

**РУХМАКОВА ОЛЬГА АНАТОЛІЇВНА**

УДК: 615.014.2:615.072:616-053.2:633.875

**ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА  
ДИТЯЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ЕКСТРАКТАМИ  
СОЛОДКОВОГО КОРЕНЯ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук**

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
лауреат Державної премії України  
**ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА,**  
Національний фармацевтичний університет,  
завідуюча кафедрою технології ліків.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,**  
ДП «Державний науковий центр лікарських  
засобів і медичної продукції»,  
в. о. завідувача лабораторії технології  
готових лікарських засобів, м. Харків;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА,**  
Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П. Л. Шупика,  
завідуюча кафедрою фармацевтичної технології  
і біофармації, м. Київ;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ,**  
Українська військово-медична академія,  
начальник кафедри військової фармації, м. Київ.

Захист відбудеться *«7» квітня 2016 р.* о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий *«4» березня 2016 р.*

Т.в.о. вченого секретаря  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. І. Вишнеvsька

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Актуальною проблемою сучасної педіатричної практики є лікування різноманітних захворювань імунозалежної природи. Серед них найчастіше зустрічаються алергічні ураження шкіри з вторинною грибовою інфекцією, стоматити, адено- і коронавірусні інфекції, які викликають зниження імунного захисту організму дитини.

Асортимент препаратів вказаної дії, дозволених до застосування у педіатричній практиці, на фармацевтичному ринку України є вкрай обмеженим. Враховуючи особливості дитячого організму, доцільним є створення низки лікарських препаратів на основі однієї субстанції у різних лікарських формах.

Перспективною сировиною для створення лікарських препаратів для лікування вказаних патологій є солодка гола. Дослідженнями видатних вчених (Муравйова І. А., Пшукова Ю. Г., Пономарьова В. Д., Степанової Е. Ф., Литвиненко В. І. та ін.) було доведено широкий спектр її фармакологічної дії (імуномодулюючої, протиалергічної, протизапальної, противірусної), розроблено декілька препаратів для дорослих у формі таблеток, капсул, спрею.

Варто відмітити, що противірусна активність солодки голої по відношенню до адено- і коронавірусів досі не вивчалась. Безпосереднє застосування у педіатричній практиці знайшов лише сироп солодкового кореня для лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

У даному аспекті розробка аптечної і промислової технології дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня у формі ректальних супозиторіїв, дерматологічної мазі та стоматологічного гелю для комплексного лікування вказаних патологій є актуальною.

Впровадження у фармацевтичну промисловість України стандартів GMP і Належних Аптечних Практик потребує оновлення нормативної бази щодо стандартів якості екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ), зокрема дитячих.

На території Європейського Союзу (ЄС) діє директива «Фармацевтична розробка ліків для використання у педіатрії». Національні вимоги до виготовлення ліків в умовах аптек уперше було розроблено (Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Пасічник М. Ф. та ін.) і затверджено у 2005 р. наказом МОЗ України № 391.

Контроль якості ЕЛЗ здійснюється за наказами МОЗ України (№ 812 від 17.10.2012 р. та ін.) і загальною статтею «Екстемпоральні лікарські засоби» (вперше введена у Державну Фармакопею України (ДФУ) 1.2 у 2008 р.; переглянута і включена у ДФУ 2.0 у 2014 р.). Нажаль, дотепер у ДФУ не було фармакопейних статей на окремі лікарські форми ЕЛЗ на відміну від провідних фармакопей світу.

Тому, розробка вказаних документів, а саме на супозиторії і м'які лікарські форми, а також вимог до виготовлення дитячих лікарських засобів є доцільною і своєчасною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НФаУ («Технологія одержання оригінальних і комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», № Держ. реєстрації 0108U009174 (тему перереєстровано у 2014 р. за № 0114U000945), «Розробка і удосконалення складу і технології екстемпораль-

них лікарських препаратів», № Держ. реєстрації 0108U000376 (тему перереєстровано у 2014 р. за № 0114U000947)) і Проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 79 від 20.02.2013 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є теоретичне обґрунтування і розробка дитячих лікарських препаратів із екстрактами солодкового кореня. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- проаналізувати і узагальнити теоретичні дані щодо основних принципів імунотерапії, характеристики дитячих імунозалежних захворювань шкіри і порожнини рота, напрямків їх лікування;
- визначити загальну методологічну концепцію створення комбінованих дитячих лікарських препаратів із екстрактами солодкового кореня для промислового і аптечного виготовлення;
- проаналізувати вимоги директиви ЄС «Фармацевтична розробка ліків для використання у педіатрії» і провідних фармакопей світу (Міжнародної, Європейської, Американської, Британської, Республіки Білорусь та інших країн) щодо виготовлення ЕЛЗ з метою гармонізації і розробки національних вимог до виготовлення ліків в умовах аптек у вигляді відповідних стандартів МОЗ України;
- теоретично і експериментально обґрунтувати склад дитячих лікарських препаратів для комплексного лікування захворювань імунозалежної природи у формі ректальних супозиторіїв, дерматологічної мазі та стоматологічного гелю під умовними назвами «Імуносол», «Алерголік», «Дентавір-фіто»;
- розробити промислову технологію, технічні умови, проекти технологічних регламентів і відповідних розділів реєстраційного досьє на виробництво препаратів «Імуносол», «Алерголік», «Дентавір-фіто», провести їх апробацію у промислових умовах АТ «Лекхім-Харків», ПАТ «Фармак», ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»»;
- розробити аптечну технологію, технологічні інструкції на приготування розроблених засобів і впровадити їх у виробничу діяльність аптек;
- провести фізико-хімічні, фармако-технологічні, мікробіологічні дослідження запропонованих лікарських препаратів, розробити методики аналізу, встановити показники якості, розробити проекти методів контролю якості (МКЯ) і вивчити їх стабільність;
- проаналізувати і узагальнити дані біологічних досліджень розроблених лікарських засобів.

**Об'єкти дослідження.** Екстракти солодкового кореня, тербінафіну гідрохлорид, ефірні олії ромашки, чайного дерева, лаванди, шавлії і м'яти перцевої; допоміжні речовини; супозиторії «Імуносол», мазь «Алерголік», стоматологічний гель «Дентавір-фіто».

**Предмет дослідження.** Предметом дослідження є наукові підходи до обґрунтування складів і розробки промислової і аптечної технології трьох дитячих лікарських препаратів для комплексного лікування захворювань імунозалежної природи. Розробка настанови щодо виготовлення дитячих ЕЛЗ на підставі гармонізації з Директивою ЄС «Фармацевтична розробка ліків для використання у педі-

атрії». Розробка фармакопейних статей ДФУ «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» і «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках».

**Методи дослідження.** При вирішенні поставлених у роботі задач були застосовані такі методи досліджень: органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фармако-технологічні (визначення гомогенності, стійкості до руйнування, часу деформації, осмотичної активності та ін.), фізико-хімічні (рН, термогравіметричний аналіз, високоефективна рідинна хроматографія тощо), біологічні (мікробіологічні і фармакологічні) і статистичні. При виборі допоміжних речовин у складі супозиторіїв і стоматологічного гелю додатково був використаний метод математичного планування експерименту. При вивченні проблеми наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури були використані методи ретроспективного, системного, порівняльного аналізу і безпосереднього вивчення.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше запропоновано загальну методологічну концепцію створення дитячих лікарських препаратів для комплексного лікування захворювань імунозалежної природи у формі ректальних супозиторіїв, дерматологічної мазі та стоматологічного гелю.

Теоретично обґрунтовано і гармонізовано із фармакопеями провідних країн світу основні положення з питань виготовлення екстемпоральних ректальних і м'яких лікарських форм. На підставі проведеного аналізу встановлено основні показники якості досліджуваних лікарських засобів і базові принципи їх технології, що були покладені в основу створення вітчизняної нормативно-законодавчої бази щодо виготовлення ліків в умовах аптек.

Вперше досліджено основні фармакокінетичні характеристики основної біологічно активної речовини (БАР) екстрактів солодкового кореня – гліцираму – розчинність і проникність через клітини кишечника. Середнє значення проникності гліцираму склало  $(7,755 \pm 0,517) \cdot 10^{-8}$  см/с, згідно із яким досліджувана субстанція відноситься до 3-го класу речовин за біофармацевтичною класифікацією (БСК). Таким чином, встановлено, що при фармацевтичній розробці препаратів із екстрактами солодкового кореня найбільш ефективними будуть засоби місцевої дії (мазі, гелі тощо). При розробці препаратів системної дії необхідно обирати оптимальний шлях їх введення і забезпечувати належну повноту і динаміку вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) із лікарських форм.

Вперше доведено протівірусну активність екстрактів солодкового кореня по відношенню до адено- і коронавірусів. Встановлено, що вони затримують репродукцію аденовірусу на 2 розведення (з  $10^{-4}$  до  $10^{-2}$ ) і знижують у 4 рази (з 1:128 до 1:32) гемаглютинуючий титр коронавірусу.

На підставі фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень вперше теоретично і експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію трьох лікарських препаратів для дітей під умовними назвами «Імуносол», «Алерголік» і «Дентавір-фіто».

Вперше з використанням методів математичного планування експерименту (дисперсійного аналізу і дворівневого повнофакторного планування) обрано раціональні допоміжні речовини та їх концентрації у складі носіїв супозиторіїв «Імуносол» (твердий жир – до 1,15 г, твін-80 – 0,05 г, лецитин – 0,10 г) і стомато-

логічного гелю «Дентавір-фіто» (гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) – 2,0 г, етанол (96 %) – 1,0 г, сорбітол (70 % розчин) – 10,0 г, вода очищена – до 100,0 г).

Визначено критичні параметри у процесі виробництва супозиторіїв «Імуносол» (температура приготування і розливу – 40-45 °С, час перемішування і режим роботи мішалки – 60-90 хв. з частотою обертів 54 об./хв., 30-60 хв. з частотою обертів 150 об./хв.); мазі «Алерголік» (тривалість перемішування – (20,0±2,5) хв., температура приготування – (50,0±5,0) °С, режим роботи мішалки – 30 об./хв.), стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» (час перемішування – 90 хв., режим роботи мішалки – 30 об./хв.).

Вперше з використанням сучасних методів досліджень запропоновано методики якісного і кількісного визначення діючих речовин у складі розроблених лікарських засобів. Ідентифікацію і кількісне визначення гліциризинової кислоти (ГК) і тербінафіну гідрохлориду проведено методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Для запропонованих методик визначено специфічність. Для методики визначення тербінафіну гідрохлориду додатково визначено лінійність. Ідентифікацію і кількісне визначення основних компонентів ефірних олій здійснено методом газової хроматографії (ГХ).

Експериментально доведено стабільність розроблених препаратів, встановлено терміни і умови їх зберігання: супозиторіїв «Імуносол» – 2 роки у ПВХ-упаковках у сухому темному місці при температурі 8-15 °С; мазі «Алерголік» і гелю «Дентавір-фіто» – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі 15-25 °С.

Новизна досліджень захищена 5-ма патентами України: № 88526 «Фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв з імуностропною дією», № 95889 «Застосування екстракту солодкового кореня як противірусного засобу по відношенню до коронавірусів», № 95890 «Застосування екстракту солодкового кореня як противірусного засобу по відношенню до аденовірусів 3-го типу у педіатрії», № 95891 «Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з репаративною дією», № 101106 «Фармацевтична композиція у формі дерматологічної мазі для лікування алергічних і запальних захворювань шкіри».

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше створено і запропоновано для практичної медицини і фармації три нових лікарських препарати у формі ректальних супозиторіїв, дерматологічної мазі та стоматологічного гелю для комплексного лікування дитячих захворювань імунозалежної природи.

Розроблено нормативно-законодавчу базу щодо виготовлення ліків в умовах аптек України у вигляді:

- настанови «Вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек» (розділ «Інструкція щодо виготовлення дитячих лікарських засобів в умовах аптек»), яку затверджено наказом МОЗ України № 398 від 01.07.2015 р.;
- загальних фармакопейних статей «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках», які включено до 3-го тому ДФУ 2.0 (2014 р.) (лист ФЦ № 11/255 від 26.11.2014 р.).

Розроблено нормативно-технічну документацію на виробництво ректальних супозиторіїв «Імуносол», які впроваджено у промислове виробництво АТ «Лекхім-Харків». Затверджено ТУ У 20.4-22676945-005:2015 «Імуносол». Засоби гігієнічно-профілактичні».

Розроблено проекти технологічних регламентів, МКЯ і відповідних розділів реєстраційного досьє на виробництво стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» і дерматологічної мазі «Алерголік», які апробовано у промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» і ПАТ «Фармак» (акти апробації від 12.08.2015 р., 04.09.2015 р.). Гель внесено до перспективного плану розвитку виробництва на 2016-2017 рр. (лист № 1647 від 19.08.2015 р.).

Розроблено і впроваджено в роботу ПАТ «Фармак» (акт впровадження від 25.11.2015 р.) методичні рекомендації «Методологія створення лікарських засобів на основі рослинної сировини», затверджені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 93 від 28.10.2015 р.).

Розроблено і впроваджено в роботу ТОВ «Аптека № 9» м. Харкова технологічні інструкції на виготовлення запропонованих лікарських засобів (акти впровадження від 14.12.2015 р.).

Підготовлено і ухвалено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України інформаційний лист № 174 «Технологія виготовлення та контроль якості в умовах аптек екстемпоральної гідрофобної маzewої основи» (протокол № 69 від 22.06.2011 р.), який впроваджено в роботу аптек (акти впровадження від 10.12.2015 р., 15.12.2015 р.).

Теоретичну основу дисертаційної роботи складають:

- методичні рекомендації «Фітотерапія аденовірусної інфекції у дітей», «Фітотерапія атопічного дерматиту», «Методологія створення лікарських засобів на основі рослинної сировини» (затверджені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протоколи № 79 від 20.02.2013 р., № 93 від 28.10.2015 р.);
- підручник «Chemist's technology of drugs» (отримано гриф МОН України, лист № 1/11-5 103 від 23.06.2011 р.);
- навчально-методичний посібник для викладачів «Методологія викладання аптечної технології ліків» (отримано гриф МОН України, лист № 23-01-9/122 від 30.03.2015 р.).

Наукові та методичні видання дисертаційної роботи впроваджено до навчального процесу Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 15.09.2015 р.), Української військово-медичної академії (акт впровадження від 30.11.2015 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 04.12.2015 р.), Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 07.12.2015 р.), кафедри управління і економіки фармації Інституту підвищення кваліфікації фахівців фармації (акт впровадження від 08.12.2015 р.), промислової фармації і заводської технології ліків НФаУ (акти впровадження від 09.12.2015 р., 10.12.2015 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто дисертантом здійснено постановку мети, завдань, визначення методології досліджень, планування усіх експериментальних робіт; вивчено, проаналізовано і узагальнено сучасні дані наукової літератури за визначеним напрямком; проведено експериментальну роботу за темою дисертації і науковий аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних досліджень; теоретично обґрунтовано і розроблено

склад і технологію ректальних супозиторіїв «Імуносол», дерматологічної мазі «Алерголік» і стоматологічного гелю «Дентавір-фіто»; складено і оформлено проекти технічних умов, технологічних регламентів, МКЯ, технологічних інструкцій на запропоновані лікарські засоби; узагальнено результати експериментальних досліджень по вивченню специфічної активності та нешкідливості препаратів. Узагальнено сучасні вимоги до виготовлення ліків в умовах аптек і складено проекти загальних фармакопейних статей ДФУ щодо виготовлення м'яких лікарських засобів, супозиторіїв і песаріїв в умовах аптек.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Мельник Г. М., Малоштан Л. М., Тихоновим О. І., Гризодубом О. І., Соловійовим О. С., Гудзенко О. П., Ланцбергом Н. Г., Яковлевою Л. В., Кошовою О. Ю., Гусаровим В. І., Губарь С. М., Яценко О. Ю., Бабенко І. О., Есамом Зургані А. Зегхдані) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011), міжнародній науково-практичній конференції «Нанотехнології у фармації і медицині» (Харків, 2011), VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Досудове слідство, фармацевтичне і медичне право, як складові державної політики України у протидії наркозлочинності та поширенні наркоманії: від поліцейської хімії і судової фармації до фармацевтичного і медичного законодавства, соціальної, доказової медицини і фармації» (Харків, 2011), Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм» (Курск, 2011), II Международной научно-практической конференции «Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес» (Белгород, 2012), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Товарознавчі аспекти споживчих товарів» (Харків, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Efektivni nastroje modernich ved-2013» (Прага, 2013), I міжнародній науково-практичній конференції «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, 2013), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2013, 2014), 9-ій міжнародній науково-практичній конференції «Новината за напреджнали наука» (Софія, 2013), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних і медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI ст.» (Одеса, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (Київ, 2014), між-



народній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки» (Дніпропетровськ, 2014), X International scientific and practical conference «Modern European science» (Sheffield, 2014), I Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014), XI Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji “Strategiczne pytania światowej nauki” (Przemysl, 2015).

**Публікації:** За матеріалами дисертації одержано 5 патентів України, опубліковано 68 наукових робіт, у тому числі 28 статей у фахових виданнях (із них 10 за кордоном), 2 фармакопейні статті, 1 підручник, 1 навчально-методичний посібник, 1 інформаційний лист, 1 збірник, 3 методичні рекомендації, 1 колективну монографію і 30 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 353 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об’єктів і методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-6), загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 274 сторінки. Робота ілюстрована 94 таблицями і 68 рисунками. Бібліографія включає 352 джерела літератури, із них 64 іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** представлено актуальність теми, мету, основні завдання дисертаційних досліджень, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі «Перспективи створення дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня. Сучасний стан лікування захворювань імунозалежної природи у педіатрії»** визначено напрямки імунотерапії, проведено аналіз асортименту імуномодуляторів для дітей на фармацевтичному ринку України. Підкреслено актуальність створення нових лікарських засобів природного походження системної імуномодулюючої дії. Вивчено характеристику дитячих запальних захворювань шкіри і порожнини рота імунозалежної природи. Показано необхідність створення м’яких лікарських засобів комплексної фармацевтичної дії: протиалергічної, протигрибкової, противірусної і репаративної для їх ефективної фармакотерапії. Узагальнено дані літератури щодо використання солодки голої. Доведено перспективність застосування екстрактів солодкового кореня у педіатрії, завдяки наявності багатоспрямованої фармакологічної дії, з метою лікування різних патологій, що супроводжуються порушеннями у роботі імунної системи. Наведено результати аналізу основних методологічних аспектів створення дитячих лікарських препаратів і вимог до їх фармацевтичної розробки згідно національних і європейських нормативних документів, що були враховані при визначенні методології дисертаційного дослідження.

У **другому розділі «Вибір загальної концепції і методів досліджень. Об’єкти і методи досліджень»** обґрунтовано загальну методологічну концепцію створення ректальних супозиторіїв і м’яких лікарських засобів у формі дерматологічної мазі і стоматологічного гелю для комплексного лікування дитячих захво-

рювань імунозалежної природи, представлено характеристики діючих і допоміжних речовин, визначено методи досліджень, необхідні для розробки оптимальних складів і раціональної технології досліджуваних препаратів.

У третьому розділі «Наукове обґрунтування вимог до виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів у формі супозиторіїв і м'яких лікарських засобів» проведено ретроспективний аналіз аспектів уніфікації екстемпоральної рецептури, висвітлено сучасний стан нормативної бази, яка регламентує технологію екстемпоральних ліків. Показано, що її розширення сприятиме підвищенню якості ЕЛЗ, удосконаленню виробничої діяльності аптек, поліпшенню лікарського забезпечення населення.

Проведено порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних ліків, зокрема м'яких лікарських засобів, супозиторіїв і пеларіїв. Встановлено основні показники якості досліджуваних лікарських форм і базові принципи їх технології.

Наведено основні результати роботи із розробки фармакопейних статей «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» і «Супозиторії та пеларії, виготовлені в аптеках». Загальні правила технології екстемпоральних ліків гармонізовано з USP Pharmacist's Pharmacopeia і викладено відповідно до їх класифікації за типом дисперсних систем. Вказані фармакопейні статті включено до 3-го тому ДФУ 2.0 (2014 р.) (лист ФЦ № 11/255 від 26.11.2014 р.).

Також представлено результати проведеного перегляду і доповнення вимог до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек, зокрема розділу щодо виготовлення лікарських засобів для дітей, які затверджено в якості стандартів МОЗ України «Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015» наказом № 398 від 01.07.2015 р.

У четвертому розділі «Розробка складу і технології дитячих ректальних супозиторіїв «Імуносол»» представлені основні методологічні засади фармацевтичної розробки лікарських засобів для лікування дитячих імунозалежних хвороб: 1) визначення раціональної дози лікарської речовини у лікарських формах проводили за допомогою мікробіологічних і біологічних досліджень; 2) вибір допоміжних речовин до складу кожної лікарської форми здійснювали на підставі фармако-технологічних і біофармацевтичних досліджень; 3) при розробці технологічного процесу досліджували спосіб введення екстрактів солодкового кореня до складу лікарських форм (табл. 1), вивчали стабільність екстрактів під впливом різних температур у запропонованих лікарських формах (рис. 1).

Таблиця 1

**Спосіб введення екстрактів солодкового кореня до складу досліджуваних лікарських форм**

Лікарська форма	Фізико-хімічні властивості лікарських речовин	Спосіб введення до лікарської форми
Супозиторії	СЕСК – легкокорозчинна у воді субстанція у кількості > 5 % на один супозиторій	За типом суспензії у нерозчиненому вигляді
Мазь, стоматологічний гель	СЕСК – легкокорозчинна у воді субстанція	У вигляді водного розчину

На підставі проведених термогравіметричних досліджень встановлено, що екстракти солодкового кореня є термостабільними субстанціями, поступова втрата в їх масі відбувається при температурі від 41 °С до 94 °С.

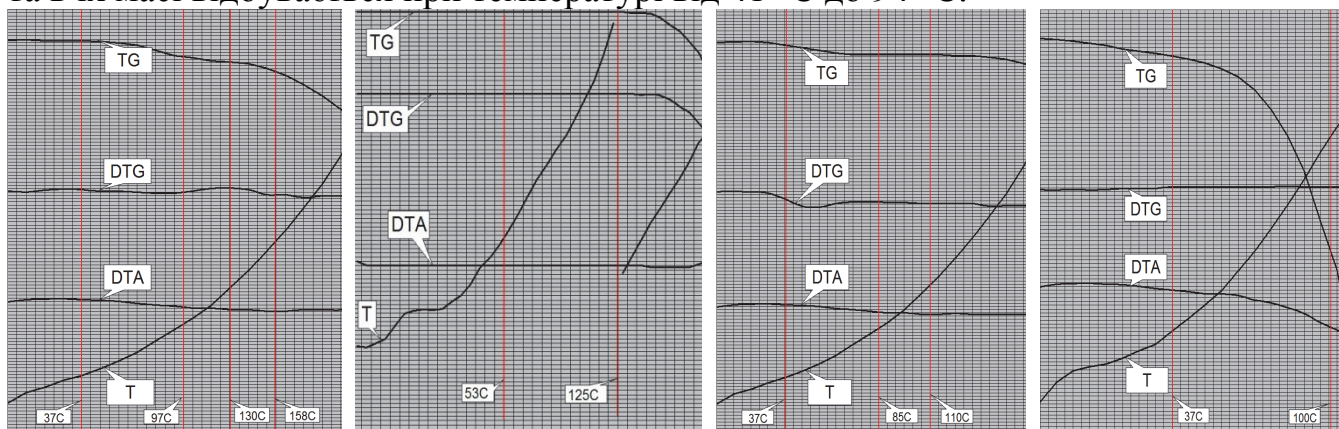


Рис. 1. а) Деривато-  
грама СЕСК

б) Дериватограма  
супозиторіїв

в) Дериватограма  
мазі

г) Дериватограма  
гелю

4) Використовували єдиний підхід до ідентифікації і кількісного визначення ГК у складі запропонованих лікарських препаратів. Визначення ГК проводили методом ВЕРХ. Розробляли методику пробопідготовки, яка забезпечувала точне визначення ГК і запобігала потраплянню у пробу компонентів матриці лікарських препаратів. Як розчинник обрано водний розчин аміаку, здатний утворювати з ГК легкокорозивний моноамонію гліциризат.

При створенні імуномодулюючого препарату системної дії у вигляді ректальних супозиторіїв як основну діючу речовину було обрано сухий екстракт солодкового кореня (СЕСК). Раніше проведеними дослідженнями зі співавторами було розроблено склад і лабораторну технологію ректальних супозиторіїв на основі густого екстракту солодкового кореня.

Для вибору носія використовували жирові супозиторні основи, як найбільш широко застосовувані у педіатричній практиці: твердий жир, масло какао, супоцир NA15, вітепсол W35 та ін. Супозиторії готували у лабораторних умовах масою 1,15 г методом виливання. СЕСК (вміст ГК – 31,3 %) у кількості 0,25 г на один супозиторій вводили до основи у нерозчиненому вигляді за типом суспензії.

При проведенні експериментальних досліджень було встановлено, що супозиторії як на основі твердого жиру, так і на основі супоциру NA15 і вітепсолу W35, мали необхідні показники якості згідно вимог ДФУ до ректальних лікарських засобів. Однак, для подальших досліджень були обрані модельні зразки на основі твердого жиру, що пояснюється, з одного боку, його більшою економічною доступністю для вітчизняних підприємств, а з іншого – задовільними результатами фармако-технологічних випробувань зразків супозиторіїв на його основі.

Обираючи допоміжні речовини до складу супозиторіїв, враховували досвід використання доступних, зокрема, для аптечної практики і дозволених до використання у педіатрії, різних поверхнево-активних речовин (ПАР). Всього було досліджено 26 композицій носіїв. Вибір оптимального складу супозиторної основи проводили з використанням двофакторного дисперсійного аналізу. В якості досліджуваних факторів виступали дві системи: ПАР (емульгатори) (А) і пластифіка-

тори (В) (табл. 2). Вибір основ проводився за 3-ма показниками:  $y_1$  – час повної деформації, хв.,  $y_2$  – час розпадання, хв.,  $y_3$  – стійкість до руйнування, кг.

Таблиця 2

### Фактори і їх рівні, використовувані в експерименті

Фактори	Рівні факторів
А – вид поверхнево-активних речовин (емульгаторів)	$A_1$ – твін-80, $A_2$ – лецитин, $A_3$ – твін-80+лецитин (1:1), $A_4$ – твін-80+лецитин (1:2), $A_5$ – твін-80+лецитин (1:2,5)
В – вид пластифікатору	$V_1$ – гліцерин
	$V_2$ – ланолін безводний
	$V_3$ – пластифікатор відсутній

Вибір основи робили по кожному із параметрів оптимізації (табл. 3). На підставі проведеного аналізу встановлено, що ПАР (фактор А) і пластифікатори (фактор В) значно впливають на всі три параметра експерименту ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

### Дисперсійний аналіз експериментальних даних

Параметр	Джерело дисперсії	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F – розраховане значення критерія Фішера	p – розрахований рівень значимості
$y_1$	Фактор А	4	99,3867	24,8467	56,47	$< 0,05$
	Фактор В	2	41,3067	20,6533	46,94	$< 0,05$
	Взаємодія АВ	8	18,6933	2,33667	5,31	$< 0,05$
	Похибка	60	26,4	0,44	–	–
	Загальне	74	185,787	–	–	–
$y_2$	Фактор А	4	62,0533	15,5133	38,78	$< 0,05$
	Фактор В	2	12,9867	6,49333	16,23	$< 0,05$
	Взаємодія АВ	8	26,7467	3,34333	8,36	$< 0,05$
	Похибка	60	24,0	0,4	–	–
	Загальне	74	125,787	–	–	–
$y_3$	Фактор А	4	4,2888	1,0722	374,02	$< 0,05$
	Фактор В	2	0,8168	0,4084	142,47	$< 0,05$
	Взаємодія АВ	8	0,7272	0,0909	31,71	$< 0,05$
	Похибка	60	0,172	0,00286667	–	–
	Загальне	74	6,0048	–	–	–

Для досліджуваних факторів при всіх трьох параметрах будували ряди переваг за допомогою рангового критерію Дункана, що мають вигляд:

- За параметром  $y_1$ : за фактором А:  $A_5 > A_4 \approx A_3 > A_2 > A_1$  (суміш ПАР (1:2,5) > суміш ПАР (1:2)  $\approx$  суміш ПАР (1:1) > лецитин > твін-80); за фактором В:  $V_3 > V_2 > V_1$  (без пластифікатора > ланолін б/в > гліцерин).

- За параметром  $u_2$ : за фактором  $A$ :  $A_5 \approx A_4 > A_2 > A_3 > A_1$  (суміш ПАР (1:2,5)  $\approx$  суміш ПАР (1:2) > лецитин > суміш ПАР (1:1) > твін-80); за фактором  $B$ :  $B_3 > B_2 \approx B_1$  (без пластифікатора > ланолін б/в  $\approx$  гліцерин).

- За параметром  $u_3$ : за фактором  $A$ :  $A_4 > A_5 > A_3 > A_2 > A_1$  (суміш ПАР (1:2) > суміш ПАР (1:2,5) > суміш ПАР (1:1) > лецитин > твін-80); за фактором  $B$ :  $B_3 > B_2 > B_1$  (без пластифікатора > ланолін б/в > гліцерин).

Встановлено, що найбільш раціональними основами є композиції  $A_4B_3$  (№ 16) і  $A_5B_3$  (№ 19). З метою вивчення впливу кількості емульгаторів на вивільнення ГК проводили біофармацевтичні дослідження (рис. 2).

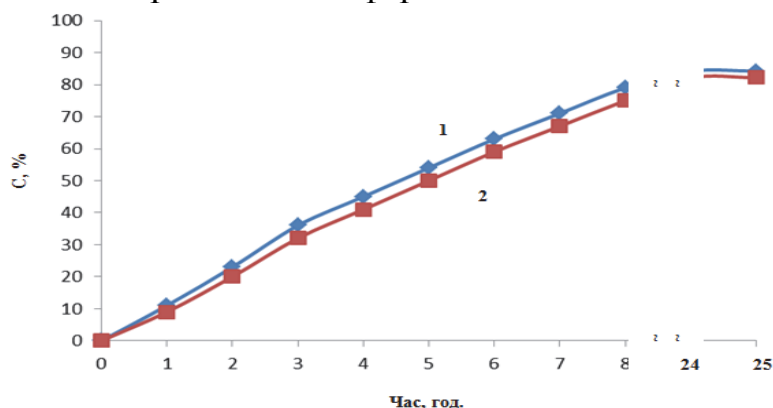


Рис. 2. Кінетика вивільнення гліциризинової кислоти дитячих ректальних супозиторіїв із зразків  $A_4B_3$  (№ 16) – 1 та  $A_5B_3$  (№ 19) – 2

Вивільнення ГК із обох зразків супозиторіїв носить поступовий характер. Концентрація ГК у діалізаті через 8 год. у зразках № 16 і № 19 складає біля 78,57 % і 75,80 % відповідно; через 24 год. – 84,23 % і 82,18 %. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що при приготуванні супозиторіїв у умовах аптек методом виливання у форми масою 1,15 г найбільш раціональним є зразок № 16 із вмістом суміші емульгаторів 1:2. Обрана кількість ПАР забезпечує повне і пролонговане вивільнення ГК, що дозволяє протягом тривалого часу підтримувати його ефективну концентрацію у тканинах. Зразок № 19 із вмістом суміші емульгаторів 1:2,5 може бути використаний при виробництві супозиторіїв у промислових умовах за необхідності збільшення маси супозиторію до 1,3-1,5 г в залежності від об'єму чарунок ПВХ-плівки, що буде використовуватись.

Концентрацію СЕСК визначали на підставі досліджень противірусної активності по відношенню до адено- і коронавірусів на базі ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова» під кер. проф. Панченко Л. О. (табл. 4). Концентрація СЕСК у кількості 0,25 г на один супозиторій була встановлена на підставі попередньо проведених досліджень по вивченню цитотоксичності екстракту.

СЕСК затримував репродукцію аденовірусу на 2 розведення і знизив у 4 рази (з 1:128 до 1:32) гемаглютинуючий титр коронавірусу. В експериментальних дослідженнях така активність екстрактів солодкового кореня була встановлена вперше. Новизна досліджень захищена 2-ма патентами України. Правильність обраної концентрації СЕСК підтверджена фармакологічними дослідженнями.

Мікробіологічними дослідженнями, проведеними на базі тієї ж установи під кер. ст.н.с. Осолодченко Т. П., встановлювали концентрацію ефірних олій ромашки і чайного дерева (табл. 5). Оптимальним визначено зразок № 8.

Таблиця 4

**Противірусна активність СЕСК по відношенню до адено- і коронавірусів**

Контролі	Концентрація СЕСК	Інфекційний титр вірусів в реакції нейтралізації на культурі тканини VERO	
		Аденовірус	
	0,25 г	до дії СЕСК	після дії СЕСК
Контролі тест-вірусів	-	$10^{-4}$	$10^{-2}$
Контроль культури тканини VERO	-	Цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)	
Інгредієнти реакції гемаглютинації	Відсутність ознак дегенерації клітин 4		
	Титр гемаглютининів <b>коронавірусу</b>		
	до дії СЕСК	після дії СЕСК	
Контроль еритроцитів мишей	1:128		
	1:32		
	Відсутність гемаглютинації		

Таблиця 5

**Вплив концентрації ефірних олій на антимікробну активність зразків (n=5)**

№ зразка	Діаметри зон затримки росту, мм						
	St.aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	Ps. aerug. ATCC 27853	B. subtilis ATCC 6633	C. albicans ATCC 885/653	Peptoco ccus niger	Fuso bact necroph.
<i>Супозиції з СЕСК та ефірною олією ромашки лікарської</i>							
1	10,1±0,3	11,2±0,5	-	-	-	-	-
2	10,6±0,5	11,7±0,2	10,4±0,3	10,2±0,5	-	-	-
3	11,4±0,6	12,1±0,3	10,8±0,6	10,9±0,4	-	-	-
<i>Супозиції з СЕСК та ефірною олією чайного дерева</i>							
4	11,5±0,6	11,2±0,5	11,2±0,5	17,2±0,5	13,5±0,4	20,5±0,3	18,6±0,4
5	12,2±0,8	12,9±0,4	12,1±0,4	17,9±0,5	14,5±0,5	24,2±0,4	22,2±0,6
6	13,5±0,4	13,7±0,3	12,8±0,5	18,4±0,3	13,2±0,5	22,1±0,3	20,6±0,4
<i>Супозиції з СЕСК та ефірними оліями</i>							
7	14,6±0,3	13,2±0,3	11,2±0,3	17,2±0,5	14,5±0,5	22,5±0,4	19,7±0,2
8	15,6±0,4	14,6±0,4	13,2±0,3	18,9±0,6	16,1±0,5	26,8±0,2	24,3±0,5
9	16,8±0,9	15,7±0,5	12,1±0,2	17,8±0,9	15,2±0,7	25,4±0,3	21,9±0,3

З метою вирішення питання про введення антимікробних консервантів до складу супозиторіїв вивчали антимікробну ефективність консервантів у препараті за методикою ДФУ 1.4. Встановлено, що наявність у препараті обраних АФІ забезпечує необхідну ефективність консервуючої дії, що дозволило не включати до його складу додаткових антимікробних консервантів. Отже, на підставі проведених технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і біологічних досліджень нами розроблено склад супозиторіїв під умовною назвою «Імуносол» (патент України № 88526):

СЕСК (у перерахунку на вміст ГК 31,3 %)	–	0,25
Ефірна олія ромашки	–	0,01
Ефірна олія чайного дерева	–	0,01
Твін-80	–	0,05
Лецитин	–	0,10
Твердий жир	–	до 1,15

Для визначення оптимальної температури виробничого процесу і дозування супозиторної маси, швидкості і часу її перемішування вивчали реопараметри супозиторіїв у межах температур 35-50 °С (табл. 6, рис. 3).

Таблиця 6

### Структурно-механічні показники основи і супозиторної маси

Реопараметри	Показники структурної в'язкості при різних температурах							
	35 °С	37 °С	39 °С	41 °С	43 °С	45 °С	47 °С	50 °С
<i>Супозиторна маса</i>								
$\eta$ , мПа×с	950	540	240	95	40	25	20	20
<i>Основа</i>								
$\eta$ , мПа×с	280	180	65	45	25	10	5	5

При температурі  $\geq 45$  °С супозиторна маса має дуже низькі реопараметри, тому при виготовленні і дозуванні препарату можлива седиментація СЕСК, що може привести до розшарування супозиторіїв. При зменшенні температури до 35 °С структурно-механічні властивості системи збільшуються, її текучість уповільнюється, що призводить до утруднення процесу дозування. Оптимальною для приготування і дозування супозиторної маси є температура 40-45 °С.

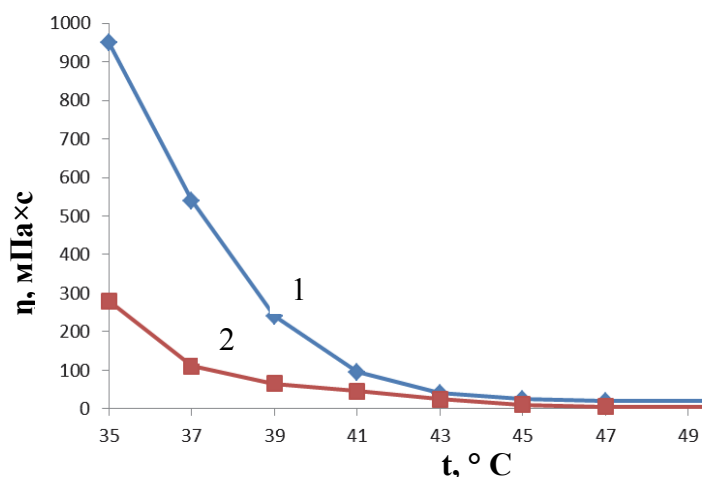


Рис. 3. Залежність структурної в'язкості супозиторної маси (1) і основи (2) від температури

З метою визначення рівномірності розподілу СЕСК в основі проведено вивчення швидкості і часу гомогенізації супозиторної маси при температурі 40-45 °С при перемішуванні турбінною мішалкою з частотою обертів 150 об./хв. і 54 об./хв. протягом 90 хв. Через 20-30 хв. відбирали зразки з верхнього і нижнього шарів ємності і проводили кількісне визначення в них ГК СЕСК (табл. 7).

Оптимальним визначено тривалість перемішування протягом 60-90 хв. з частотою обертів мішалки 54 об./хв., і протягом 30-60 хв. з частотою обертів 150 об./хв. За цей час досягається однорідність супозиторної маси із рівномірним розподілом у ній СЕСК.

З метою визначення режиму охолодження супозиторної маси після її дозування у первинний пакувальний матеріал вивчали вплив температури охолодження супозиторної маси на стійкість супозиторіїв до руйнування (рис. 4).

Оптимальні показники стійкості до руйнування мають супозиторії, охолодження яких проводилось при температурі 10-15 °С. У визначеному режимі охолодження затвердіння препарату відбувається за 20 хв.



**Вплив частоти і часу перемішування супозиторної маси на рівномірність розподілу в ній СЕСК**

Частота обертів мішалки	Час перемішування, хв.	Кількісний вміст ГК СЕСК на 1 суп., мг	
		верхній шар	нижній шар
54 об./хв.	10	49,61	78,91
	30	57,42	74,33
	60	68,58	68,91
	90	68,83	68,92
150 об./хв.	10	55,48	77,46
	30	68,61	68,67
	60	68,80	68,58
	90	66,72	67,12

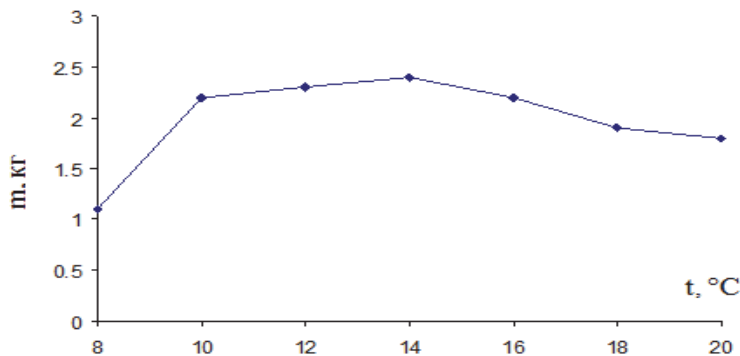


Рис. 4. Залежність стійкості до руйнування супозиторіїв «Імуносол» від режиму їх охолодження

Технологічний процес супозиторіїв в умовах аптек викладений у технологічній інструкції. Фізико-хімічні показники препарату за запропонованою технологією відповідають вимогам ДФУ. Промислову технологію апробовано в умовах АТ «Лекхім-Харків». Критичні технологічні параметри наведено у табл. 8.

З використанням розроблених методик ідентифікації і кількісного визначення було проконтрольовано вміст ГК в експериментальній серії супозиторіїв методом ВЕРХ на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів під кер. проф. Коваленко С. М. Вміст ГК склав 68,58 мг на один супозиторій. Типові хроматограми наведено на рис. 5, 6.

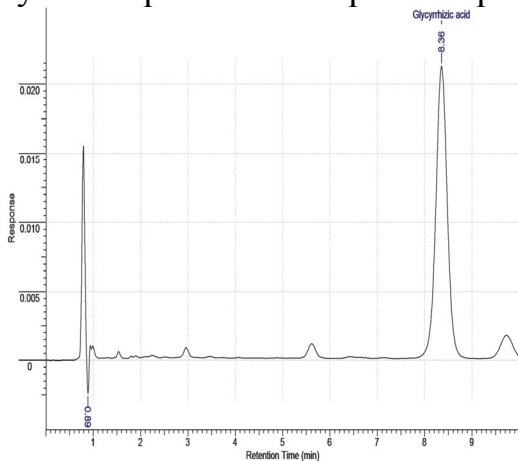


Рис. 5. Хроматограма розчину порівняння (ГК)

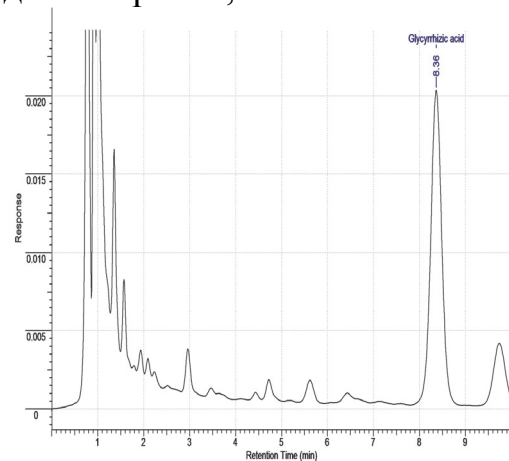


Рис. 6. Хроматограма випробовуваного розчину (ГК)



**Критичні параметри процесу виробництва супозиторіїв «Імуносол»**

Назва стадії	Назва технологічного параметру	Значення технологічного параметру
Приготування основи	час розчинення повнота розчинення температура	15-20 хв. Згідно вироб. рецептури 40,0-45,0 °С
Приготування концентрату СЕСК	час температура однорідність	20-30 хв. 15-25 °С згідно вироб. рецептури
Приготування супозиторної маси	температура час перемішування швидкість перемішування однорідність проміжний контроль	40,0-45,0 °С 60-90 хв. 54 об./хв. згідно вироб. рецептури згідно вироб. рецептури
Фасування в ПВХ упаковки	середня маса температура розливу температура зварки температура у тунелі охолодження	1,09-1,20 40,0-45,0 °С 130,0-140,0 °С 10,0-15,0 °С
Пакування в пачки	якість маркування кількість супозиторіїв	візуально візуально
Пакування пачок в групу тару	кількість пачок в коробці якість маркування	візуально візуально

Запропоновано методики ідентифікації і кількісного визначення ефірних олій у препараті методом ГХ, розроблені під кер. ст.н.с. Зінченко О. А. На підставі проведених досліджень було розроблено проект МКЯ. Показники якості супозиторіїв «Імуносол» наведено у табл. 9.

З метою встановлення терміну придатності супозиторіїв і вивчення їх стабільності зразки препарату були закладені на зберігання при температурі від 8-15 °С у чарунковій стрічці із ПВХ. Через кожні 3 місяці визначали відповідність зразків вимогам МКЯ. Встановлено, що впродовж періоду спостереження супозиторії відповідали вимогам МКЯ і ДФУ за всіма показниками якості. Проведені дослідження дозволили встановити термін придатності препарату – 2 роки.

У п'ятому розділі «Дослідження зі створення мазі «Алерголік» для лікування алергічних захворювань шкіри імунозалежної природи» представлені основні результати експериментальних досліджень по вибору раціональної мазевої основи з проведенням аналізу асортименту мазевих основ в історичному аспекті, концентрації діючих речовин, розробки технології препарату в аптечних і промислових умовах, методик аналізу і вивчення його стабільності.

З метою вибору раціонального носія мазі для лікування алергодерматозів із вторинною грибковою інфекцією використовують основи емульсійного характеру, які з медико-біологічної точки зору є найбільш прийнятними для лікування вказаної патології шкіри, зокрема у дітей. Нами було напрацьовано 20 зразків мазей, що містили 3,0 г СЕСК, 0,5 г тербінафіну гідрохлориду і 0,5 г ефірної олії ла-

ванди. В якості олійної фази емульсійної системи використовували рослинні олії, широко застосовувані у педіатричній практиці, зокрема соєву і рицинову.

Таблиця 9

### Показники якості супозиторіїв «Імуносол», що включені до проекту МКЯ

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	Супозиторії темно-корич. кольору зі специф. запахом	Супозиторії темно-корич. кольору зі специф. запахом
Ідентифікація: • Гліциризинова кислота	Часи утрим. осн. піків на хром. випр. роз. повинні співп. з часами утрим. піків на хром. роз-ну ФСЗ моноамонію гліциризату	Часи утрим. осн. піків на хром. випр. роз. співп. з часами утрим. піків на хром. роз-ну ФСЗ моноамонію гліциризату
• Ефірна олія чайного дерева • Ефірна олія ромашки	На хром. випр. роз-ну піки та часи дослід. роз-ну повинні співп. з піками та часом утрим. роз-нів порівн.	На хром. випр. роз-ну піки та часи дослід. роз-ну повинні співп. з піками та часом утрим. роз-нів порівн.
Однорідність	На повздовж. зрізі повинні бути відсутні вкраплення. Допуск. наявність повітр. стрижня.	Відповідає
МБЧ: • бактерії, гриби в 1,0 г	Не більше $10^3$ ТАМС та $10^2$ ТУМС	Відповідає
Середня маса, г	1,09 – 1,20	1,15
pH	5,50 – 6,50	$5,80 \pm 0,05$
Час повної деформації, хв.	не більше 15 хв.	12 хв.
Час розпад., хв.	не більше 30 хв.	12 хв.
Кислотне число, мг КОН/г	не більше 0,3	$0,22 \pm 0,1$
Темп. плавлення	$(36,0 \pm 1,0) ^\circ\text{C}$	$(35,2 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$
Кількісний вміст ГК в 1 суп., мг	не менше 62,5	$68,6 \pm 3,4$
Кільк вміст еф. олії ромашки (хамазулену) в 1 суп., мг	5,0-6,0	$5,6 \pm 0,3$
Кільк вміст еф. олії чайного дерева (терпен-4-олу) в 1 суп., мг	3,6-4,4	$4,1 \pm 0,2$

Дитяча шкіра більш тонка і швидше висихає, на ній швидше виникають подразнення. Тому вимоги до засобів догляду за дитячою шкірою є досить жорсткими. Відомо, що поєднання соєвої олії і/або рицинової олії та ізопропілміристату обумовлює наявність пом'якшуючої і зволожуючої дії препарату за рахунок утворення на поверхні шкіри захисного шару. Крім того, соєва і рицинова олія мають багатий амінокислотний склад, відновлюють епідермальний бар'єр, сприяють регенерації тканин. Критеріями оцінки досліджуваних складів були наступні показники: органолептичні, фізико-хімічні (колоїдна стабільність, термостабільність, pH), структурно-механічні, осмотична активність. На підставі відсіюючого експерименту композицій за органолептичними і фізико-хімічними показниками відібрано 9 складів (табл. 10).

Основи готували за загальними правилами приготування емульсійних мазей методом інверсії фаз. Вибір даного методу ґрунтувався на результатах проведених експериментальних досліджень із вивчення стабільності зразків, приготовлених прямим емульгуванням, поперемінним додаванням обох фаз до емульгатора та інверсією фаз. Як показали дослідження, стабільними при зберіганні залишались лише зразки препарату, приготовлені методом інверсії фаз. Фізико-хімічну стабільність носіїв вивчали із позицій їх стійкості щодо температури і центрифугування.

Таблиця 10

## Склади емульсійних основ

№ основи	Компоненти основи, г											
	Соева олія	Рицинова олія	Емульгатор № 1	ОС-20	МГД 90	Твін-80	Димексид	Ізопропілмі-ристал	Віск бджо-линий	Гліцерин	Пропіленг-лікіль	Вода очищена
1		10,0		6,0	4,0		5,0			15,0		до 100,0
2	10,0		12,0					2,0			25,0	до 100,0
3		15,0				3,0	5,0		2,0	20,0		до 100,0
4	20,0		15,0					4,0	4,0		20,0	до 100,0
5		20,0		6,0	4,0				4,0	15,0		до 100,0
6	15,0			7,0	4,0		7,0		2,0		15,0	до 100,0
7		25,0				3,0		3,0		15,0		до 100,0
8	25,0		15,0					4,0			10,0	до 100,0
9	10,0	10,0		5,0	5,0		5,0		4,0	20,0		до 100,0

Дослідження показали, що колоїдно- і термостабільними є носії № 4, 5, 9, для яких було вивчено реологічні параметри (рис. 7), показники механічної стабільності (МС) і коефіцієнти динамічного розрідження ( $K_d$ ) (табл. 11).

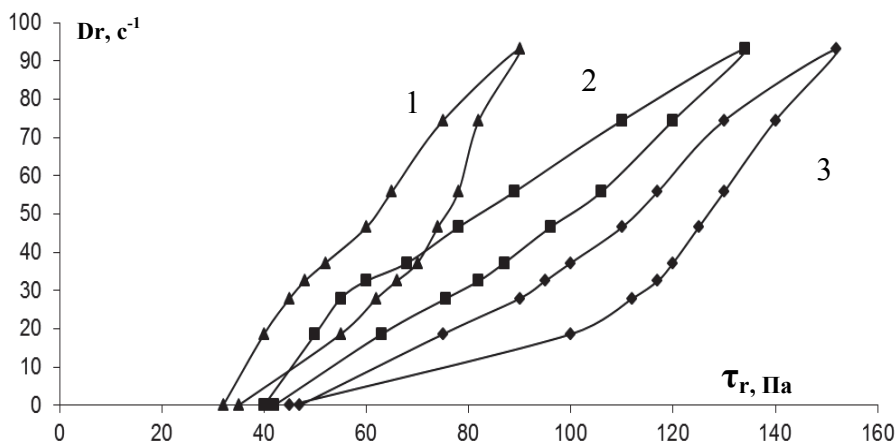


Рис. 7. Реограми течії зразків досліджуваної мазі на емульсійних основах: 1 – № 5; 2 – № 4; 3 – № 9

Невеликі значення показників МС свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркасу систем і дозволяють припустити наявність в мазах коагуляційних зв'язків.  $K_d$  мазей № 4 і 5 перевищують аналогічні коефіцієнти мазі № 9, що свідчить про можливість більш якісного їх нанесення при механічному розтиранні і характеризує краще розрідження в режимі перемішування.

Результати досліджень осмотичної активності (табл. 12) показали, що модельна композиція мазі на емульсійній основі № 4 забезпечує більш «м'яку» і менш тривалу дегідратаючу дію, що дозволяє уникнути пошкоджуючого впливу на тканини шкіри і процеси їх репарації. Таким чином, для подальших експериментальних досліджень був обраний дослідний зразок мазі № 4.

Таблиця 11

**Показники механічної стабільності та коефіцієнти динамічного розрідження досліджуваних зразків мазі**

Зразки	Реологічний параметр	
	МС	К <sub>d</sub> , %
№ 4	1,21	76,15
№ 5	1,28	69,85
№ 9	1,35	64,32
Мазь «Фладекс»	1,20	77,12

Таблиця 12

**Осмотична активність зразків мазі (n=5)**

Лікарський препарат	Абсорбовано рідини, %	Час абсорбції, год.
Контроль (10 % роз-н натрію хлориду)	22,1±2,4	2
Композиція на основі № 4	51,8±2,0	8
Композиція на основі № 5	68,6±4,2	12
Композиція на основі № 9	75,1±2,0	12

З метою обґрунтування раціональної концентрації діючих речовин (СЕСК, тербінафіну гідрохлориду, ефірної олії лаванди) у складі мазі були проведені мікробіологічні дослідження на базі кафедри мікробіології, вірусології і імунології під кер. проф. Філімонової Н. І. Для визначення антибактеріальної чутливості СЕСК були приготовлені 2 %, 3 %, 4 %, 5 % і 7 % водні розчини, апробовані на штаммах культур, наведених у табл. 13.

Таблиця 13

**Антимікробна активність розчинів екстракту солодкового кореня (n=5)**

Концентрація	Діаметри зон затримки росту, мм			
	St. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	Ps. aeruginosa ATCC 27853	C. albicans ATCC 885/653
2 %	12,3±0,5	15,8±1,7	ріст	21,0±1,8
3 %	13,3±2,5	16,8±2,3	ріст	24,5±1,8
4 %	17,6±1,8	20,8±2,3	ріст	24,8±1,2
5 %	19,8±2,4	23,6±1,6	ріст	31,6±1,6
7 %	18,0±1,6	21,0±1,7	ріст	25,2±1,5

Максимальні діаметри зон затримки росту мікроорганізмів відмічаються для зразків із концентрацією СЕСК 5 %, подальше збільшення його концентрації не приводить до посилення антимікробної активності. По відношенню до грибів роду *Candida* цей зразок чинить виражену протигрибкову дію. У табл. 14 і 15 на-

ведені дані по вивченню антимікробної активності пропіленгліколевих розчинів тербінафіну гідрохлориду і спиртових розчинів ефірної олії лаванди.

Зразки із розчинами тербінафіну гідрохлориду в концентрації 0,5 % чинять виражену протигрибкову дію по відношенню до еталонних штамів *Candida albicans*, діаметр зон затримки росту мікроорганізмів складає (47,5±2,1) мм.

Таблиця 14

#### Антимікробна активність розчинів тербінафіну гідрохлориду (n=5)

Концентрація	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
0,25 %	ріст	14,5±1,9	ріст	40,0±1,4
0,5 %	ріст	23,3±2,2	11,6±2,1	47,5±2,1
0,75 %	ріст	22,8±1,9	11,2±1,2	46,8±1,6
1 %	ріст	20,3±1,6	11,0±1,3	45,0±1,7

Спиртові розчини ефірної олії лаванди також володіють достатньо вираженою протигрибковою активністю по відношенню до досліджуваних еталонних штамів мікроорганізмів. Оптимальною визначена концентрація ефірної олії 0,5 %.

Таблиця 15

#### Антимікробна активність розчинів ефірної олії лаванди (n=5)

Концентрація	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
0,25 %	ріст	11,4±1,9	ріст	18,6±1,7
0,5 %	ріст	13,8 ±1,6	ріст	21,5±1,4
0,75 %	ріст	11,5±1,7	ріст	20,4±1,2

При проведенні вивчення антимікробних властивостей суміші досліджуваних субстанцій було доведено синергізм їх дії (табл. 16). Раціональними у складі мазі визначені наступні концентрації діючих речовин: СЕСК – 3 %, тербінафіну гідрохлориду – 0,5 %, ефірної олії лаванди – 0,5 %.

Таблиця 16

#### Антимікробна активність суміші досліджуваних субстанцій (n=5)

Зразок	Діаметри зон затримки росту, мм
	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
СЕСК 3 % + тербінафіну г/х 0,5 % + ефірна олія лаванди 0,5 %	53,2±1,3

З метою вирішення питання про необхідність введення антимікробних консервантів до складу мазі було вивчено антимікробну ефективність консервантів у препараті. Встановлено, що наявність у мазі обраних АФІ забезпечує необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило не включати до її складу додаткових антимікробних консервантів. Таким чином, на підставі ком-

плексу проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних і біологічних досліджень нами розроблено склад мазі під умовною назвою «Алерголік» (патент України № 101106 від 25.08.15 р.):

сухий екстракт солодкового кореня	3,0
тербінафіну гідрохлорид	0,5
ефірна олія лаванди	0,5
віск бджолиний	4,0
емульгатор № 1	15,0
олія соєва	20,0
ізопропілміристан	4,0
пропіленгліколь	20,0
вода очищена	до 100,0 (33,0)

Технологічний процес приготування зразків мазей здійснювали відповідно загальноприйнятим правилам приготування мазей з урахуванням природи і фізико-хімічних властивостей лікарських і допоміжних речовин. З метою обґрунтування температурних режимів виробництва мазі «Алерголік» були проведені її структурно-механічні дослідження (рис. 8).

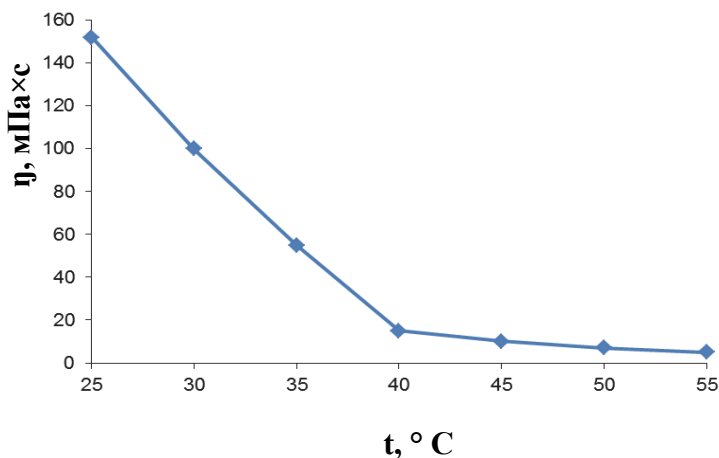


Рис. 8. Залежність структурної в'язкості мазі «Алерголік» від температури

При зміні температури дослідних зразків від 25 °C до 55 °C значення структурної в'язкості мазі при градієнті швидкості зсуву  $27,9 \text{ c}^{-1}$  зменшується більше ніж у 20 разів. При наступному збільшенні температури до 55 °C система набуває подібного до ньютонівського типу течії, консистенція мазі стає рідкою. У зв'язку з тим, що при температурі  $\geq 55 \text{ °C}$  мазь має низькі значення реологічних показників, при її приготуванні та дозуванні можлива седиментація лікарських речовин. При пониженні температури до 45 °C структурно-механічні показники мазі різко збільшуються, з'являються тиксотропні властивості. Таким чином, протягом виробничого процесу гомогенізацію мазі доцільно проводити при температурі в межах  $(50,0 \pm 5,0) \text{ °C}$ .

Для визначення режиму перемішування при виготовленні досліджуваної мазі було проведено вивчення впливу часу перемішування на структурну в'язкість системи (рис. 9). Дослідження проводили при встановленій температурі, режим роботи рамної мішалки – 30 об./хв. Відбір проб проводили кожні 5, 10, 15, 20, 25 і 30 хв.

При перемішуванні препарату протягом 20 хв. спостерігається зменшення структурної в'язкості майже на 75 %. При цьому подальше перемішування не чинить суттєвого впливу на структурну в'язкість мазі. Після зберігання мазі протягом 24 год. у стані спокою було встановлено, що вона майже повністю відновлює свою початкову структурну в'язкість.

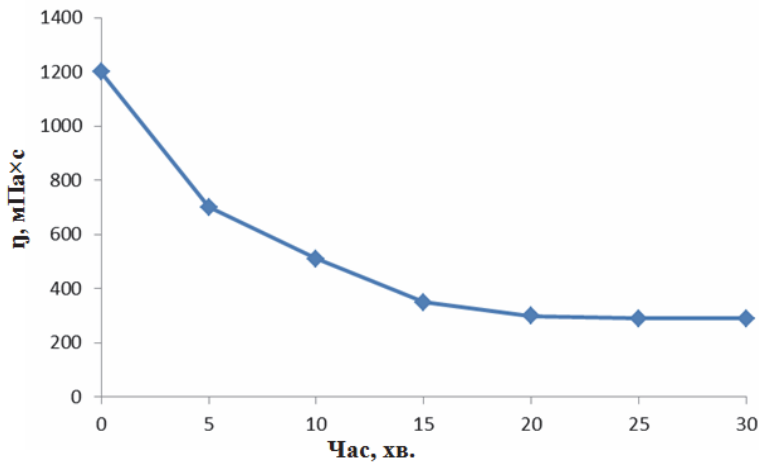


Рис. 9. Залежність структурної в'язкості мазі «Алерголік» від часу перемішування

Оскільки важливим чинником, що впливає на однорідність розподілу діючих речовин у мазевій основі є час перемішування препарату, нами було проведено кількісне визначення ГК СЕСК, тербінафіну гідрохлориду і ефірної олії лаванди у досліджуваних зразках мазі «Алерголік», які відбирали з верхнього і нижнього шарів ємності. Результати досліджень представлені в табл. 17.

Таблиця 17

**Вплив часу перемішування на рівномірність розподілу діючих речовин**

Час перемішування, хв.	Кількісний вміст ГК в перерахунку на 1,0 мазі, мг		Кількісний вміст тербінафіну гідрохлориду в перерахунку на 1,0 мазі, мг		Кількісний вміст ефірної олії лаванди в перерахунку на 1,0 мазі, мг	
	верхній шар	нижній шар	верхній шар	нижній шар	верхній шар	нижній шар
5	10,11	15,23	4,58	6,62	3,25	6,15
10	11,65	14,98	4,96	6,12	3,98	5,98
15	12,98	13,21	5,01	5,11	4,67	5,45
20	13,12	13,12	5,07	5,07	5,01	5,01
25	13,15	13,17	5,02	5,05	4,86	5,15
30	12,96	12,87	4,98	4,97	4,51	4,96

Однорідність мазі досягається при її перемішуванні при 30 об./ хв. рамною мішалкою за  $(20 \pm 2,5)$  хв. Подальше перемішування недоцільно.

Технологічний процес одержання мазі в умовах аптек викладений у розробленій технологічній інструкції. Фізико-хімічні показники препарату відповідають вимогам ДФУ. Промислову технологію апробовано в умовах ПАТ «Фармак». Критичні технологічні параметри наведено у табл. 18.

З використанням розроблених методик ідентифікації і кількісного визначення проконтрольовано вміст ГК і тербінафіну гідрохлориду в експериментальній серії мазі методом ВЕРХ. Вміст ГК склав 13,12 мг на грам мазі, вміст тербіна-

фіну гідрохлориду – 5,07 мг на грам мазі. Типові хроматограми, отримані при визначенні ГК і тербінафіну гідрохлориду, наведено на рис. 10, 11.

Таблиця 18

### Основні критичні параметри виробництва мазі «Алерголік»

Назва стадії технологічного процесу	Назва технологічного параметру	Значення технологічного параметру
Приготування розчину СЕСК	повнота розчинення режим роботи мішалки температура	згідно вироб. рецептури 30 об./хв. 15-25 °С
Приготування розчину тербінафіну гідрохлориду в пропіленгліколі	повнота розчинення режим роботи мішалки температура	згідно вироб. рецептури 30 об./хв. 35-40 °С
Приготування розчину ефірної олії лаванди в олії соєвій	повнота розчинення режим роботи мішалки температура	згідно вироб. рецептури 30 об./хв. 15-25 °С
Приготування маzewої основи	режим роботи мішалки час перемішування температура однорідність	30 об./хв. (20±2,5) хв. (50,0±5,0) °С згідно вироб. рецептури
Змішування компонентів, гомогенізація	температура приготування режим роботи мішалки час перемішування однорідність контроль проміжної продукції	(50,0±5,0) °С 30 об./хв. (20±2,5) хв. згідно вироб. рецептури
Фасування мазі	комплектність температура фасування маса препарату	згідно вироб. рецептури (50,0±5,0) °С 24,0-26,0 г

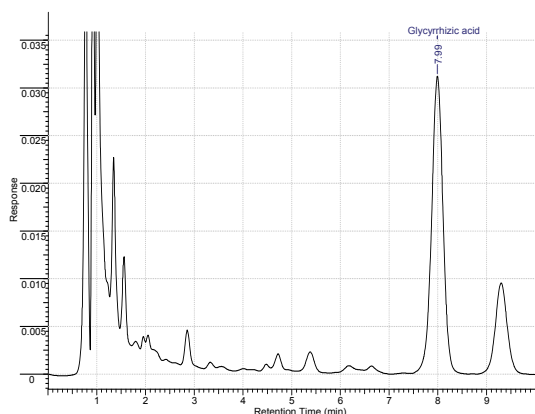


Рис. 10. Хроматограма випробовуваного розчину (ГК)

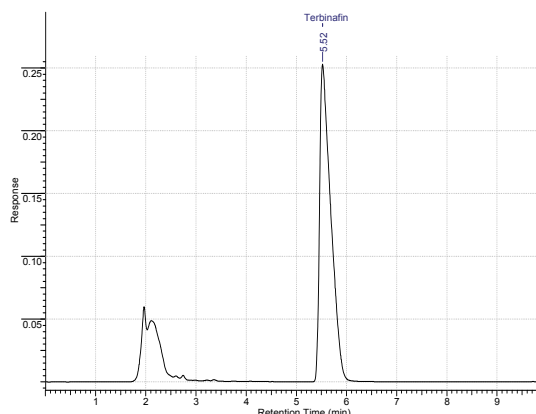


Рис. 11. Хроматограма випробовуваного розчину (тербінафіну г/х)

Якісне і кількісне визначення ефірної олії лаванди в мазі проводили за присутністю і вмістом ліналоолу і ліналоолацетату у даній лікарській формі методом ГХ. На підставі проведених досліджень було розроблено проект МКЯ. Показники якості мазі «Алерголік» наведено у табл. 19.

З метою встановлення терміну придатності мазі та вивчення її стабільності зразки препарату були закладені на зберігання у туби алюмінієві при температурах 8-15 °С і 15-25 °С. Через кожні 3 місяці визначали відповідність зразків вимо-



гам МКЯ. Встановлено, що впродовж періоду спостереження зразки мазі «Алерголік» відповідали вимогам МКЯ і ДФУ за всіма показниками якості. Проведені дослідження дозволили встановити термін придатності мазі – 2 роки.

Таблиця 19

**Показники якості мазі «Алерголік», що включені до проекту МКЯ**

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	Мазь темно-корич. кольору зі специф. запахом	Мазь темно-корич. кольору зі специф. запахом
Ідентифікація: • Гліциризинова кислота	Часи утрим. осн. піків на хром. випроб. роз-ну повинні співп. з часами утрим. піків на хром. роз-ну ФСЗ моноамонію гліциризату	Відповідає
• Тербінафіну гідрохлорид	Часи утрим. осн. піків на хром. випр. роз-ну повинні співп. з часами утрим. піків на хром. роз-ну СЗ тербінафіну гідрохлориду	Відповідає
• Ефірні олії	На хром. випр. роз-ну піки та часи дослід. роз-ну повинні співп. з піками та часом утрим. роз-нів порівн.	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідною	Однорідна
МБЧ: • бактерії, гриби в 1,0 г • Ps. aeruginosa, St. aureus	Не більше $10^2$ ТАМС та $10^1$ ТУМС  Не допускається	Відповідає  Відповідає
Маса вмісту контейнера, г	від 24,0 до 26,0	Відповідає
рН	5,00 – 7,00	5,10±0,05
Кількісний вміст ГК в 1,0 г мазі, мг	не менше 7,5	13,1±0,7
Кількісний вміст тербінафіну гідрохлориду в 1,0 г мазі, мг	4,5-5,5	5,1±0,1
Кількісний вміст еф. олій лаванди (ліналоолацетату і ліналоолу) в 1,0 г мазі, мг	4,5-5,8	5,4±0,3

У шостому розділі «Розробка і дослідження стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» представлені результати досліджень по вибору раціональної концентрації діючих речовин, гелевої основи з використанням методу дворівневого повнофакторного планування експерименту (ПФЕ), розробки технології препарату в аптечних і промислових умовах, методик аналізу і вивчення його стабільності.

З метою обґрунтування раціональної концентрації діючих речовин (СЕСК, ефірних олій м'яги перцевої і шавлії) були проведені мікробіологічні дослідження під кер. проф. Філімонової Н. І. Для визначення антибактеріальної чутливості СЕСК були приготовлені його 2 %, 3 %, 4 %, 5 % і 7 % водні розчини, апробовані на штаммах культур (табл. 14). Максимальні діаметри зон затримки росту мікроорга-

нізмів відзначаються для зразка з концентрацією СЕСК 5 %, подальше збільшення його концентрації не приводить до посилення антимікробної активності.

У табл. 20 і 21 наведені дані по вивченню антимікробної активності розчинів ефірних олій м'яги перцевої і шавлії, які в концентрації 1,5 % мають виражену антимікробну дію відносно еталонних штамів *St. aureus* і *E. coli*.

Таблиця 20

**Антимікробна активність розчинів ефірної олії м'яги перцевої (n=5)**

Концентрація ефір. олії	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
1 %	17,5±1,6	25,3±1,9	рост	14,8±1,2
1,5 %	20,8±2,1	29,3±1,7	рост	16,3±1,6
2 %	19,6±1,4	27,6±1,3	рост	14,9±1,5

Розчини ефірної олії шавлії мають помірно виражену антимікробну активність відносно досліджуваних еталонних штамів мікроорганізмів у порівнянні з іншими діючими речовинами, проте на відміну від них проявляють антимікробну дію відносно *Ps. aeruginosa*. Оптимальною визначена її концентрація 1,5 %.

Таблиця 21

**Антимікробна активність розчинів ефірної олії шавлії (n=5)**

Концентрація ефір. олії	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
1 %	17,9±1,2	12,7±1,4	8,5±1,7	13,2±1,6
1,5 %	20,6±1,9	14,8±1,9	10,8±1,4	15,3±1,7

Враховуючи існуючі дані щодо противірусної дії солодки голої по відношенню до ДНК і РНК-вірусів, були проведені дослідження з визначення противірусної активності СЕСК по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту. В експерименті був використаний штам вірусу везикулярного стоматиту Indiana з інфекційним титром  $10^{-3}$  (табл. 22).

Таблиця 22

**Противірусна активність екстракту солодкового кореня по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту**

Зразок	Інфекційний титр вірусу везикулярного стоматиту в реакції нейтралізації на культурі тканин VERO до і після культивування	
	до	після
Екстракт солодкового кореня	$10^{-3}$	$10^{-2}$
Контролі тест-вірусів	Цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)	
Контроль культури тканин VERO	Відсутність ознак дегенерації клітин на момент реєстрації результатів експерименту	

Після культивування вірусу везикулярного стоматиту в середовищі із зразком СЕСК на культурі тканин VERO спостерігається зниження його інфекційного титру з  $10^{-3}$  до  $10^{-2}$ , що доводить наявність протівірусної активності екстракту по відношенню до досліджуваного вірусу. Отримані дані мікробіологічних досліджень були також підтверджені при подальшому експериментальному вивченні антимікробних і протівірусних властивостей готової лікарської форми. Раціональними у складі стоматологічного гелю визначені наступні концентрації діючих речовин: СЕСК – 5 %, ефірних олій шавлії – 1,5 %, м'яти перцевої – 1,5 %.

При виборі основи після проведення досліджень із розробки носіїв на основі різних гелеутворювачів для подальшого вивчення була обрана основа з ГЕЦ. Для цього був використаний метод дворівневого ПФЕ. Оптимальний склад основи визначений шляхом мінімізації відстані до «ідеальної» точки, якій відповідали певні значення структурної в'язкості, осмотичної активності, МС і  $K_d$  (табл. 23).

Таблиця 23

### План і результати експерименту ПФЕ

Кодовані фактори			Фактори в натуральному масштабі			Досліджувані параметри			
$X_1$	$X_2$	$X_3$	ГЕЦ, %	Сорбітол, %	Спирт етиловий, %	В'язкість, Па×с	Осмотична активність, %	МС	$K_d$
+1	+1	+1	3	15	3	14,07	33,9	1,19	70,4
-1	+1	+1	1	15	3	8,60	34,5	1,33	62,6
+1	-1	+1	3	5	3	13,05	8,2	1,18	68,7
-1	-1	+1	1	5	3	7,72	8,8	1,34	60,5
+1	+1	-1	3	15	0,5	13,84	32,7	1,20	71,2
-1	+1	-1	1	15	0,5	8,42	33,1	1,32	63,7
+1	-1	-1	3	5	0,5	12,97	7,9	1,19	66,5
-1	-1	-1	1	5	0,5	7,68	8,1	1,34	62,8
0	0	0	2	10	1	11,72	18,2	1,12	71,8
0	0	0	2	10	1	12,01	18,5	1,13	71,2
0	0	0	2	10	1	11,94	17,9	1,14	71,2
0	0	0	2	10	1	12,00	18,1	1,12	70,8
0	0	0	2	10	1	11,87	18,3	1,13	71,2
+1	0	0	3	10	1	13,01	17,8	1,18	71,4
-1	0	0	1	10	1	7,80	18,3	1,35	65,2
0	+1	0	2	15	1	12,10	32,5	1,15	69,8
0	-1	0	2	5	1	11,00	8,9	1,14	67,4
0	0	+1	2	10	3	11,76	18,3	1,12	71,8
0	0	-1	2	10	0,5	11,81	17,9	1,13	71,4

Примітка:  $X_1$  – ГЕЦ,  $X_2$  – сорбітол,  $X_3$  – спирт етиловий

В якості «ідеальної» точки були обрані наступні значення досліджуваних параметрів: структурна в'язкість = 11,8 Па×с; осмотична активність = 18,0 %; МС = 1 і  $K_d$  = 70 %. Вибір зазначених значень як «ідеальних» ґрунтувався на результатах раніше проведених експериментальних досліджень із вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних показників розробленої гелевої композиції, а також її стабільності у процесі зберігання. В результаті проведеного експерименту ви-

значено оптимальний склад основи гелю: ГЕЦ – 2,0; 70 % розчин сорбітолу – 10,0; 96 % спирт етиловий – 1,0; вода очищена – все інше.

З метою вирішення питання про введення антимікробних консервантів до складу гелю «Дентавір-фіто» було вивчено антимікробну ефективність консервантів у препараті. Наявність у гелі обраних АФІ забезпечує необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило не включати до складу гелю додатковий антимікробний консервант. Отже, на підставі технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень нами розроблено склад гелю під умовною назвою «Дентавір-фіто» (патент України № 95891 від 12.01.15 р.):

Сухий екстракт солодкового кореня	–	5,0
Ефірна олія шавлії	–	1,5
Ефірна олія м'яти перцевої	–	1,5
ГЕЦ	–	2,0
Етанол (96 %)	–	1,0
Сорбітол (70 % розчин)	–	10,0
Вода очищена	–	до 100,0

Приготування гелю здійснювали при кімнатній температурі наступним чином: необхідну кількість ГЕЦ заливали розрахованою кількістю води очищеної і перемішували до отримання однорідної гелеподібної маси, до якої поступово додавали необхідну кількість 70 % розчину сорбітолу при постійному перемішуванні. Окремо одержували водний розчин СЕСК (1:5) при кімнатній температурі та спиртовий розчин ефірних олій м'яти перцевої і шавлії. Отримані розчини вводили до основи при перемішуванні до отримання гелеподібної консистенції.

Відомо, що характеристикою якості стоматологічних гелів є їх здатність утримуватись на вертикальних поверхнях. Дану властивість можна оцінити на підставі вивчення реологічних показників препарату. Підвищення температури від 20 °С до 34 °С призводить до зміни реологічних характеристик напруження зсуву і ефективної в'язкості. При температурі досліджень як 20 °С, так і 34 °С введення до гелевої основи СЕСК і ефірних олій обумовлює збільшення напруги зсуву і ефективної в'язкості, що відповідає структурно-механічним властивостям стоматологічного гелю «Метрогіл Дента». Реограми течії гелевої основи, гелів «Дентавір-фіто» і «Метрогіл Дента» наведені на рис. 12.

Встановлено, що значення МС гелю «Дентавір-фіто» складає 1,12, а його основи – 1,24, що, в свою чергу, теж підтверджує їх високі тиксотропні властивості, які дозволяють забезпечувати повне відновлення їх структур після прикладених напруг, що часто виникають у період технологічного процесу виробництва м'яких лікарських форм. Розраховане  $K_d$  гелю «Дентавір-фіто» ( $K_d = 71,8 \%$ ) кількісно підтверджує задовільний ступінь розподілення системи під час нанесення на слизову ротової порожнини або під час технологічних операцій.

З метою визначення часу перемішування препарату вивчали однорідність розподілу діючих речовин у гелевій основі. Для цього проводили кількісне визначення ГК СЕСК і ефірних олій м'яти перцевої і шавлії у досліджуваних зразках гелю, які відбирали з верхнього і нижнього шарів ємності. Дослідження здійснювали при кімнатній температурі, режим роботи рамної мішалки – 30 об./хв. (табл. 24).

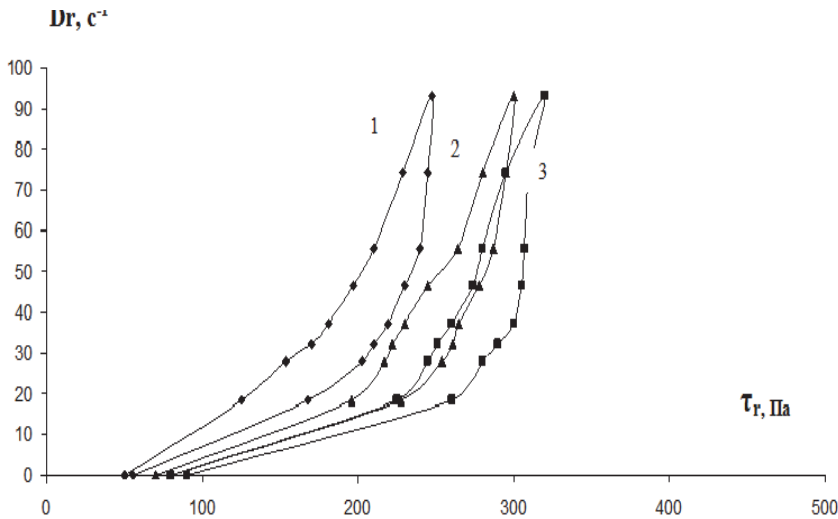


Рис. 12. Реограми течії гелевої основи – 1, гелю «Дентавір-фіто» – 2 та гелю «Метрогіл Дента» – 3 при температурі (20,0±1,0) °C

Таблиця 24

### Вплив часу перемішування на рівномірність розподілу діючих речовин

Час перемішування, хв.	Кількісний вміст ГК в перерахунку на 1,0 гелю, мг		Кількісний вміст ефірної олії м'яти перцевої в перерахунку на 1,0 гелю, мг		Кількісний вміст ефірної олії шавлії в перерахунку на 1,0 гелю, мг	
	верхній шар	нижній шар	верхній шар	нижній шар	верхній шар	нижній шар
15	11,25	18,52	11,96	16,87	11,15	16,01
30	13,18	16,35	13,74	15,96	12,95	15,24
60	14,87	15,92	14,62	15,13	13,27	14,65
90	15,91	15,91	15,12	15,12	14,63	14,63
100	15,89	15,91	15,15	15,13	14,59	14,61
120	15,34	15,21	14,98	15,02	14,12	14,21

Згідно з отриманими даними, гель досягає однорідності при перемішуванні при 30 об./хв. рамною мішалкою за 90 хв. Подальше перемішування недоцільно.

Технологічний процес одержання гелю в умовах аптек викладений у розробленій технологічній інструкції. Фізико-хімічні показники препарату, отриманого за запропонованою технологією, відповідають вимогам ДФУ. Промислову технологію препарату апробовано в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка». Контроль у процесі апробації технології здійснювали відповідно до технологічної схеми. Критичні технологічні параметри наведено у табл. 25.

З використанням розроблених методик ідентифікації і кількісного визначення було проконтрольовано вміст ГК в експериментальній серії гелю методом ВЕРХ. Вміст ГК склав 15,95 мг на грам гелю. Типові хроматограми, отримані при визначенні ГК у гелі «Дентавір-фіто», наведено на рис. 13, 14.

Для підтвердження наявності у препараті ефірних олій шавлії і м'яти перцевої були проведені їх ідентифікація і кількісне визначення за допомогою метода ГХ. На підставі проведених досліджень розроблено проект МКЯ. Показники якості гелю «Дентавір-фіто» наведено у табл. 26.

З метою вивчення терміну придатності гель «Дентавір-фіто» зберігали у тубах алюмінієвих при температурах 8-15 °C і 15-25 °C протягом 2 років 3 місяців.

Через кожні 3 місяці визначали відповідність зразків вимогам МКЯ. Встановлено, що впродовж періоду спостереження гель відповідав вимогам МКЯ і ДФУ за всіма показниками якості. Проведені дослідження дозволили встановити термін придатності препарату – 2 роки.

Таблиця 25

### Основні критичні параметри виробництва гелю «Дентавір-фіто»

Назва стадії технологічного процесу	Назва технологічного параметру	Значення технологічного параметру
Приготування розчину СЕСК	режим роботи мішалки повнота розчинення	30 об./хв. згідно вироб. рецептури
Приготування розчину ефірних олій	режим роботи мішалки повнота розчинення	30 об./хв. згідно вироб. рецептури
Приготування основи гелю	час диспергування режим роботи мішалки рН основи	90 хв. 30 об./хв. 6,70±0,05
Приготування гелю	час гомогенізації режим роботи мішалки однорідність рН гелю к-ль пром. продукції	90 хв. 30 об./хв. згідно вироб. рецептури 6,80±0,05 згідно вироб. рецептури
Фасування гелю в туби	точність дозування продуктивність автомату правильність тиснення	згідно вироб. рецептури

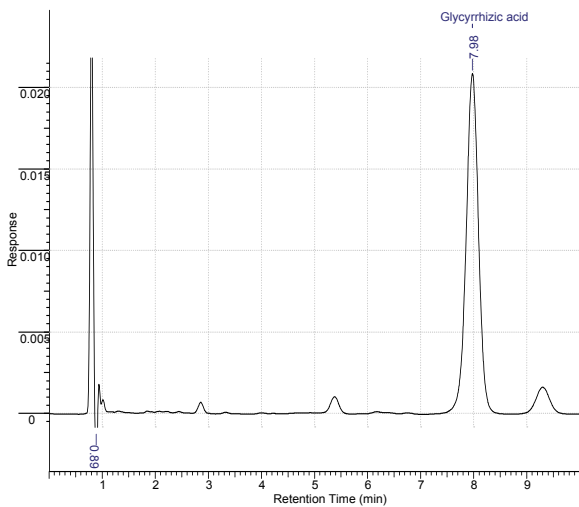


Рис. 13. Хроматограма розчину порівняння (ГК)

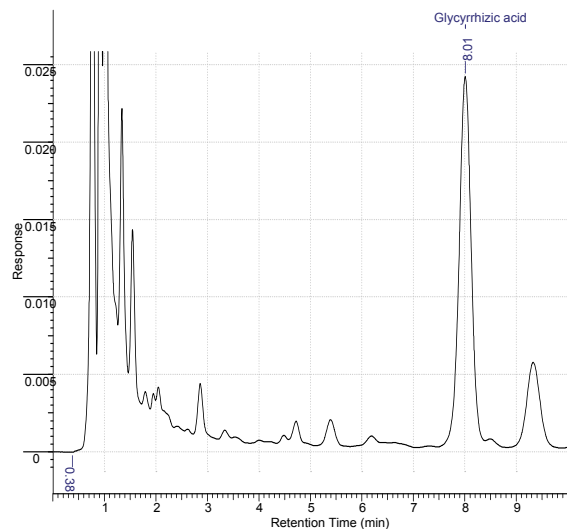


Рис. 14. Хроматограма випробовуваного розчину (ГК)

З метою встановлення фармакокінетичних параметрів моноамонійної солі ГК (гліцираму), як основного АФІ екстрактів солодкового кореня було проведено вивчення його розчинності та проникності. Встановлено, що за отриманими характеристиками проникності і розчинності субстанція гліцираму може бути віднесена до 3 класу речовин за біофармацевтичною класифікацією. Саме тому, нашим основним технологічним завданням при розробці дитячих лікарських засобів для комплексного лікування імунозалежних хвороб стало забезпечення належної повноти і динаміки вивільнення ГК із запропонованих лікарських форм.

**Показники якості гелю «Дентавір-фіто», що включені до проекту МКЯ**

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	Гель темно-корич. кольору зі специф. запахом	Відповідає
Ідентифікація: • Гліциризинова кислота • Ефірні олії	Часи утрим. осн. піків на хром. випр. р-ну повинні співп. з часами утрим. піків на хром. р-ну ФСЗ моноамонію гліциризату На хром. випр. роз-ну піки та часи дослід. роз-ну повинні співп. з піками та часом утрим. роз-нів порівн.	Відповідає Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний
МБЧ: • бактерії, гриби в 1,0 г • <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i>	Не більше $10^2$ ТАМС та $10^1$ ТУМС Не допускається	Відповідає Відповідає
Маса вмісту контейнера, г	від 9,0 до 11,0	Відповідає
pH	6,00 – 7,00	6,80±0,05
Кількісний вміст ГК в 1,0 г гелю, мг	не менше 12,5	15,9±0,8
Кількісний вміст еф. олії м'яти в 1 г гелю, мг	12,7-17,2	15,1±0,7
Кількісний вміст еф. олії шавлії в 1 г гелю, мг	12,7-17,2	14,6±0,6

Узагальнюючи результати проведених біофармацевтичних досліджень ректальних супозиторіїв «Імуносол», дерматологічної мазі «Алерголік» і стоматологічного гелю «Дентавір-фіто», необхідно зазначити, що правильно підібрані допоміжні речовини і носії, зокрема гідрофобної природи, можуть забезпечити пролонговане вивільнення ГК екстрактів солодкового кореня на рівні 84-92 % у досліджуваних лікарських формах (рис. 15).

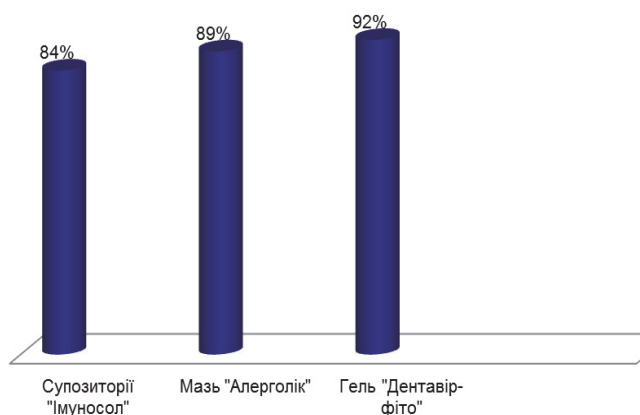


Рис. 15. Рівень вивільнення ГК із запропонованих лікарських засобів

Відомо, що рівень вивільнення діючої речовини суттєво впливає на фармакологічну активність лікарських засобів. При вивченні специфічної активності ро-

зроблених лікарських препаратів була встановлена протівірусна та імуномодулююча дія супозиторіїв «Імуносол», протиалергічна дія мазі «Алерголік» і репаративна дія стоматологічного гелю «Дентавір-фіто», яку забезпечує наявність у їх складі саме екстрактів солодкового кореня.

На підставі узагальнення результатів вивчення фармакологічної дії лікарських засобів запропоновано схеми їх раціонального використання (табл. 27).

Таблиця 27

### Пропозиції щодо застосування запропонованих препаратів

Патологічний процес	Рекомендований лікарський засіб та/або їх комбінація	Фармакологічна дія
Аденовірусна інфекція	супозиторії «Імуносол»	протівірусна, імуномодулююча
Коронавірусна інфекція	супозиторії «Імуносол»	протівірусна, імуномодулююча
Профілактика імунозалежних захворювань	супозиторії «Імуносол»	протівірусна, імуномодулююча
Алергічний дерматит з вторинною грибковою інфекцією <i>гостра форма</i>	супозиторії «Імуносол» + мазь «Алерголік»	протівірусна, імуномодулююча + протиалергічна, протигрибкова
Алергічний дерматит з вторинною грибковою інфекцією <i>підгостра форма</i>	мазь «Алерголік»	протиалергічна, протигрибкова
Вірусний стоматит <i>гостра форма</i>	супозиторії «Імуносол» + гель «Дентавір-фіто»	протівірусна, імуномодулююча + репаративна, антимікробна
Вірусний стоматит <i>підгостра форма</i>	стоматологічний гель «Дентавір-фіто»	репаративна, антимікробна, протівірусна

На підставі комплексу проведених теоретичних і експериментальних досліджень можна зробити висновок, що впровадження у медичну і фармацевтичну практику запропонованих дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня дозволить розширити асортимент наявних лікарських засобів на їх основі, що на сьогодні представлені в Україні лише сиропом з відхаркувальною дією для перорального прийому.

Низка нових лікарських засобів надасть можливість розширення сфери використання лікувальних можливостей екстрактів солодкового кореня. А різноманіття їх лікарських форм забезпечить можливість застосування розроблених препаратів при різних патологічних станах імунозалежної природи у дітей.

### ВИСНОВКИ

Теоретично і експериментально обґрунтовано і розроблено три дитячих лікарських препарати з екстрактами солодкового кореня у формі ректальних супозиторіїв, дерматологічної мазі та стоматологічного гелю для комплексного лікування захворювань імунозалежної природи.

1. Проаналізовано і узагальнено теоретичні дані щодо принципів імунотерапії, характеристики дитячих імунозалежних захворювань шкіри і порожнини



рота, напрямків їх лікування. Обґрунтовано доцільність використання екстрактів солодкового кореня як сировини для створення ліків для комплексного лікування вказаних патологій. Визначено методологію створення лікарських препаратів на основі рослинної сировини, яку викладено у методичних рекомендаціях, затверджених ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 93 від 28.10.2015 р.).

2. Проведено аналіз вимог директиви Європейського Союзу «Фармацевтична розробка ліків для використання у педіатрії» і провідних фармакопей світу (Міжнародної, Європейської, Американської, Британської, Республіки Білорусь та інших країн) щодо виготовлення екстемпоральних лікарських засобів з метою гармонізації і створення національних вимог до виготовлення ліків в умовах аптек. Розроблено розділ «Інструкція щодо виготовлення дитячих лікарських засобів в умовах аптек» настанови «Вимоги до виготовлення ліків в умовах аптек» (затверджено наказом МОЗ України № 398 від 01.07.2015 р.) і загальні фармакопейні статті «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та пєсарії, виготовлені в аптеках», які включено до 3-го тому ДФУ 2.0 (лист ФЦ № 11/255 від 26.11.2014 р.).

3. На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і біологічних досліджень вперше розроблено раціональні склади 3-х дитячих лікарських препаратів у формі супозиторіїв, мазі та стоматологічного гелю під умовними назвами «Імуносол», «Алерголік» і «Дентавір-фіто». Новизна досліджень захищена 3-ма патентами України № 88526, 95891, 101106. З використанням методів математичного планування експерименту (дисперсійного аналізу і дворівневого повнофакторного планування) обрано допоміжні речовини і їх концентрації у складі носіїв супозиторіїв «Імуносол» (твердий жир – до 1,15 г, твін-80 – 0,05 г, лецитин – 0,10 г) і стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» (ГЕЦ – 2,0 г, етанол (96 %) – 1,0 г, сорбітол (70 % розчин) – 10,0 г, вода очищена – до 100,0 г).

4. На підставі проведених біофармацевтичних, реологічних і термогравіметричних досліджень розроблено промислові технології запропонованих лікарських засобів. Визначено критичні параметри у процесі виробництва супозиторіїв «Імуносол» (температура приготування і розливу – 40-45 °С, час перемішування і режим роботи мішалки – 60-90 хв. з частотою обертів 54 об./хв., 30-60 хв. з частотою обертів 150 об./хв.); мазі «Алерголік» (тривалість перемішування – (20±2,5) хв., температура приготування – (50,0±5,0) °С, режим роботи мішалки – 30 об./хв.), стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» (час перемішування – 90 хв., режим роботи мішалки – 30 об./хв.).

5. Розроблено і затверджено ТУ У 20.4-22676945-005:2015 на виробництво ректальних супозиторіїв «Імуносол», які впроваджено у промислове виробництво АТ «Лекхім-Харків». Розроблено проекти технологічних регламентів і відповідні розділи реєстраційного досьє на виробництво стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» і мазі «Алерголік», які апробовано у промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» і ПАТ «Фармак» (акти апробації від 12.08.2015 р., 04.09.2015 р.). Гель внесено до перспективного плану виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» на 2016-2017 рр. (лист № 1647 від 19.08.2015 р.).

6. Розроблено технологічні інструкції щодо виготовлення запропонованих препаратів в аптеках, підготовлено і ухвалено Українським центром наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи МОЗ України інформаційний

лист № 174 «Технологія виготовлення і контроль якості в умовах аптек екстемпоральної гідрофобної мажевої основи» (протокол № 69 від 22.06.2011 р.), які впроваджено в роботу аптек (акти впровадження від 10.12.2015 р., 15.12.2015 р.).

7. З використанням сучасних методів досліджень запропоновано методики якісного і кількісного визначення діючих речовин у складі розроблених лікарських засобів. Ідентифікацію і кількісне визначення діючих речовин проведено методом високоефективної рідинної хроматографії. Вміст гліциризинової кислоти складає: у супозиторіях «Імуносол» – 68,58 мг на 1 супозиторій, у мазі «Алерголік» – 13,12 мг на 1,0 г, у гелі «Дентавір-фіто» – 15,95 мг на 1,0 г; вміст тербінафіну гідрохлориду у мазі «Алерголік» складає 5,07 мг на 1,0 г препарату. Для запропонованих методик визначено специфічність. Для методики визначення тербінафіну гідрохлориду додатково визначено лінійність. Ідентифікацію і кількісне визначення ефірних олій здійснено методом газової хроматографії.

8. Доведено стабільність розроблених препаратів, встановлено терміни і умови їх зберігання: супозиторіїв «Імуносол» – 2 роки у ПВХ-упаковках у сухому темному місці при температурі 8-15 °С; мазі «Алерголік» і стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі 15-25 °С.

9. Узагальнено дані мікробіологічних і фармакологічних досліджень. Вперше доведено противірусну активність екстрактів солодкового кореня по відношенню до адено- і коронавірусів. Встановлено, що вони затримують репродукцію аденовірусу на 2 розведення (з  $10^{-4}$  до  $10^{-2}$ ) і знижують у 4 рази (з 1:128 до 1:32) гемаглютинуючий титр коронавірусу. За результатами досліджень отримано 2 патенти України № 95889, 95890. Встановлено противірусну, імуномодулюючу дію супозиторіїв «Імуносол»; протиалергічну, протигрибкову дію мазі «Алерголік» і антимікробну і репаративну дію гелю «Дентавір-фіто».

10. Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено до навчального процесу вищих фармацевтичних і медичних навчальних закладів України (акти впровадження від 15.09.2015, 30.11.2015, 04.12.2015, 07.12.2015, 08.12.2015, 09.12.2015, 10.12.2015 рр.).

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

### **Статті в наукових фахових виданнях**

1. Фармакопейні аспекти приготування лініментів, паст, кремів та гелів “*ex tempore*” / Т. Г. Ярних, О. І. Тихонов, О. І. Гризодуб, В. М. Чушенко, О. А. Гаркавцева // Фармаком. – 2009. – № 3. – С. 28–32. (*Особистий внесок: вивчення особливостей аптечної технології МЛЗ, оформлення статті*).

2. Ярних, Т. Г. Наукове обґрунтування використання ефірної олії чайного дерева в гінекології та дерматології / Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, О. А. Гаркавцева // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 1. – С. 77–79. (*Особистий внесок: вивчення використання олії в дерматології, оформлення статті*).

3. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова, В. М. Чушенко // Ліки України Плюс. – 2013. – № 2(15). – С. 16–18. (*Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів*).

4. Quantitative determination of glycyrrhizin acid in suppositories for children / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова, В. М. Чушенко // Вісник фармації. – 2013. – № 2 (74). – С. 34–37. *(Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів)*.

5. Розробка методик ідентифікації діючих речовин у дитячих супозиторіях на основі природних сполук / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова, В. М. Чушенко // Фармаком. – 2013. – № 3. – С. 44–48. *(Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів)*.

6. Біофармацевтичні аспекти створення супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова, В. М. Чушенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 3 (26). – С. 4–7. *(Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів)*.

7. Рухмакова, О. А. Основні принципи імунотерапії та сучасний асортимент імуномодуляторів для дітей на фармацевтичному ринку України / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Ліки України Плюс. – 2013. – № 3-4 (16-17). – С. 8–11. *(Особистий внесок: вивчення асортименту імуномодуляторів, оформлення статті)*.

8. Ярних, Т. Г. Методологічні аспекти створення дитячих лікарських засобів / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова // Вісник фармації. – 2013. – № 4 (76). – С. 52–56. *(Особистий внесок: вивчення методологічних аспектів створення дитячих ліків, оформлення статті)*.

9. Рухмакова, О. А. Перспективи використання солодки голої в якості імуномодулюючого засобу у педіатрії / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 47–49. *(Особистий внесок: вивчення літературних джерел щодо застосування солодки голої в педіатрії, оформлення статті)*.

10. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Пов. 1. Ретроспективний погляд на аспекти уніфікації екстемпоральної рецептури / О. С. Соловйов, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. П. Гудзенко, О. А. Рухмакова // Фармац. журн. – 2014. – № 1. – С. 3–21. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, оформлення статті)*.

11. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Пов. 2. Порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів / О. С. Соловйов, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. П. Гудзенко, О. А. Рухмакова // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 3–12. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, оформлення статті)*.

12. Rukhmakova, O. A. Microbiological studies of the ointment and rectal suppositories with liquorice root extract / O. A. Rukhmakova, T. G. Yarnykh, T. P. Solodchenko // Вісник фармації. – 2014. – № 1 (77). – С. 73–76. *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті)*.

13. Рухмакова, О. А. Технологічні аспекти створення стоматологічного гелю «Дентавір-фіто» / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 3 (31). – С. 36–69. *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті)*.

14. Рухмакова, О. А. Вибір оптимального складу супозиторної основи з використанням дисперсійного аналізу / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних, Н. Г. Ланцберг // Фармаком. – 2014. – № 4 – С. 56–61. *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

15. Рухмакова, О. А. Розроблення лабораторної технології мазі Алерголік / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Фармац. журн. – 2014. – № 5. – С. 41–47. *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

16. Обґрунтування раціональної концентрації діючих речовин мазі для лікування алергічних дерматитів, що ускладнені грибковою інфекцією / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних, Л. М. Малоштан, О. Ю. Яценко та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 75–78. *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

17. Розробка методики кількісного визначення гліциризинової кислоти в супозиторіях «Імуносол» методом ВЕРХ / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних, В. І. Гусаров, С. М. Губарь // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2015. – № 3(41). – С. 30–35 *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

18. Рухмакова, О. А. Вивчення стабільності мазі для лікування алергічних дерматитів, ускладнених грибковою інфекцією / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 3(38). – С. 28–31 *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

#### **Статті в іноземних журналах**

19. Ярних, Т. Г. Анализ ассортимента мазевых основ (литературный обзор) / Т. Г. Ярных, О. А. Гаркавцева // Научные ведомости БелГУ. Сер. : Медицина. Фармация. – 2012. – № 10 (129), вып. 18/3. – С. 16–22. *(Особистий внесок: проведення аналізу асортименту основ, оформлення статті).*

20. Ярних, Т. Г. Изучение влияния температуры на некоторые технологические параметры детских суппозиторий / Т. Г. Ярных, Г. Н. Мельник, О. А. Рухмакова // Рецепт – 2013. – № 3 (89). – С. 93–97. *(Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів).*

21. Рухмакова, О. А. Разработка технологии и стандартизация детских суппозиторий с экстрактом солодкового корня / О. А. Рухмакова // Фармация Казахстана. – 2013. – № 5. – С. 58–60. *(Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

22. Ярних, Т. Г. Технология приготовления детских суппозиторий с экстрактами солодкового корня / Т. Г. Ярных, Г. Н. Мельник, О. А. Рухмакова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. : Медицина. Фармация. – 2013. – № 11(154). – С. 257–260. *(Особистий внесок: планування експерименту, обробка отриманих результатів).*

23. Rukhmakova, O. A. Characteristics of children's inflammatory skin diseases of immune nature and areas of their treatment / O. A. Rukhmakova, T. G. Yarnykh //

Nauka i Studia. – 2013. – Vol. 109, № 41. – P. 5–10. *(Особистий внесок: вивчення характеристик імунозалежних захворювань шкіри у дітей, оформлення статті).*

24. Study of immunomodulating activity of rectal suppositories with an extract of licorice root / L. V. Yakovleva, T. G. Yarnykh, E. Yu. Koshevaya, O. A. Rukhmakova et al. // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 277–283. *(Особистий внесок: участь в проведенні експерименту і його плануванні, узагальнення результатів досліджень).*

25. Рухмакова, О. А. Использование методов математического планирования с целью определения оптимального состава гелевой композиции / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярных, Н. Г. Ланцберг // Вестник фармации (Беларусь). – 2014. – № 4 (66). – С. 62–67. *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

26. Pharmacological studies of dental gel “Dentavir-phyto” / T. G. Yarnykh, O. A. Rukhmakova, L. N. Maloshtan, E. Yu. Yatsenko et al. // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2014. – Vol. 12, № 7. – P. 1347–1376. *(Особистий внесок: приготування зразків, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

27. Ярных, Т. Г. Особенности технологии, контроля качества и фармацевтической разработки лекарственных препаратов для детей / Т. Г. Ярных, О. А. Рухмакова // Хим.-фармац. журн. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 52–54. *(Особистий внесок: вивчення особливостей фармацевтичної розробки ліків для дітей, оформлення статті).*

28. Рухмакова, О. А. Экспериментальное обоснование выбора действующих веществ стоматологического геля «Дентавир-фито» / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярных // Рецепт. – 2015. – № 2 – С. 144–150 *(Особистий внесок: приготування зразків препаратів, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

#### Патенти

29. Пат. на корисну модель № 88529 Україна, МПК А 61 К 9/02, А 61 К 36/28, А 61 К 36/61, А 61 Р 29/00, А 61 Р 37/04. Фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв з імунотропною дією / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Г. М. Мельник, Л. В. Яковлева, О. Ю. Кошова ; заявник та патентовласник НФаУ. – № и 2013 09927 ; заявл. 09.08.13 ; опубл. 25.03.14, Бюл. № 6. – 8 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології супозиторіїв, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту).*

30. Пат. на корисну модель № 95889 Україна, МПК А61К36/48, А61Р31/12. Застосування екстракту солодкового кореня як противірусного засобу по відношенню до коронавірусів / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Л. О. Панченко ; заявн. і патентовл. НФаУ. – № и 201408178 ; заявл. 21.07.14 ; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1. – 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту).*

31. Пат. на корисну модель № 95890 Україна, МПК А61К36/48, А61Р31/12. Застосування екстракту солодкового кореня як противірусного засобу по відношенню до аденовірусів 3-го типу у педіатрії / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Л. О. Панченко ; заявн. і патентовл. НФаУ. – № и 201408184 ; заявл. 21.07.14 ;

опубл. 12.01.15, Бюл. № 1. – 4 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, участь у підготовці формули корисної моделі та опису до патенту).*

32. Пат. на корисну модель № 95891 Україна, МПК А61К36/48, А61К9/06, А61Р31/12. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з репаративною дією / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Л. М. Малоштан, О. Ю. Яценко, І. О.; Бабенко ; заявн. і патентовл. НФаУ. – № u 201408185 ; заявл. 21.07.14 ; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1. – 5 с. *(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології гелю, участь у підготовці формули та опису до патенту).*

33. Пат. на корисну модель № 101106 Україна, МПК А61К9/06, А61К36/48, А61Р17/02. Фармацевтична композиція у формі дерматологічної мазі для лікування алергічних і запальних захворювань шкіри / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Л. М. Малоштан, О. Ю. Яценко, Есам Зургані А. Зегхдані ; заявн. і патентовл. НФаУ. – № u 201502338 ; заявл. 16.03.15 ; опубл. 25.08.15, Бюл. № 16. – 5 с.

*(Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології мазі, участь у підготовці формули та опису до патенту).*

### **Методичні рекомендації, колективні монографія, інформаційні листи**

34. Ярних Т. Г. Фітотерапія аденовірусної інфекції у дітей. Екстемпоральні прописи та фітозбори : метод. рек. / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова. – Х. : НФаУ, 2013. – 32 с. *(Особистий внесок: планування змісту методичних рекомендацій, участь у їх написанні).*

35. Ярних, Т. Г. Фітотерапія атопічного дерматиту. Екстемпоральні прописи та фітозбори : метод. рек. / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова. – Х. : НФаУ, 2013. – 32 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних, написання методичних рекомендацій).*

36. Борщевська, М. І. Методологія створення лікарських засобів на основі лікарської сировини : метод. рек. / М. І. Борщевська, Т. Г. Ярних, О. І. Тихонов, О. А. Рухмакова. – Х. : НФаУ, 2015. – 40 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

37. Актуальные проблемы биологии, химии и медицины : моногр. / авт. кол. : Ю. П. Зарубин, П. П. Пурыгин, Т. А. Соколова-Попова и др. – Одесса : КУПРИ-ЕНКО СВ, 2014 – 235 с. *(Особистий внесок: участь в узагальненні експериментальних даних та написання відповідного розділу монографії).*

38. Ярних, Т. Г. Технологія виготовлення та контроль якості в умовах аптек екстемпоральної гідрофобної мазевої основи : інформ. лист / Т. Г. Ярних, О. А. Гаркавцева, В. М. Чушенко. – К. : Укрмедпатентінформ, 2011. – № 174. – 2 с.

### **Підручник, практикум, збірник, навчально-методичні посібники**

39. Chemist's Technology of Drugs : The manual for students of higher schools / A. I. Tikhonov, T. G. Yarnykh, A. V. Yuryeva, O. A. Garkavtseva, ed. by A. I. Tikhonov, T. G. Yarnykh. – Kharkiv : NUPh; 2011– 424 p. *(Особистий внесок: написання розділів щодо технології мазей і супозиторіїв).*

40. Нормативна документація щодо приготування ліків в умовах аптек (пропозиції доповнень до ДФУ) : зб. проектів норм. док. / Т. Г. Ярних, О. І. Тихонов, В. М. Чушенко, О. А. Гаркавцева, Ю. В. Левачкова. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – 80 с. *(Особистий внесок: написання розділів щодо аптечної технології мазей).*

41. Методологія викладання аптечної технології ліків : навч.-метод. посіб. для викл. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова та ін. – Х. : НФаУ, 2015 – 232 с. (*Особистий внесок: написання розділів щодо проведення занять за темами аптечної технології мазей*).

#### Фармакопейні статті

42. Державна Фармакопея України: М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2 вид. – Х. : РІРЕГ, 2014. – С. 707-710 (*Особистий внесок: участь у формуванні статті, написанні і оформленні*).

43. Державна Фармакопея України: Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2 вид. – Х. : РІРЕГ, 2014. – С. 716-723 (*Особистий внесок: участь у формуванні статті, написанні і оформленні*).

#### Тези доповідей

44. Актуальність введення доповнень до загальної національної статті ДФУ 5.N.1 «Екстемпоральні лікарські засоби» відносно приготування м'яких та твердих лікарських форм «ex tempore» / Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, О. А. Гаркавцева, Ю. В. Левачкова // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 15-17 верес. 2010 р. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 414.

45. Гордынская, А. Ю. О необходимости расширения ассортимента мазевых основ, используемых в аптечной практике / А. Ю. Гордынская, Т. Г. Ярных, О. А. Гаркавцева // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. Валяшко М. О., Харків, 21 квітня 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – С. 188-189.

46. Драп, Ю. А. Медико-биологические аспекты выбора мазевых основ в дерматологии / Ю. А. Драп, Т. Г. Ярных, О. А. Гаркавцева // Акт. питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 140-річчю з дня народження д-ра фармац. та хім. наук, проф. Валяшко М. О., Харків, 21 квітня 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – С. 195.

*Разом за результатами досліджень опубліковано 30 тез доповідей.*

#### АНОТАЦІЯ

**Рухмакова О. А. Теоретичне обґрунтування та розробка дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2016.

Дисертація присвячена теоретичному обґрунтуванню і розробці дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня.

Запропоновано загальну методологічну концепцію фармацевтичної розробки дитячих лікарських препаратів для комплексного лікування захворювань імунозалежної природи.

Проведено аналіз вимог директиви Європейського Союзу «Фармацевтична розробка ліків для використання у педіатрії» і провідних фармакопей світу щодо виготовлення екстемпоральних ліків з метою гармонізації і створення національних вимог до виготовлення ліків в умовах аптек. Розроблено настанову «Вимоги до виготовлення ліків в умовах аптек» (розділ «Інструкція щодо виготовлення дитячих лікарських засобів в умовах аптек»), затверджену МОЗ України і загальні фармакопейні статті «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках», включені до 3-го тому ДФУ 2.0.

Створено для використання у практичній педіатрії низку препаратів на основі субстанцій природного походження – екстрактів солодкового кореня у формі ректальних супозиторіїв, дерматологічної мазі та стоматологічного гелю, доведено стабільність розроблених препаратів. Узагальнено дані біофармацевтичних і біологічних досліджень запропонованих лікарських засобів.

**Ключові слова:** солодка гола, екстракти, дитячі лікарські препарати, супозиторії, мазь, стоматологічний гель, технологія, імунозалежні хвороби.

## АННОТАЦІЯ

**Рухмакова О. А. Теоретическое обоснование и разработка детских лекарственных препаратов с экстрактами солодкового корня.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена теоретическому обоснованию и разработке детских лекарственных препаратов с экстрактами солодкового корня.

Предложена общая методологическая концепция фармацевтической разработки детских лекарственных препаратов для комплексного лечения заболеваний иммунозависимой природы.

Проведен анализ требований директивы Европейского Союза «Фармацевтическая разработка лекарств для использования в педиатрии» и ведущих фармакопей мира по изготовлению экстемпоральных лекарственных средств с целью гармонизации и создания национальных требований к изготовлению лекарств в условиях аптек. Разработаны стандарт «Требования к изготовлению лекарств в условиях аптек» (раздел «Инструкция по приготовлению детских лекарственных средств в условиях аптек»), утвержденный приказом МЗ Украины, и общие фармакопейные статьи «Мягкие лекарственные средства, изготовленные в аптеках», «Суппозитории и пессарии, изготовленные в аптеках», включенные в 3-й том Государственной фармакопеи Украины 2.0.

На основании фармако-технологических, физико-химических, микробиологических и фармакологических исследований впервые разработаны рациональные составы трех детских лекарственных препаратов в форме ректальных суппозито-



риев, дерматологической мази и стоматологического геля под условными названиями «Иммуносол», «Аллерголик» и «Дентавир-фито». Новизна исследований защищена патентами Украины № 88529, 95891, 101106.

С использованием методов математического планирования эксперимента выбраны вспомогательные вещества и их концентрации в составе основы суппозиторий «Иммуносол» и стоматологического геля «Дентавир-фито».

На основании проведенных биофармацевтических, реологических и термogravиметрических исследований с учетом имеющегося промышленного оборудования обоснованы технологии предложенных лекарственных средств. Определены критические параметры в процессе производства суппозиторий «Иммуносол», мази «Аллерголик» и стоматологического геля «Дентавир-фито».

Разработана нормативно-техническая документация на производство ректальных суппозиторий «Иммуносол», которые внедрены в промышленное производство АО «Лекхим-Харьков». Утверждено ТУ У 20.4-3127806649-001:2015 ««Иммуносол». Средство гигиенично-профилактическое».

Разработана, утверждена и апробирована в промышленных условиях ОАО «ХФЗ «Красная звезда» нормативно-техническая документация на производство стоматологического геля «Дентавир-фито». Препарат внесен в перспективный план производства на 2016-2017 гг. Промышленная технология и МКК мази «Аллерголик» впервые апробированы в условиях ПАО «Фармак».

Разработаны и внедрены в работу аптек Украины технологические инструкции по приготовлению предложенных препаратов.

С использованием современных методов исследования предложены методики качественного и количественного определения действующих веществ в составе разработанных лекарственных средств. Идентификация и количественное определение ГК и тербинафина гидрохлорида проведены методом ВЭЖХ. Для предложенных методик определена специфичность. Для методики определения тербинафина гидрохлорида дополнительно определена линейность. Идентификация эфирных масел осуществлена методом ГХ.

Экспериментально доказана стабильность разработанных препаратов, установлены сроки и условия их хранения. Обобщены данные микробиологических и фармакологических исследований. Впервые в экспериментальных исследованиях доказана противовирусная активность экстрактов солодкового корня по отношению к адено- и коронавирусам. По результатам исследований получены 2 патента Украины № 95889, 95890. Установлено противовирусное, иммуномодулирующее действие ректальных суппозиторий «Иммуносол»; противоаллергическое, противогрибковое действие мази «Аллерголик» и антимикробное и репаративное действие стоматологического геля «Дентавир-фито».

Результаты диссертационного исследования использованы при написании 3 методических рекомендаций, 1 учебника, 1 практикума, 7 учебно-методических пособий, которые внедрены в учебный процесс ряда высших фармацевтических и медицинских учебных заведений Украины.

**Ключевые слова:** солодка голая, экстракты, детские лекарственные препараты, суппозитории, мазь, стоматологический гель, технология, иммунозависимые заболевания.

## SUMMARY

**Rukhmakova O. A. Theoretical substantiation and development of children's medicines with extracts of licorice root.** – A manuscript.

A Thesis for the Doctor of pharmacy degree in specialty 15.00.01 – Technology of drugs, Organization of Pharmacy and Judicial Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis is devoted to theoretical substantiation and development of children's medicines with extracts of licorice root.

The general methodological concept of pharmaceutical development of children's medicines for complex treatment of diseases of immunodependent nature was created.

The analysis of the European Directive “Pharmaceutical development of medicines for use in pediatrics” and leading world pharmacopoeias about preparation medicines in pharmaceutical conditions has been done for harmonizing and establishment national requirements for their production. Developed the guidance "Requirements to production of medicines in pharmaceutical conditions" (chapter “Instruction to production children's medicines in pharmaceutical conditions”) approved by the Ministry of Health of Ukraine and general pharmacopoeial articles "Soft drugs made in pharmacies," "Suppositories and pessaries made in pharmacies" included in the 3-rd part of State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0.

Created for the use in pediatric practice a number of products based on naturally occurring substances – extracts of licorice root in the form of rectal suppositories, dermatological ointment and dental gel. Data of biopharmaceutical and biological research of offered drugs was overviewed.

**Key words:** licorice, extracts, children's medicines, suppositories, ointment, dental gel, technology, immunodependent diseases.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	–	біологічно активні речовини
БСК	–	біофармацевтична класифікація
ВЕРХ	–	високоєфективна рідинна хроматографія
ГЕЦ	–	гідроксиетилцелюлоза
ГК	–	гліциризинова кислота
ГХ	–	газова хроматографія
ДФУ	–	Державна фармакопея України
ЄС	–	Європейський Союз
ЕЛЗ	–	екстемпоральні лікарські засоби
МКЯ	–	методи контролю якості
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МС	–	механічна стабільність
МБЧ	–	мікробіологічна чистота
НАП	–	належна аптечна практика
ПАР	–	поверхнево-активні речовини
ПФЕ	–	повнофакторне планування експерименту
СЕСК	–	сухий екстракт солодкового кореня

---

Підписано до друку 29.02.2016 р. Формат 60×90/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографія.  
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 пр. Зам. б/н.

---

Надруковано СПД ФО Степанов В.В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311  
Тел. (057)7517925

