фенольних сполук – не менше 0,20 %	$0,035 \pm 0,006$	$0,034 \pm 0,004$	$0,033 \pm 0,005$	$0,038 \pm 0,007$	$0,039 \pm 0,006$	$0,037 \pm 0,0054$	$0,036 \pm 0,006$	$0,035 \pm 0,006$
	Суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин – не менше 14,0 мг%	$14,92 \pm 0,05$	$14,96 \pm 0,04$	$14,98 \pm 0,05$	$14,98 \pm 0,04$	$14,99 \pm 0,06$	$15,01 \pm 0,05$	$15,08 \pm 0,06$	$15,01 \pm 0,06$
Маса вмісту туби, г	97,0-103,0 г	$99,89 \pm 0,11$	$99,76 \pm 0,32$	$99,87 \pm 0,23$	$99,76 \pm 0,26$	$99,85 \pm 0,25$	$99,87 \pm 0,23$	$99,79 \pm 0,33$	$99,80 \pm 0,29$

Показник рН знаходився в межах від 5,83 до 5,99, сума фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту – у допустимих межах, не менше 0,2 %, сума каротиноїдів у перерахунку на β -каротин – не менше 14,0 мг%, кверцетин – не менше 3,8 г у 100,0 г гелю, маса вмісту упаковки – від 97,0 до 103,0 г.

За даними експериментальних досліджень, розроблений оригінальний препарат – комбінований гель є стабільним за обох температурних режимів.

Отже, отримані експериментальні дані дозволяють рекомендувати для упаковки гелю ламінатні туби, а також умови зберігання – температура не вище 25 °С протягом 24 міс.

За результатами комплексу проведених досліджень було розроблено та експериментально обґрунтовано оригінальний склад комбінованого гелю «Біоседум плюс» на основі біогенного стимулятора, соку очитка великого, кверцетину та жирних олій обліпихи, шипшини і звіробою для профілактики та лікування запальних і променевих уражень шкіри для місцевого застосування.

Висновки до розділу 5

1. Згідно з вимогами ДФУ до м'яких лікарських засобів визначено основні органолептичні, фізичні-хімічні, фармакотехнологічні показники якості розробленого гелю «Біоседум плюс»: опис, рН (5,6–6,6), однорідність, ідентифікація (кверцетин, гіперозид, жирні олії), кількісне визначення (кверцетин, сума фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, сума каротиноїдів у перерахунку на β -каротин), об'єм вмісту упаковки (не менше 100,0 г).

2. Методом тонкошарової хроматографії проведено ідентифікацію кверцетину (пляма жовтого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння); гіперозиду (плями жовто-помаранчевого кольору); β -каротину (пляма синього кольору).

3. Розроблено методики кількісного визначення кверцетину – в 100,0 г гелю має бути від 3,8 до 4,2 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці); вмісту суми фенольних сполук – у 100,0 г гелю у перерахунку на галову

кислоту має бути не менше 0,020 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці); вмісту суми каротиноїдів – у 100,0 г гелю в перерахунку на β -каротин, у мг%, має бути не менше 14,0 мг% (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці). Вивчено основні валідаційні характеристики для випробування кількісного визначення: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

4. Експериментальними дослідженнями доведено, що розроблений оригінальний препарат комбінований гель «Біоседум плюс» відповідає вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» і є стабільним протягом терміну зберігання упродовж 27 місяців.

5. Доведено, що за умови гострого запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, розроблений комбінований гель у дозі 500 мг / кг виявляє виражену протизапальну дію у межах 24-41 %, у механізмі якої лежить помірний вплив на активність простагландинів.

6. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проєкт методів контролю якості на оригінальний препарат комбінований гель «Біоседум плюс».

7. Досліджено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови його зберігання – 24 місяці в алюмінієвих тубах за температури не вище 25 °С.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Бурбан, О. І., Вишневська, Л. І. Дослідження з визначення кількісного вмісту кверцетину в комбінованому гелі для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 1. С. 26–31. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13034>.
2. Бурбан О. І., Калюжна О. С., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти комбінованого гелю комплексної

дії для лікування променевих уражень шкіри. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). Х.: НФаУ. 2021. С. 80-84.

3. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Дослідження з ідентифікації соку очитка великого. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів*: матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (м. Харків, 16 квітня 2021 р.). Х. 2021. С. 75.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукового завдання, що полягає в отриманні соку очитка великого трави та розробленні складу, технології і стандартизації комбінованого гелю на його основі для лікування променевих та запальних ушкоджень шкіри.

1. Уперше на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень розроблено, науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію і запропоновано для практичної медицини новий оригінальний лікарський препарат у вигляді комбінованого гелю з очитка великого соку, жирних олій обліпихи крушиноподібної, шипшини собачої та звіробою продірявленого, кверцетину під умовною назвою «Біоседум плюс» для лікування променевих та запальних ушкоджень шкіри.

2. Проаналізовано дані наукової літератури щодо етіопатогенезу та сучасних методів фармакотерапії променевих ушкоджень шкіри. На підставі вивчення асортименту лікарських препаратів для лікування цієї патології в Україні встановлено доцільність розширення асортименту гелів для місцевого лікування променевих ушкоджень шкіри на основі сировини природного походження. За результатами проведених досліджень та аналізу даних наукової літератури обґрунтовано доцільність застосування фітокомпозиції очитка великого соку, жирних олій обліпихи крушиноподібної, шипшини собачої та звіробою продірявленого і кверцетину як АФІ для створення оригінального препарату.

3. Із очитка великого трави отримано сік із застосуванням низки технологічних прийомів у такій послідовності: ферментування очитка великого трави в темному прохолодному місці (5 ± 3) °C протягом 5 діб; попереднє оброблення сировини очитка великого трави окропом; віджимання соку після витримання подрібненої сировини за температури (5 ± 3) °C протягом доби; очищення неосвітленого соку за умови швидкого нагрівання до 75-78 °C протягом 30 хв із наступним швидким охолодженням і обробкою 95 % етанолом;

відстоювання соку за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ із наступним фільтруванням; стабілізація освітленого соку етанолом 20 % і хлоретаном у кількості 0,5 %.

4. Із метою забезпечення комплексної переробки ЛРС, вичавки, що залишилися після віджимання соку з очитка великого трави, використали для отримання екстракту: співвідношення сировина : екстрагент 1 : 2 за температури екстракції 96-98 $^\circ\text{C}$ протягом 15 хв. Визначено основні показники їх якості.

5. Досліджено фізико-хімічні властивості обраних АФІ з метою обґрунтування способу їх уведення до складу лікарського препарату. Фармакотехнологічними та біологічними дослідженнями теоретично та експериментально обґрунтовано склад і концентрацію діючих речовин в гелі (очитка великого сік, обліпихи крушиноподібної олія, шипшини собачої олія, звіробою продірявленого олія, кверцетин).

6. Комплексними фармакотехнологічними, біофармацевтичними та мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано тип основи-носія та кількісний вміст допоміжних речовин (ГЕЦ – 1,25 %, емульгатора Lannete SX – 5,0 %, гліцерину – 5,0 %, кориці олії ефірної та лимона олії ефірної – по 0,1 %, води очищеної – до 100,0 %).

8. На підставі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень розроблено та обґрунтовано технологію виготовлення оригінального комбінованого гелю. Обґрунтовано спосіб уведення діючих речовин в основу, визначено критичні параметри процесу виробництва препарату (емульсію отримували за швидкості перемішування інгредієнтів 2000 об / хв; до емульгатора Lanette SX, нагрітого до температури $(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$ додавали антиоксидант бутилоксіанізол, отриманий розплав змішували з композицією жирних олій і поступово додавали підігріту до температури $(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$ воду очищену); кверцетин вводили за типом суспензії з гліцерином і соком очитка безпосередньо в гелеву основу, час перемішування гелю становив 30 хв, режим роботи мішалки – 250 об / хв.

9. Із метою стандартизації визначено органолептичні та фізико-хімічні властивості розробленого гелю, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ, які покладені в основу проєктів МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гелю «Біоседум плюс». Новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри», № заявки u 2021 07330, дата подання 16.12.21 р.

10. Доведено стабільність розробленого гелю «Біоседум плюс» й установлено термін та умови його зберігання – протягом 2-х років в алюмінієвих тубах за температури не вище 25 °С.

11. Біологічними дослідженнями установлено протизапальну активність оригінального комбінованого гелю за рахунок гальмування автоімунних процесів та підвищення активності клітинної ланки неспецифічного імунітету, а також його нешкідливість.

12. Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алое як джерело біологічно активних сполук для застосування в медицині та косметології / С. В. Вольбин та ін. *Практична медицина*. 2011. № 4. С. 31–35.
2. Альхурі Ю. Е. Ж. Кінетика екстрагування з плодів шипшини у мікрохвильовому полі : дис. ... канд. техн. наук : спец. 05.18.12 «Процеси та обладнання харчових, мікробіологічних та фармацевтичних виробництв»; Одес. нац. акад. харч. технологій. Одеса, 2019. 222 с.
3. Атаунех Х. Е., Пугачова К. С. Біогенні стимулятори і використання алое деревовидного у фармації. *Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках* : зб. тез наук. робіт учених міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 2–3 груд. 2016 р. Київ : Київський медичний науковий центр, 2016. С. 99–101.
4. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Мегалінський В. А. Дослідження з вибору солюбілізатора у разі розроблення вагінального гелю з олією розторопші плямистої. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 33–39.
5. Бази́ка Д. А., Литвиненко О. О., Бугайцов С. Г., Шахрай Г. Ф. Пошкодження шкіри і підшкірної жирової клітковини після променевої терапії у хворих на рак молочної залози. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2021. Вип. 26. С. 18–35. DOI: 10.33145/2304–8336–2021–26–18–35.
6. Баранова І. І., Башура О. Г. Розробка та вивчення властивостей комбінованих гелів. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 1. С. 35–37.
7. Березкіна В. І. Біологічні особливості інтродукованих видів роду *Sedum* L. (Crassulaceae DC.) та перспективи їх використання в Україні : дис. на здобуття наук. ступ. канд. біол. наук за спец. 03.00.05 – ботаніка. Київський нац. ун–т імені Тараса Шевченка. Київ, 2003. 145 с.
8. Бідюк Д. М. Основи клінічної онкології : метод. вказівки до практ. заняття для студентів III курсу мед. ф–ту. Львів, 2019. 20 с.

9. Бойчак М. П. Гостра променева хвороба: внесок українських вчених (повідомлення друге). Український журнал військової медицини. 2021. Т. 2, № 1. С. 94–104.

10. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Вибір лікарської форми у вигляді бігелю для застосування в терапії променевих уражень шкіри. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матер. V Міжнародна інтернет-конф. (м. Харків, 26 листопада 2020 р.). Х. : НФаУ. 2020. С. 119-120.

11. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Дослідження з визначення кількісного вмісту кверцетину в комбінованому гелі для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24, № 1. С. 26–31. DOI: 10.11603/mcch.2410–681X.2022.i1.13034.

12. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Дослідження щодо ефективності антимікробних консервантів у складі багатокомпонентного гелю. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності* : проблеми та перспективи: матер. Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Рівне, 12-13 жовтня 2021 р.). Рівне. 2021. С. 70-71.

13. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Деякі аспекти фармакотерапії променевих уражень шкіри. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матер. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. (м. Харків, 25 березня 2021 р.). Х : НФаУ. С. 117.

14. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитку великого як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1. С. 20–26.

15. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки основи гелю протизапальної та ранозагоювальної дії для терапії променевих ушкоджень шкіри. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів* : матеріали

IV Міжнар. наук.–практ. дистанційної конф., м. Харків, 20 берез. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С 42–45.

16. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 48–57. DOI: 10.32352/0367–3057.2.21.05.

17. Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. № 1. С. 49–57. DOI: 10.11603/2312–0967.2022.1.13060.

18. Бурбан О. І., Зубченко Т. М., Вишневська Л. І. Деякі аспекти щодо розробки складу препарату з протизапальними та ранозагоювальними властивостями. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Х. : НФаУ. 2019. Вип. 6. С. 99–102.

19. Бурбан О. І., Калюжна О. С., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти комбінованого гелю комплексної дії для лікування променевих уражень шкіри. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IX Міжнар. наук.–практ. конф. (м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ. 2021. С. 80–84.

20. Бурбан О. І., Калюжна О. М., Вишневська Л. І. Дослідження мікробіологічної чистоти багатокомпонентного гелю комплексної дії / «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Х. : НФаУ. 2021. С. 62–63.

21. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитку великого як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1. С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.21.4>.

22. Бурбан О. І., Калюжная О. С. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Літопис Інституту Мечникова*. 2022. № 1. С. 46–50.

23. Бурбан О. І., Кухтенко Г. П., Зубченко Т. М. Дослідження реологічних властивостей зразків багатокомпонентного гелю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ. 2021. С. 78.

24. Валідація процесів. Належна виробнича практика : настанова 42–3.5–2004. Київ : МОЗ України, 2004. 12 с.

25. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Проблеми фітокорекції ускладнень при променевій терапії онкозахворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали ІІ міжнародна наук.-практ. інтернет-конференції (м. Харків, 11 березня 2020 р.). Х. : НФаУ. 2020. С. 42.

26. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Дослідження з ідентифікації соку очитка великого. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матер. Міжнародної наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (м. Харків, 16 квітня 2021 р.). Х. : НФаУ. 2021. С. 75.

27. Вишневская Л. И., Зубченко Т. Н., Бурбан О. И. Актуальность терапии лучевых повреждений кожи / Современные достижения фармацевтической науки и практики: материалы международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (31 октября 2019). Білорусь. Вітебськ. 2019. С. 140-142.

28. Вишневська Л. І., Постой В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 1 (57). С. 4–10.

29. Власенко І. О. Мазі аптечного виготовлення – індивідуальний підхід у лікуванні. *Фармацевт – практик*. 2008. № 6. С. 54–56.

30. Волков А. А., Пантелеев Д. А., Мельникова Н. Б. Новые гидрофильные гели на основе репаранта ксимедон. *Медицинский альманах*. 2009. № 3 (8). С. 150–152.

31. Воробець Н. М., Скибіцька М. І., Сьома Ю. О. Органічні кислоти у ЛРС деяких видів роду *Sedum* L. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III міжнар. наук.–практ. internet-конф., м. Харків, 26–28 листоп. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. 51 с.

32. Гарна С. В. Раціональне використання лікарської рослинної сировини. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (5). С. 306–311.

33. Гладух Е. В., Грубник И. М., Кухтенко Г. П. Влияние солубилизатора ПЭГ–40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно–механические свойства гелей карбопола. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 288–295.

34. Говорова О. В., Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Використання соку з лікарської рослинної сировини у розробці лікарських препаратів. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. IV Міжнародної наук.-практич. internet-конф. (м. Харків, 26–27 листоп. 2020 р.). Х. : НФаУ. 2020. С. 62–63.

35. Дегтярьова К. О., Грудько В. О., Вишневська, Л. І., Бісага Є. І. Определение биологически активных соединений в липофильных экстрактах тыквы методом тонкослойной хроматографии. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 2015. № 2. С. 45–48.

36. Дегтярьова К. О., Гарна С. В., Опрошанська Т. В. Дослідження оптимальних умов екстракції ліпофільних сполук зі шроту гарбуза. 2019.

37. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014, 2015.

38. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. Київ, 2015. 325 с.
39. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: В. Є. Бліхар та ін. Київ, 2012. Вип. 4. 1159 с.
40. Дерматологические последствия лучевой терапии онкологических больных / Е. Н. Хосева и др. *Альманах клинической медицины*. 2006. № 6. С. 154–159.
41. Дефорж Г., Дорогань С., Коваленко П. Радіоактивне випромінювання: вплив на здоров'я людини низькоінтенсивної постійної природної радіації в Україні та світі. *National Health as Determinant of Sustainable Development of Society : monograph / School of Economics and Management in Public Administration in Bratislava*. Bratislava, 2021. Р. 131–154.
42. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС). *Надлежащая производственная практика лекарственных средств* / под ред. Н. А. Ляпунова и др. Киев : Морион, 1999. С. 508–545.
43. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.–уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
44. Дослідження жирнокислотного складу олії плодів обліпихи крушиновидної методами ЯМР ¹H спектроскопії та газорідної хроматографії / С. О. Ковальова та ін. *International Trends in Science and Technology : Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference, Warsaw, Poland, 2018, September 30*. Warsaw, 2018. Vol. 2. Р. 45–49.
45. ДСТУ 4. 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови ; чинний від 2009–01–01. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 7 с. (Національний стандарт України).

46. ДСТУ 7770:2015. Матеріали фільтрувальні. Картон фільтрувальний для харчових рідин. Технічні умови. Київ : УкрНДНЦ, 2018. 4 с.
47. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова*. Київ : Авіцена, 2001. С. 292–306.
48. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. / Л. В. Яковлєва та ін. Харків : НФаУ, 2013. 52 с.
49. Зубченко Т. М. Дослідження гідрофільних основ для розробки гелю ібупрофену. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 179–182.
50. Зубченко Т. М., Тихонов О. І., Скакун Н. М. Комплексна переробка плодів розторопші плямистої з розробкою нового способу очистки та виділення субстанції силібор. *Вісник фармації*. 2006. № 3 (47). С. 10–14.
51. Зуйкіна Є. В., Половко Н. П. Розробка емульсійних основ зі сорбітан олеатом та сорбітан моностеаратом. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2019. № 11 (51). С. 42–47.
52. Зуйкіна С. С., Кухтенко Г. П., Вишневська Л. І. Реологічні дослідження з розробки складу бігелю для комплексної терапії мастопатії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 2 (62). С. 1–8.
53. Іванкова В. С. Сучасні технології радіотерапії в онкології. *Український радіологічний журнал*. 2019. Т. XXVII, вип. 2. С. 141–145.
54. Іванкова В. С., Скоморохова Т. В., Столярова О. Ю., Пильнов В. А. Залежність результатів променевої терапії хворих на злоякісні новоутворення від способу топометричної підготовки. *Український радіологічний журнал*. 2017. Дод. 3 : VII з'їзд Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) за участі міжнар. фахівців, м. Чернівці, 28–30 черв. 2017 р. С. 48–49.
55. Ковалевська І. В. Визначення фізико–хімічних характеристик кверцетину. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1. С. 9–11.

56. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : метод. рек. Київ, 2000. С.74–97.

57. Ковальова Т. М., Половко Н. П. Фізико–хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. Вип. 2. С. 222–229.

58. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдинова Г. А. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена, 2002. 145 с.

59. Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Явища тиксотропії та реопексії при дослідженні структурно–механічних властивостей м'яких лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : Вид–во НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 168–170.

60. Лебединец О. В., Баранова И. И., Грубник И. М. Изучение ряда реопараметров гелевой основы с гидроксипропилцеллюлозой. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Вип. XXIII, № 1. С. 55–57.

61. Лікарські засоби. Випробування стабільності : настанова 42–3.3:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 60 с.

62. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : настанова 42–3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.

63. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. 27 с.

64. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : настанова 42–3.2:2004. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 42 с.

65. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : настанова 42–01–2003. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2003. 42 с.

66. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011 Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.
67. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.3:2011. Київ : МОЗ України. 2011. 22 с.
68. Лікарські рослини : енциклопедичний довід. / відп. ред. А. М. Гродзінський. Київ : Вид–во «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана : Олімп, 1992. 544 с.
69. Лікування соками рослин : посіб.–фітодовідник / Л. В. Бензель та ін. Івано–Франківськ : ІФДМА, 2003. 180 с.
70. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. *Фармацевтическая отрасль*. 2013. № 1 (36). С. 79–86.
71. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Обґрунтування технології гідрофільної фракції бігелю для комплексної терапії мастопатії в аспекті методологічних підходів до створення лікарського препарату. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 1. С. 31–39.
72. Олія кориці (Oil cinnamon). URL: <https://compendium.com.ua/dec/535344/> (дата звернення: 01.11.2021).
73. Осложнения сочетанной химиолучевой терапии отечного рака молочной железы / Е. А. Маслокова и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. URL: <https://s.science-education.ru/pdf/2017/5/26888.pdf> (дата звернення: 19.07.2021).
74. Патент на корисну модель № 151369 (Україна). МПК А61К 36/38, А61Р 29/00. Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри / Л. І. Вишневська, О. І. Бурбан, Т. М. Зубченко, О. Є. Богущька, В. К. Яковенко; № u202107330 ; заявл. 16.12.2021 ; опубл. 13.07.2022 р., Бюл. № 28.
75. Пластун В. О., Дурнова Н. А., Райкова С. В. Противомикробное действие экстрактов очитков пурпурного (*Sedum telephium* L.) и большого

(*S. maximum* (L.) Hoffm.). *Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета*. 2014. Вып. 12. С. 64–71.

76. Повний атлас лікарських рослин / укл. І. С. Алексєєв. Донецьк : Глорія Трейд, 2013. 400 с.

77. Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М., 1982. 204 с.

78. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз консервантів, що застосовуються в технології виробництва м'яких лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 122–124.

79. Постой В. В., Вишневська Л. І. Реологічні дослідження комбінованого гелю, призначеного для лікування запальних захворювань суглобів. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження* : матеріали наук.–практ. дист. міжнар. конф., м. Івано–Франківськ, 19–20 трав. 2020 р. Івано–Франківськ : ІФНМУ, 2020. С. 102–103.

80. Постой В. В., Вишневська Л. І., Бавикіна М. Л. Щодо розробки екстемпорального гелю для терапії гострих запалень суглобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : Вид–во НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 195–198.

81. Постой В. В., Кошова О. Ю., Вишневська Л. І. Протизапальна активність комбінованого гелю на основі рослинних компонентів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 48–54.

82. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів : наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> (дата звернення: 19.07.2021).

83. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с. : іл. (Серія “Національний підручник”).

84. Райкова С. В., Дурнова Н. А., Приходько В. В., Немоляева Е. К. Антимикробная активность экстрактов очитков (*Sedum maximum* (L.) Hoffm. *Sedum telephium* (L.)), полученных разными методами. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017. Vol. 13, № 2. С. 213–216.

85. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.

86. Самсонникова А. О. Фітохімічний аналіз *Sedum maximum* та фармакологічна активність екстрактивних речовин : дипломна робота магістра. Одеса, 2020. 54 с.

87. Спосіб запобігання раннім променевим реакціям шкіри при проведенні курсу радіотерапії препарату прямої антиоксидантної дії «Антитромб» / Жукова Т. О. та ін. № держреєстрації UA/7941/01/01 від 27.04.2018 р. 2019.

88. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Козіко Н. О. Дослідження розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів у складі крему для лікування ранового процесу. *Науково–технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 132.

89. Технологічна та фізико–хімічна характеристика гелів / Р. С. Коритнюк та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38–42.

90. Тимофєєва С. В., Журавель І. О. Очиток великий – перспективна рослина для створення нових лікарських фітозасобів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали II міжнар. наук.–практ. Інтернет–конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. Харків : Вид–во НФаУ, 2015. С. 237.

91. Товстуха Є. С. Фітотерапія. Київ : Здоров’я, 1990. 304 с.

92. Тринеева О. В., Сливкин А. И., Воропаева С. С. Определение суммы органических кислот в листьях крапивы двудомной. *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2013. № 23. С. 215–219.

93. Фармацевтична енциклопедія. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

94. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для студентів, магістрів, аспірантів, викладачів, наук. співробітників та спец. фармації / І. В. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. 2-ге вид., перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 641 с.

95. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2016. № 18. С. 124.

96. Філімонова Н. І., Тіщенко І. Ю., Гейдеріх О. Г., Покришко О. В. Біопрепарати: сучасні перспективи застосування. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 78–81.

97. Фітотерапія як допоміжний метод при гострих респіраторних захворюваннях / О. П. Шматенко та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю каф. аптечної технології ліків, м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 237–242.

98. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / В. А. Туманов та ін. *Фітотерапія*. 2012. № 1. С. 4–11.

99. Формазюк В. Н. Энциклопедия пищевых лекарственных растений: Культурные и дикорастущие растения в практической медицине / под ред. Н. П. Максютинной. Київ : А.С.К., 2003. 791 с.

100. Хохлова Е. А., Здорик А. А. Метод ВЭТСХ в фармакопейном анализе лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 4. С. 462–469.

101. Чухно Т. Большая энциклопедия лекарственных растений. Москва : Эксмо, 2007. 1024 с.
102. Ярема І. О., Федоровська М. І., Половко Н. П. Розроблення технології емульгелю з екстрактом пальми сабаль та настойкою софори японської для лікування андрогенної алопеції. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 50–56.
103. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4 (57). С. 76–80.
104. Эссаих А. А., Бурбан О. И. Изучение влияния биофармацевтических факторов на высвобождение БАС из композиции ЛРС противовоспалительного действия. *Инновации в медицине и фармации – 2019: сборник материалов дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых*. Мінськ : БГМУ. 2019. С. 757-759.
105. A guide for compounding practitioner USP 35 – NF 30 / The United States Pharmacopeial Convention. Rockville, 2012. 317 p.
106. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy / T. Osako et al. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 38, № 5. P. 334–338. DOI: 10.1093/ jjco/ hyn030.
107. Ahmad Shakeel. Key characteristics and modeling of bigels systems: A review. *Materials Science & Engineering*. 2019. № 97. P. 932–953.
108. Akhila S., Vijayalakshmi N. G. Phytochemical studies on Carica papaya leaf juice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015. Vol. 6, № 2. P. 880.
109. Aloe Vera: novel protagonist in periodontal healing / Mani Ameet et al. *Unique Journal of Medical and Dental Sciences*. 2013. Vol. 1 (2). P. 11–16.
110. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P. Development of the composition and technology of a caries preventive gel. *Вісник фармації*. 2015. № 4. С. 41–46.

111. Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts as affected by cultivar / E. C. Rosas–Burgos et al. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2017. Vol. 97, № 3. P. 802–810.
112. Aruna M. S., Prabha M. S., Priya N. S., Nadendia R. Catharanthus Roseus: ornamental plant is now medicinal boutique. *Journal of Drug Delivery and therapeutics*. 2015. Vol. 5, № 3. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.22270/jddt.v5i3.1095>.
113. Ataka S. Putative prophylaxes updated of placenta extract and aloe vera as biogenic stimulants. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2014. № 12. P. 1367–1387. DOI: <https://doi.org/10.17554/j.issn.2224-3992.2014.03.443>.
114. Bankar Ajinkya M., Dole Manjusha N. Formulation and evaluation of herbal antimicrobial gel containing musa acuminata leaves extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2016. Vol. 5, № 1. P.1–3.
115. Barnes J., Anderson L. A., Phillipson J. D. Herbal Medicines. 3rd ed. London : Pharmaceutical Press, 2007. P. 447–590.
116. Bhattacharjee S. K. Handbook of Medicinal Plants. Jaipur : Pointer Publishers, 2001. 540 p.
117. Bisset N. G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Stuttgart : Medpharm Scientific Publishers, 2004. P. 534–536.
118. Bowles E. J. The Chemistry of Aromatherapeutic Oils. Adelaide : Griffin Press, 2008. P. 37–168.
119. Burban O., Zubchenko T., Vyshnevskaya L. Development of technology of sedum telephium juice extraction in laboratory conditions. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : матер. Международной научн. конф. молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия, 10-11 декабря 2020 г.), г. Шымкент Республика Казахстан. С. 178.
120. Burban O., Vyshnevskaya L. Some aspects regarding the development of the bi-gel base. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conf. (December 1–21, 2020). Kutaisi, Georgia. P. 98.

121. Changes in fatty acids content in organic rosehip (*Rosa* spp.) seeds during ripening. Kulaitienė Jurgita, et al. *Plants*, 2020, 9.12: 1793.

122. Chemical constituents from *Sedum aizoon* and their hemostatic activity / Z. Lin et al. *Pharmaceutical Biology*. 2014. Vol. 52, № 11. P. 1429–1434.

123. Chen W. L., Qiu Q, Lin Z. C., Guo S. H. Screening of hemostasis effective fraction from *Sedum aizoon* L. *J. Zhejiang Chin Med Univ*. 2012. Vol. 36. P. 182–183.

124. Cibotaru N., Benea A., Soroca I. Comparative analysis of the total degree of flavonoids and polyphenols in different products of *Hypericum perforatum*. Conservation of plant diversity : Inter. sci. symposium. Chisinau, Republic of Moldova. Chisinau, 2017. P. 72.

125. Design of gel structures in water and oil phases for improved delivery of bioactive food ingredients / Mao Like et al. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020. Vol. 60, № 10. P. 1–16.

126. Di Rosa M., Giroud J. P., Willoughby D. A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J. Patol*. 1971. Vol. 104, № 15. P. 29.

127. Effect of St. John's wort oil and olive oil on the postoperative complications after third molar surgery: Randomized, double-blind clinical trial / Kaplan Volkan, et al.//*Clinical Oral Investigations*, 2021, 25.4: 2429-2438.

128. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report / Yücel Ali, et al.// *Journal of ethnopharmacology*. 2017, 196: 236-241.

129. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. Pt. I.: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q8 (R2) Pharmaceutical Development). Pt. II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009. London, 2009. P. 138.

130. Emulgel: a comprehensive review on the recent advances in topical drug delivery / Joshi Baibhav et al. *International research journal of pharmacy*. 2011. Vol. 2, № 11. P. 66–70.

131. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbic. 3rd ed. New York ; London : Informa healthcare, 2007. 1171 p.
132. European Pharmacopoeia. 9.5th ed. Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2018. 5334 p.
133. Evaluation of the efficacy of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) oil in the prevention of stricture due to esophageal corrosive burns / Akay, Mustafa Alper, et al. // *Esophagus*, 2019, 16.4: 352-361.
134. Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids / Jana Orsavova et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16. P. 12871–12890. DOI: 10.3390/ijms160612871.
135. Fedorovska M., Polovko N. Development of the composition of the gel base for treating telogen effluvium. *Вісник фармації*. 2016. № 4 (88). С. 38–42.
136. Formulation and Evaluation of Microemulsion Based Gel of oriconazole for Topical Delivery / Kaur Lavjot et al. *Anti-Infective Agents*. 2017. Vol. 15, № 2. P. 95–104.
137. García-Pérez P., Lozano-Milo E., Landin M., Gallego P. P. From Ethnomedicine to Plant Biotechnology and Machine Learning: The Valorization of the Medicinal Plant *Bryophyllum* sp. *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13. P. 444. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph13120444>.
138. Gladukh Ie., Grubnik I., Kukhtenko H. Structural–mechanical studies of phytogel «Zhivitan». *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017. Vol. 9, № 9. P. 1672–1676.
139. Gruenwald Joerg, Uebelhack Ralf, Moré Margret Irmgard. Rosa canina–Rose hip pharmacological ingredients and molecular mechanics counteracting osteoarthritis–A systematic review. *Phytomedicine*, 2019, 60: 152958.
140. Hybrid gels: Inuence of oleogel / hydrogel ratio on rheological and textural properties / A. J. Martins et al. *Food Research International*. 2019. № 116. P. 1298–1305.

141. In vitro antibacterial activity of pomegranate juice and peel extracts on cariogenic bacteria / G. F. Ferrazzano et al. *BioMed research international*. 2017. Vol. 2017. P. 1–8.

142. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / World Health Organization. 10th Revision. Version: 2016. URL: <https://www.tsoshop.co.uk/bookstore.asp?ACTION=BOOK&PRODUCTID=9789241549165> (Date of access: 01.11.2017).

143. *Kalanchoe laciniata* and *Bryophyllum pinnatum*: an updated review about ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology / Júlia M. Fernandes et al. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2019. Vol. 29, № 4. P. 529–558.

144. Kim K. S., Shin K. H., Choi N., Lee S. W. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breastconserving surgery. *Radiat. Oncol. J.* 2016. Vol. 34, № 2. P. 81–87. DOI: 10.3857/roj.2016.01697.

145. Korulkin D. Yu. Chemical composition of certain *Sedum* species of Kazakhstan. *Chemistry of Natural Compounds*. 2001. Vol. 37, № 3. P. 219–223.

146. Kukhtenko H., Gladukh Ie., Kukhtenko O., Soldatov D. Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11, № 3. P. 575–578.

147. Li W. L., Luo Q. Y., Wu L. Q. Two new prenylated isoflavones from *Sedum aizoon* L. *Fitoterapia*. 2011. Vol. 82. P. 405–407.

148. Mastropietro D. J., Nimrooz R., Omidian H. Rheology in pharmaceutical formulations – a perspective. *J. Develop. Drugs*. 2013. № 2. P. 108–114.

149. Murakami K., Aoki H., Nakamura S., Takikawa M. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing–impaired wound dressings. *Biomaterials*. 2010. Vol. 31, № 1. P. 83–90.

150. Ofner C. M., Klech–Gelotte C. M. Gels and jellies. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. 2nd ed. New York ; Basel : Marcel Dekker. 2002. Vol. 2. P. 1327–1344.

151. Olas Beata. Sea buckthorn as a source of important bioactive compounds in cardiovascular diseases. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 97: 199–204.

152. Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000. Vol. 50. P. 27–46.
153. Pharmacopeial Forum. Vol. 31, № 5. P. 1368.
154. Pharmacopoeia. Rockville : The United States Pharmacopeia, 2008. 1519 p.
155. Purdy J. A., Starkschall C. F. A Practical Guide to 3D Planning and Conformal Radiation Therapy. *Medical Physics*. 2000. Vol. 27, № 3. P. 626–626. DOI: 10.1118/1.598907.
156. Quercetin as a tyrosinase inhibitor: inhibitory activity, conformational changes and mechanism / M. Fan. et. al. *Food Res. Int.* 2017. Vol. 100. P. 226–233. DOI: 10.1016/j.foodres. 2017.07.010.
157. Radiation exposure of the heart lung and skin by radiation therapy for breast cancer: A dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy / S. Lettmaier et al. *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100, № 2. P. 189–194. DOI: 10.1016/j.radonc. 2010.07.011.
158. Research progress of active principle and functional compounds of *Sedum aizoon* L. / Y. F. Liu et al. *China J TCM Pharm.* 2012. Vol. 27. P. 2135–2138.
159. Sea buckthorn oil – A valuable source for cosmeceuticals / Koskovac Marijana, et al. *Cosmetics*, 2017, 4.4: 40.
160. Solà Marsiñach Marta, Cuenca Aleix Pellejero. The impact of sea buckthorn oil fatty acids on human health. *Lipids in Health and Disease*, 2019, 18.1: 1-11.
161. Stanojevic D. C. Antimicrobial effects of Sodium benzoate, Sodium nitrate and Potassium sorbate and their synergistic action in vitro. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 2009. Vol. 15, № 4. P. 307–311.
162. Study on chemical constituents of active parts of calming the heart and tranquilizing the mind from *Sedum aizoon* L. / Z. C. Lin et al. *China J TCM Pharm.* 2011. Vol. 26. P. 3000–3002.
163. The British Pharmacopoeia. London : HMSO, 2015. 6024 p.

164. USP Compounding Compendium. URL: <https://www.usp.org/products/usp-compounding-compendium> (Date of access: 01.07.18).
165. USP32–NF27. P. 2330. Pharmacopeial Forum: Volume No. 31(5). P. 1368. P. 2330.
166. Yagi Akira. Bioactive Constituents of a Human Placenta Hydrolysate: From Biogenic Stimulants Reported by Filatow to Biological Markers of Collagen Generation. *Natural medicines* = 生薬学雑誌, 2004, 58.4: 121-131.
167. Yagi Akir, Ataka Suzuka. Putative prophylaxes updated of placenta extract and Aloe vera as biogenic stimulants. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 2014, 3.12: 1367-1387.
168. Zdoryk O. A., Khokhlova K. O., Georgiyants V. A., Vyshnevskaya L. I. Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbals. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2014. Vol. 18, № 3. P. 248–252.
169. Zeb A. Anticarcinogenic potential of lipids from Hippophae evidence from the recent literature. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2006. Vol. 7. P. 32–35.
170. Zuykina Ye. V., Polovko N. P. Justification of conditions of salicylic acid introduction into emulsion ointment base composition. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 2. P. 30–34.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитку великого як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.21.4>. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.05>. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
3. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1), 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
4. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. №1. С. 46–50. [doi. 10.5281/zenodo.6350007](https://doi.org/10.5281/zenodo.6350007) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
5. Бурбан, О. І., Вишневська, Л. І. Дослідження з визначення кількісного вмісту кверцетину в комбінованому гелі для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 1. С. 26–31. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i1.13034>. (Особистий внесок: участь у плануванні та проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

6. Бурбан О. І., Зубченко Т. М., Вишневська Л. І. Деякі аспекти щодо розробки складу препарату з протизапальними та ранозагоювальними властивостями / Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали збірки наукових праць. Випуск 6 (7-8 листопада 2019 р., м. Харків). Х.: НФаУ. 2019. С. 99-102. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
7. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки основи гелю протизапальної та ранозагоювальної дії для терапії променевих ушкоджень шкіри. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів*. Х.: НФаУ. 2020. С. 42-45. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
8. Бурбан О. І., Калюжна О. С., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти комбінованого гелю комплексної дії для лікування променевих уражень шкіри. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: НФаУ. 2021. С. 80-84. (Особистий внесок: участь у плануванні дослідження, участь в обговоренні одержаних даних, обробка одержаних даних, написання статті).
9. Патент на корисну модель № UA 151369 (Україна). МПК А61К 36/38, А61Р 29/00. «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри» / Л. І. Вишневська, О. І. Бурбан та ін.; № UA 151369; заявл. 16.12.2021; опубл. 13.07.2022 р.; Бюл. № 28. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології комбінованого гелю, участь у підготовці опису до патенту).

10. Вишневская Л. И., Зубченко Т. Н., Бурбан О. И. Актуальность терапии лучевых повреждений кожи. *Современные достижения фармацевтической науки и практики*: материалы Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Витебск, 31 окт. 2019. С. 140-142.
11. Эссаих А. А., Бурбан О. И. Изучение влияния биофармацевтических факторов на высвобождение БАС из композиции ЛРС противовоспалительного действия. *Инновации в медицине и фармации – 2019*: сборник материалов дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск: БГМУ, 1 окт. 2019. С. 757-759.
12. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Проблеми фітокорекції ускладнень при променевої терапії онкозахворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (11 березня 2020 р., м. Харків). Х. : НФаУ, 2020. С. 42.
13. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Вибір лікарської форми у вигляді бігелю для застосування в терапії променевих уражень шкіри. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матер. V Міжн. інтернет-конф. 26 листоп. 2020 р., м. Харків. Х.: НФаУ. 2020. С. 119-120.
14. Говорова О. В., Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Використання соку з лікарської рослинної сировини у розробці лікарських препаратів. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф. 26–27 листоп. 2020 р., м. Харків. Х.: НФаУ. 2020. С. 62-63.

15. O. Burban, T. Zubchenko, L. Vyshnevskya. Development of technology of sedum telephium juice extraction in laboratory conditions. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации: материалы Междунар. научн. конф. молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия, 10-11 декабря 2020 г., г. Шимкент, Республика Казахстан*. С. 178.
16. Burban O., Vyshnevskya L. Some aspects regarding the development of the bi-gel base. *Modern Pharmacy – Science and Practice: II International Scientific-Practical Internet-Conference, December 1–21, 2020, Kutaisi, Georgia*. Р. 98.
17. Вишневська Л. І., Бурбан О. І., Зубченко Т. М. Дослідження з ідентифікації соку очитка великого. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів: матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ. 16 квітня 2021 р., м. Харків. Х.: НФаУ*. С. 75.
18. Бурбан О. І., Калюжна О. М., Вишневська Л. І. Дослідження мікробіологічної чистоти багатокомпонентного гелю комплексної дії. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету. 10 верес. 2021 р., м. Харків. Харків, НФаУ. 2021*. С. 62–63.
19. Бурбан О. І., Вишневська Л. І. Дослідження щодо ефективності антимікробних консервантів у складі багатокомпонентного гелю. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 12-13 жовт. 2021 р. м. Рівне. Рівне. 2021*. С. 70-71.
20. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Деякі аспекти фармакотерапії променевих уражень шкіри. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали I міжн. наук.-практ. Інтернет-конф. 25 берез. 2021 р. м. Харків. Х.: НФаУ*. С. 117.

21. Бурбан О. І., Кухтенко Г. П., Зубченко Т. М. Дослідження реологічних властивостей зразків багатокомпонентного гелю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. internet-конф. 5 листоп. 2021 р. м. Харків. Х. : НФаУ. 2021. С. 78.

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019) (наукова стаття).
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних та косметичних лікарських засобів» (Харків, 2020) (наукова стаття).
3. Международная конференция, посвященная 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Білорусь, Вітебськ, 2019) (теза).
4. Дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации – 2019» (Білорусь, Мінськ, 2019) (теза).
5. II Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2020) (теза).
6. V Міжнародна інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2020) (теза).
7. IV Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2020) (теза).
8. Международная научная конференция молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия) «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Республіка Казахстан, Шимкент, 2020) (теза).
9. II International Scientific-Practical Internet-Conference «Modern Pharmacy – Science and Practice» (Грузія, Кутаїсі, 2020) (теза).

10. Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2021) (теза).

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021) (теза).

12. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи» (Рівне, 2021) (участь у організації та проведенні конференції, теза).

13. I Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2021) (теза).

14. IX Міжнародна науково-практична internet-конференція, присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021) (наукова стаття).

15. II Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022 (усна доповідь)).

Додаток Б



Продовження дод. Б

(11) 151369

(19) UA

(51) МПК (2022.01)
A61K 36/38 (2006.01)
A61P 29/00

(21) Номер заявки:	u 2021 07330	(72) Винахідники:
(22) Дата подання заявки:	16.12.2021	Вишневська Лілія Іванівна, UA,
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	14.07.2022	Бурбан Оксана Іванівна, UA, Зубченко Тамара Миколаївна, UA, Богуцька Олена Євгенівна, UA,
(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня:	13.07.2022, Бюл. № 28	Яковенко Володимир Костянтинович, UA
		(73) Володілець: НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО
ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ ПРОМЕНЕВИХ, ЗАПАЛЬНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу для місцевого застосування в терапії променевих, запальних ушкоджень шкіри, який відрізняється тим, що змішують ефіри целюлози, жирні олії обліпихи, шипшини та звіробою, сік очитку, кверцитин, бутилоксіанізол, комплексний емульгатор Ланет і воду, в наступних співвідношеннях інгредієнтів, мас. %:

сік очитку	15-25
олія обліпихи	5-15
олія шипшини	3-8
олія звіробою	3-8
кверцитин	2-6
бутилоксіанізол	0,03-0,07
ефір целюлози	1-2,5
комплексний емульгатор Ланет	3-7
вода очищена	до 100,

і до одержаної суміші додають по 1-4 краплі ефірних олій кориці та лимона, солюбілізованих у гліцерині.

(11) 151369

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)	
Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності». Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами. Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 1587130722 необхідно: 1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org. 2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу. 3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».	
Уповноважена особа Укрпатенту 13.07.2022	  I.E. Матусевич

Додаток В

Додаток

Проект

**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ
проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

18.05 » *березня* 2022 р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

«Biosedum plus»
«Біоседум плюс»

Комбінований гель на основі рослинних субстанцій для терапії
променевих та запальних уражень шкіри

Додаток Г

Додаток

Проект

Екз. №

Для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА



« 05 » вересня 2022 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ВИРОБНИЦТВО

ПРЕПАРАТУ «БІОСЕДУМ плюс», по 100,0 г у тубах алюмінієвих

ТР _____

Чинний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до « _____ » _____ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

Л. І. Вишневська

Аспірантка

О. І. Бурбан

Харків – 2022

Додаток Д



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор з науково-педагогічної роботи

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

«...» вересня 2022 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки комбінованого гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. І. Бурбан, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20.

2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57.

3. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1), 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

4. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Літопис Інституту Мечникова*. 2022. №1. С. 46–50.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми та Настоя і відвари».

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
д. фарм. н., проф.

Лілія Вишневська

Продовження дод. Д



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

НФаУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«...» вересня 2022 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки комбінованого гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. І. Бурбан, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитку великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20.

2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57.

3. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1). 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

4. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Літопис Інституту Мечникова*. 2022. № 1. С. 46–50.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри заводської технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми та екстракційні препарати».

Відповідальна за впровадження:
завідувачка кафедри заводської технології ліків,
д. фарм. н., проф.

Олена Рубан

Продовження дод. Д



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

ІрОУ

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

«...» вересня 2022 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки комбінованого гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. І. Бурбан, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20.

2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021, Т. 76, № 2, С. 48–57.

3. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1), 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

4. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Літопис Інституту Мечникова*. 2022. № 1. С. 46–50.

4. Упроваджено: в навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми та екстракційні препарати».

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів,
д. фарм. н., проф.

Олександр Кухтенко

Продовження дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доц. І. І. Солонинко

«13» 10 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки комбінованого гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. І. Бурбан, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20.
2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57.
3. Burban O. I., Zubchenko T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1), 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>
4. Бурбан К., Калюжная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Літопис Інституту Мечникова*. 2022. №1. С. 46–50.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у лекційний курс при вивченні тем «М'які лікарські форми та екстракційні препарати».

5. Термін впровадження: 2021 – 2022 н.р.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведених у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

7. Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

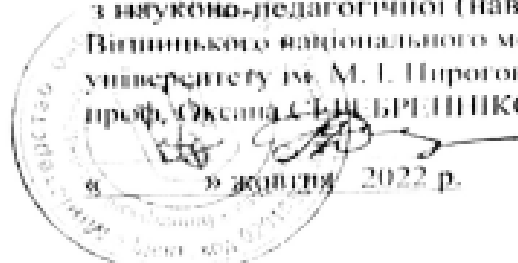


С. Б. Білоус

Продовження дод. Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО

з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
проф. Оксана СЕРГІЙШКОВА**АКТ ВИПРОВАДЖЕННЯ**

1. Пропозиція для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки комбінованого гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

2. Установа-розробник: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. І. Бурбан, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

Джерела інформації:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. 2021. № 1 (65). С. 14–20.

2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вишчок очитку великого (*Sedum maximum* L.), Фармацевтичний журнал. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57.

3. Burban O. I., Zubchenko T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. Фармацевтичний часопис. 2022. (1). 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

4. Бурбан К., Каложная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. Літосне Інституту Мечникова. 2022. № 1. С. 46–50.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фармацевції.

3. Результати застосування пропозиції за період з квітня по вересень 2022 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фармацевції на практичних заняттях.

4. Ефективність впровадження за критеріями, встановленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо тем «М'які лікарські форми» та «Екстракційні препарати».

5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

6. Затверджено на засіданні кафедри 04.10.2022 р. (протокол № 2).

Відповідальна за впровадження:

завідувач кафедри фармацевції,

д. фарм. н., проф.

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Продовження дод. Д



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Експериментальне обґрунтування розробки комбінованого гелю для лікування променевих та запальних уражень шкіри.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. І. Бурбан, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Дослідження з розробки технології соку очитка великого, як біогенного стимулятора для одержання лікарських засобів. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2021. № 1 (65). С. 14–20.

2. Бурбан О. І., Вишневська Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 2. С. 48–57.

3. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. Експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення комбінованого гелю для лікування променевих ушкоджень шкіри. *Фармацевтичний часопис*. 2022. (1). 49–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

4. Бурбан К., Калужная О. Експериментальне обґрунтування вибору антимікробного консерванта в комбінованому гелі. *Літопис Інституту Мечникова*. 2022. №1. С. 46–50.

4. Впроваджено: в освітній процес кафедри промислової фармації у лекційний курс «Теорія інноваційних технологій фармацевтичних препаратів» для здобувачів вищої освіти за ОНП «Промислова фармація» на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти при вивченні тем «М'які лікарські форми, Настоя і відвари, Екстракційні препарати».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації
Київського національного університету
технології та дизайну, д. фарм. н, професор

Владислав СТРАШНИЙ