

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШМАЛЬКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК: 615.014.615.072.615.322:615.451.23:615.453.42:615.24

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО
ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національного університету
охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
професорка кафедри фармацевтичної технології і
біофармації;

доктор фармацевтичних наук, професор
БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувачка кафедри технології ліків і біофармації;

доктор фармацевтичних наук, професор
ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця,
завідувачка кафедри аптечної та промислової технології
ліків.

Захист відбудеться « 02 » травня 2025 року об 11-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.

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

Реферат розісланий «01» квітня 2025 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор



В. А. Георгіянтц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хвороби органів травлення є однією з найбільш поширених груп і посідають друге місце з-поміж захворювань як дорослого населення, так і дітей та підлітків. В Європі кожного року реєструються понад 30 тис. нових випадків коліту на 1 млн населення. У США, за даними Національного інституту діабету та захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на коліт хворіють близько 1,6 млн людей. За офіційними даними МОЗ України, на захворювання органів травлення страждають понад 70 % населення України, а коліт є одним із найпоширеніших запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у країні. Дослідження стану здоров'я дітей в Україні за останнє десятиріччя також продемонструвало зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення на 18,6 %.

Вибір препаратів, що мають виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів і можливість тривалого застосування, зокрема й у разі хронічних захворювань, є однією з найважливіших проблем у їх лікуванні. Застосування фітотерапевтичних засобів у лікуванні хронічних захворювань, зокрема запальних патологій кишечника, може стати ефективною альтернативою для складання курсу лікування пацієнта. Перевагою рослинних препаратів є здатність впливати на різні ланки патогенезу, ефективно боротися з різними захворюваннями, включаючи хронічні і тривалі, відсутність звикання та синдрому відміни, правильне дозування, майже повна відсутність токсичних ефектів, що робить їх безпечними та доступними для використання, зокрема у світлі зростаючої уваги громадськості щодо природних та біологічних методів лікування. Стандарти належної виробничої практики дозволяють підвищувати якість та безпеку лікарських засобів (ЛЗ), у яких використовують рослинну сировину. Значні ресурси та доступність культивування рослинної сировини роблять її перспективною для розробки нових оригінальних ЛЗ рослинного походження, що дозволяє зменшити витрати на дослідження та розробку, а також забезпечує стабільне постачання сировини.

Враховуючи це, розроблення оригінальних лікарських препаратів (ЛП) багатоаспектної дії у поєднанні з безпечністю, ефективністю, доступністю для лікування ЗЗК і хронічного неспецифічного виразкового коліту (ХНВК) залишається актуальним завданням фармації.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – теоретичне обґрунтування методологічних підходів до фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі рослинної сировини для комплексної терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту; розроблення промислової технології та стандартизація вітчизняної субстанції – сухого поліекстракту, фармацевтична розробка капсул на його основі та мікроемульсій з ефірними оліями.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані джерел наукової літератури щодо сучасного стану розповсюдженості та лікування ХНБК; провести дослідження фармацевтичного ринку України щодо асортименту ЛП для його фармакотерапії;

- визначити методологічний підхід до фармацевтичної розробки твердих желатинових капсул з метою застосування в комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту, мікроемульсій для дітей та дорослих на основі рослинної сировини для використання під час запальних захворювань кишечника;

- розробити оригінальний склад поліекстракту із перспективних лікарських рослин з найвищим вмістом біологічно активних речовин протизапальної дії із залученням докінгових досліджень;

- визначити критичні параметри технологічного процесу та розробити промислову технологію поліекстракту «Поліекс»; провести фізико-хімічні дослідження його експериментальних зразків, встановити термін придатності;

- провести комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень з метою фармацевтичної розробки твердих желатинових капсул «Полімет»;

- провести комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень з метою фармацевтичної розробки мікроемульсії «Ефсікол», а також мікроемульсії дитячої з ефірною олією фенхелю звичайного плодів «Бєбіфенел» для виготовлення в умовах аптеки;

- провести оцінку ризиків та встановити основні критичні параметри під час виготовлення розроблених лікарських препаратів у формі капсул та мікроемульсій, розробити раціональну технологію їх одержання та скласти технологічні схеми виробництва;

- розробити методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин твердих желатинових капсул «Полімет» і мікроемульсії «Ефсікол» та проекти методів контролю якості (МКЯ), вивчити стабільність одержаних препаратів у процесі зберігання;

- проаналізувати та узагальнити результати біологічних досліджень розроблених лікарських препаратів;

- на підставі комплексу досліджень розробити проєкт монографії «Кропова вода» з метою введення у державну фармакопею України (ДФУ).

Об'єкт дослідження: створення лікарських засобів комплексної дії на основі лікарської рослинної сировини для використання під час фармакотерапії запальних захворювань кишечника, зокрема і неспецифічного хронічного виразкового коліту.

Предмет дослідження: розроблення та наукове обґрунтування складу і технології рослинного поліекстракту й фармацевтична розробка твердих желатинових капсул з ним; розроблення складу, технології та стандартизація мікроемульсії «Ефсікол» та дитячої мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів «Бєбіфенел» шляхом визначення оптимальної концентра-

ції активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, дослідження фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей експериментальних зразків. Розроблення проекту монографії «Кропова вода» з метою внесення у ДФУ.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичний, інформаційно-пошуковий, аналітичний, логічний, порівняння та системного аналізу, узагальнення даних (використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar), маркетингового аналізу, загальноприйняті органолептичні (опис, однорідність, колір, запах, смак), фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, ротаційна віскозиметрія, кристалографічні властивості експериментальних зразків, ТШХ, газова хроматографія, термо- та колоїдна стабільність, абсорбційна спектрофотометрія), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*, метод прямої дифузії в агар), фармакотехнологічні (опис, однорідність, ситовий аналіз, насипна густина до та після усадки, плинність, кут природного укосу, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, оптична мікроскопія, однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ, однорідність дозованих одиниць, розчинення, маса вмісту контейнера), мікробіологічні (визначення антимікробної активності, мікробіологічної чистоти, ефективності антимікробних консервантів, концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), біотестування на клітинах *P. caudatum*), фармакологічні (моделі відтворення оцтовокислого коліту та гострого карагенінового набряку) і математичні (планування експерименту та статистичний аналіз результатів біологічних випробовувань та кількісних визначень) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик ЛП на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Визначення реологічних параметрів здійснювали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Reotest-2» (Німеччина), рН визначали потенціометрично на рН-метрі рН-150 МИ (Хімтест Україна+), термостабільності – у шафі сушильній СП50, мікроскопічні дослідження експериментальних зразків емульсії проводили за допомогою мікроскопа Granum з відеокамерою Tourcam UCMOS. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007. Розмір частинок визначали за допомогою лічильника «Nano-Sizer Coultronics» (Франція).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше із застосуванням сучасних методів розроблено та стандартизовано оригінальну субстанцію – сухий поліекстракт «Поліекс».

На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію оригінального лікарського препарату «Полімет» у формі капсул.

Уперше на підставі фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну техно-

логію мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для використання в педіатрії «Бєбіфєнєл» та мікроемульсії з ефірними оліями фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів для дорослих «Ефсікол».

Уперше здійснено оцінку ризиків та встановлено критичні параметри виробництва твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсії «Бєбіфєнєл» і мікроемульсії «Ефсікол».

Уперше на підставі результатів фізико-хімічних досліджень розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ капсул «Полімет», мікроемульсії «Бєбіфєнєл» та мікроемульсії «Ефсікол», проведено валідацію аналітичних методик; визначено умови, термін зберігання та стабільність. Запропоновано сучасний підхід до стандартизації кропової води за визначенням основних маркерів ефірної олії фенхелю звичайного.

Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями визначено протизапальну, антиоксидантну, репаративну та антимікробну активність рослинного поліекстракту сухого «Полієкс», твердих желатинових капсул «Полімет»; протизапальну та антимікробну активність мікроемульсії «Бєбіфєнєл», мікроемульсії «Ефсікол», а також біологічну безпечність розроблених препаратів.

Новизна досліджень захищена 2 патентами України на винахід № 128616 Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р. і № 128631 «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р.

Отримано 3 свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір»: 123760 від 13.02.2024 р. «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії», № 123759 від 13.02.2024 р. «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника», № 131128 від 06.11.2024 р. «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації».

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. У роботі обґрунтовано оригінальний методологічний підхід до створення ЛП (твердих желатинових капсул, мікроемульсії для використання в педіатрії та мікроемульсії для дорослих) на основі сировини рослинного походження з метою застосування у комплексній терапії ХНВК із залученням докінгових досліджень.

Створено і запропоновано для застосування в практичній медицині оригінальний склад субстанції рослинного походження – сухий поліекстракт «Полієкс»; тверді желатинові капсули «Полімет», мікроемульсію «Ефсікол», мікроемульсію «Бєбіфєнєл» для використання в педіатрії аптечного виготовлення для застосування у комплексному лікуванні ХНВК.

Розроблено проекти технологічних регламентів та МКЯ на тверді желатинові капсули «Полімет» і мікроемульсію «Ефсікол».

За результатами проведених досліджень розроблено, затверджено та упроваджено у роботу аптек і медичних закладів методичні рекомендації «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 6 від 26.06.2024 р.).

Розроблено технологічні інструкції на виготовлення капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол» та мікроемульсії «Бєбіфенел», які апробовано в умовах аптеки № 110 ПКВО «Фармація» (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 ТОВ «Гармонія» (м. Чернівці), аптеки № 80 (м. Слов'янськ).

Технологію виготовлення поліекстракту сухого «Поліекс» та капсул «Полімет» апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»» (акт апробації від 07.06.2024 р.).

Розроблено проєкт монографії «Вода кропова» з метою введення її у ДФУ.

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (м. Харків); управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ); технології ліків Запорізького державного медичного університету, а також аптек № 110 ПКВО «Фармація» (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 ТОВ «Гармонія» (м. Чернівці), № 80 (м. Слов'янськ).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

Здобувачем особисто визначено мету і завдання роботи та обґрунтовано загальні методологічні підходи до фармацевтичної розробки ЛП на основі ЛРС для комплексної терапії ХНБК. Проаналізовано й узагальнено дані джерел наукової літератури щодо сучасного стану розповсюдженості та лікування ХНБК; досліджено фармацевтичний ринок України щодо асортименту ЛП для його фармакотерапії.

Розроблено склад і технологію виготовлення та проведено фізико-хімічні дослідження експериментальних зразків поліекстракту сухого, твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсій «Ефсікол» та «Бєбіфенел»; визначено критичні параметри технологічного процесу їх виготовлення. Відпрацьовано методики контролю якості поліекстракту сухого, твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсій «Ефсікол» та «Бєбіфенел». Розроблено промислову технологію твердих желатинових капсул «Полімет» і мікроемульсії «Ефсікол». Вивчено стабільність одержаних препаратів у процесі зберігання. Проаналізовано та узагальнено результати біологічних досліджень розроблених ЛП. Результати випробовувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано.

За безпосередньої участі автора було розроблено проєкти технологічних регламентів на виробництво та МКЯ сухого поліекстракту «Поліекс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол». Розроблено технологічні інстру-

кції на виготовлення капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол» та мікроемульсії «Бєбіфєнєл» в умовах аптек.

Наукові дослідження з фармацевтичної розробки сухого поліекстракту «Полієкс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол» та мікроемульсії «Бєбіфєнєл» виконано на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ за консультативної підтримки професора Л. І. Вишневської. Ідентифікація, кількісне визначення основних БАР та молекулярний докінг виконано на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ за консультативної підтримки професора В. А. Георгіянц. Дослідження ефірних олій за допомогою газової хроматографії проведено на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом професора Людаса Іванаускаса. Мікробіологічні дослідження виконано в лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» під керівництвом д. мед. наук С. К. Джораєвої.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Л. І. Вишневською, Д. П. Солдатовим, Т. М. Ковальновою, І. В. Пестун, С. С. Зуйкіною, Н. І. Філімоновою, Н. Ю. Бєвз, І. А. Вишневським, Г. І. Севериною, Ю. С. Прокопенко, С. К. Джораєвою, В. К. Яковенком, Я. Ф. Кутасевич, Л. А. Боднар, І. С. Коноваленко, О. М. Филипюк, Т. М. Нєстерук) вказано у списку публікацій за темою дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Співавторкою наукових праць дисертанта Ткачук (Филипюк) О. М. захищено дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Дослідження з оптимізації застосування лікарської рослинної сировини у виготовленні лікарських засобів», Харків, 2022 рік, 209 с. Результати досліджень, що виносились на захист у дисертації Ткачук (Филипюк) О. М., в дисертаційні роботи Шмалька О. О. використовуються тільки для порівняльного аналізу з одержаними особисто дисертантом даними, мають належні посилання і на захист не виносяться.

Наукові результати та висновки, викладені у дисертації, виконано та опрацьовано автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких міжнародних науково-практичних конференціях: «Science and Practice 2019» (Kaunas, 2019) «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019, 2022); «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2023); «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2023); «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2023); «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала» (Харків, 2023); «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (Київ, 2023); «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (Одеса, 2024);

«Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024» (Kaunas, 2024); «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2024); «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, 2024); «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології» (Харків, 2024); «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2024); «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2024); «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2024); «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 2024); «*Modern chemistry of medicines*» (Харків, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 47 наукових праць: 24 наукові статті (20 – у наукових фахових виданнях, 7 з яких внесені до наукометричної бази *Scopus*; 4 – у інших наукових фахових виданнях), 2 патенти України на винахід і 2 патенти України на корисну модель, 3 авторських права на твір, методичні рекомендації, 15 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 439 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 312 сторінок), складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота ілюстрована 97 таблицями, 102 рисунками. Бібліографія містить 468 джерел літератури.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасний стан захворюваності та фармакотерапії хронічного неспецифічного виразкового коліту. Дитяча колька. Інноваційні підходи до виготовлення фармацевтичних емульсій (Огляд літератури). Проведеним аналізом сучасного стану захворюваності на гострі та хронічні ЗЗК, зокрема ХНВК у світі та в Україні встановлено, що кількість хворих на них постійно збільшується, а статистика в Україні не надає достатньої інформації. Незважаючи на розгалужені причини виникнення цієї патології і різні клінічні прояви, існує низка характерних симптомів для колітів: сильний біль у животі, метеоризм, загальне нездужання, тенземи, розлад харчової поведінки. Основні принципи лікування спрямовані на усунення больового симптому, зниження запальних процесів, налагодження розладів кишечника, досягнення стійкої ремісії. За даними останніх досліджень, у структурі захворюваності дітей шкільного віку хвороби ШКТ складають 49,97 на 1000 дітей по Україні в цілому. Більшість досліджень показують зв'язок між дитячою колкою (ДК) і виникненням функціональних шлунково-кишкових розладів (ФШКР) протягом подальших років, та пов'язаних з наявністю загальних етіопатогенетичних чинників. ДК зазвичай спостерігається протягом перших трьох місяців дитинства і вражає до 73 % новонароджених у всьому світі.

З огляду на хронічний або тривалий перебіг ЗЗК (ХНВК, синдром роздратованого кишечника, метеоризм, ДК) з рецидивами та загостреннями, їх лікування вимагає мультивекторного підходу, тому цілком виправданим є застосування ЛП на основі ЛРС або АФІ рослинного походження.

Розділ 2. Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень. Наведено загальну методологію проведення досліджень з фармацевтичної розробки методологічного підходу до розроблення оригінальних ЛП багатоаспектної дії на основі ЛРС для терапії ЗЗК, дизайн досліджень отримання поліекстракту сухого комплексної дії. Охарактеризовано ЛРС, АФІ та допоміжні речовини, використані під час розроблення ЛП «Полімет», «Ефсікол», «Бєбіфенел», «Вода кропова» та поліекстракту «Поліекс». Наведено загальні методи та методики досліджень, використані в роботі.

Розділ 3. Маркетингове обґрунтування фармацевтичної розробки лікарського препарату для лікування колітів. Проведений маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо ЛЗ для фармакотерапії колітів виявив, що за АТС–класифікацією для лікування цієї патології застосовують препарати з 5 груп (19 підгруп), загальна кількість (станом на 01.02.2019 р.) складає 138 зареєстрованих торгових назв ЛП. Проведено аналіз та класифікацію ЛЗ за основною діючою речовиною, їх ЛФ, країною–виробником і основною фармакотерапевтичною дією, окремо визначено групу ЛЗ, які мають рослинне походження. Установлено, що на ринку України відсутні вітчизняні препарати, які чинять протизапальну дію на кишечник, та присутній тільки 1 препарат з регенерувальною дією на нього. Водночас зареєстровано лише 9 (5 %) торгових назв зареєстрованих ЛЗ рослинного походження для лікування коліту. Вивчено вартісні характеристики групи ЛЗ, які мають протизапальні, вітрогінні та регенерувальні властивості, та розраховано показник адекватності платоспроможності, який доводить низьку економічну доступність значної кількості цих ЛП.

Розроблено методологічно-аналітичний алгоритм маркетингового дослідження з метою обґрунтування створення нового ЛЗ симптоматичної дії для лікування колітів та виокремлені складові конкурентоспроможності нового ЛП. З–поміж основних переваг має бути поєднання вітрогінної, протизапальної, регенерувальної дії, зручне застосування, можливе тривале вживання у разі хронічних захворювань без звикання.

Розділ 4. Застосування методу молекулярного докінгу у розробленні фітотерапевтичного засобу для лікування запальних захворювань кишечника. Під час визначення основних груп біологічно-активних речовин (БАР), які має містити новий ЛЗ, результати молекулярного докінгу вказують на високий рівень афінності до активного сайту інгібітора ензимів LOX-5 і COX-2. За результатами *in silico* досліджень спрогнозовано значний протизапальний потенціал за мультифакторним механізмом такої ЛРС, як оман високий (*Inula helenium* L.), цикорій дикий (*Cichorium intybus* L.), грицики звичайні (*Capsella bursa-pastoris* L.), фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare* L.), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.) та вероніка лікарська (*Veronica officinalis* L.), що може бути ефективним під час лікування ЗЗК.

Розділ 5. Дослідження з обґрунтування параметрів екстракції багатоконпонентного збору для отримання поліекстракту сухого. За результатами попередніх власних та досліджень інших науковців було обрано ще петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum* Mill.) плоди, нагідок лікарських

(*Calendula officinalis* L.) квітки, кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.) листя, вовчого тіла болотяного (*Potentilla palustris* L.) кореневища з метою посилення кровоспинної, ранозагоювальної, спазмолітичної, аналгезувальної, вітрогінної, андрогенної, регенераційної, десенсибілізувальної дії, що сприятиме кращій фармакотерапії ХНБК. До складу багатокомпонентного збору ми вводили ЛРС також і із однією і тією ж терапевтичною дією, оскільки ускладнення комплексу БАР приводить до потенціювання фармакологічних ефектів. Компоненти однойменної дії мають різні точки впливу та підвищують надійність очікуваного лікувального ефекту. З огляду на це, до рецептури збору обрана ЛРС увійшла у рівному співвідношенні (по 10,0).

Оскільки основними за фармакологічною дією є водорозчинні БАР, як екстрагент використовували 20 % водний розчин етанолу. Фільтраційну екстракцію проводили в лабораторних умовах. Суміш ЛРС, попередньо подрібненої та знепиленої, з розміром частинок 2-7 мм, завантажували в екстрактор, заливали 20 % етанолом до отримання «дзеркала» і настоювали протягом 24 год. Після настоювання проводили екстрагування зі швидкістю подачі екстрагента 2-3 мл/хв. Зразки витяжок збирали окремо з кроком DER 1 : 1. Враховуючи поліфлорність складу сировини, процес екстракції проводили до отримання сумарного екстракту з DER 1 : 15. Вивчення умов екстрагування полягало в установленні оптимального показника DER шляхом оцінки характеру зміни вмісту сухого залишку, екстрактивних речовин, концентрації груп БАР в окремих та загальних порціях екстрактів. Для кожного окремо зібраного зразка рідкого екстракту було визначено сухий залишок (табл. 1).

Таблиця 1

Ефективність екстракції залежно від показника DER

Номер зразка	DER	Вміст сухого залишку, %	Вміст сухого залишку, Сп, %	Вихід екстрактивних речовин, Дп, %
1	1 : 1	5,36	5,36	5,36
2	1 : 2	4,42	4,89	9,78
3	1 : 3	3,75	4,51	13,53
4	1 : 4	3,43	4,24	16,96
5	1 : 5	2,77	3,95	19,73
6	1 : 6	2,05	3,63	21,78
7	1 : 7	1,69	3,35	23,47
8	1 : 8	1,27	3,09	24,74
9	1 : 9	1,03	2,86	25,77
10	1 : 10	0,91	2,67	26,68
11	1 : 11	0,73	2,49	27,41
12	1 : 12	0,65	2,34	28,06
13	1 : 13	0,51	2,20	28,57
14	1 : 14	0,47	2,07	29,04
15	1 : 15	0,45	1,96	29,49

Як видно з даних табл. 1, загальний вихід сухого залишку об'єднаних окремо зібраних зразків рідкого екстракту (Сп) поступово зменшується зі збільшенням співвідношення сировина : екстракт. Вихід екстрактивних речовин при DER 1 : 12 і більше набуває сталого вигляду, сухий залишок в окремих порціях екстракту не перевищує 0,5 %.

Для визначення оптимальних умов екстракції з сировини маркерних груп БАР було побудовано діаграми залежності виходу фенолкарбонових кислот, флавоноїдів і полісахаридів від кратності процесу екстракції (рис. 1-3).

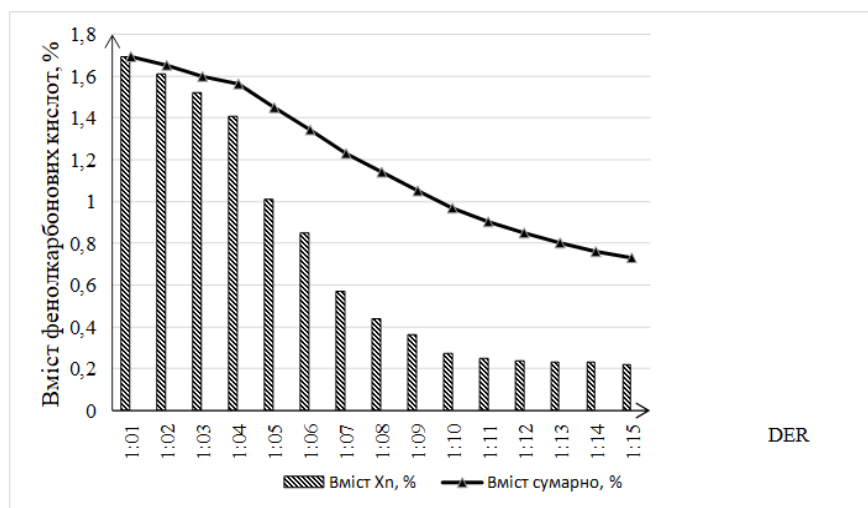


Рис. 1. Залежність виходу фенолкарбонових кислот від кратності процесу екстракції (DER)

Як видно з рис. 1, перші порції екстракту мають максимальний вміст поліфенольних сполук, який поступово зменшується і за DER 1 : 10 концентрація фенолкарбонових кислот майже не змінюється, водночас їх вміст у сумарному екстракті має тенденцію до зниження.

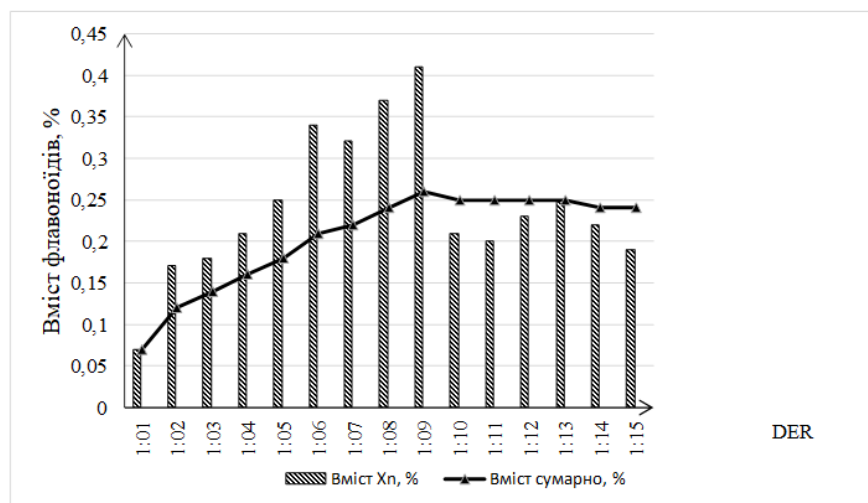


Рис. 2. Залежність виходу флавоноїдів від кратності процесу екстракції (DER)

Динаміка виходу флавоноїдів (рис. 2) має оригінальний тренд, оскільки відбувається поступове стійке зростання концентрації фенольних сполук в

інтервалі DER 1 : 1 до 1 : 9, яка після DER 1 : 10 практично не змінюється і графік має вигляд прямої лінії.

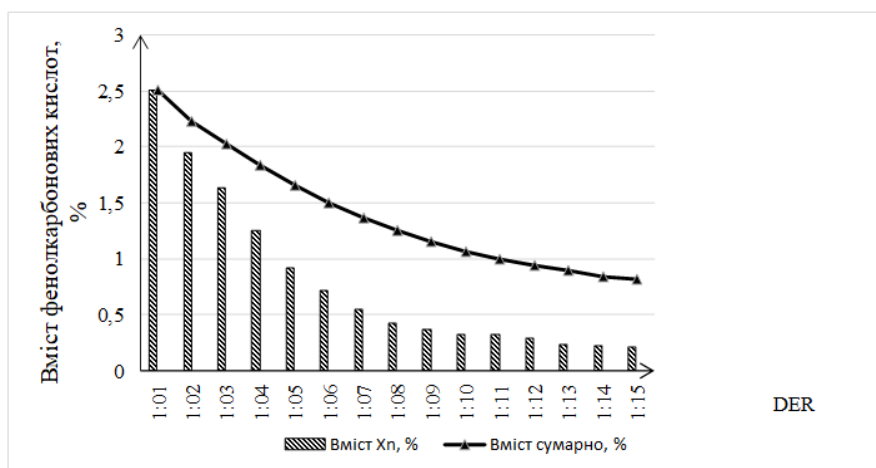


Рис. 3. Залежність виходу полісахаридів від кратності процесу екстракції (DER)

Як видно з рис. 3, кількісний вміст полісахаридів в екстракті різко зменшується за DER від 1 : 1 до 1 : 7, коли DER становить 1 : 9 їх концентрація в наступних порціях екстракту майже не змінюється і знаходиться в межах 0,3-0,2 %. Вміст полісахаридів у сумарному екстракті після DER 1 : 10 і більше змінюється не суттєво.

Отримані результати вмісту сухого залишку та БАР демонструють характерні зміни цих показників залежно від співвідношення сировина : екстракт. У разі збільшення співвідношення з 1 : 1 до 1 : 15 відбувається поступове зменшення вмісту сухого залишку в окремих порціях екстракту, динаміка зниження концентрації окремих груп БАР (фенолкарбонових кислот, флавоноїдів, полісахаридів) також є однозначною, але не завжди корелює зі змінами вмісту екстрактивних речовин.

Враховуючи отримані результати, екстрагування фітокомпозиції 20 % етанолом за співвідношення DER 1 : 10 забезпечує ефективне і раціональне проведення екстракції з огляду на вміст маркерних груп БАР.

Технологічний процес екстрагування в лабораторних умовах складався з таких операцій: завантаження в лабораторний екстрактор подрібненого рослинного збору до розміру частинок 2-7 мм залежно від органу ЛРС; отримання водно-спиртового розчину; заповнення екстрактора водно-спиртовим розчином із верхньої частини екстрактора до утворення «дзеркала» над рослинною сировиною; набухання сировини, проведення деаерації та відновлення «дзеркала», мацерація рослинного збору протягом 24 год; екстрагування за допомогою лабораторного екстрактора методом фільтраційної екстракції зі швидкістю подавання екстрагента 2-3 мл/хв до отримання рідкого екстракту з DER 1 : 15. Час процесу екстрагування склав 8 год.

Отриманий рідкий екстракт за встановленими у попередніх дослідження параметрами упарювали на лабораторному ротаційному вакуумному випарнику за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ до залишкової вологості 20-25 %. Згущен-

ний екстракт розливали в лотки з товщиною шару 2-3 мм та сушили у вакуум-сушильній шафі за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ і залишковому тиску 0,1 атм протягом 24 год. Отримували суху спінену масу коричневого кольору зі специфічним запахом, втрата в масі під час висушування становила 3,83 %. Висушений екстракт знімали зі сталевого листка шпателем, подрібнювали на лабораторному подрібнювачі, просіювали.

Отриманий поліекстракт є сипкою масою коричневого кольору зі слабким специфічним запахом. Технологічна схема процесу виробництва поліекстракту сухого «Поліекс» та контроль параметрів на стадіях, які входять до складу регламенту наведено на рис. 5.

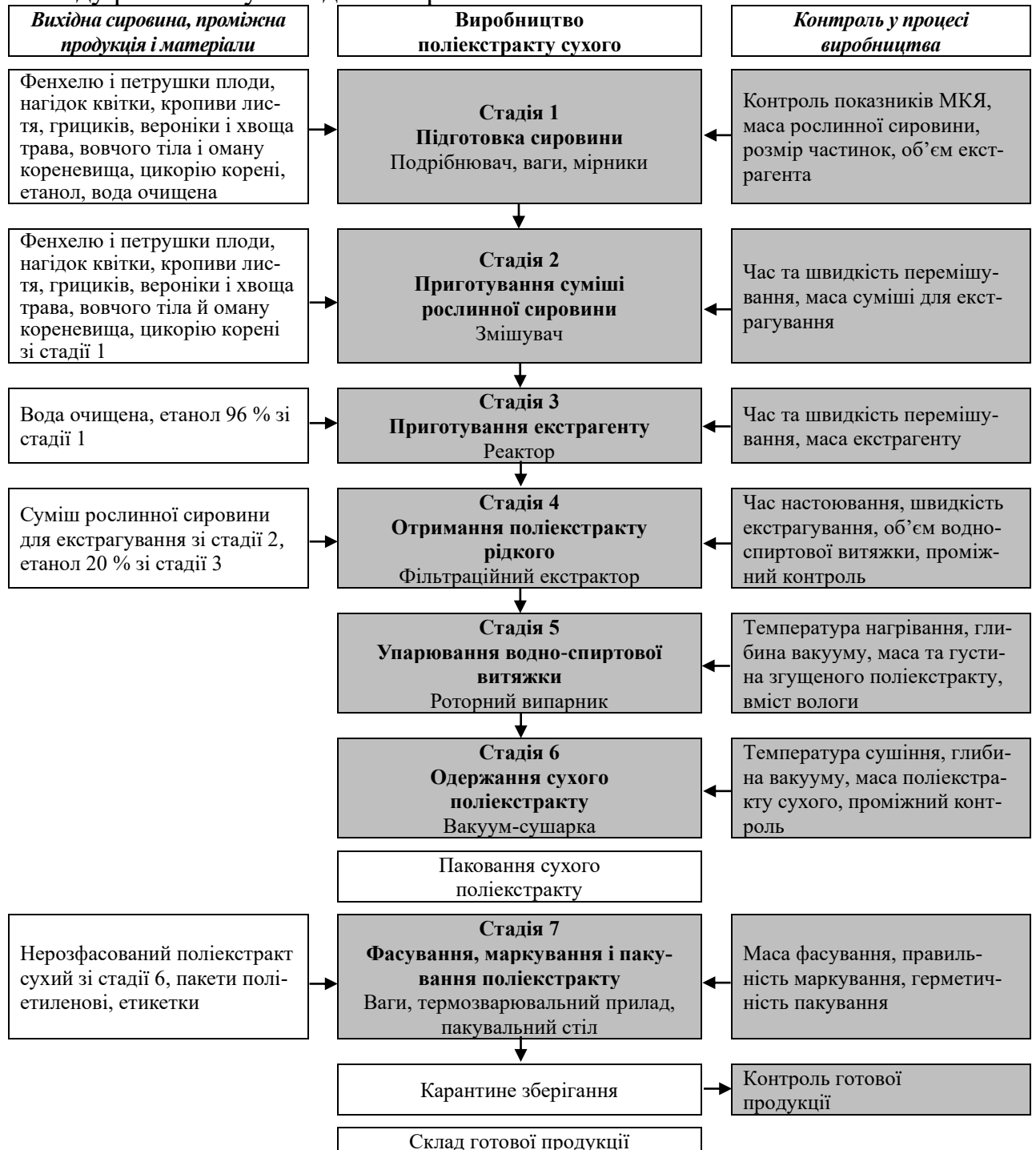


Рис. 5. Технологічна схема виробництва сухого поліекстракту

Методом ТШХ, порівняно з речовинами маркерами, доведено наявність у сухому поліекстракті кислот поліфенольної будови, схожих за будовою з хлорогеновою та галовою кислотою; речовин флавоноїдної будови, схожих за будовою з рутином і гіперозидом; речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами (катехін) і полісахаридами (фруктоза). Розроблено методики для визначення кількісного вмісту речовин поліфенольної будови, у перерахунку на галову кислоту (не менше 0,9 %); речовин флавоноїдної будови, у перерахунку на гіперозид (не менше 35 мг у 1,0 поліекстракту сухого); вміст поліфенольних сполук, у перерахунку на пірогалол (не менше 35 мг у 1,0 поліекстракту сухого) – спектрофотометричним методом.

За результатами антимікробних досліджень, експериментальний тест-зразок сухого фітоекстракту виявляє антимікробну активність відносно дріжджоподібних грибів роду *S. aureus* та *C. albicans*, які викликають цілу низку інфекційних захворювань під загальною назвою кандидамікози, на рівні $(46,8 \pm 17,1)$ та $(52,1 \pm 16,1)$ мкг/мл відповідно. На основі досліджень мікробіологічної чистоти встановлено, що отриманий екстракт сухий повністю відповідає вимогам ДФУ, які висувають до готових нестерильних лікарських рослинних засобів для орального застосування (група С) стосовно вмісту загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій (ТАМС, не більше 10^5 КУО/г) і грибів (ТУМС, не більше 10^4 КУО/г) та відсутність *Salmonella* в 25 г, *E. coli* в 1,0 г препарату. Доклінічними дослідженнями (скринінгом) доведено специфічну активність розробленого поліекстракту сухого під умовною назвою «Поліекс» у дозі 160 мг та його біологічну безпечність.

На підставі проведених експериментальних досліджень було складено проєкт МКЯ на поліекстракт сухий за показниками, наведеними у табл. 2.

Таблиця 2

Специфікація на поліекстракт сухий «Поліекс»

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	Сипка маса коричневого кольору зі слабким специфічним запахом. Допускається наявність агломератів частинок
Ідентифікація <i>Флавоноїди і гідроксикоричні кислоти</i> <i>Полісахариди і дубильні речовини</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: — жовтаво-зеленкуватого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (лютеолін); блакитного кольору (хлорогенова кислота); жовтаво-помаранчового кольору (гіперозид); світло-блакитного кольору (кавова кислота); жовтаво-брунатного кольору (рутин); — зеленого кольору (фруктоза); світло-коричневого кольору (катехін) на рівні відповідних зон такого самого

1	2
	кольору хроматограми розчинів порівняння
Втрата в масі під час висушування	Не більше 5,0 %
Важкі метали	Не більше 0,01 %
Маса вмісту контейнера	Від 97,0 до 103,0 г у разі пакування по 100,0 г
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС. Критерій прийнятності: не більше 10^5 КУО/г. Загальне число дріжджових та пліснявих грибів, ТУМС. Критерій прийнятності: не більше 10^4 КУО/г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1,0 г препарату
Кількісне визначення	Вміст суми флавоноїдів у 1,0 поліекстракту сухого, у перерахунку на гіперозид має бути не менше 35 мг (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)
	Вміст суми поліфенольних сполук у 1,0 поліекстракту сухого, у перерахунку на пірогалол, має бути не менше 50 мг (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)
	Вміст суми поліфенольних сполук, у перерахунку на кислоту галову, має бути не менше 0,90 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)

Розділ 6. Дослідження з розроблення складу, технології та методик контролю якості твердих желатинових капсул «Полімет». Вивчення їх стабільності та обговорення результатів біологічних досліджень. За стандартними фармакопейними методиками вивчено фізико-хімічні та фармако-технологічні характеристики поліекстракту сухого «Поліекс»: форму і розмір частинок (ізодіаметричної форми з пористою поверхнею і нерівними краями; неоднорідного вмісту), вологовміст ($2,97 \pm 0,02$ %), об'єм до ($107,25 \pm 0,24$ мл) та після ($99,68 \pm 0,19$ мл) усадки, плинність ($47,25 \pm 1,54$ с/100,0 г), насипну густину до ($0,93 \pm 0,03$ г/мл) та після ($1,34 \pm 0,06$ г/л) усадки, пресованість ($97,2 \pm 1,3$ Н).

Згідно результатів проведених досліджень із використанням математичної моделі на основі греко-латинського квадрату (відгуками були такі показники суміші як вологість маси, %; індекс Карра; плинність маси (с/100 г); органолептичні показники (од.)), спрогнозовано найбільш ефективні ексципієнти, що забезпечать отримання капсульної маси з поліекстрактом: наповню-

вач МКЦ 101, а також антифрикційні речовини – аеросил і тальк. На підставі результатів фізико-хімічних, кристалографічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: МКЦ 101 – 145 мг, аеросилу – 3 мг, тальку – 2 мг на одну капсулу.

Розроблено методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (не менше 2,5 мг), галової кислоти (не менше 7,0 мг) та суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол (не менше 3,6 мг) на одну капсулу. Вивчено основні валідаційні характеристики для випробовування кількісного визначення: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

Експериментальними дослідженнями доведено, що розроблені тверді желатинові капсули «Полімет» повністю відповідають вимогам ДФУ, які висувають до готових нестерильних лікарських рослинних засобів для орального застосування (група С) стосовно вмісту загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій (ТАМС, не більше 10^5 КУО/г) і грибів (ТУМС, не більше 10^4 КУО/г), а також відсутність бактерій *E. coli* і *Salmonella*.

На основі результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень встановлено, що поліекстракт сухий «Поліекс» та розроблений препарат «Полімет» володіють протизапальними, антиоксидантними, репаративними та антимікробними властивостями і належать до практично нетоксичних лікарських засобів.

У результаті проведених досліджень розроблено проекти МКЯ та технологічного промислового регламенту на тверді желатинові капсули «Полімет», по 10 капсул у блістері з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої лакованої, по 2 блістери у пачці.

На основі тривалих експериментальних досліджень встановлено термін та умови зберігання розроблених твердих желатинових капсул «Полімет» – 2 роки за температури не вище 25 °С. За всіма показниками препарат відповідає проекту МКЯ.

Розділ 7. Розроблення складу, параметрів технології та стандартизація мікроемульсій з ефірними оліями фенхелю та кмину плодів. Вивчення їх стабільності та обговорення результатів біологічних досліджень. Виготовлення ЛП з високою біодоступністю та мінімальними побічними ефектами базується на біофармацевтичних дослідженнях, включаючи, крім іншого, такі фармацевтичні чинники, як фізико-хімічні властивості і тип АФІ, технологію виробництва, вид ЛФ. Зручна для пацієнта ЛФ покращує якість життя пацієнта, спонукає його до дотримання режиму дозування, прописаного лікарем, та значно підвищує комплаєнс. Індивідуалізація кількісного і якісного складу та виду ЛФ є шляхом до розвитку концепції «персональних ліків».

Великий інтерес як АФІ має ефірна олія фенхелю звичайного плодів. Однак, попри традиційно стабільний попит у споживачів, кропову воду важко дозувати через незмішуваність інгредієнтів (вода очищена та ефірна олія

фенхелю звичайного плодів).

У сучасній лікувальній практиці емульсійні ЛФ мають широке застосування завдяки низці переваг перед іншими, а саме зручність вживання (зокрема, дітьми, які не можуть ковтати таблетки чи капсули); відносна стабільність та певна пролонгована дія порівняно з іншими рідкими ЛФ; можливість поєднувати незмішувані рідини, маскувати неприємний смак, що важливо у розробленні препаратів для орального і назального застосування, можливість регулювати біодоступність АФІ за рахунок способу їх уведення, усунення подразливої дії на шкіру чи слизові; зміни вмісту емульгаторів тощо.

Методологія досліджень з розроблення емульсії умовно поділяється на три етапи. На першому етапі необхідно було здійснити вибір допоміжних речовин, на другому – встановити оптимальні параметри технологічного процесу, на третьому – провести контроль якості досліджуваних зразків.

Для розроблення оптимального складу емульсії, зокрема її основи, було виготовлено експериментальні зразки. Перевагу віддали олії персиковій, оскільки, крім нейтрального смаку та запаху, вона рекомендована до використання настановою «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки». У виборі емульгаторів для фармацевтичних емульсій рекомендується враховувати величину рН, механізм їх стабілізації, токсичність, хімічну сумісність з іншими інгредієнтами. Підвищення стабільності емульсії реалізується в основному за допомогою використання комплексу поверхнево-активних речовин (ПАР). Враховуючи, що розробляли емульсію для внутрішнього застосування, та ще й у педіатрії, необхідно було використовувати емульгатори, що не мають неприємного смаку (це обмежує застосування більшості синтетичних ПАР).

Виготовляли експериментальні зразки емульсій першого роду. З метою вибору природи і оптимальної концентрації емульгаторів, використовували їх у концентрації від 1 % (акацієва та гуарова камеді) до 10 % – соєвий лецитин. Кількісний вміст допоміжних речовин обґрунтований оглядом наукових друкованих праць інших авторів та здійсненням власних експериментальних досліджень (табл. 3). Виготовляли зразки з використанням лабораторного гомогенізатора, інгредієнти вводили у такій послідовності: емульгатор змішували з олійною фазою, додавали частинами воду й емульгували.

Таблиця 3

Склад експериментальних зразків емульсії

Інгредієнт	Склад, №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ефірна олія фенхелю звичайного плодів, г	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Олія персикова, г	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	40,0
Акацієва камедь, г	—	5,0	—	—	—	—	—	—
Гуарова камедь, г	1,0	—	—	—	—	—	—	—
Ксантанова камедь, г	—	—	1,0	—	—	—	—	—

Продовж. табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, г	—	—	—	—	—	4,0	—	—
ПЕГ-100 стеарат, г	—	—	—	6,0	—	—	—	—
Соєвий лецитин, г	—	—	—	—	10,0	—	—	—
Полісорбат-80, г	—	—	—	—	—	—	2,0	—
Гліцерину моностеарат, г	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Вода очищена, мл	89,0	85,0	89,0	84,0	80,0	86,0	88,0	55,0

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій

№ з/п	Склад, г	Спостереження
1	2	3
1	Олія персикова – 5,0 Гуарова камедь – 0,5 Вода очищена – 44,5	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
2	Олія персикова – 5,0 Акацієва камедь – 2,5 Вода очищена – 42,5	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий з сірим відтінком
3	Олія персикова – 5,0 Ксантанова камедь – 0,5 Вода очищена – 44,5	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
4	Олія персикова – 5,0 ПЕГ-100 стеарат – 3,0 Вода очищена – 42,0	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий. Але, щоб емульсія була належної якості, емульгатор потрібно додавати до гарячої олії, а потім гарячу воду
5	Олія персикова – 5,0 Соєвий лецитин – 5,0 Вода очищена – 40,0	Консистенція рідка, смак приємний, з легким характерним присмаком лецитину, колір кремовий
6	Олія персикова – 5,0 ПЕГ-40 ГРО – 2,0 Вода очищена – 43,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія має неприємний смак, у подальших дослідженнях не використовували
7	Олія персикова – 5,0 Полісорбат-80 – 1,0 Вода очищена – 44,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія має неприємний смак, у подальших дослідженнях не використовували

Продовж. табл. 4

1	2	3
8	Олія персикова – 20,0 Гліцерину моностеарат – 2,5 Вода очищена – 27,5	Зразок дуже густий, навіть у разі використання великої кількості олії. Емульгатор утворює емульсію другого роду

За результатами табл. 4, у подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії № 1, 2, 3, 5.

Результати термо- та колоїдної стабільності експериментальних зразків емульсії наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Результати досліджень термо- та колоїдної стабільності експериментальних зразків емульсії

Показник	№ зразка			
	1	2	3	5
Термостабільність	Стабільний	Не стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний

Отже, враховуючи результати досліджень термо- та колоїдної стабільності, у подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії під № 1, 3, 5, які дослідили під мікроскопом за збільшення $\times 10$ (рис. 6-8).

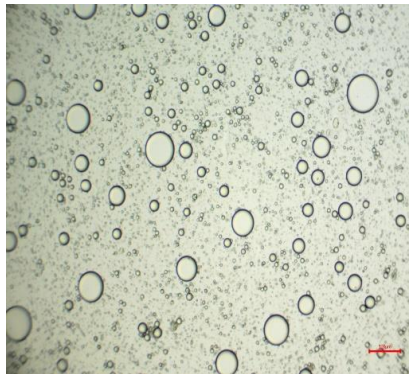


Рис. 6. Мікросвітлина зразка № 1

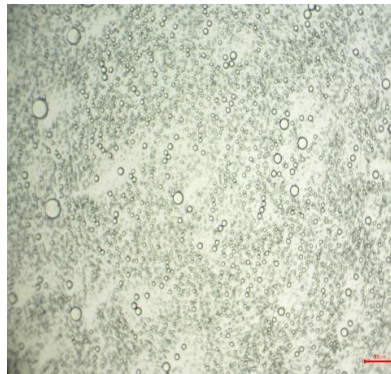


Рис. 7. Мікросвітлина зразка № 3

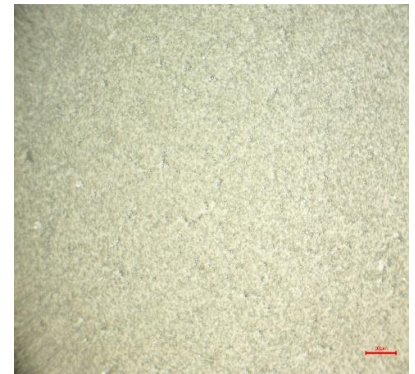


Рис. 8. Мікросвітлина зразка № 5

Як видно з рис. 6-8, мікросвітлини отриманих емульсій вказують на те, що у зразку № 5 найбільш рівномірно розподілені краплі олійної фази і вони є значно дрібнішими, тобто його структура найбільш гомогенна. За розмірами крапель (частинок розміром менше 200 нм понад 50 %), зразок № 5 належить до мікроемульсій. З огляду на вищезначене у подальшій роботі ми використовували саме цей зразок.

З метою порівняння найбільш рівномірності розподілу (гомогенності) крапель ефірної олії фенхелю звичайного плодів у кроповій воді та розробленій мікроемульсії ми зробили їх мікросвітлини відразу після виготовлення, через 2 та 12 год, без збовтування отриманих ЛФ (рис. 9).

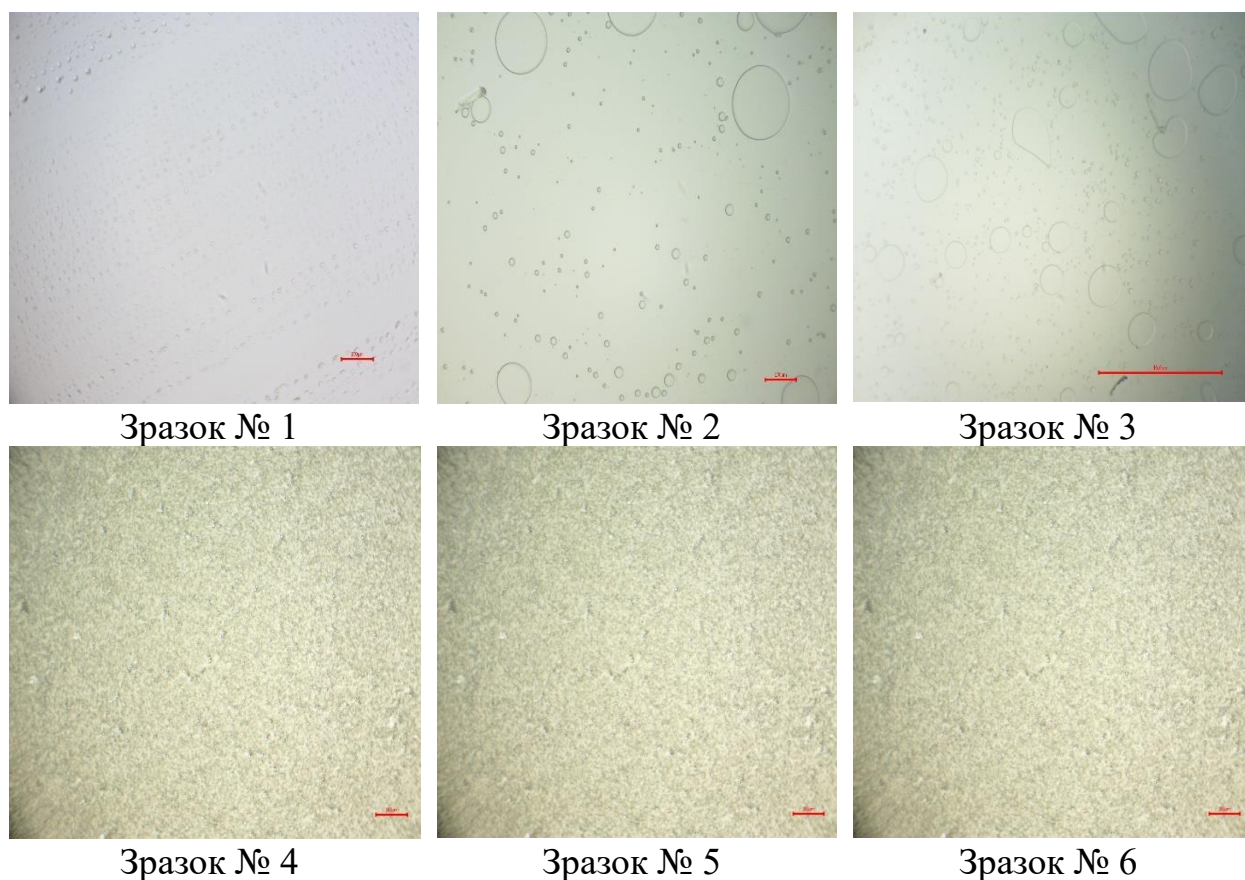


Рис. 9. Мікросвітлини експериментальних зразків кропової води: № 1 – відразу після виготовлення; № 2 – через 2 год після виготовлення; № 3 – через 12 год після виготовлення та мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів: № 4 – відразу після виготовлення; № 5 – через 2 год після виготовлення; № 6 – через 12 год після виготовлення

Як видно з рис. 9, навіть відразу після виготовлення у зразку № 1 спостерігається нерівномірний розподіл крапель АФІ, а також вони є значно більші та різного розміру. Через 2 та 12 год спостереження краплі ефірної олії фенхелю збільшуються і збираються в суцільну масу. У зразків № 4-6 спостерігається більш рівномірний розподіл крапель олії фенхелю, її краплі значно дрібніші порівняно зі зразками № 1-3, а також рівномірно розподілені у полі зору протягом усього терміну спостереження.

За опрацьованою рецептурою розроблено технологію виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування й оформлення препарату до відпуску. Контроль препарату під час відпуску. Виготовлення препарату проводиться в асептичних умовах.

За результатами проведених експериментальних досліджень розробле-

но специфікацію на препарат (табл. 6).

Таблиця 6

Специфікація на мікроемульсію «Бєбіфенел»

Показник	Характеристика показника якості
Опис	В'язка рідина бежевого кольору, однорідна, зі злегка відчутним характерним запахом лецитину та ефірної олії фенхелю
Ідентифікація: <i>анетол</i> <i>терпеноїди</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: — фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол); — червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди)
pH	Від 6,0 до 7,0
В'язкість, mPas•с (при 20 об/хв, 20 °C)	300-400
Однорідність	Мікроемульсія має бути однорідною
Термостабіль- ність	Стабільна
Колоїдна стабі- льність	Стабільна
Маса вмісту контейнера, г	Від 97,0 до 103,0 під час пакування по 100,0 г
Кількісне визначення, %	Вміст ефірної олії має бути не менше 0,004 (пряме алкаліметричне титрування)
Мікробіологіч- на чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів — не більше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та пліснявих грибів — не більше 10 КУО/г. Не має виявлятися <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> в 1,0 г препарату

За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії в умовах аптеки, яку апробовано в умовах аптек № 110 (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 (м. Чернівці), № 80 (м. Слов'янськ).

Для проведення дослідження з розроблення складу пероральної емульсії для лікування функціональних кишкових розладів у разі ХНВК було запропоновано методологію з урахуванням вимог Настанови 42–3.1:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби: Фармацевтична розробка», а також положень Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023 «Лікарські засоби: Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб». Загальний алгоритм дослідження було розділено на два блоки: теоретичний та експериментальний. До теоретичного блоку входили дослідження, спрямовані на формування загальної концепції розробки.

Теоретична частина дослідження спрямована на підтвердження актуальності обраної тематики, дозволяє розробити ефективний та найбільш оптимальний алгоритм експерименту, визначити вектор дослідження, вивчити попит споживачів та визначити проблему, яку може вирішити майбутня розробка. До експериментального блоку входили дослідження з напрацювання складу й технології емульсії, а також контроль її якості.

Основними критеріями вибору як АФІ, так і допоміжних речовин є безпека у разі перорального застосування, хімічна індиферентність відносно інших компонентів рецептури, здатність ефективно виконувати поставлені завдання, економічна доступність, наявність на українському сировинному ринку та дозволу до застосування в Україні.

Для підтвердження достовірності прогнозованих даних важливим є проведення статистичного планування експерименту, що дозволяє визначити рівень апроксимації для майбутнього дослідження з 95 % імовірністю.

З цією метою було побудовано математичну модель експерименту, яка відображає залежність вихідних параметрів досліджуваних зразків від якісних та кількісних факторів (вхідних параметрів) (табл. 7).

Таблиця 7

Модель експериментальних досліджень

Вхідні параметри ↓						
Кількісні фактори (x _{qv})				Якісні фактори (x _{qu})		
Кількість допоміжних речовин ¹	швидкість емульгування ²	час емульгування ³	температура виробничого процесу ⁴	обладнання ¹	характер АФІ ²	характер допоміжних речовин ³
Рівняння № 1 y ¹ => x _{qv} ¹ · x _{qv} ³ · x _{qu} ¹ · x _{qu} ²						
Рівняння № 2 y ² => x _{qv} ² · x _{qv} ³ · x _{qu} ¹ · x _{qu} ³						
Рівняння № 3 y ³ => x _{qv} ¹ · x _{qu} ² · x _{qu} ³						
Рівняння № 4 y ⁴ => x _{qv} ¹ · x _{qu} ³						
Рівняння № 5 x _{qv} ² · x _{qv} ³ => x _{qu} ¹						
Рівняння № 6 x _{qv} ⁴ => x _{qu} ²						
Стабільність ¹		Розмір частинок / рівномірність розподілу ²		Органолептичні властивості ³		Реологічні властивості ⁴
Вихідні параметри (y) ↑						

Також було встановлено рівні вхідних кількісних факторів для використання в активному експерименті та визначено їх кореляцію зі значеннями вихідних параметрів (табл. 8). Перші чотири рівняння традиційно відображають залежність кожного вихідного параметра від вхідних. Крім того, спостерігається залежність деяких вхідних параметрів один від одного, в рів-

нянні № 5 — залежність швидкості та часу емульгування від обладнання, а в рівнянні № 6 — залежність температури технологічного процесу від характеру АФІ. Рівнянням № 6 знехтувати не можна, оскільки обрані АФІ є ефірними оліями, температура технологічного процесу безпосередньо впливає на майбутній фармакологічний ефект препарату. Натомість рівняння № 5 можемо скоротити, мінімізувавши вплив обладнання шляхом вибору технології з використанням засобів малої механізації. Виготовлення емульсій за допомогою гомогенізатора дозволяє прискорити процес, збільшити продуктивність, порівняно з ручним виготовленням, актуалізувати та наблизити технологію до параметрів промислового виробництва, що в подальшому сприятиме полегшенню її масштабування.

Таблиця 8

Рівні вхідних кількісних факторів та їх кореляція з вихідними параметрами

Фактори	Рівні факторів	Коефіцієнти кореляції (їх значущість)		
		y^1	y^2	y^4
Кількість допоміжних речовин*	X_a^3	0,7045283 ($p = 0,21684$)	0,8154432 ($p = 0,14946$)	0,8660254 ($p = 0,00254$)
Швидкість емульгування (1000-2000 об/хв)	X_b^3	0,7854587 ($p = 0,00152$)	-0,9986579 ($p = 0,03388$)	-0,1865154 ($p = 0,04015$)
Час емульгування (5-15 хв)	X_c^3	0,8054688 ($p = 0,07354$)	0,9824638 ($p = 0,00023$)	-0,2001657 ($p = 1,7323E8$)

Примітка: * – рівень фактора X_a визначався використанням мінімальної рекомендованої концентрації, середньої та максимальної.

За допомогою кореляційного аналізу (табл. 8) було встановлено, що від швидкості та часу емульгування мають залежність вихідні параметри стабільності (y^1), розміру частинок дисперсної фази та рівномірності розподілу дисперсної фази в дисперсійному середовищі (y^2). Водночас більшою мірою спостерігається кореляція між часом емульгування і рівномірністю розподілу (y^{2c}) та швидкістю емульгування і розміром частинок (y^{2b}). Від кількості допоміжних речовин залежать реологічні властивості (y^4). Тож для y^1 , y^2 та y^4 з урахуванням кількісних вхідних даних на основі прогнозованих вихідних даних було побудовано моделі регресії (рис. 10) й встановлено, що рівень апроксимації (R^2) в кожному з них перевищує межу достовірності (70 %).

Експериментальна модель дослідження є відтворюваною та з 95 % імовірністю ($\alpha = 0,05$) гарантує отримання достовірних результатів.

Як АФІ для розроблення мікроемульсії обрали ефірну олію фенхелю звичайного плодів, а для розширення ефекту – ефірну олію кмину звичайного плодів. До її складу входять карвон, карвеол, лимонен, дигідрокарвон. Окрім антимікробної, вітрогінної та протизапальної дії, ефірна олія кмину звичайного володіє спазмолітичною активністю, підсилює функції підшлункової залози, потенціює роботу травного тракту, покращує обмін речовин, стимулює

лімфогемодинаміку, підвищує тонус та перистальтику кишечника, гальмує в ньому процеси бродіння та гниття. Препарати з ЛРС кмину звичайного та її продуктами широко використовуються для терапії захворювань ШКТ, зокрема у лікувальних чаях у комбінації з фенхелю звичайного плодами.

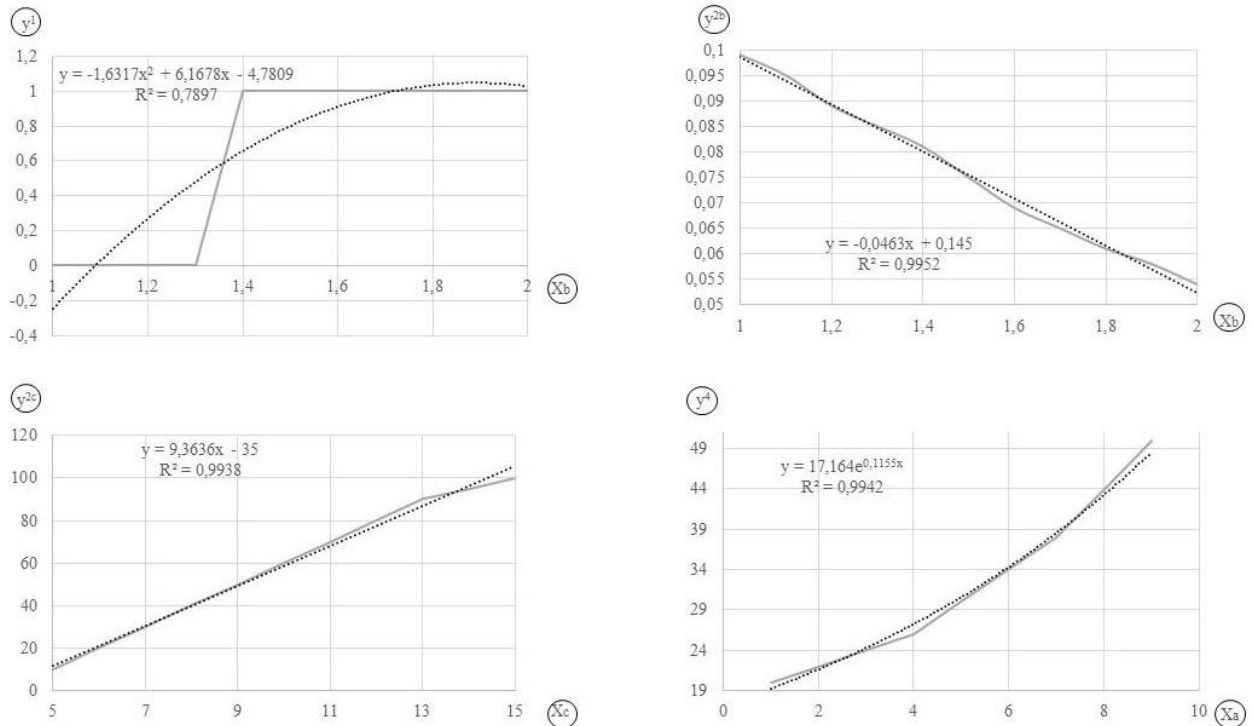


Рис. 10. Моделі регресії запланованого експерименту

На фармацевтичному ринку України присутні препарати фармакотерапевтичної групи А03А Х Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладах. А03А Х20** Інші препарати: *фенхелю плоди*. Суша ЛРС (плоди по 50,0 г у пачці та фільтр-пакет № 20 по 1,5 г). Показання до застосування – спазми кишечника, метеоризм; захворювання верхніх дихальних шляхів. Фармакотерапевтична група: антацидні, противиразкові та вітрогінні засоби. Код АТС: А 02Х. Виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна); *кмину плоди*. Суша ЛРС (плоди по 50,0 г у пачці). Показання до застосування – покращання травлення у разі метеоризму, атонії кишечника, хронічних холециститів, колітів. Фармакотерапевтична група: вітрогінний засіб. Код АТС: А 02Х. Виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна.

Проте ці препарати є монокомпонентними і для їх використання необхідно самостійно виготовляти ЛФ (настій). Враховуючи, що в Інструкціях до виготовлення рекомендовано дозувати плоди ложкою з указівкою, що 1 ст. л. містить 10,0 г сировини (а в наших дослідженнях вміст 7 різних за формою столових ложок варіював від 5,0 до 6,5 г), тобто концентрація АФІ у настоях буде різною, а також те, що настої необхідно буде ще проціджувати і термін зберігання у них обмежений (3 доби в умовах холодильника), розроблення емульсії комплексної дії з ефірними оліями фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів є актуальним.

Як ЛФ обрали емульсію, зважаючи на зручність застосування, рівномірний розподіл діючої речовини в усьому об'ємі препарату, можливість введення до складу як водорозчинних, так і жиророзчинних АФІ чи допоміжних речовин.

Дози АФІ розраховували за загальновідомим препаратом для лікування функціональних кишкових розладів (ФКР) кроповою водою, до складу якої входить АФІ, як і в нашому випадку, у вигляді ефірної олії. Препарат рекомендований для немовлят і містить 0,05 г ефірної олії на 1000 мл готового препарату. Перерахунок кількості АФІ у препараті для дорослих проводили за зворотною формулою Кларка, яка враховує середню масу тіла людини для визначення дози АФІ.

Було встановлено, що для виготовлення 100,0 г емульсії необхідно використати по 0,66 г кожної ефірної олії.

З-поміж рослинних олій розглядали введення до складу емульсії соняшникову рафіновану і персикову рафіновану, кунжутну рафіновану (Україна) та маслинову рафіновану (Італія). Аналіз літературних джерел показав, що перспективним для використання в емульсії для внутрішнього застосування є соняшникова, персикова, кунжутна та маслинова олії. Усі вони мають оптимальний жирнокислотний склад, фізико-хімічні властивості, відмінні органолептичні характеристики. Для виготовлення емульсії обрали кунжутну олію, оскільки вона має нейтральний смак, найменш виражений жирний присмак олії та вдало поєднується зі смакоароматичними добавками.

Використовували емульгатори першого роду, неіоногенні ПАР: поліетиленгліколь 40 гідрогенізована рицинова олія (ПЕГ40ГРО), полісорбат 80, поліетиленгліколь 100 стеарат (ПЕГ100С); стабілізатори-гелеутворювачі на рослинній основі: акацієва камедь, гуарова камедь, ксантанова камедь; рослинний фосфоліпідний емульгатор – лецитин соєвий. Коригенти смаку: харчові смакоароматичні добавки рідкі «Вишня» (JAR, Польща) та «Тархун» (Україна), які характеризуються солодко-кислим смаком. Регулятор в'язкості – пектин яблучний (Польща). Для визначення оптимального складу первинні дослідження були проведені шляхом напрацювання зразків емульсій на кунжутній олії у її стандартній концентрації (10 %) та з різними емульгаторами у кількох їх концентраціях (зразки № 1-3 – ПЕГ40ГРО 1, 2 і 4 % відповідно; зразки № 4-6 – полісорбат 80 – 0,5, 1 і 2 % відповідно; зразки № 7-9 – ПЕГ 100 – 1,5, 2,25 і 3 % відповідно; зразки № 10-12 – акацієва камедь – 1, 1,75 і 2,5 % відповідно; зразки № 13-15 – гуарова камедь – 0,25, 0,375 і 0,5 % відповідно; зразки № 16-18 – ксантанова камедь – 0,25, 0,375 і 0,5 % відповідно; зразки № 19-21 – лецитин соєвий – 2,5, 3,75 і 5,0 % відповідно).

Кожен з емульгаторів надає характерних особливостей технологічному процесу. Для ПЕГ100С характерним є нагрівання олії на водяній бані, розплавлення емульгатора та додавання до суміші гарячої води очищеної. Зниження температури процесу призводить до утворення неоднорідної суміші з пластівцями білого кольору. Емульсії і з ПЕГ40ГРО, і з полісорбатом 80 легко утворюються за кімнатної температури. Для емульсій з камедями характерним є спочатку виготовлення водного розчину камедей (гуарова за кімнат-

ної температури, акацієва і ксантанова – за умови нагрівання), потім за кімнатної температури додавання олії, емульгування та гомогенізація. Соевий лецитин має густу, в'язку консистенцію, тому важливо спершу виготовити його однорідний олійний розчин, потім емульгувати, поступово додаючи воду очищену.

На прикладі емульсії з ПЕГ40ГРО (зразок № 1) було встановлено, що на максимальній швидкості обертів 2000 об/хв (гомогенізатор Eprus U200) оптимальним є емульгування протягом 15 хв. Дані були підтверджені аналізом отриманих через 5, 10 і 15 хв емульгування мікросвітлин (рис. 11).

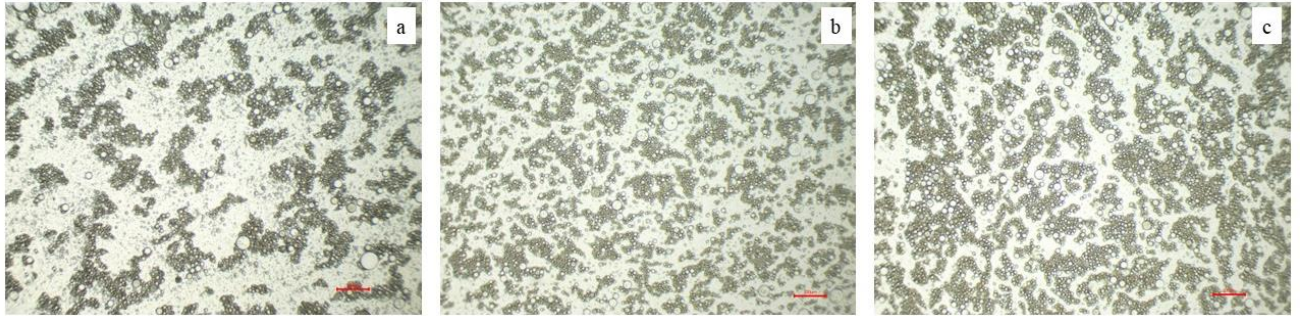


Рис. 11. Мікросвітлини зразка № 1 через 5 хв (а), 10 хв (b), 15 хв (с) емульгування, $\times 10$

Результати проведення органолептичних досліджень та стабільності утворених емульсій наведені в табл. 10.

Таблиця 10

Результати визначення органолептичних властивостей та стабільності експериментальних зразків емульсій

Склад	Органолептичні властивості	Термостабільність	Колоїдна стабільність
1	2	3	4
№ 1-3	Однорідна рідина білого кольору, має неприємний смак	Усі зразки стабільні	Усі зразки стабільні
№ 4-6	Однорідна рідина білого кольору, має неприємний смак	Усі зразки стабільні	Усі зразки стабільні
№ 7-9	Однорідна рідина білого кольору, має нейтральний смак	Стабільний лише зразок № 9	Усі зразки стабільні
№10-12	Однорідна рідина сірувато-білого кольору, має нейтральний смак	Усі зразки нестабільні	Стабільний лише зразок № 12
№13-15	Однорідна дещо густа маса білого кольору, має нейтральний смак	Стабільний лише зразок № 15	Усі зразки стабільні

1	2	3	4
№16-18	Однорідна дещо густа маса білого кольору, має нейтральний смак	Стабільний лише зразок № 18	Стабільні зразки № 17, 18
№19-21	Однорідна рідина кремового кольору, має нейтральний смак з легким присмаком соєвого лецитину	Стабільний лише зразок № 21	Усі зразки стабільні

Тож до наступного етапу досліджень (однорідність та визначення розміру частинок дисперсної фази емульсій) були відібрані зразки: № 9, до складу якого входить ПЕГ100С (6 %), № 15, до складу якого входить гуарова камедь (1 %); № 18, до складу якого входить ксантанова камедь (1 %); № 21, до складу якого входить соєвий лецитин (10 %) (рис. 12).

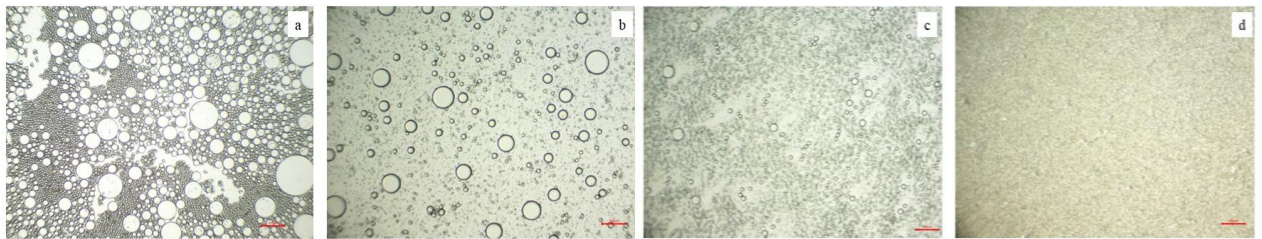


Рис. 12. Мікросвітлини зразків № 9 (a), № 15 (b), № 18 (c), № 21 (d), $\times 10$

Графіки залежності середнього розміру частинок емульсій від часу емульгування (рис. 13) вказують на поступове зменшення розміру частинок зі збільшенням часу емульгування.

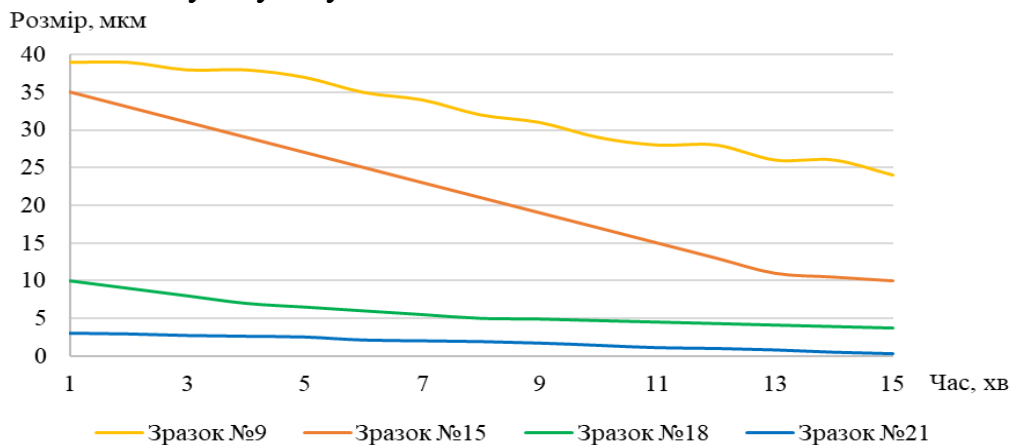


Рис. 13. Графіки залежності середнього розміру частинок емульсій від часу емульгування

Порівняно з іншими зразками зразок із соєвим лецитином (№ 21) має значно менший розмір частинок. У полі зору, яке є досить широким, частинок розміром менше 200 нм понад 50 %, тож зразок № 21 є мікроемульсією.

Проведене порівняльне дослідження реологічних показників свідчить про занадто рідку консистенцію досліджуваного зразка та необхідність дода-

вання регулятора в'язкості. З цією метою використовували пектин яблучний, який уводили до водної фази перед початком емульгування (зразки № 21,1 з 0,1 % пектину, № 21,2 з 0,2 % пектину, № 21,3 з 0,3 % пектину) (табл. 11).

Таблиця 11

Результати дослідження реологічних показників

Зразок	мПа·с, $t = (20 \pm 2) ^\circ\text{C}$	мПа·с, $t = (37 \pm 2) ^\circ\text{C}$
Препарат Колікід	$362 \pm 33,9$	$360 \pm 32,9$
№ 21	$40 \pm 3,9$	$40 \pm 3,9$
№ 21,1	$188 \pm 14,4$	$188 \pm 14,4$
№ 21,2	$354 \pm 28,4$	$350 \pm 27,2$
№ 21,3	$482 \pm 34,4$	$478 \pm 28,6$

Для проведення подальших досліджень (смаковий тест) було виготовлено зразки № 21,2с, № 21,2м, № 21,3к, до складу яких входило по 10 % соняшникової олії, маслинової та кунжутної відповідно. На цьому етапі досліджень до складу емульсії було введено АФІ (по 0,33 г ефірних олій), а також смакоароматичні добавки у концентрації 0,01 %, які є водорозчинними та вводяться у водну фазу перед початком емульгування (у шифрі зразків вишневий – в, тархун – т) (по 0,05 г).

Смаковий тест був проведений шляхом опитування 20 респондентів-добровольців, які оцінювали емульсії за шкалою від 0 до 5 балів, де 0 – відсутність вираженого смаку, 5 – насичений смак, за такими критеріями: «жирний» присмак олії; характерний смак емульгатора; характерний смак ефірних олій; характерний присмак смакоароматичної добавки, вишневий чи тархун; солодкий смак; кислий смак. За середніми результатами опитування було побудовано діаграми для візуалізації смакової характеристики кожного зі зразків (рис. 17-22).

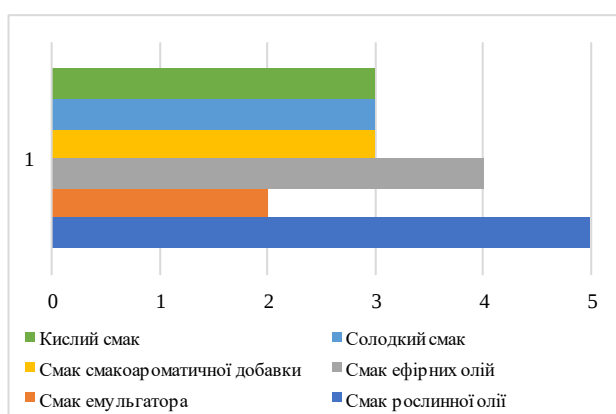


Рис. 14. Смакова характеристика зразка № 21,2с/т

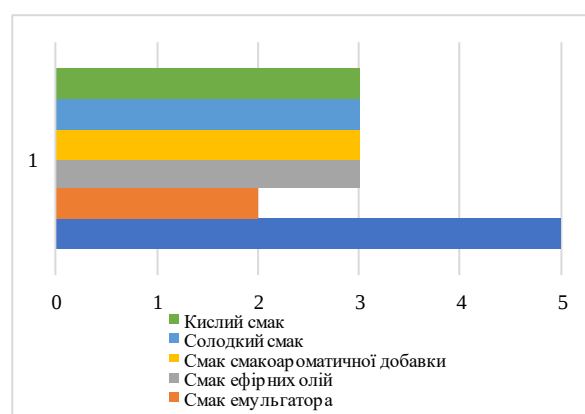


Рис. 15. Смакова характеристика зразка № 21,2м/т

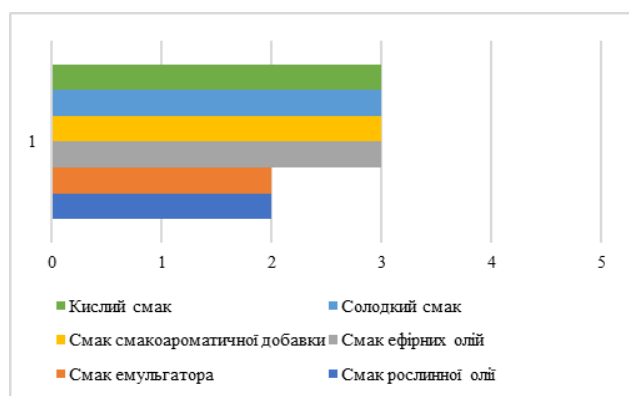


Рис. 16. Смакова характеристика зразка № 21,2к/т

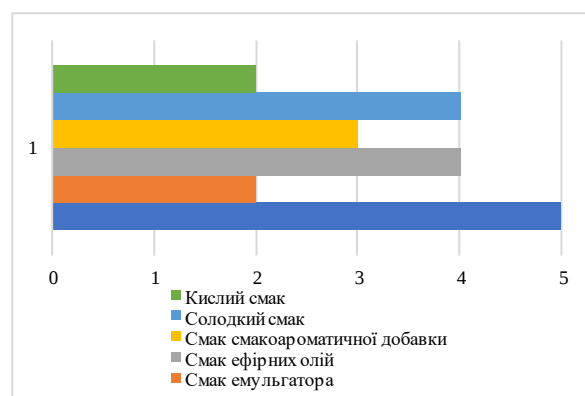


Рис. 17. Смакова характеристика зразка № 21,2с/в

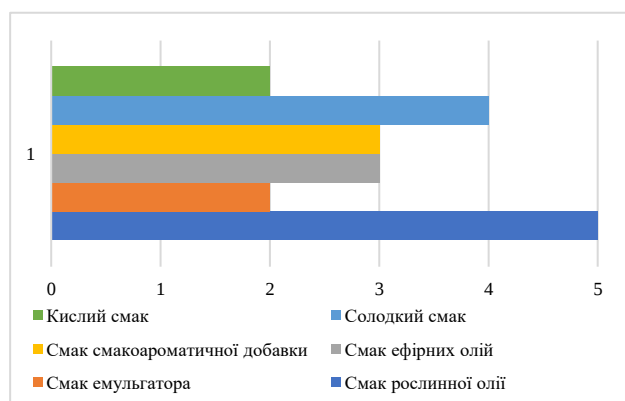


Рис. 18. Смакова характеристика зразка № 21,2м/в

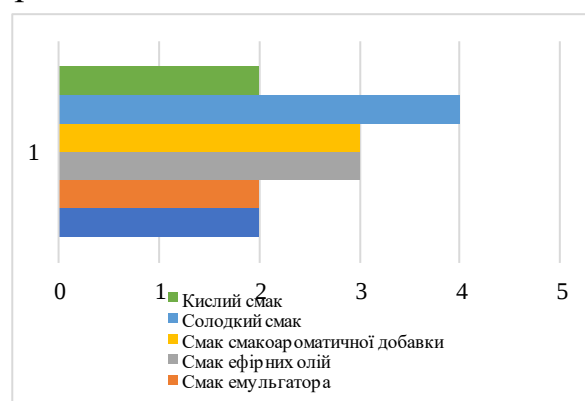


Рис. 19. Смакова характеристика зразка № 21,2к/в

Відповідно до смакових характеристик найбільш збалансованим смаком володіє зразок, до складу якого входить олія кунжутна та смакоароматична добавка «Тархун» (табл. 12).

Таблиця 12

Склад експериментального зразка розробленої емульсії та призначення інгредієнтів

Компонент	Кількість, г	Призначення
Ефірна олія фенхелю звичайного	0,66	АФІ
Ефірна олія кмину звичайного	0,66	АФІ
Кунжутна олія рафінована	10,0	Розчинник, олійна фаза
Лецитин соєвий	10,0	Емульгатор
Пектин яблучний	0,2	Регулятор в'язкості
Смакоароматична добавка «Тархун»	0,01	Коригент смаку
Вода очищена	до 100,0	Розчинник, водна фаза

За результатами проведених мікробіологічних досліджень, необхідно рекомендувати споживачам використовувати розроблену мікроемульсію протягом 30 діб, якщо вона зберігалася за кімнатної температури.

Враховуючи нетривалий термін зберігання розробленої мікроемульсії, подальша робота полягала у виборі консерванту. Дослідження ефективності

консервантів натрію бензоату та калію сорбату проводили в концентраціях 0,2, 0,3, 0,4 та 0,5 %. Дослідження зразків мікроемульсії показало відповідність вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до оральних ЛЗ з консервантом натрію бензоату та калію сорбатом в концентрації 0,4 та 0,5 %. Враховуючи, що антимікробна ефективність калію сорбату дещо вища (логарифм зменшення числа життєздатних клітин по відношенню до мікроорганізмів *S. aureus* і *P. aeruginosa*, а також грибів *C. albicans* й *A. brasiliensis* перевищував ефективність натрію бензоату), для подальших досліджень використовували саме його у концентрації 0,4 %.

Отже, на підставі комплексу проведених фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень розроблено склад мікроемульсії під умовною назвою «Ефсікол», г: ефірна олія фенхелю звичайного 0,66; ефірна олія кмину звичайного 0,66; кунжутна олія рафінована 10,0; лецитин соєвий 10,0; пектин яблучний 0,2; калію сорбіт 0,04; смакоароматична добавка «Тархун» 0,01; вода очищена до 100,0.

Експериментальні зразки мікроемульсії «Ефсікол» виготовлені за кімнатної температури в лабораторних умовах, що базувалося на загальних принципах одержання емульсій з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин. Технологія складається з таких стадій: зважування компонентів, отримання олійного розчину, отримання водного розчину, отримання мікроемульсії, фасування мікроемульсії і маркування, упакування мікроемульсії.

Валідація технологічного процесу мікроемульсії «Ефсікол» передбачає документальне підтвердження правильності його виконання, а також визначення дотримання критеріїв прийнятності для контрольованих параметрів виробництва. Контрольовані технологічні параметри кожної стадії технологічного процесу виробництва мікроемульсії «Ефсікол» наведені в табл. 13.

Таблиця 13

Критичні параметри виробництва мікроемульсії «Ефсікол»

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
1	2
Отримання олійного розчину	Режим перемішування розчину: – тривалість – (5 ± 1) хв; – частота обертів мішалки – 100 об/хв. Однорідність розчину
Отримання водного розчину	Температура нагрівання $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$, охолодження до 25°C (датчик температури). Режим перемішування розчину пектину: – тривалість – (7 ± 1) хв; – частота обертів мішалки – 200 об/хв. Режим перемішування розчину пектину, калію сорбату та ароматизатора: – тривалість – (5 ± 1) хв; – частота обертів мішалки – 200 об/хв.

1	2
	Однорідність розчину
Виготовлення мікроемульсії	Режим перемішування: – тривалість перемішування (13 ± 2) хв; – частота обертів мішалки – 2000 об/хв. Якість проміжного продукту (опис, ідентифікація, pH, кількісний вміст) на відповідність вимогам проекту МКЯ
Фасування і маркування мікроемульсії	Якість контейнерів. Герметичність упакування. Тиск. Об'єм. Відповідність маркування (візуально)
Упакування мікроемульсії	Якість контейнерів. Герметичність упакування

Під час розроблення технології виготовлення мікроемульсії «Ефсікол» нами проаналізовано кожен етап технологічного процесу й визначено параметри, які мають підлягати моніторингу під час валідації технологічного процесу під час упровадження її у промислове виробництво. Результати проведених досліджень покладено в проект технологічного регламенту на мікроемульсію «Ефсікол». За результатами проведених експериментальних досліджень розроблено специфікацію на препарат (табл. 14).

Таблиця 14

Специфікація на мікроемульсію «Ефсікол»

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	Рідина кремового кольору, однорідна, з приємним солодкувато-кислуватим присмаком тархуну та характерним запахом ефірних олій
Ідентифікація: <i>анетол</i> <i>терпеноїди</i> <i>карвон</i> <i>карвеол</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: – фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол); – червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди); – яскраво-червоного кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвон); – червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину

1	2
	порівняння (карвеол)
pH	Від 6,0 до 7,0
В'язкість, mPas•с	300–400
Однорідність	Мікроемульсія має бути однорідною
Термостабільність	Стабільна
Колоїдна стабільність	Стабільна
Маса вмісту контейнера, г	Від 97,0 до 103,0 у пакуванні по 100,0 г
Кількісне визначення, %	Вміст ефірної олії має бути не менше 1,284 (пряме алкаліметричне титрування)
Кількісне визначення, мкг/мл	Вміст карвону не менше 2850,0 та анетолу – 5100,0 (метод газової хроматографії)
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів не більше 10 КУО/г. Не виявлено <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> в 1,0 г препарату

Розроблену мікроемульсію рекомендовано зберігати у скляних та пластикових контейнерах протягом 2 років за температури не вище 25 °С.

За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії «Ефсікол», яку апробовано в умовах аптек № 110 (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 (м. Чернівці), № 80 (м. Слов'янськ). Розроблено проект МКЯ на мікроемульсію «Ефсікол».

Значна частина дітей, особливо немовлят перших місяців життя, страждає на метеоризм, що характеризується накопиченням газів у ШКТ внаслідок підвищеного газоутворення та / або недостатнього їх виділення. Клінічними проявами метеоризму є здуття та бурчання живота, збільшення його в об'ємі, дискомфорт, посилена флатуленція, абдомінальний біль тощо. Кишкові кольки мають тривалі негативні наслідки, з-поміж яких зменшення загальної тривалості сну протягом доби та часті пробудження дитини, негативний вплив на стан нервової системи дитини — синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції тощо. Кропова вода, яка володіє вітрогінною, спазмолітичною, болетамувальною, протизапальною, антимікробною та м'якою сечогінною дією, що покращує процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан ШКТ, має традиційно

стабільний попит у споживачів, зокрема і в умовах воєнного стану. Попри доведену дієвість кропової води широким і тривалим її застосуванням в аптечній практиці, в ДФУ відсутня монографія на неї.

З метою розроблення та уведення монографії «Кропова вода» до ДФУ, а також для аналізу кропової води у разі її дрібносерійного або промислового виробництва ми провели дослідження показників якості (зокрема ідентифікації, кількісного визначення, рН, антимікробної активності та мікробіологічної чистоти). Уперше запропоновано здійснювати ідентифікацію та кількісне визначення за компонентами ефірної олії (рис. 20-21).

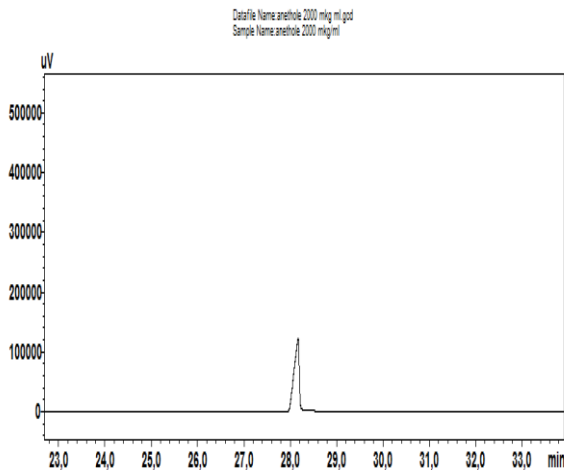


Рис. 20. Хроматограма анетолу

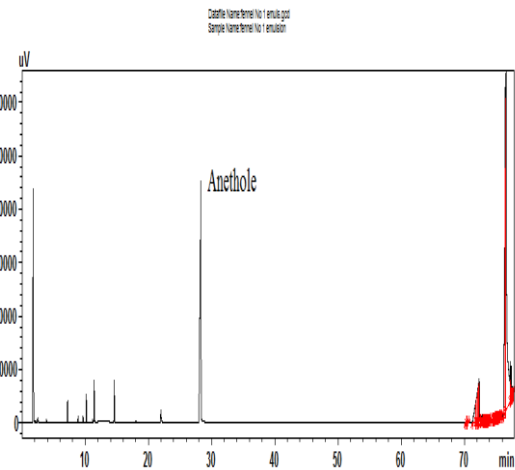


Рис. 21. Хроматограма кропової води

За результатами проведених експериментальних досліджень розроблено специфікацію на препарат. Розроблено проєкт монографії «Вода кропова» з метою уведення її до ДФУ.

Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями визначено протизапальну та антимікробну активність мікроемульсій «Бебіфенел» і «Ефсікол» та кропової води, а також їх біологічну безпечність.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення наукової проблеми фармацевтичної розробки лікарських препаратів (твердих желатинових капсул, мікроемульсій для дітей та дорослих) на основі рослинної сировини для застосування у комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту. Створено, стандартизовано і запропоновано для застосування в практичній медицині субстанцію рослинного походження – поліекстракт сухий «Поліекс».

1. За результатами проведених досліджень, аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку та даних наукової і довідникової літератури обґрунтовано доцільність застосування компонентів природного походження для розроблення лікарських препаратів з метою використання у комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

2. Визначено методологічний підхід до фармацевтичної розробки твердих желатинових капсул з метою застосування в комплексній терапії хроніч-

ного неспецифічного виразкового коліту, мікроемульсій для дітей та дорослих на основі рослинної сировини для використання під час запальних захворювань кишечника.

3. За результатами докінгу відібрано шість перспективних лікарських рослин з найвищим вмістом біологічно активних речовин протизапальної дії: оман високий, цикорій дикий, грицики звичайні, фенхель звичайний, хвощ польовий, вероніка лікарська. За результатами попередніх власних та досліджень інших науковців ми обрали ще петрушки кучерявої плоди, нагідок лікарських квітки, кропиви дводомної листя, вовчого тіла болотяного кореневища з метою посилення кровоспинної, ранозагоювальної, спазмолітичної, анальгезувальної, вітрогінної, андрогенної, регенераційної, десенсибілізувальної дії, що сприятиме кращій фармакотерапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

4. Проведено дослідження щодо отримання субстанції рослинного походження – поліекстракту сухого. Експериментально обґрунтовано доцільність застосування методу фільтраційної екстракції; екстрагент – 20 % етанол; швидкість екстракції – 2-3 мл/хв; співвідношення сировина : екстрагент (DER) – 1 : 10. Технологію отримання поліекстракту сухого апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

5. На підставі методу математичного планування експерименту, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад твердих желатинових капсул «Полімет» (поліекстракту сухого «Поліекс» – 80 мг, МКЦ 101 – 145 мг, аеросилу – 3 мг, тальку – 2 мг на одну капсулу).

6. На підставі методу математичного планування експерименту, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад мікроемульсії для дітей «Бєбіфенел» (ефірна олія фенхелю звичайного плодів – 0,01, олія персикова – 10,0, соєвий лецитин – 10,0, вода очищена – до 100,0) та мікроемульсії для дорослих «Ефсікол» (ефірна олія фенхелю звичайного плодів – 0,66, ефірна олія кмину звичайного плодів – 0,66, кунжутна олія рафінована – 10,0, соєвий лецитин – 10,0, пектин яблучний – 1,0, калію сорбіт – 0,04 %, смаковий ароматизатор – «Тархун» 0,01, вода очищена – до 100,0 г).

7. За результатами оцінки ризиків встановлено основні критичні параметри для виготовлення розроблених лікарських препаратів у формі капсул та мікроемульсій, розроблено раціональну технологію їх одержання та складено технологічні схеми виробництва. Технологію отримання капсул «Полімет» апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»; мікроемульсій «Бєбіфенел» та «Ефсікол» – в умовах аптек з екстемпоральним виготовленням препаратів.

8. Досліджено стабільність твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсії для дітей «Бєбіфенел» та мікроемульсії для дорослих «Ефсікол», визначено відповідність показників їх якості вимогам ДФУ, визначено умови і термін їх зберігання – 2 роки за температури, що не перевищує 25 °С: «Полімет» по 10 капсул у блістері з плівки полівінілхлоридної та фольги

алюмінієвої друкованої лакованої; «Ефсікол» у двох видах упаковки (контейнери скляні та полімерні). На підставі проведених експериментальних випробувань основних показників якості запропонованих лікарських препаратів розроблено відповідні специфікації, що внесені до проєктів МКЯ.

9. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями визначено протизапальну, антиоксидантну, репаративну та антимікробну активність рослинного поліекстракту сухого «Поліекс», твердих желатинових капсул «Полімет»; протизапальну та антимікробну активність мікроемульсії «Бібіфенел», мікроемульсії «Ефсікол», а також біологічну безпечність розроблених препаратів.

10. Розроблено проєкт монографії «Вода кропова» з метою введення її у ДФУ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020; 13(11):5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8 [https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63\(Scopus\)](https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63(Scopus)) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Romas K., Polovko N., Vyshnevskaya L., Shmalko A. The Investigation of the Stability of the Granules Based on Arginine and Tincture of Ginseng. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12. Issue 02. P. 108-114. (Scopus) [Q4]. (Особистий внесок: участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті; розроблення складу і технології гранул: покращення сипкості вибором допоміжних речовин, грануляційний склад).

3. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620 (Scopus). (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті).

4. Vyshnevskaya L., Severina H., Prokopenko Y., Shmalko A. Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 2022;69(3): 733-744. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89400> (Scopus) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

5. Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis / O. Shmalko, T. Kovalova, L. Bodnar, V. Kovalov, V. Yakovenko, L. Vyshnevskaya. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;2(48):74-82.doi:<http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.302941> (Scopus) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

6. Shmalko O., Bevz N., Vyshnevskyy I., Vyshnevskaya L. Experimental research on development and validation of methods of quantitative determination of flavonoids and essential oil in solid multi-component capsules «Uroholum» / *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019;6(22). P. 43–49. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.190552 (*Scopus*) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

7. Shmalko O., Vyshnevskaya L., Soldatov D. Preparation and Study of the Substance of Multi-Component Dry Extract of Belisa as a Stage of Pharmaceutical Development of Sedative Capsules. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020;3(25). P. 28–32. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.206771> (*Scopus*) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

8. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 22–26. (Особистий внесок: планування експериментальних досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

9. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакотехнологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2 (58). С. 16–21. doi: 10.24959/uekj.19.19. (Особистий внесок: планування досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

10. Shmalko O. O., Vyshnevskaya L. I. Researches on pharmaceutical development of solid gelatine capsules with dried multiple component extract of anti-phlogogenic, diuretic and choleretic action. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. P. 39–43. DOI: 10.5281/zenodo.3265092. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

11. Филиппук О. М., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 3. С. 70–78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238> (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

12. Шмалько О. О. Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Том 9, № 2. С. 11–18. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.286>. (Особистий внесок: узагальнення вимог нормативної документації, планування проведення експериментальних досліджень, написання статті).

13. Ткачук О. М., Шмалько О. О., Нестерук Т. М., Вишневська Л. І. Розроблення технології виготовлення лікарського препарату з фенхелю звичай-

ного плодів у фільтр-пакеті. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 25–30. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.116>. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у узагальненні одержаних даних, формулювання висновків, участь у написанні статті).

14. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43–50. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.124> (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

15. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Експериментальні дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у багатокомпонентному екстракті рідкому комплексної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 30–37. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14370>. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

16. Шмалько О. О., Боднар Л. А. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемulsії для застосування в педіатрії. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 34–41. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.138> (Особистий внесок: планування експерименту, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

17. Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води / О. О. Шмалько, Н. І. Філімонова, Я. Ф. Кутасевич, О. М. Ткачук, Л. І. Вишневська. *Health & Education*. Вип. 1. 2024. С. 143–148. <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.19> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, участь у написанні статті).

18. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Джораєва С. К., Вишневська Л. І. Вивчення антимікробної активності сухого фітоекстракту. *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 2. С. 54–58. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11636381>. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

19. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження з розроблення складу мікроемulsії протизапальної та антимікробної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2024. № 3. С. 66–78. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

20. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Експериментальні дослідження з розроблення складу і технології твердих желатинових капсул та методик їх аналізу. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 2. С. 96–104 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

Патенти, авторські свідоцтва

21. Патент України № 128616 на винахід «Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р. 6 с. (Особистий

внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

22. Патент України № 128631 на винахід «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

23. Патент України № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

24. Патент України № 154655 на корисну модель «Спосіб одержання лікарського засобу у формі емульсії для лікування та профілактики запальних захворювань кишечника»; заявка u 2023 02325, бюл. № 48 від 29.11.2023 р. 5 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

25. Свідоцтво про авторське право на твір № 123760 від 13.02.2024 р. Науковий твір «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії».

26. Свідоцтво про авторське право на твір № 123759 від 13.02.2024 р. Науковий твір «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника».

Методичні рекомендації

27. Шмалько О. О., Ковальова Т. М., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації: наукові методичні рекомендації. Х. НФаУ. 2024. 67 с.

Статті в інших виданнях

28. Сілаєва Л. Ф., Шмалько О. О., Вишневська Л. І., Кисельова К. Є. Мікробіологічні дослідження ефірної олії низки лікарських рослин щодо рівня їх антимікробної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали зб. наук. праць. Вип. 6: VIII Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 7–8 листоп. 2019 р.). Х.: НФаУ, 2019. С. 416–419. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, написання статті)

29. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали зб. наук. праць. Вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10–11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238–245. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті).

30. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали зб.

наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Є. В. Гладуха (м. Харків, 10–11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10–15. (Особистий внесок: аналіз нормативних документів, вибудовування алгоритму роботи, написання статті).

31. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик аналізу мікроемульсії «Ефсікол». *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали зб. наук. праць I Міжнародної наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 214–218.

Тези

32. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Визначення оптимальних параметрів отримання сумарного рідкого екстракту. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 2 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 365.

33. Шмалько О. О. Щодо сучасного стану розроблення лікарських препаратів у формі мікроемульсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 492–493.

34. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Актуальність розроблення препаратів у формі мікроемульсій для використання в дитячій практиці. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (м. Одеса, 9–12 квіт. 2024 р.). Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С. 168–170.

35. Shmalko O., Vyshnevskaya L. The Relevance of Microemulsion Development for the Complex Therapy of Nonspecific Ulcerative Colitis. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024: The International Conference* (March 22 2024 p., Lithuania, Kaunas). Kaunas, 2024. P. 106.

У цілому за результатами проведених досліджень опубліковано 15 тез доповідей у збірниках конференцій.

АНОТАЦІЯ

Шмалько О. О. Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки лікарських препаратів для комплексної терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертація присвячена теоретичному обґрунтуванню методологічних підходів до фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі рослинної сировини для комплексної терапії хронічного неспецифічного вираз-

кового коліту; розробленню промислової технології та стандартизації вітчизняної субстанції – сухого поліекстракту «Поліекс», фармацевтичній розробці капсул на його основі «Полімет» та мікроемульсій «Бєбіфенел» і «Ефсікол» з ефірними оліями.

Теоретично обґрунтовано і на підставі комплексних фізико-хімічних, реологічних, фармакотехнологічних і біологічних досліджень розроблено оригінальний склад та технологію отримання вітчизняної субстанції рослинного походження – сухий поліекстракт «Поліекс»; твердих желатинових капсул «Полімет» (технологію отримання яких апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»), мікроемульсії «Ефсікол», мікроемульсії «Бєбіфенел» (технологію отримання яких апробовано в умовах аптек з екстемпоральним виготовленням препаратів) з метою застосування у комплексному лікуванні хронічного неспецифічного виразкового коліту. Вивчено умови, термін та їх стабільність у процесі зберігання. Проведено валідацію аналітичних методик розроблених препаратів. Розроблено проєкт монографії «Вода кропова» з метою введення її у ДФУ.

Ключові слова: фармацевтична розробка, поліекстракт сухий, капсули, пероральна мікроемульсія, лікарська рослинна сировина, хронічний неспецифічний виразковий коліт.

SUMMARY

Shmalko O. O. Theoretical and experimental substantiation of pharmaceutical development of drugs for complex therapy of chronic nonspecific ulcerative colitis. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 «Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation work is devoted to the theoretical substantiation and experimental solution of the scientific problem of pharmaceutical development of medicinal products (MP) based on medicinal plant raw materials (MPR) and components of natural origin for the complex therapy of chronic nonspecific ulcerative colitis (CNUC) based on a complex of physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical and biological studies.

According to the World Health Organization, diseases of the digestive system are one of the most common groups, accounting for about 10 % of all diseases and currently taking second place among diseases of both the adult population and children and adolescents. In Europe, more than 30 thousands new cases of colitis per 1 million population are registered each year. According to official data from the Ministry of Health of Ukraine, more than 70 % of the population of Ukraine suffer from diseases of the digestive system, and colitis is one of the most common IBD in the country.

Marketing analysis of the pharmaceutical market of Ukraine regarding drugs for the pharmacotherapy of colitis revealed that there are no domestic drugs on the Ukrainian market that have an anti-inflammatory effect on the intestine, and there is only 1 drug with a regenerative effect on it. At the same time, only 9 trade names of

MPs of plant origin for the treatment of colitis have been registered, which is 5 % of all registered drugs used for the treatment of this pathology.

When determining the main groups of biologically active substances (BAS) that the new MP should contain, the results of molecular docking indicated a high level of affinity for the active site of the inhibitor of LOX-5 and COX-2 enzymes. According to the results of *in silico* studies, significant anti-inflammatory potential by a multifactorial mechanism of such medicinal plants as comfrey (*Inula helenium* L.), wild chicory (*Cichorium intybus* L.), common buckwheat (*Capsella bursa-pastoris* L.), common fennel (*Foeniculum vulgare*), field horsetail (*Equisetum arvense* L.) and veronica (*Veronica officinalis* L.) was predicted, which may be effective in the treatment of inflammatory processes in the intestine.

Based on the results of previous own and other scientists' research, we also selected MPR of curly parsley (*Petroselinum crispum*) fruits, marigold (*Calendula officinalis* L.) flowers, stinging nettle (*Urtica dioica* L.) leaves, and marsh cinquefoil (*Comarum palustre* L.) rhizomes in order to enhance the antimicrobial, hemostatic, wound-healing, and pain-relieving effects, which will contribute to better pharmacotherapy of CNUC.

Based on the formulated design for obtaining a multicomponent extract of complex action, filtration extraction of the phytocomposition with 20 % ethanol at a DER ratio of 1 : 10 was used, which ensured effective and rational extraction considering the content of BAS marker groups. The liquid extract was evaporated on a laboratory rotary vacuum evaporator at a temperature of $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$ to a residual humidity of 20-25 %. The condensed extract was poured into trays with a layer thickness of 2-3 mm and dried in a vacuum drying oven at a temperature of $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$ and a residual pressure of 0.1 atm for 24 h. A dry foamed mass of brown color with a specific odor was obtained.

For the development of an oral drug in a capsule dosage form (DF), the following parameters were determined: moisture content ($2.97 \pm 0.02\%$), volume before (107.25 ± 0.24 ml) and after (99.68 ± 0.19 ml) shrinkage, fluidity (47.25 ± 1.54 s/100.0 g), bulk density before (0.93 ± 0.03 g/ml) and after (1.34 ± 0.06 g/l) shrinkage, compressibility (97.2 ± 1.3 H) of the extract. Low fluidity will negatively affect the encapsulation process.

Based on mathematical modeling, as well as physicochemical, crystallographic, pharmacotechnological and biopharmaceutical studies, the optimal composition of hard gelatin capsules under the conditional name «Polymet» (mg/1 capsule) was developed: dry polyextract «Polyex» – 80.0, MCC 101 – 145.0, talc – 2.0, aerosil – 3.0. The technology of industrial production was worked out and a draft technological regulation of capsules «Polymet» was developed. The control parameters of critical stages of the technological process were determined and the criteria for their acceptability were established. Methods for quantitative determination of the main groups of BAS have been developed: the amount of flavonoids in terms of hyperoside (not less than 2.5 mg), gallic acid (not less than 7.0 mg) and the amount of polyphenols in terms of pyrogallol (not less than 3.6 mg) per capsule. The main validation characteristics for quantitative determination testing: specificity, linearity, accuracy, precision confirm the correctness and prove the

suitability of the developed methods.

As a result of the conducted research, a draft quality control methods (QCM) was developed for hard gelatin capsules «Polimet», 10 capsules in a blister made of polyvinyl chloride film and printed varnished aluminum foil, 2 blisters in a pack. Based on long-term stability studies, the shelf life and storage conditions of the developed hard gelatin capsules «Polimet» were established – 2 years at a temperature not exceeding 25 °C.

Theoretically substantiated and experimentally based on the conducted physicochemical, technological, rheological, and microbiological studies, the composition (essential oil of common fennel fruit – 0.01, peach oil – 10.0, soy lecithin – 10.0, purified water – up to 100.0) of the oral microemulsion for children «Bebifenel» was developed, its standardization was carried out (description, thermal and colloidal stability, pH, viscosity, identification (the presence of anethole and terpenoids was proven by the TLC method), determination of the quantitative content of essential oil (0.004–0.006 %), microbiological purity, mass of package contents). A specification and technological instructions for the children's microemulsion «Bebifenel» have been developed.

Theoretically substantiated and experimentally based on the conducted physicochemical, technological, rheological, and microbiological studies, the composition (essential oil of common fennel fruit – 0.66, essential oil of common caraway fruit – 0.66, refined sesame oil – 10.0, soy lecithin – 10.0, apple pectin – 1.0, potassium sorbate purified – 0.04, flavoring additive «Tarragon» – 0.01, water – up to 100.0) of the oral microemulsion «Efsikol» was developed, its standardization was carried out. Based on the complex of conducted research, the following indicators were included in the specification for the microemulsion «Efsikol»: description, identification (by TLC method – anethole, terpenoids, carvone and carveone), pH value, viscosity, quantitative determination of the essential oil content by alkalimetric titration method – not less than 1.284 %; and also by gas chromatography method – carvone content not less than 2850.0 and anethole – 5100.0 µg/ml. Its stability during storage was studied – 2 years in two types of packaging (glass and polymer containers) at a temperature not higher than 25 °C and 1 month at a temperature not higher than 25 °C without a preservative. A draft QCM and technological instructions for the manufacture of the microemulsion «Efsikol» in a pharmacy were developed.

In order to develop and introduce the article «Dill water» to the State Pharmacopoeia of Ukraine, a study of its quality indicators (identification, quantification, pH, microbiological purity) was conducted. The conducted studies revealed a wide range of antibacterial action against gram-positive, gram-negative bacteria and fungi of the genus *Candida*, which determines the feasibility of using dill water in the pharmacotherapy of infantile colic both for prophylactic purposes and as part of the complex therapy of functional gastrointestinal disorders.

Key words: dry polyextract, capsules, oral microemulsion, dill water, medicinal plant raw materials, composition, rational technology, dosage form, chronic nonspecific ulcerative colitis, intestinal colic, functional intestinal disorders.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ГНР – гідрофільний неводний розчинник
ДД – дієтична добавка
ДК – дитяча колька
ДСТУ – Державний стандарт України
ДФУ – Державна фармакопея України
ЄФ – Європейська фармакопея
ЗЗК – запальні захворювання кишечника
КК – кишкова колька
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛФ – лікарська форма
МБЧ – мікробіологічна чистота
МК – мінімальна інгібувальна концентрація
МКЯ – методи контролю якості
МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України
НД – нормативна документація
НВК – неспецифічний виразковий коліт
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ННПФ НФаУ – Навчально-науковий інститут прикладної фармації Національного фармацевтичного університету
О / в – олія у воді
ПАР – поверхнево-активні речовини
ПЕГ40ГРО – поліетиленгліколь 40 гідрогенізована рицинова олія
ПЕГ100С – поліетиленгліколь 100 стеарат
СПК – синдром подразненого кишечника
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок
ХЗЗК – хронічні запальні захворювання кишечника
ХНВК – хронічний неспецифічний виразковий коліт
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
DER – drug to extract ratio