

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Нестерук Тетяна Миколаївна

УДК: 615.322: 615.276:615. 453.8.014

**Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців
з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та
репаративної дії**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т. М. Нестерук

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник Половко Наталя Петрівна, докторка фармацевтичних наук,
професорка

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

***Нестерук Т. М.* Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та репаративної дії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертаційна робота присвячена науковим дослідженням щодо обґрунтування складу і технології олійного екстракту суміші лікарської рослинної сировини (ЛРС) і медичного олівця (МО) з олійним екстрактом (ОЕ) й екстрактом манго; фізико-хімічним, фармакотехнологічним, мікробіологічним та фармакологічним дослідженням ОЕ та оригінального лікарського препарату (ЛП) у формі МО на жировосковій основі для терапевтичного і профілактичного застосування у разі інфекційно-запальних процесів червоної облямівки і шкіри губ.

Проаналізовано та узагальнено дані джерел літератури щодо сучасного стану етіопатогенезу, клінічних проявів та сучасних підходів до фармакотерапії інфекційно-запальних захворювань червоної облямівки і шкіри губ.

Вивчено асортимент лікарських та косметичних засобів для профілактики та лікування хейлітів, тріщин і герпесу, за результатами чого показана актуальність пошуку нових діючих речовин та створення ЛП для терапії, профілактики і захисту шкіри губ, які б мали виражений антибактеріальний, противірусний, протизапальний та репаративний ефект. З огляду на необхідне поєднання лікувального, профілактичного та косметико-гігієнічного ефекту для фармацевтичного розроблення обрано лікарську форму (ЛФ) — МО (бальзам) на жировосковій основі. На підставі результатів бібліосемантичного аналізу літературних джерел щодо використання ЛРС із необхідними фармакотерапевтичними властивостями обґрунтовано доцільність отримання ОЕ із суміші ЛРС (шавлії лікарської трава, евкалипту прутоподібного листя, нагідок лікарських квітки, ромашки лікарської квітки),

який забезпечить репаративну, протизапальну й антимікробну дію. За результатами аналізу фармацевтичного ринку, який продемонстрував незначний асортимент противірусних фітопрепаратів активних щодо *Herpes simplex*, показано доцільність використання екстракту манго, який поєднує різні механізми противірусної дії: підвищення неспецифічної резистентності організму людини до вірусів за рахунок стимулювання синтезу ендогенного інтерферону і специфічного інгібування розвитку вірусу в організмі людини. Він також володіє антиоксидантною, протизапальною і антибактеріальною дією.

Охарактеризовано ЛРС, екстракт манго, ОЕ фітокомпозиції та дослідні зразки МО. Опрацьовано методи оцінки органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних (мікробіологічних і фармакологічних) досліджень ОЕ та олівців з ОЕ суміші ЛРС і екстрактом манго.

Обґрунтовано умови отримання ОЕ суміші ЛРС, що містить шавлії лікарської траву, евкаліпту прутоподібного листя, нагідок лікарських квітки, ромашки лікарської квітки у співвідношенні (2:1:1:1). За результатами дослідження впливу полярного розчинника – водно-спиртової суміші різної концентрації — на процес вивільнення біологічно активних сполук (БАС) в ОЕ показано, що зволоження 70% водно-спиртовим розчином суміші ЛРС підвищує вихід пігментних речовин, як хлорофілів, так і каротиноїдів, порівняно з олійною екстракцією без зволоження, у 5,1 і 4,6 разів відповідно. Показано, що використання 70 % етанолу, як зволожувача, збільшує вихід БАС у 2 рази порівняно із 40 % етанолом (із 2,23 до 4,48 мг/% для каротиноїдів і з 5,72 до 10,77 мг/% для хлорофілу).

За результатами дослідження впливу таких біофармацевтичних чинників, як співвідношення сировина : готовий продукт, температура та час настоювання, обрано умови екстракції: зволожувач – 70 % спирт етиловий; співвідношення сировина : готовий продукт – 1 : 5; температурний режим – $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$; час настоювання – 4 год; метод – мацерація з використанням як екстрагенту олії кукурудзяної. Ці умови забезпечують вихід суми каротиноїдів $(3,16 \pm 0,13)$ і хлорофілів – $(3,47 \pm 0,096)$ мг/100 г продукту.

За результатами дослідження розроблено технологічну схему виробництва, проєкт технологічного регламенту і технологічну інструкцію (ТІ) на ОЕ «Олеофіт», які апробовано в умовах виробничих аптек.

Досліджено показники якості ОЕ згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ). Для ідентифікації БАС екстракту обрано метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) на каротиноїди та спектрофотометричний метод на каротиноїди та хлорофіли. Розроблено методики кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин і хлорофілів в ОЕ методом спектрофотометрії. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам ДФУ категорії В.

Експериментально доведено стабільність екстракту протягом 15 місяців зберігання за температури $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ та встановлено термін придатності – 1 рік за температури не вище $8 ^\circ\text{C}$. Розроблено специфікацію до проєкту методів контролю якості (МКЯ) на ОЕ «Олеофіт». Показано, що за зовнішнім виглядом, відносною густиною ($0,9260 \pm 0,0010 \text{ г/см}^3$), кислотним ($1,23 \pm 0,02 \text{ мгКОН/г}$) і йодним ($120 \pm 3 \text{ мгКОН/г}$) числами, ідентифікацією (каротиноїди і хлорофіл) та кількісним вмістом пігментів (хлорофілів у перерахунку на хлорофіл — $(3,47 \pm 0,096) \text{ мг/100 г}$ і каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин — $(3,16 \pm 0,13) \text{ мг/100 г}$) ОЕ відповідає вимогам проєкту МКЯ.

Експериментально обґрунтовано склад основи МО. Показано вплив природи та концентрації ущільнювачів на фізико-хімічні та споживацькі властивості основи. На підставі результатів дослідження температури плавлення, твердості, здатності до намазування та прилипання, а також споживацьких властивостей для досліджень з обґрунтування складу МО обрано низку жировоскових основ, які містили 60 % олії кукурудзяної та 40 % композиції ущільнювачів (масла какао (10-15 %), воску бджолиного (10-15 %), карнаубського і канделільського (7 і 3 % відповідно) і ланолін (0-5 %)). За результатами досліджень показано, що екстракт манго впливає на властивості основи, а саме підвищує температуру плавлення та дещо знижує здатність до намазування і прилипання засобу. Експериментально

обґрунтовано склад МО, який містить: ущільнювачі — масло какао і бджолиний віск по 10 %, ланолін — 5 %, карнаубський і канделільський віск — 3 та 7 % відповідно, екстракт манго — 5 % та ОЕ суміші ЛРС — 60%. За результатами проведених мікробіологічних досліджень показано доцільність уведення до складу засобу консерванта феноксіетанолу в концентрації 0,4 %.

Реологічними дослідженнями обґрунтовано технологічні параметри виробництва лікарського засобу (ЛЗ). Показано, що процес сплавлення компонентів основи необхідно здійснювати за температури 70–60 °С, уведення екстракту манго до основи олівців та гомогенізацію – за температури 60–55 °С, оскільки за такої температури система має низьку в'язкість, що забезпечить рівномірний розподіл екстракту та економію енергоносіїв. Процес перекачування маси олівців із реактора до фасувального апарата необхідно здійснювати в інтервалі температур 60–55 °С, оскільки маса починає структуруватись за температури нижче 55 °С, а за температури 45 °С не виявляє самоплину. Опрацьовано технологічний процес та розроблено проєкт технологічного регламенту виробництва і ТП на ЛП під умовною назвою «Манго-олеофіт» у формі МО, що апробовано в умовах виробничих аптек.

Досліджено органолептичні та фізико-хімічні показники МО (температура краплепадіння і температура плавлення, кислотне число, карбонільне число). Розроблено методики ідентифікації і кількісного визначення ксантонових глікозидів у перерахунку на мангіферин методом спектрофотометрії, а також суми пігментів (каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин і хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а). Визначено, що вміст суми ксантонів у перерахунку на мангіферин складає $(5,13 \pm 0,02)$ %, каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин і хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а – $(2,09 \pm 0,003)$ і $(2,48 \pm 0,006)$ мг/100г відповідно. Досліджено стабільність препарату в процесі зберігання та встановлено термін придатності розробленого ЛП – 2 роки за температури не вище 25 °С. Розроблено проєкт МКЯ на «Манго-олеофіт» МО, 10 г у пеналах (контейнерах).

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що ОЕ «Олеофіт» володіє

помірною протимікробною дією по відношенню до грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і спорової культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633, а також до грамнегативної культури *Escherichia coli* ATCC 25922 (діаметр зон затримки росту культур складає 17-20 мм). Тест-культура дріжджоподібного гриба – *Candida albicans* ATCC 885-653 виявила слабку чутливість до антифунгальної дії досліджуваних зразків ОЕ (діаметр зони затримки росту культур складає 13-14 мм). Дослідження ЛП «Манго-олеофіт» у формі МО підтвердили наявність широкого спектра протимікробної дії як по відношенню до грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922), грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) культур бактерій, так і по відношенню до дріжджоподібного гриба *Candida albicans* ATCC 885-653 (діаметр зон затримки росту культур складає 13-14, 18-20, 20-22, 18-20 мм відповідно).

За результатами фармакологічних досліджень ранозагоювальної активності на моделі повношарової трафаретної рани встановлено, що застосування розробленого препарату «Манго-олеофіт» під час лікування трафаретної рани сприяє швидшому її загоєнню. Установлено, що вже на 17 добу спостереження із застосуванням олівця рани тварин були повністю епітелізованими, а починаючи із 3 доби спостереження площа ранового дефекту у тварин, яких лікували олівцем з екстрактами, була статистично меншою, ніж у тварин, яких лікували основою олівця, екстрактом манго і ОЕ «Олеофіт». Незважаючи на те, що екстракт манго сам по собі виявив незначні репаративні властивості, він потенціює ранозагоювальну активність ОЕ, що дозволило розробленому препарату набагато пришвидшити процес регенерації. Застосування олівця з комбінацією екстрактів для лікування трафаретної рани сприяє більш швидкому загоєнню, що у разі клінічного застосування сприятиме зменшенню ризику інфікування, розповсюдженню інфекції та скороченню площі ранового дефекту.

Результати роботи упроваджено в освітньо-науковий процес низки кафедр фармацевтичного профілю медичних закладів вищої освіти України.

Ключові слова: олійний екстракт, екстракт манго, медичні олівці, склад, те-

хнологія, стабільність, фармакотехнологічні дослідження, інфекційно-запальні захворювання шкіри губ.

Список публікацій здобувача

1. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196. Scopus. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

2. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.282> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

3. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С.26–31. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.95> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

4. Нестерук Т. М., Стрілець О. П., Половко Н. П. Обґрунтування ефективності антимікробних консервантів і мікробіологічний контроль медичного олівця в процесі зберігання. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 52–58. DOI:10.5281/zenodo.7436818 (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).

5. Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T. Theoretical justification of choice of anti-herpetic phytosubstance. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 58, Vol 1. P. 32–36. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання статті).

6. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Перспективи створення медичних олівців з олійними екстрактами. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Х., 2019. С. 361–365. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання статті).

7. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Шереверя К. Дослідження споживчих властивостей основи медичних олівців. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р., Х., 2020. С. 153–154. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

8. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Дослідження твердості дослідних зразків медичних олівців. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матеріали наук.-практ. дистанційної міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020. / редкол.: М. М. Рожко, І. О Федяк, Л. М. Гаврищук та ін. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 101.

9. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Препарати антисептичної, протизапальної та репаративної дії рослинного походження на фармацевтичному ринку України. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р.) / редкол.: В.В. Малий та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 238.

10. Нестерук Т. Н. Изучение физико-химических свойств медицинских карандашей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020*: сб. тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, БГМУ, 2020. С. 1223.

11. Боднар Л. А., Нестерук Т. Н., Половко Н. П. Исследование растворимости мангиферина. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021* : сб. тезисов докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. С. П. Рубинковича, В. А. Филонюка. Минск : БГМУ, 2021. С. 1171.

12. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження кислотного і карбонільного числа медичного олівця з ліпофільним екстрактом з суміші і мангіферином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 98–99.

13. Нестерук Т. М., Махмуд Уссама, Половко Н. П. Досвід використання Копійочника у традиційній та народній медицині. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р. / ред. кол. : Л. В. Галій та ін. Х. : НФаУ, 2021. С. 104–107.

14. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження впливу екстракту манго на властивості медичного олівця. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 22–23 верес. 2022 р., Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 64.

15. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження показників якості олійного екстракту суміші лікарської рослинної сировини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р., Х.: НФаУ, 2022. С. 169–170. (Серія «Наука»).

16. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук в медичному олівці. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р., Тернопіль: ТНМУ, 2022. С.162–164.

17. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи*: зб. наук. пр., вип. 1. Х., 2022. С. 177–178.

18. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Розробка технології і визначення критичних параметрів виробництва олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23–25 листоп. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 96–97.*

19. Нестерук Т. М. Дослідження з визначення стабільності медичних олівців в процесі зберігання. *Youth Pharmacy Science: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7–8 груд. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С.71–72.*

ANNOTATION

Nesteruk T. M. Development of the composition, technology and research of medical pencils with an oil extract of a phytocomposition with antimicrobial, anti-inflammatory and reparative effects. – Qualifying scientific work on rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The dissertation is devoted to scientific research on the substantiation of the composition and technology of the oil extract of a mixture of medicinal plant raw materials (MPRM) and medical pencil (MP) with oil extract (OE) and mango extract; physico-chemical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological research of OE and the original drug in the form of MP on a fat-wax base for therapeutic and prophylactic use in the case of infectious and inflammatory processes of the red border and skin of the lips.

Data from literature sources regarding the current state of etiopathogenesis, clinical manifestations, and modern approaches to pharmacotherapy of infectious-

inflammatory diseases of the red border and skin of the lips were analyzed and summarized.

An assortment of medicinal and cosmetic products for the prevention and treatment of cheilitis, cracks and herpes was studied, the results of which showed the relevance of the search for new active substances and the creation of medications for therapy, prevention and protection of the skin of the lips, which had a significant antibacterial, antiviral, anti-inflammatory and reparative effect. In view of the necessary combination of therapeutic, preventive and cosmetic-hygienic effect for the pharmaceutical development of the selected dosage form (DF) — MP (balm) on a fat-wax basis.

Based on the results of the biblio-semantic analysis of literary sources on the use of medicinal raw plant material with the necessary pharmacotherapeutic properties, the feasibility of obtaining an OE from a mixture of MPRM (sage herb, eucalyptus leaves, marigold flowers, chamomile flowers) that will provide a reparative, anti-inflammatory and antimicrobial effect is substantiated.

According to the results of the analysis of the pharmaceutical market, which showed a small range of antiviral phytopreparations active against Herpes simplex, the expediency of using mango extract, which combines various mechanisms of antiviral action: increasing the non-specific resistance of the human body to viruses due to the stimulation of the synthesis of endogenous interferon and the specific inhibition of the development of the virus in the human body. It also has antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial effects.

MPRM, mango extract, OE of phytocomposition and experimental samples of MP were characterized. Evaluation methods of organoleptic, physicochemical, pharmacotechnological, biological (microbiological and pharmacological) studies of OE and pencils with OE mixture of MPRM and mango extract have been developed.

The conditions for obtaining an OE mixture of MPRM, sage herb, eucalyptus leaves, marigold flowers, chamomile flower in the ratio (2:1:1:1) are substantiated. According to the results of the study of the influence of a polar solvent – a water-

alcohol mixture of different concentrations — on the release process of biologically active compounds (BAC) in OE, it was shown that moistening with a 70 % water-alcohol solution of the MPRM mixture increases the output of pigment substances, both chlorophylls and carotenoids, compared with oil extraction without hydration, 5.1 and 4.6 times, respectively. It is shown that the use of 70 % ethanol as a moisturizer increases the yield of BAC by 2 times compared to 40 % ethanol (from 2.23 to 4.48 mg/% for carotenoids and from 5.72 to 10.77 mg/% for chlorophyll).

According to the results of the study of the influence of such biopharmaceutical factors as the ratio of raw materials: finished product, temperature and time of infusion, the extraction conditions were chosen: moisturizer – 70 % ethyl alcohol; the ratio of raw materials: finished product is 1:5; temperature regime – $(45 \pm 5)^{\circ}\text{C}$; infusion time – 4 hours; the method is maceration using corn oil as an extractant. These conditions ensure the yield of the sum of carotenoids (3.16 ± 0.13) and chlorophylls – (3.47 ± 0.096) mg/100 g of product.

Based on the results of the study, a technological scheme of production, a project of technological regulations and a technological instruction (TI) were developed at OE «Oleophyt», which were tested in the conditions of production pharmacies.

Quality indicators of OE were studied in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). To identify the BAC of the extract, the thin-layer chromatography (TLC) method for carotenoids and the spectrophotometric method for carotenoids and chlorophylls were chosen. Methods of quantitative determination of the amount of carotenoids in terms of violaxanthin and chlorophylls in OE by the spectrophotometry method have been developed. Microbiological studies have established that the developed extract meets the requirements of SPU category B in terms of microbiological purity.

The stability of the extract during 15 months of storage at a temperature of $(5 \pm 3)^{\circ}\text{C}$ was experimentally proven, and the shelf life was established – 1 year at a temperature not higher than 8°C . The specification for the project of quality control methods (QCM) at OE «Oleophyt» has been developed. It is shown that according to

appearance, relative density ($0.9260 \pm 0.0010 \text{ g/cm}^3$), acid ($1.23 \pm 0.02 \text{ mgKOH/g}$) and iodine ($120 \pm 3 \text{ mgKOH/g}$) numbers, identification (carotenoids and chlorophyll) and the quantitative content of pigments (chlorophylls in terms of chlorophyll — (3.47 ± 0.096) $\text{mg}/100 \text{ g}$ and carotenoids in terms of violaxanthin — (3.16 ± 0.13) $\text{mg}/100 \text{ g}$) OE meets the requirements of the project of QCM.

The composition of the base of MP was experimentally substantiated. The effect of the nature and concentration of sealants on the physico-chemical and consumer properties of the base is shown. Based on the results of the study of the melting temperature, hardness, ability to spread and stick, as well as consumer properties, a number of fat-wax bases containing 60 % of corn oil and 40 % of the sealant composition (cocoa butter (10-15 %), beeswax (10-15%), carnauba wax and candelilla wax (7 and 3 %, respectively) and lanolin (0-5 %)) were chosen. According to the results of research, it is shown that mango extract affects the properties of the base, namely, it increases the melting point and slightly reduces the spreadability and adhesion of the product. The composition of MP, which contains: sealants — cocoa butter and beeswax 10 % of each, lanolin — 5 %, carnauba and candelilla wax — 3 and 7 %, respectively, mango extract — 5 % and OE mixture of MPRM — 60 %. According to the results of microbiological studies, the feasibility of introducing the preservative phenoxyethanol in a concentration of 0.4 % has been shown.

Rheological studies substantiated the technological parameters of the production of medicinal product. It is shown that the process of melting the components of the base must be carried out at a temperature of 70–60 °C, introduction of mango extract into the base of pencils and homogenization at a temperature of 60–55 °C, since at this temperature the system has a low viscosity, which will ensure uniform distribution of the extract and economy of energy carriers. The process of pumping the mass of pencils from the reactor to the packaging machine must be carried out in the temperature range of 60–55 °C, since the mass begins to structure at temperatures below 55 °C, and at a temperature of 45 °C it does not show self-flow. The technological process was worked out and the project of the technological regulation of production and technological

instruction was developed for medicinal product under the nominal name «Mango-oleophyt» in the form of MP, which was tested in the conditions of production pharmacies.

The organoleptic and physicochemical indicators of MP (dropping temperature and melting point, acid number, carbonyl number) were studied. Techniques for the identification and quantification of xanthone glycosides in terms of mangiferin by spectrophotometry, as well as the amount of pigments (carotenoids in terms of violaxanthin and chlorophylls in terms of chlorophyll a) have been developed. It was determined that the content of the sum of xanthenes in terms of mangiferin is (5.13 ± 0.02) %, carotenoids in terms of violaxanthin and chlorophylls in terms of chlorophyll a — (2.09 ± 0.003) and (2.48 ± 0.006) mg/100g respectively. The stability of the drug during storage was studied and the shelf life of the developed medicinal product was established — 2 years at a temperature not higher than 25 °C. The QCM project has been developed for «Mango-oleophyt» MP, 10 g in pencil cases (containers).

Microbiological studies have established that OE «Oleophyt» has a moderate antimicrobial effect in relation to gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and spore culture *Bacillus subtilis* ATCC 6633, as well as to gram-negative culture *Escherichia coli* ATCC 25922 (the diameter of the growth retardation zones of cultures is 17-20 mm). The test culture of a yeast-like fungus - *Candida albicans* ATCC 885-653 revealed a weak sensitivity to the antifungal effect of the studied OE samples (the diameter of the growth retardation zone of the cultures is 13-14 mm). Studies of medicinal product «Mango-oleophyt» in the form of MP confirmed the presence of a wide spectrum of antimicrobial activity both in relation to gram-negative (*Escherichia coli* ATCC 25922), gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) bacterial cultures, and in relation to yeast-like fungi *Candida albicans* ATCC 885-653 (the diameter of the growth retardation zones of cultures is 13-14, 18-20, 20-22, 18-20 mm, respectively).

According to the results of pharmacological studies of wound-healing activity on a model of a full-layer stencil wound, it was established that the use of the developed

drug «Mango-oleophyt» during the treatment of a stencil wound contributes to a faster course of its healing process. It was established that already on the 17th day of observation with the use of a pencil, the wounds of the animals were completely epithelialized, and starting from the 3rd day of observation, the area of the wound defect in animals treated with a pencil with extracts was statistically smaller than in animals treated with the base of the pencil, mango extract and OE «Oleophyt». Despite the fact that the mango extract by itself showed insignificant reparative properties, it potentiates the wound-healing activity of OE, which allowed the developed drug to accelerate the regeneration process much faster. The use of a pencil with a combination of extracts for the treatment of a stencil wound promotes faster healing, which, in the case of clinical use, will contribute to reducing the risk of infection, the spread of infection and reducing the area of the wound defect.

The results of the work are implemented in the educational and scientific process of a number of pharmaceutical profile departments of medical institutions of Ukraine's higher education.

Key words: oil extract, mango extract, medical pencils, composition, technology, stability, pharmacotechnological research, infectious and inflammatory diseases of the skin of the lips.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ І ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ Й ОБЛЯМІВКИ ГУБ.....	27
1.1 Патологічні стани червоної облямівки, слизової оболонки і шкіри губ, засоби для їх лікування.....	28
1.2 Аналіз перспектив використання фітопрепаратів у терапії інфекційно-запальних захворювань шкіри губ.....	37
1.3 Обґрунтування вибору лікарської форми лікувально-профілактичного і косметико-гігієнічного засобу для шкіри губ	46
Висновки до розділу 1.....	49
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ.....	51
2.1 Загальна концепція розробки.....	51
2.2 Характеристика лікарської рослинної сировини, біологічно активних та допоміжних речовин.....	53
2.3 Методи дослідження.....	59
2.3.1 Фармакотехнологічні методи досліджень.....	59
2.3.2 Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень лікарських засобів.....	59
2.3.3 Методи ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних сполук у витяжках та лікарських засобах.....	62
2.3.4 Біологічні дослідження.....	67
2.3.5 Статистичний аналіз.....	71
Висновки до розділу 2.....	72
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБҐРУНТУВАННЯ УМОВ ОТРИМАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ..	73

3.1 Обґрунтування умов отримання олійного екстракту.....	73
3.2 Розроблення технологічної схеми виробництва олійного екстракту.	81
3.3 Стандартизація олійного екстракту.....	85
Висновки до розділу 3.....	93
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОГО ОЛІВЦЯ	95
4.1 Обґрунтування складу медичного олівця для лікування шкіри губ..	95
4.2 Обґрунтування технологічних параметрів виробництва лікарського засобу.....	108
Висновки до розділу 4.....	115
РОЗДІЛ 5 СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ.....	118
5.1 Дослідження показників якості та стандартизація медичних олівців	118
5.2 Обговорення біологічних досліджень медичних олівців.....	129
5.2.1 Дослідження антимікробної активності дослідних зразків медичних олівців.....	129
5.2.2 Вивчення репаративної активності олійного екстракту і дослідних зразків олівця.....	131
Висновки до розділу 5.....	135
ВИСНОВКИ.....	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141
ДОДАТКИ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАР – біологічно активна речовина
- БАС – біологічно активна сполука
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ДР – допоміжна речовина
- ДСТУ – Державний стандарт України
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ЄФ – Європейська фармакопея
- КМУ – Кабінет Міністрів України
- КУО – колонієутворювальні одиниці
- КЧ – кислотне число
- ЛВ – ліпофільна витяжка
- ЛД – летальні дози
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛП — лікарський препарат
- ЛР – лікарська речовина
- ЛРС – лікарська рослинна сировина
- ЛФ – лікарська форма
- МКЯ – методи контролю якості
- МО – медичний олівець
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
- МПА – м'ясо-пептонний агар
- НАМН – Національна академія медичних наук
- ННПФ – Навчально-науковий інститут прикладної фармації
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет
- ОЕ – олійний екстракт
- ПАТ – приватне акціонерне товариство
- ПГ – пропіленгліколь

ТІ – технічна інструкція

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ТУУ – технічні умови України

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВР – Британська фармакопея

FDA – Управління з продовольства і медикаментів США

INCI – Міжнародна номенклатура косметичних інгредієнтів

PhEur – Європейська фармакопея

USP – Фармакопея США

JP – Фармакопея Японії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. До великої групи захворювань слизової оболонки порожнини рота входять запалення червоної облямівки, слизової оболонки, шкіри губ та язика. Серед захворювань губ вирізняють ушкодження переважно травматичного походження, новоутворення та хейліти. Найбільш поширеними захворюваннями губ є хейліти. Захворювання губ можуть бути як ізольованими, так і наслідком певних захворювань організму, як, наприклад, герпес.

Терапія захворювань червоної облямівки і шкіри губ, насамперед хейлітів і травматичних пошкоджень, існуючими топічними засобами є досить тривалою і часто малоефективною, що робить актуальним розроблення нових ефективних і безпечних засобів лікування.

Одним із головних напрямів розвитку фармацевтичної індустрії є створення ЛП із витяжками з ЛРС. Цю тенденцію підтверджує той факт, що близько половини усіх упроваджених у медичну практику препаратів за останні 25 років — це препарати, що містять БАС природного походження, які за ефективністю не поступаються синтетичним, але мають значно меншу кількість побічних ефектів. Тому для розроблення ЛЗ обґрунтовано використання БАС рослинного походження як діючих речовин.

З огляду на необхідне поєднання лікувального, профілактичного та косметико-гігієнічного ефекту обґрунтованим є створення ЛЗ у формі МО (бальзаму) на жировосковій основі.

Аналіз та узагальнення джерел літератури щодо етіопатогенезу, клінічних проявів та сучасних підходів до фармакотерапії захворювань червоної облямівки і шкіри губ, асортименту і складу лікарських та косметичних засобів окреслюють такі основні фармакологічні ефекти, якими має володіти засіб, що розробляється: антиоксидантний, антибактеріальний, протизапальний, репаративний та протівірусний; а також необхідну косметико-гігієнічну дію – захисну та зволожувальну (вологоутримувальну).

Тому актуальним і доцільним є проведення комплексних досліджень щодо розроблення вітчизняного ЛЗ природного походження для профілактики і терапії інфекційно-запальних процесів червоної облямівки і шкіри губ у формі МО на жировосковій основі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково–дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини»; «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів», номер державної реєстрації 0114U000945 і 0114U000947 відповідно, та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розроблення науково обґрунтованого складу, технології і дослідження МО для профілактики і терапії інфекційно-запальних процесів червоної облямівки і шкіри губ з БАС рослинного походження – ОЕ суміші ЛРС та екстрактом манго, які володіють протимікробною, антиоксидантною, протизапальною, репаративною та противірусною дією.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літературних джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів, сучасних підходів до фармакотерапії інфекційно-запальних захворювань червоної облямівки і шкіри губ;
- проаналізувати асортимент лікарських та косметичних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку для терапії інфекційно-запальних захворювань червоної облямівки і шкіри губ (хейлітів, тріщин і герпесу);
- теоретично обґрунтувати вибір біологічно активних речовин рослинного походження, які забезпечать антиоксидантну, репаративну, протизапальну, антимікробну і противірусну дію;
- теоретично та експериментально обґрунтувати умови отримання ОЕ суміші ЛРС, а саме шавлії лікарської листя, евкаліпту прутовидного листя, нагідок лікарських квітки, ромашки лікарської квітки;

- теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію МО на основі отриманого ОЕ й екстракту манго;
- провести фізико–хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні дослідження ОЕ суміші ЛРС «Олеофіт» та МО під умовною назвою «Манго-олеофіт», розробити проекти МКЯ та встановити умови зберігання і терміни їх придатності;
- здійснити апробацію опрацьованої технології розроблених фітозасобів на підставі розроблених нормативних документів: ТІ, проектів технологічних регламентів та МКЯ;
- проаналізувати та узагальнити результати біологічних досліджень розроблених ЛЗ.

Об'єкти дослідження: ЛРС (шавлії лікарської листя, евкаліпту прутовидного листя, нагідок лікарських квітки, ромашки лікарської квітки), ОЕ суміші ЛРС, сухий екстракт манго, МО, допоміжні речовини (ДР).

Предмет дослідження – наукові (методологічні) підходи до фармацевтичної розробки ЛЗ у формі МО для профілактики і терапії інфекційно-запальних захворювань червоної облямівки і шкіри губ. Фармакотехнологічні та фізико-хімічні дослідження ОЕ суміші ЛРС та лікувальних олівців; технологія екстракту і олівців; вибір і обґрунтування МКЯ; обґрунтування терміну придатності; розроблення ТІ, проектів технологічних регламентів та МКЯ на ОЕ «Олеофіт» і лікувальні олівці «Манго-олеофіт».

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані такі методи досліджень: бібліосемантичні та аналітичні, загальноприйняті органолептичні (опис, зовнішній вигляд, колір, запах, здатність до намазування), фізичні і фізико-хімічні (відносна густина, розчинність, температура плавлення, тонкошарова хроматографія, спектрофотометрія), біофармацевтичні (вивчення впливу концентрації етанолу, часу і температури настоювання на вилучення БАС, природи та концентрації ДР на властивості основи олівців та якість готового продукту), фармакотехнологічні (опис, ідентифікація, кислотне число,

йодне число, карбонільне число, маса вмісту пакування), біологічні (ефективність консерванта, визначення мікробіологічної чистоти, специфічної активності) і математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ з використанням програм Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)), що дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик об'єктів дослідження на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Досліджено та обґрунтовано умови одержання ОЕ із суміші ЛРС (шавлії лікарської листя, нагідок лікарських квітки, ромашки лікарської квітки, евкаліпту прутовидного листя) у співвідношенні (1:1:1:2). Вивчено ступінь вилучення основних БАР залежно від умов екстрагування лікарської сировини. Обґрунтовано склад лікувальних олівців на основі отриманого ОЕ та екстракту манго. Розроблено технологію ОЕ із вищенаведеної ЛРС і МО в умовах аптек та промислового виробництва. Досліджено показники якості екстракту та МО, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин. На основі досліджень стабільності встановлено умови зберігання і терміни придатності запропонованих засобів. Вивчено біологічну дію екстракту та олівців і доведено їх виражену терапевтичну активність. За результатами проведених досліджень подано патент України на винахід, заявка № а 2021 07133 від 10.12.2021 р.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано для практичної фармації активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – ОЕ із суміші ЛРС з репаративною та антимікробною активністю; розроблено ЛЗ у формі олівця на жировосковій основі з розробленим ОЕ та екстрактом манго протимікробної, антиоксидантної, протизапальної та репаративної дії для профілактики і терапії інфекційно-запальних процесів червоної облямівки і шкіри губ. Розроблено проекти МКЯ, технологічних регламентів і ТІ на виробництво ОЕ «Олеофіт» та лікувальних олівців «Манго-олеофіт» (додатки Г, Д, Е, Ж, И, К), які апробовано в умовах таких виробничих аптек: навчально-виробнича аптека № 1 Львівського національного медичного університе-

ту (ЛНМУ) ім. Данила Галицького; аптеки № 80 (м. Слов'янськ) (акти впровадження у додатку Л). Окремі фрагменти роботи упроваджені в освітньо-науковий процес: кафедр аптечної технології ліків, заводської технології ліків НФаУ (м. Харків); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені Богомольця; кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія» (акти впровадження у додатку М).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо здобувачкою особисто проведено узагальнення даних наукових джерел літератури щодо сучасного стану фармакотерапії захворювань червоної облямівки та шкіри губ. Проведено бібліосемантичний аналіз ЛРС, яка володіє фармакологічними ефектами, необхідними для лікування інфекційно-запальних процесів шкіри губ, фітопрепаратів для терапії герпесу, а також асортименту бальзамів і помад для губ, що реалізуються аптеками України. Теоретично та експериментально обґрунтовано технологію ОЕ під умовною назвою «Олеофіт»; склад і технологію МО для профілактики і терапії інфекційно-запальних процесів шкіри губ під умовною назвою «Манго-олеофіт». Проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей ОЕ та МО. Узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності розроблених засобів. Відпрацьовано методики якісного та кількісного аналізу БАС, проєкту МКЯ. Розроблено проєкт технологічних регламентів і ТІ на виробництво ОЕ та олівців. Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О. П. Стрілець; вивчення фармакологічної активності розроблених препаратів проводилося на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом к. біол. н., заст. директора ННІПФ Д. В. Литкіна.

Результати проведених досліджень статистично оброблені, систематизовані та опрацьовані. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий до-робок. Постанова мети, завдань та шляхів їх реалізації, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Персональний внесок у всіх опублікова-них зі співавторами працях (Н. П. Половко, Т. М. Ковальновою, Н. Ю. Бевз, О. П. Стрілець, Г. П. Кухтенко) вказується за текстом дисертації та у списку фахових публікацій.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної робо-ти обговорювалися на таких науково-практичних міжнародних конференціях: VII і X Міжнародні науково-практичні конференції «Сучасні досягнення фарма-цевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019, 2022); LXXIV і LXXV Меж-дународные научно-практические конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2020, 2021); Міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 2020); науково-практична дистанційна міжнародна конференція «Сучасні напрямки удоскона-лення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020); VIII Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Менедж-мент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2020); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021); III науково-практична конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: prob-lems, achievements, prospects» (Харків, 2021); IX науково-практична конференція з між-народною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних про-

цесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль 2022); II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022); VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Харків, 2022); V Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2022); III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 2022).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 130 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 27 таблицями, 20 рисунками. Список використаної літератури містить 185 джерел, з них 100 кирилицею та 85 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОФІЛАКТИКИ І ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ Й ОБЛЯМІВКИ ГУБ

Недостатня кількість на фармацевтичному ринку України засобів для лікування тріщин, хейлітів, герпесу і запалень спричиняє пошук нових АФІ та ЛФ для терапії, профілактики і захисту шкіри губ, які б мали виражений антимікробний, протівірусний, протизапальний та репаративний ефект. Найбільш перспективними є препарати з витяжками з ЛРС, які сприяють регенерації шкіри губ і виявляють інші необхідні фармакологічні ефекти [1, 7, 12, 51, 67, 138, 139]. Для обґрунтування доцільності створення засобу з ЛРС нами проаналізовано наявність на фармацевтичному ринку України препаратів рослинного походження з антимікробною, протизапальною та репаративною дією [23, 27].

Аналіз показав, що група D03 «Засоби для лікування ран та виразкових уражень» представлена 52 найменуваннями ЛЗ, серед яких 19 (36,5%) препаратів рослинного походження, а саме: мазь альтанова; настойка календули (11 препаратів вітчизняного виробництва); мазь календули (5 препаратів); мазь Вундехіл; настойка шавлії, олія шипшини. Окрім зазначених, до цієї групи входять препарати природного походження: настойка прополісу, мазь Вулнозан, що містить стандартизований розчин маточного луку Поморійського соляного озера. Препарати рослинного походження з антисептичною дією належать до групи D08 «Антисептичні та дезінфекційні засоби», підгрупи D08A X «Інші антисептики та дезінфектанти», куди входять хлорофіліпт (олійний, спиртовий розчини та спрей, що містить суміш хлорофілів А та В із листя евкаліпта кулястого), настойка софори японської, Ангвіритрин (екстракт маклеї серцеподібної та дрібноплідної), комплексний препарат Ілон. Питома частка препаратів рослинного походження складає близько 13,7%. Це свідчить на користь перспективи створення ЛЗ для терапії захворювань шкіри губ.

1.1 Патологічні стани червоної облямівки, слизової оболонки і шкіри губ, засоби для їх лікування

До великої групи захворювань слизової оболонки порожнини рота входять запалення червоної облямівки, слизової оболонки та шкіри губ, язика [19, 24, 71, 73, 83,84]. Запалення губ може бути як ізольованим, так і наслідком певних захворювань організму.

З-поміж захворювань губ вирізняють травми губ, які, зі свого боку, поділяються на травматичні пошкодження губ (хронічна холодова травма, холодова травма, термічна травма, хронічна тріщина губ), новоутворення губ та хейліти. Найбільш поширеним захворюванням губ є хейліти [24, 25, 38, 39, 73].

Хейліти – це запальні процеси червоної облямівки, слизової оболонки та шкіри губ, з-поміж яких вирізняють первинні і вторинні хейліти. Первинні виникають від впливу етіологічного чинника безпосередньо на шкіру, червону облямівку або слизову оболонку губ. До первинних хейлітів відносять травму, травматичні ураження губ (травматичні хейліти), хронічну тріщину губ, контактний алергічний, метеорологічний, актинічний і гландулярний хейліти. До групи вторинних (симптоматичних) хейлітів належать запалення губ, які є одним із симптомів інших патологічних станів організму – екзематозний, атопічний і ексфоліативний хейліти [19, 24, 39, 71].

Первинні травматичні ураження губ (артифіціальні хейліти) з-поміж інших форм складають близько 8 %. Клінічні прояви травматичних уражень залежать від подразника, інтенсивності та часу його дії і реактивності організму. Характерною ознакою проявів травматичного хейліту є розвиток запалення в місцях дії травмувального агенту. Травматичні хейліти виникають, коли травмувальний агент перевищує можливість чинити опір тканинами, наприклад, у разі інтенсивної механічної дії, високої концентрації хімічних речовин (хімічний опік), дії високої чи низької температури (опік, обмороження), тривалого інфрачервоного опромінювання за інтенсивної інсоляції (опік) тощо [24, 39, 71].

У разі інтенсивного фізичного впливу на шкіру губ виникають їх гострі або хронічні, катаральні, ерозивні або виразкові запалення. До травматичного хейліту відносять постпроменеви́й хейліт, який розвивається внаслідок дії високих доз рентгенопроменів (до 8000 рентген). На губах утворюються болісні ерозії, покриті фібринозно-гнійним нальотом, після епітелізації яких залишаються атрофічні депігментовані плями, телеангієктазії [24, 39, 71].

Метеорологічний хейліт, як самостійну хворобу, вперше описав А. Л. Машкелейсон [24, 39, 71, 84]. Патологія виникає внаслідок дії метеорологічних чинників (вітер, холод, надвисока або наднизька вологість, запиленість повітря). Виникненню цього виду хейліту сприяють конституціональні особливості: частіше у осіб, які мають захворювання, що провокують сухість шкіри (себорея, дифузний нейродерміт тощо), а також у осіб із мінімальною кількістю пігменту меланіну в шкірі. Хворіють частіше чоловіки віком від 20 до 70 років, які працюють під відкритим небом в умовах високої температури або в запилених приміщеннях. Хворі скаржаться на сухість або відчуття «стягнутості» губ, намагаються зменшити сухість частим змочуванням губ слиною, а це, зі свого боку, призводить до більшої сухості і лущення. Червона облямівка інфільтрована, суха і покрита дрібними лусочками, шкіра і слизова оболонка без змін. Перебіг хвороби хронічний і залежить від пори року [39, 71, 84].

Актинічний хейліт — це хронічне захворювання, зумовлене підвищеною чутливістю червоної облямівки губ до сонячних променів. Уперше описаний у 1923 році S. Ayres [19, 39, 71, 84]. Основна причина виникнення актинічного хейліту — дія УФ-спектра сонячних променів, унаслідок чого розвивається алергічна реакція сповільненого типу. Частіше хворіють чоловіки віком від 20 до 60 років. Запалення виникає і загострюється у весняно-літній період. Актинічний хейліт має дві форми — суху й ексудативну. Характерною ознакою актинічного хейліту є відсутність ураження кутів рота [24, 39, 71, 84].

За сухої форми хворі скаржаться на печію; червона облямівка губ стає яскраво-червоного кольору, покривається сухими дрібненькими сріблясто-білими

лусочками, стає сухою, шерехатою і легко травмується. У разі тривалого перебігу хвороби розвиваються тріщини, ерозії, ороговіння [24, 39, 71, 84].

Ексудативна форма характеризується гострозапальними процесами. У хворих виникають різкий біль, пекучість червоної облямівки, спостерігається гіперемія, набряк губи, можуть виникати пухирці, ерозії, болісні тріщини, кірки [24, 39, 71, 84].

Контактний алергічний хейліт уперше описаний Miller-Taussing у 1925 році [36, 38, 39, 71, 84]. Абсолютна більшість хворих це жінки віком 20—60 років. Захворювання виникає під дією барвників, що входять до складу губної помади, та інших речовин, які входять до складу зубних паст, пластмаси зубних протезів тощо [39, 41, 72, 73]. Хвороба може мати професійний характер. Патологічні зміни розвиваються у осіб, схильних до алергічних реакцій, сенсibiliзованих до різних хімічних речовин. Період сенсibiliзації варіабельний і може коливатися від кількох хвилин до декількох місяців і навіть років. Хворі відчувають свербіж, невеликий біль, пекучість. Після нанесення губної помади або застосування іншого засобу розвиваються гіперемія, набряк, пухирцеві висипи, які швидко лопаються, залишаючи після себе мокрі ерозії. У легших випадках спостерігається незначна гіперемія, сухість, стягнутість губ, дрібнолусочкове лущення, незначний набряк червоної облямівки, поява маленьких тріщин. Необхідно зазначити, що тривалий контакт з алергеном може спричинити зміни в шкірі навколо губ [39, 41, 71].

Гландулярний хейліт — це запальна хвороба дрібних залоз перехідної зони (зони Клейна), а інколи червоної облямівки. Розрізняють первинний (простий) glandулярний хейліт і вторинний (симптоматичний). Уперше glandулярний хейліт був описаний у 1926 році Puente і Acevedo [19, 24, 38, 39, 71, 83, 84]. Етіологія первинного glandулярного хейліту не з'ясована, він вважається уродженою хворобою дрібних слизово-слинних залоз або їхніх протоків, спостерігається їх гіперплазія та надмірна секреція. Ця патологія виникає під впливом несприятливих подразливих чинників (хвороби пародонта, зубний камінь, гострі краї зубів тощо) [24, 25, 71, 83, 84].

Вторинні гландулярні хейліти є наслідком хронічних запальних процесів (червоний плесканий лишай, червоний вовчак, деструктивні хвороби легень (бронхіальна астма, деструктивний бронхіт) тощо) [19, 24, 38]. Суб'єктивні відчуття у хворих відсутні. Під час огляду у хворого спостерігається сухість, лущення, гіпереміювання, потовщення шкіри губ. На слизовій оболонці в зоні Клейна багато слинних і слизових залоз із відкритими на поверхню губ вивідними протоками. Із вивідних протоків виділяється серозна рідина у вигляді крапель роси. Навколо вивідних протоків спостерігаються осередки підвищеного зроговіння епітелію, розвивається лейкоплакія, гіпертрофовані дрібні залози пальпуються в товщі губи як невеликі кулясті утворення. Спостерігається гіперплазія залоз, розширення вивідних протоків, а навколо них наявна незначна запальна інфільтрація. Унаслідок проникнення в розширені вивідні протоки піогенної інфекції (стафілококи, стрептококи) серозна форма запалення може переходити у гнійну. Гнійна форма гландулярного хейліту описана Фолькманом (Volkman, 1870) — як глибокий гнійний гландулярний (апостематозний) хейліт і Unna-Baelz (1890) — як поверхневий гландулярний хейліт [19, 24, 38, 39, 84]. Можливе обмежене гнійне запалення 1—2 залоз і дифузне, що спостерігається частіше. Хворі скаржаться на припухлість губ, біль, що з'являється під час вживання твердої, солоної або кислої їжі та під час розмови. Червона облямівка покрита жовто-зеленими або буро-чорними кірками, навколо проток утворюються тріщини та ерозії. Вивідні протоки залоз широко відкриті, з них витікає густий ексудат із домішками гною, особливо під час натискання. У ділянках ураження може виникати гіперкератоз. Спостерігаються болісність губ, у їх товщі прощупуються дрібновогнищеві інфільтрати в місцях розгалуження залоз, невеликі конгломерати залоз, які поступово призводять до утворення абсцесів на губі; гіперплазія залоз, набряклість епітелію, ядра епітеліальних клітин заокруглені, гіперхромні. У разі перебігу гландулярного хейліту понад 10—15 років можливий перехід у фіброзну форму. Вивідні протоки закриваються, секрет скупчується, розтягує протоки й утворюються цисти. Червона об-

лямівка гіперемійована, губа потовщена і гіпертрофована, залози збільшені [19, 24, 38, 39, 84].

Симптоматичні (вторинні) хейліти.

Симптоматичні (вторинні) хейліти поєднують ті запальні процеси губ, які є симптомом інших захворювань організму [19, 24, 38, 39, 84].

Ексфоліативний хейліт — це хронічне запалення червоної облямівки губ. Уперше був описаний Stelwagou (1900) під назвою «персистувальної десквамації губ», що в 1912 році Mikulicz і Kummel описали під назвою «ексфоліативний хейліт» [39, 84]. Зазвичай хворіють жінки віком від 20 до 40 років. Виділяють дві форми ексфоліативного хейліту — ексудативну і суху, можливий перехід однієї в іншу. Етіологія хвороби не вивчена, певну роль відіграють психоемоційні, нейрогенні, ендокринні, імунологічні та генетичні чинники, унаслідок дії яких розвивається запалення губ. Спостерігаються дезорганізація епітелію (за сухої форми), з іншого боку — зміни в червоній облямівці, набряк, інфільтрація клітин та зміни судин і колагенових волокон, які призводять до збільшення проникності епітелію червоної облямівки, при цьому ексудат піднімається на поверхню губ і засихає у вигляді масивних кірок (за ексудативної форми) [19, 24, 38, 39, 84].

У разі сухої форми хворі скаржаться на сухість губ і звичку обривати або скушувати утворення на них. На сухій червоній облямівці губ виявляється застійна гіперемія, численні напівпрозорі лусочки, які нагадують пластинки різної форми: міцно прикріплені в центрі, а краї трохи підняті над рівнем облямівки. Їх можна легко зняти і виявити під ними неушкоджену яскраво-червону поверхню. Суха форма характеризується тривалим перебігом без періоду ремісії. Ексудативна форма — це інтенсивне ексудативне запалення червоної облямівки. Хворі частіше страждають у косметичному аспекті, психоемоційно збуджені або мовчазні. Від дії різних подразників больові відчуття посилюються, особливо під час руху губ, що, зі свого боку, утруднює вживання їжі, мовлення. Губи яскраво-червоного кольору, набряклі й збільшені. На червоній облямівці утворюється велика кількість кірок, які локалізуються по лінії зони Клейна і не переходять на слизові оболонки

та шкіри губ. Під кірками неушкоджена поверхня червоної облямівки без ерозій і кровотечі, покрита ексудатом. Хвороба має тривалий характер: кірки зникають, але на їх місцях з'являються нові [19, 24, 38, 39, 84].

Екзематозний хейліт — хронічна рецидивна алергічна хвороба червоної облямівки і шкіри губ, яка частіше є симптом екземи шкіри, хоча бувають й ізольовані, екзематозні ураження губ [19, 24, 38, 39, 84]. Екзематозний процес — це наслідок комплексної дії ендокринних, обмінних і екзогенних чинників (хімічні, фізичні, бактеріальні, харчові речовини, ЛЗ, матеріали протезів, компоненти зубних паст тощо). Реакція організму на їх дію — це реакція сповільненого типу. Хвороба може бути гострою або хронічною. Для гострої форми типові скарги пацієнтів на свербіж і пекучість губ. Хворим важко розмовляти, навіть відкривати рот. Характерний поліморфізм елементів ураження губ: спочатку виникає почервоніння, потім маленькі вузлики, пухирці, лусочки, кірки, які швидко лопаються, далі у вогнищі уражень губ спостерігаються ерозії, на поверхню яких виділяється серозна рідина. Процес супроводжується значним набряком губ. Цей стан розвивається дуже швидко і, якщо алерген не видалений, можливі декілька таких спалахів. Поступово гострі явища затухають, процес стає хронічним і може тривати роками [19, 24, 38, 39, 71, 84].

Атопічний хейліт — симптом атопічного дерматиту, або нейродерміту. Діагностується частіше у дітей від 7 до 17 років [19, 84, 71, 72]. Розвиток атиpii пов'язаний із генетично зумовленим дефіцитом клітинного імунітету — Т-супресорів [36, 72]. Алергенами можуть бути продукти харчування, побутовий або квітковий пилок. Велике значення в розвитку атопічного хейліту мають порушення центральної і вегетативної нервової системи, психоемоційний стан, ендокринні розлади, хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У хворого спостерігається свербіж, обмежене почервоніння губ, особливо в кутах рота. На губах спостерігається застійна гіперемія, інфільтрація і лущення червоної облямівки і шкіри навколо рота, кутів рота, утворення кірки і тріщини в ділянці кутів рота, можуть з'являтися везикули і мокнуття на шкірі, що прилягає до червоної облямівки губ. Досить шви-

дко ці явища зникають, виникає ліхенізація губ. Шкіра обличчя суха, лущиться. Хвороба може тривати до 20 років. У весняно-літній період хвороба затухає [19, 36, 84, 71, 72].

Узагальнена інформація щодо етіопатогенезу і протоколів лікування цього патологічного процесу наведені в табл. 1.1 [19, 24, 28, 40, 71, 72, 75, 81, 113, 134].

Таблиця 1.1

Етіопатогенез і терапія хейлітів

Патологія	Терапія
1	2
Первинні хейліти	
Контактний алергічний хейліт	Прибрати чинники, що призвели до виникнення хейліту, аплікації кортикостероїдних мазей (синалар, кеналог тощо) 5—6 разів на день. Внутрішньо антигістамінні засоби (фенкарол, кларитин тощо)
Травматичний (артифіціальний) хейліт	Основна тактика лікування травматичних хейлітів — усунення дії травмувального чинника. Надалі залежно від клінічного прояву — знеболювальні, антисептичні, репаративні, кератопластичні препарати, рідко — антибіотики
Травматичний (постпромнений) хейліт	
Актинічний хейліт	Захист губ від сонячного опромінювання (фотозахисні креми, аерозоль Фенкортозол; хінгамін по 0,25 1 раз на день, починаючи з весни, поступово збільшуючи дозу до 2-3 таблеток на день; імудон 0,05 в таб.; аплікації ЛЗ із гідрокортикостероїдами (фторокорт, кеталонг, синалар, локакортен тощо) і препаратами репаративної дії
Гландулярний хейліт	Лікування консервативним або хірургічним методом. Консервативне: протизапальні засоби, у разі запальних процесів — кортикостероїдні мазі з антибіотиками (синалар Н, локортен Н, гіоксизон); у разі гнійного запалення — антибіотики per os і місцево (5%, 10% синтоміцинова емульсія, фулевіл, левосин, 3% тетрациклінова або еритроміцинова мазь); для корекції імунної системи — імудон 6-8 таб. на добу протягом тижня. Хірургічне: електрокоагуляція кількох уражених залоз або видалення їх ножом чи кріодеструкцією
Метеорологічний хейліт	Для зменшення впливу провокаційних чинників — гігієнічна губна помада або захисні креми; для системного лікування — вітаміни В ₂ , В ₆ , В ₁₂ , ніотинова кислота і масляний р-н вітаміну А; місцево — аплікації мазі з кортикостероїдами (синалар тощо) та ін. препаратами репаративної дії; для корекції імунної системи — імудон

1	2
Вторинні хейліти	
Екзематозний хейліт	Лікування екзематозного хейліту комплексне — седативна терапія; антигістамінні засоби; невеликі дози кортикостероїдів і антибіотиків (за мікробній екземі); імунокоректори: імудон, sIgA; гіпносугестивна терапія, електросон; місцево — кортикостероїдні мазі, аерозолі (локакортен, флюцинар, фторокорт, целестодерм, тридерм)
Атопічний хейліт	Лікування атопічного хейліту комплексне: антигістамінні препарати; вітаміни (В ₂ , В ₆); транквілізатори (седуксен, тазепам); десенсibiliзувальна терапія гістоглобуліном у період затухання гострої фази хвороби (6—8 ін'єкцій внутрішньошкірно 2 рази на тиждень у відповідних вікових дозах, починаючи з 0,2—1 мл), а також тіосульфат натрію (per os або внутрішньовенно); для корекції імунної системи: імудон, sIgA; за тяжкої форми хвороби — короткий курс кортикостероїдної терапії (преднізолон, дексаметазон); дієта (виключення солоної, гострої, пряної їжі, алкоголю, зменшення кількості вуглеводів); санаторно-курортне лікування в умовах сухого і теплого клімату; місцево — кортикостероїдні мазі (фторокорт, синалар, флюцинар, бетноват, локалортен); у разі ліхенізації — аплікація 10-20% іхтіолової мазі або 10% нафталанового лініменту; фізіопроцедури: магнітотерапія, інфрачервоні промені, лазерна терапія
Ексфоліативний хейліт	Загальне лікування необхідно проводити з ендокринологом і психоневрологом: седативні препарати (настойка валеріани, собачої кропиви, піона); транквілізатори (сибазон, феназепам, еленіум, мезапам); у разі тяжких депресивних станів — антидепресанти (амітриптилін, азафен); антигістамінні препарати (фенкорол, кларитин); вітаміни С і групи В у лікувальних дозах; для корекції імунної системи — імудон, а також sIgA у таб. до 8 разів на день, тримати в порожнині рота до розсмоктування; місцево в ділянці ураження — кортикостероїдні мазі (тріакорт, фторокорт, синалар, кеналог); за наявності мікробної флори — гормональні мазі з антибіотиками (дермозолон, дексокорт, кортикоміцетин, фенкортизол)

Герпес. Приблизно 95 % населення світу інфіковано вірусом герпесу I типу [26, 131, 178]. Вірус герпесу постійно присутній в організмі, але виявляється у разі зниження імунітету; метеорологічного впливу (переохолодження чи перегрів організму; сонячні промені та вітер); хронічних захворювань; гормональних змін, вагітності; медичних маніпуляцій (лікування зубів, аборти, уведення внутрішньо-

маткової спіралі, косметологічні процедури тощо), а також у разі деяких психічних та фізіологічних станів [24, 26, 47, 66, 95, 112, 115, 160, 178].

Найлегші прояви герпесвірусної інфекції – пухирці на шкірі, найважчі – ураження нервової системи.

Виділяють 4 етапи симптомів герпетичної інфекції на губах:

1. Почервоніння, свербіж, поколювання, пощипування. Виникають на місці майбутнього «прориву», коли вірус просувається нервовими клітинами з ганглія до поверхні губ.

2. Запалення, що супроводжується появою одного або декількох пухирців із лімфатичною рідиною, які збільшуються у розмірах.

3. Виразка — найзаразніший стан, коли герпетичні пухирці досягають свого максимального розміру, лопаються, і лімфатична рідина з безліччю фрагментів вірусної інфекції розтікається, потрапляючи на навколишні поверхні.

4. Струпоутворення та загоєння: на місці пухирців, що лопаються, виникають виразки із захисною кірочкою; тканини під виразкою поступово гояться, не залишаючи сліду [112, 131, 132, 156, 160, 178].

Вилікуватися від герпесу за 1 день неможливо, від першої появи виразок на губах до повного позбавлення від хвороби може пройти від одного до двох тижнів, залежно від стану організму, дотримання правил гігієни та рекомендацій лікаря щодо застосування тих чи інших ЛЗ.

Терапія герпесу.

Прояви герпесу на губах лікують спеціальними противірусними препаратами для зовнішнього (у формі крему або мазі) або внутрішнього застосування [43, 44, 91, 161]. Розчісування та розрив герпетичних пухирців може призвести до суперінфікування, ускладнення захворювання та уповільнення загоювання ранок. У цьому випадку необхідно використовувати антисептичні засоби, спрямовані проти розмноження бактерій. Доцільним є використання зовнішніх засобів, дія яких спрямована на те, щоб підсушити герпес і регенерувати епітелій [43, 146, 161].

Найбільш ефективними ліками для лікування герпетичної інфекції є препарат Ацикловір, який існує на фармацевтичному ринку понад 30 років, а також його аналоги: Зовіракс, Віролекс, Герпевір, Герперакс, Ациклостад, Провірсан [66, 88, 91, 92, 145, 146, 150, 184].

Ацикловір був розроблений у 1980-х роках американською фармакологічною Гертрудою Елайон, Нобелівською лауреаткою з фізіології та медицини. Активна речовина препарату вбудовується в ланцюжок вірусної ДНК, обриває її, блокуючи можливість реплікації, не впливаючи при цьому на розмноження ДНК клітини людини [88, 101, 102]. Однак за систематичного застосування Ацикловір втрачає свою противірусну активність, тому його застосування має бути клінічно обґрунтовано. Препарат застосовують внутрішньовенно, внутрішньо та зовнішньо (включаючи очну мазь). Для зовнішнього застосування його призначають по 4-6 разів на добу протягом 5-10 днів.

1.2 Аналіз перспектив використання фітопрепаратів у терапії інфекційно-запальних захворювань шкіри губ

Окрім синтетичних АФІ, в літературних джерелах достатньо інформації щодо противірусної активності лікарських рослин і їх ефективного використання в терапії герпесної інфекції [82, 91, 138, 139, 166].

Нами проведено аналіз противірусних препаратів і оцінку перспектив створення препарату вітчизняного виробництва для зовнішньої терапії герпесу з біологічно активними субстанціями природного походження [23, 27, 94, 109, 158, 166]. Дія сучасних противірусних препаратів має бути спрямована і на макро-, і на мікроорганізм. Противірусний ефект досягається шляхом підвищення неспецифічної резистентності організму людини до вірусів (шляхом стимулювання синтезу ендogenous інтерферону) або специфічного інгібування розвитку вірусу в організмі [91]. Нами проаналізовано склад лікарських фітопрепаратів як для зовнішнього, так і для внутрішнього застосування, показанням до використання яких є тера-

пія герпесу [23, 27]. Узагальнена інформація щодо виробника, форми випуску, складу препарату, механізму його дії та показань до застосування наведені в табл. 1.2 [158].

Таблиця 1.2

Фітопрепарати для терапії герпесу

Препарат, виробник, форма випуску	Склад	Механізм дії та показання до застосування
1	2	3
Кагоцел (Kagocel), «Ніармедик Фарма», таблетки 12 мг	Містить похідне госсиполу (Gossipolum), поліфенолу, виділеного з насіння і коренів бавовнику волохатого (Gossy-pium hirsutum L.) сімейства мальви (Malvaceae)	Механізм дії полягає у здатності індукувати продукцію α - і β -інтерферонів, які володіють високою противірусною активністю. <i>Показання до застосування:</i> лікування грипу та інших респіраторно-вірусних інфекцій і герпесу
Ломагерпан (Lomaherpan), «InfectoPharm», мазь для зовнішнього застосування 1% по 5 г	Містить сухий екстракт з листя меліси лікарської (Melissa Officinalis L.). Противірусна активність обумовлена наявністю кавової, розмаринової і ферулової кислот (група фенілпропаноїдів)	Дія здійснюється за рахунок блокування рецепторів на клітинній мембрані і на зовнішній оболонці вірусу, що призводить до неможливості проникнення вірусу в клітину. Препарат також виявляє протизапальні властивості. Володіє активністю щодо вірусу простого герпесу (Herpes simplex). <i>Показання до застосування:</i> ураження шкіри та слизових оболонок, спричинені вірусом Herpes simplex 1 та 2 типів
Хелепін (Heleripinum), «Фармцентр «ВІЛАР», таблетки, вкриті оболонкою 100 мг; Хелепін-Д (Heleripinum D), «Фармцентр «ВІЛАР», мазь для місцевого і зовнішнього застосування, 1,5 %	Містить екстракт сухої трави десмодіуму канадського (Desmodium canadense L.). Екстракт містить С-глюкозиди апігеніну і лютеоліну-ізоорієнтин, вітексин та ізоветексин – група флавонових глікозидів	Володіє високою противірусною активністю стосовно ДНК-вмісних вірусів групи герпесу (Herpes simplex, Varicella zoster, Herpes zoster), стимулює індукцію гамма-інтерферону і виявляє імуностимулювальну дію на клітинний і гуморальний імунітет <i>Показання до застосування:</i> оперізувальний лишай, простий герпес генітальної та екстрагенітальної інфекції (гострі та рецидивні форми), захворювання слизової оболонки порожнини рота вірусної етіології; червоний плесканий лишай (ерозивно-виразкова та бульозна форми)

Продовження табл. 1.2

1	2	1
<p>Мангогерпін «БВ Фарма Джоїтн Вентурі Компані», БВ Фарма, В'єтнам, крем, 1 г містить мангіферину 0,05 г по 10,0 г; капсули по 100 мг</p>	<p>Містить мангіферин, який отримують із трави копійочника альпійського (<i>Hedysarum alpinum L.</i>), копійочника жовтіючого (<i>Hedysarum flavescens Rgl. et Schmalh.</i>) Належить до групи ксантонових глікозидів</p>	<p>Виявляє імуностимулювальні властивості щодо клітинного та гуморального імунітету та здатність індукувати продукцію γ-інтерферону в клітинах крові. Пригнічує бактеріальну нуклеазу та перешкоджає проникненню вірусу всередину клітини, порушуючи його репродукцію. Має противірусну активність щодо ДНК-вмісних вірусів (<i>Herpes simplex I</i> і <i>II</i> типу, <i>Varicella zoster</i>), меншою мірою – до цитомегаловірусу і вірусу імунодефіциту людини. Інгібує репродукцію вірусу простого герпесу на ранніх стадіях його розвитку <i>Показання для застосування:</i> лікування первинних і рецидивних уражень шкіри і слизових оболонок, які спричинені вірусами <i>Herpes simplex I</i> і <i>II</i> типу, вітряної віспи, оперізувального лишая, герпетиформної екземи Капоші, дерматозів вірусного генезу (червоного плескатого лишая)</p>
<p>Фладекс (Fladex), Здоров'я, Україна, мазь 2 %, по 10 г або 15 г</p>	<p>ЛЗ рослинного походження, містить фладексан — екстракт трави десмодіуму канадського родини бобових. Діючими речовинами з противірусною активністю є флавоноїдні глікозиди 1 г мазі містить фладексану у перерахунку на вміст суми флавоноїдів 30 % 20 мг</p>	<p>Виявляє місцеву протизапальну, знеболювальну та протисвербіжну дію. Має антиалергічні та десенсибілізуювальні властивості. Також виявляє противірусну активність відносно вірусів лишая пухирчастого (герпесу звичайного) і оперізувального — <i>Herpes simplex I</i> і <i>Herpes zoster</i>, стимулює репаративні процеси у шкірі. <i>Показання до застосування:</i> місцеве лікування усіх форм і стадій псоріазу, алергічного, атопічного (особливо у підгострий період і у період згасання процесу), періорального та себорейного дерматитів, нейродерміту, фотодерматозів, токсидермій, а також лишая пухирчастого (герпесу) різної локалізації (губної, носової, вушної, генітальної) та оперізувального лишая</p>

Продовження табл. 1.2

1	2	1
<p>Алпізарин (Alpizarinum), «Фармцентр «Вілар»,</p> <p>таблетки (0,1 г); мазь для місцевого і зовнішнього застосування (2 і 5 %, по 5, 10 і 20 г)</p>	<p>Містить мангіферин, який виділяється з листя манго індійського (Mangifera indica L.) родини сумахових (Anacardiacaceae). Належить до групи ксантонових глікозидів</p>	<p>Виявляє імуностимулювальні властивості щодо клітинного та гуморального імунітету та здатність індукувати продукцію γ-інтерферону в клітинах крові. Пригнічує бактеріальну нуклеазу, без вираженої інгібувальної дії на вірусну нейрамінідазу та перешкоджає проникненню вірусу всередину клітини, порушуючи його репродукцію. Виявляє інгібувальний ефект відносно вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) і здатність індукувати продукцію γ-інтерферону в клітинах крові. Володіє противірусною активністю щодо ДНК вірусів, вірусу простого герпесу 1 і 2 типів (Herpes simplex), вірусу вітряної віспи.</p> <p><i>Показання до застосування:</i> у комплексній терапії гострих та рецидивних форм захворювань, спричинених вірусом герпесу (Herpes simplex та Herpes zoster) різної локалізації (також і генітальної), вірусних захворювань слизової оболонки порожнини рота (афтозний стоматит, червоний плесканий лишай), екземи Капоші, цитомегаловірусної інфекції, вітряної віспи</p>
<p>Панавір (Panavir), ЗАТ «Зелена Дубрава»</p> <p>ректальні і вагінальні супозиторії (0,0002 г); гель для місцевого і зовнішнього застосування (0,002%), по 3 г, 5 г, 10 г або 30 г;</p>	<p>Очищений екстракт пагонів картоплі (Solanum tuberosum). Діюча речовина – гексозний глікозид, що складається з глюкози, рамнози, арабінози, манози, ксилози, галактози, уронових кислот</p>	<p>Дія заснована на пригніченні реплікації полімеразної реакції вірусів за рахунок блокування синтезу вірусної ДНК в уражених клітинах. Також препарат індукує утворення α- і γ-інтерферонів клітинами крові. Активний проти вірусів простого герпесу 1 і 2 типів (Herpes simplex), ЦМВ, папіломавірусів, вірусів грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).</p> <p><i>Показання до застосування:</i> інфекційно-запальні захворювання шкіри та/або слизових оболонок, спричинені вірусом Herpes simplex типів 1 та 2 (також і генітальний герпес); папіломавірусна</p>

1	2	1
розчин для внутрішньо венного введення 0,4%; спрей для інтимних зон (КЗ)		інфекція шкіри та/або слизової оболонки геніталій та періанальної ділянки у комбінації з лазерною деструкцією гострих кондилом; у гінекології: генітальний герпес (у складі комплексної терапії)
Протефлазид «Екофарм», Україна, краплі по 10 мл, 30 мл; супозиторії	Містить рідкий екстракт (1:1), отриманий із суміші трави (1:1) щучника дернистого (Herba Deschampsia caespitosa L.) і трави куничника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.). В 1 мл міститься не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин і не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту. Екстрагент 96% етанол 1 супозиторій містить флавоноїди протефлазиду не менше 1,8 мг	Пригнічує вірусоспецифічні ферменти тимідинкіназу і ДНК-полімеразу в клітинах, інфікованих вірусом простого герпесу 1 і 2 типів (Herpes simplex), що призводить до зниження здатності або повного блокування реплікації вірусних білків і перешкоджає розмноженню вірусів. Стимулює продукування ендогенних альфа- і гамма- інтерферонів, що підвищує неспецифічну резистентність і нормалізує імунний статус організму. <i>Показання до застосування:</i> краплі використовують місцево для лікування герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок; у вигляді примочок накладати на уражену ділянку 3-5 разів на добу; для лікування генітального герпесу може застосовуватися у вигляді вагінальних тампонів; для лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених: вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами; у складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених: збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреоплазми)
Гіпорамін (Hyporhamin), «Фармцентр «ВІЛАР»»,	Сухий очищений екстракт з листя обліпихи крушиноподібної (Hipporhae rhamnoides L.) із вмістом суми танінів у перерахунку на казуаринін 60 %.	Противірусна дія виявляється за рахунок пригнічення активності вірусної нейроамінідази, у вигляді глюкозогалоїльного і гексагідроксифенольного залишків, а також індукції продукції ендогенного інтерферону. Активний щодо різних штамів вірусів

Продовження табл. 1.2

1	2	1
<p>таблетки сублінгвальні (0,02 г);</p> <p>мазь для місцевого і зовнішнього застосування (0,5 %) по 5 г, 10 г або 20 г</p>	<p>Діючою речовиною є поліфенольний комплекс із галоелаготанінів, біологічно активними компонентами якого є таніни, що гідролізуються (фенольні сполуки)</p>	<p>грипу А і В, аденовірусів, параміксовірусів, вірусів простого герпесу (Herpes simplex) і оперізувального лишая (Varicella zoster), ЦМВ, ВІЛ, респіраторно-синцитіального вірусу.</p> <p><i>Показання до застосування:</i> таблетки сублінгвальні для лікування грипу (А та В), парагрипу, РС-вірусної, аденовірусної; ангін на фоні гострих респіраторних вірусних захворювань (комплексна терапія); гострих та рецидивних форм простого герпесу екстрагенітальної та генітальної локалізації; оперізувального лишая, вітряної віспи та ЦМВ-інфекції. <i>Мазь</i> для лікування гострих і рецидивних форм простого герпесу екстрагенітальної та генітальної локалізації, оперізувального лишая, вітряної віспи та цитомегаловірусної інфекції</p>

Слід зазначити, що ПАТ ХЗ «Червона зірка» випускає препарат Герпекон у формі крему-бальзаму, що містить хлорофіло-каротиноїдний екстракт-комплекс, у показаннях до застосування якого вказується профілактика і зменшення проявів вірусної інфекцій «герпес губ», подразнень, мікротравм, запалень і других больових відчуттів на шкірі. А ТОВ «Фармаком» випускає бальзам для губ Антигерпес, який забезпечує профілактику герпесу, сприяє його усуненню завдяки протівірусній дії ефірних олій чайного дерева та лаванди. Препарат містить екстракти нагідок і софори, вітамін Е, які знімають запалення і прискорюють загоєння ран, висипів і тріщин.

Аналіз показав, що до складу ЛП рослинного походження з протівірусною дією входять сухий очищений екстракт з листя обліпихи крушиноподібної (*Hippophae rhamnoides*), очищений екстракт пагонів картоплі (*Solanum tuberosum*), рідкий екстракт суміші трави щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa* L.) і кунічника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.), сухий екстракт з листя меліси лікар-

ської (*Melissa officinalis* L.), сухий екстракт трави десмодіуму канадського (*Desmodium canadense* L.), мангіферин, ксантоновий глікозид, який отримують із трави копійчника альпійського (*Hedysarum alpinum* L.), копійчника жовтіючого (*Hedysarum flavescens* Rgl. et Schmalh.) або листя манго індійського (*Mangifera indica* L.), і госипол (*Gossipolum*), поліфенол, виділений і насіння або коренів бавовнику волохатого (*Gossypium hirsutum* L.) [158].

За результатами аналізу, фітопрепарати з протівірусною дією на основі ЛРС випускаються в різних ЛФ для внутрішнього і зовнішнього, зокрема на шкірного, застосування. З-поміж препаратів для зовнішнього і на шкірного застосування переважають м'які ЛФ: мазі, креми, гелі, і супозиторії. У показаннях до застосування на краплі «Протефлазид» вказано, що вони можуть використовуватися зовнішньо у вигляді примочок після попереднього розведення препарату з ізотонічним розчином натрію хлориду.

З-поміж пероральних засобів у формі таблеток виробляються Алпізарин, Гіпорамін, Кагоцел і Хелепін; Мангогерпін випускається у формі капсул.

Показано, що до складу більшості препаратів входять сухі або рідкі екстракти одного виду ЛРС, і лише один препарат, а саме Протефлазид, містить рідкий екстракт із суміші ЛРС – трави щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) і кунічника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.).

Два препарати містять індивідуальну речовину мангіферин із ксантонових глікозидів, вилучений із ЛРС, і один препарат містить госипол (*Gossipolum*), поліфенол, виділений із насіння або коренів бавовнику волохатого (*Gossypium hirsutum* L.). Протівірусний ефект практично усіх перерахованих препаратів досягається завдяки підвищенню неспецифічної резистентності організму людини до вірусів шляхом стимулювання синтезу ендogenous інтерферону [109].

Препарати на основі мангіферину (алпізарин і мангогерпін) володіють протівірусною активністю по відношенню до ДНК-вмісних вірусів. Механізм дії реалізується внутрішньоклітинно. У його основі лежить пригнічення бактеріальної нуклеази, без вираженої інгібувальної дії на вірусну нейрамінідазу. За рахунок

цього препарати перешкоджають проникненню вірусу всередину клітини, порушуючи його репродукцію.

Ломагерпан блокує рецептори на клітинній мембрані і зовнішній оболонці вірусу, що призводить до неможливості проникнення вірусу в клітину.

Протефлазид і Гіпорамін, окрім здатності підвищувати неспецифічну резистентність організму людини до вірусів, інгібують розвиток вірусу в організмі за рахунок пригнічення вірусоспецифічних ферментів тимідинкінази і ДНК-полімерази в клітинах (протефлазид) і пригнічують активність вірусної нейроамінідази (гіпорамін).

Усі препарати активні стосовно вірусу простого герпесу (*Herpes simplex*). Найширший спектр дії спостерігається у препаратів Алпізарин, Мангогерпін, Гіпорамін, Кагоцел і Протефлазид.

За результатами аналізу, на фармацевтичному ринку відсутні багатокomпонентні противірусні фітопрепарати і препарати комплексної дії, що свідчить на користь перспективи розроблення нових ЛЗ шляхом комбінування витяжок з лікарських рослин або використання БАС, які володіють різними механізмами противірусної дії і додатково виявляють необхідні для певних патологій механізми дії.

Однією з перспективних фітосубстанцій для використання як противірусного агенту є мангіферин [109, 147]. Основним промисловим джерелом мангіферину є різні частини дерева манго (*Mangifera indica*), з якого отримують екстракт манго [104, 109]. Мангіферин, окрім противірусної активності, також має помірну бактеріостатичну дію відносно деяких видів грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*), грибів (*Microsporum canis*) і патогенних найпростіших (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*) [107, 108]. Мангіферин має виняткову антиоксидантну активність [107, 155], імуномодулювальну [106, 135, 154], протипухлинну [135], протиалергічну [106], помірну протизапальну [142, 177] та знеболювальну дію [165]. Є малотоксичною речовиною і не виявляє місцевоподразливих властивостей [165].

З урахуванням вищезазначеного обґрунтовано використання у складі препарату, що розробляється, екстракту манго в ефективній концентрації 5% як антиоксидантного, протизапального і протигерпетичного засобу [158, 165].

Як було зазначено вище, що для лікування герпесу в разі приєднання патогенної мікрофлори необхідно використовувати антисептичні засоби, спрямовані проти розмноження бактерій. Доцільним є використання витяжок із ЛРС, які володіють антимікробною, протизапальною і репаративною активністю, дія яких буде спрямована на те, щоб зменшити запалення і регенерувати епітелій.

Нами був проведений аналіз літературних джерел щодо фармакологічної дії лікарських рослин для обґрунтування вибору сировини, яка виявлятиме протизапальні, репаративні та антибактеріальні властивості і може використовуватися в терапії вірусних та інфекційно-запальних процесів шкіри губ [7, 12, 82, 94, 130, 138-140].

Результати аналізу літературних джерел відносно антимікробної дії ЛРС та фармакологічних ефектів, необхідних для лікування інфекційно-запальних процесів шкіри губ, наведено в Додатку А.

Аналіз літературних джерел щодо складу і терапевтичної дії ЛРС свідчить, що необхідними терапевтичними ефектами володіють витяжки з низки рослин, зокрема: сік алое деревоподібного (*Aloe arborescens*, Mill.), настойка багна болотного (*Ledum palustre* L.), відвари із листя та кореневищ бадану товстолистого (*Bergenia crassifolia*, L), відвар та екстракт листя базилику камфорного (*Osimum basilicum*, L), настойка листя барбарису звичайного (*Berberis vulgaris* L.), екстракти кори вільхи клейкої (*Alnus glutinosa* (L.) та вільхи сірої (*Alnus incana* (L.), сік із свіжого листя та суцвіття, а також настойка листя і квітів деревію звичайного (*Achillea millefolium* L.), відвар із кори дерену справжнього (*Cornus mas* L.), настій, відвар і настойка листя евкаліпту прутоподібного (*Eucalyptus viminalis*, L), настойка квіток нагідків лікарських (*Calendula officinalis* L.), екстракти і настої листя меліси лікарської (*Melissa officinalis* L.), спиртові та олійні розчини натрієвої солі уснінової кислоти з моху ісландського (*Cetrária islándica*, L), відвар та на-

стій листя мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi*, L.), сік і настій листя подорожника великого (*Plantago major* L.), спиртові та водні екстракти й ефірна олія полину звичайного (*Artemisia vulgaris*, L.), екстракт трави розмарину лікарського (*Rosmarinus officinalis*, L.), відвар і рідкий екстракт родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis*, L.), екстракт, ефірна олія ромашки лікарської (*Matricaria recutita*, L.), екстракт кореню солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*, L.), настойка плодів софори японської (*Styphnolobium japonicum*, L.), настій, відвар і рідкий екстракт трави чебрецю звичайного (*Thymus serpyllum*, L.), настойка, сік, водний настій трави чистотілу великого (*Chelidonium majus* L.), екстракт плодів фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*, Mill.), водні екстракти, настойка шавлії лікарської (*Salvia officinalis*, L.), олійний екстракт шипшини коричної (*Rosa cinnamomea sensu L.*).

Із перерахованої лікарської сировини для отримання ОЕ нами обрано економічно доступну сировину з максимально вираженими необхідними для розроблюваного засобу ефектами, а саме: шавлії лікарської і евкаліпту прутоподібного листя, нагідок лікарських і ромашки лікарської квітки.

1.3 Обґрунтування вибору лікарської форми лікувально-профілактичного і косметико-гігієнічного засобу для шкіри губ

Велику роль у забезпеченні здоров'я і краси шкіри губ відіграють лікарські, лікувально-косметичні та профілактичні засоби. Більшість засобів лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ не здатні поєднати лікувальний і гігієнічний ефект та усувати такі прояви, як сухість, лущення шкіри, відповідно, неефективно справляються з тріщинами і хейлітами. Найбільш перспективними є засоби на жировосковій основі (у формі олівців, помад, бальзамів тощо), які містять природні олії, масла, воски, витяжки з ЛРС і сприяють захисту, регенерації шкіри губ, виявляють антимікробну, протівірусну, протизапальну та ранозагоювальну дію [49, 51, 100].

Останнім часом на косметичному та фармацевтичному ринку збільшується частка виробів на жировосковій основі. Їх асортимент представлений стоматологічними і кровоспинними олівцями, олівцями для інгаляції, косметичними олівцями, бальзамами для губ, гігієнічними помадами тощо [1, 8, 37, 49, 96, 151].

Головне призначення косметичних олівців (бальзамів для губ, гігієнічних помад) – нанесення на губи з метою створення тонкої плівки, яка сприяє пом'якшенню та захисту шкіри губ від шкідливого впливу навколишнього середовища [46, 49, 85]. Вони є багатокомпонентними сумішами, випускаються у вигляді паличок на кшталт губної помади або в баночках малого об'єму, що більш характерно для бальзамів.

У фармації наразі застосування знаходять МО лікувально-профілактичної та лікувальної дії. МО — це тверда ЛФ у вигляді циліндра із загостреним, закругленим або плоским кінцем, призначена для зовнішнього застосування. Під час використання олівця його поверхня має розчинятися або поступово стиратися без ушкодження і травмування шкіри. Самі олівці не повинні ламатися, кришитися, їх поверхня має бути гладкою, без включень, бульбашок повітря і «випотівання» вологи [8].

На сучасному фармацевтичному ринку МО представлені такими різновидами, як протизастудні і кровоспинні (застосовуються у разі незначних порізів, подряпин) олівці [23, 27].

Станом на 01.01.21 року в аптечних закладах України нараховуються 106 найменувань косметичних засобів із догляду за губами. Вони належать до групи 01 «Засоби по догляду за шкірою обличчя», 1.4 «Засоби по догляду за губами». Асортимент містить 65 найменувань бальзамів (із них 4 креми-бальзами), 31 найменування помад (стік), 3 маски для губ, 3 креми, 1 олію, 1 скраб.

Найбільшим українським виробником бальзамів і помад для губ є МНВО «Біокон» (20), по декілька найменувань випускають ТОВ «Ароматика» (1), ТОВ «Риплей» (2), ТОВ «Фордевінд СВ» (2), ТОВ «Аптека Гаєвського» (3), ТОВ

«Скай» (1), ТОВ «Адверсо» (2), ППКП «Санхелп-Україна» (1), ТОВ «Еліксир» (1), ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (1).

Препарати закордонного виробництва: Weleda, Швейцарія (5); SVR Lab. (3), Pierre Fabre Dermo-Cosmetique (3), Cosmetique Active Int. (4), Laboratoire Dermatologique Bioderma (5), Laboratoire NUXE (2), Laboratoires Dermatologiques Uriage, Франція (6); Elfa Pharm (9), Ziaja (2), Laura Conti, Польща (3); Aprivita, Греція (2); Natura House (3), Італія; Naturales del Mediterraneo (2), Іспанія; Beiersdorf (14), Dr.Theiss Naturwaren (3), Німеччина; Emami Limited, Індія (2); Laboratorios Babe, S.L., Іспанія (2); Johnson& Johnson, США (2). Зі 106 найменувань 72 (67,9%) препарати закордонного і 34 (32,1%) вітчизняного виробництва. На особливу увагу заслуговують два препарати українського виробництва у формі крем-бальзаму Антигерпес (ТОВ «Фармаком») та Герпекон (ПАТ ХФЗ «Червона зірка»), для яких заявлено антигерпетичний ефект.

Наразі зростає інтерес до наукових розробок зі створення нових основ для виготовлення олівців і складів МО для стоматології та дерматології. Л. І. Шульга розробила склад МО з густим екстрактом хлорофіліпту [96-100]. Науковцями проводилися дослідження з розробки складу і технології МО з камфорою [151]. Також вітчизняними науковцями проведені дослідження з розробки бальзаму для губ [15]. В. Альхусейн і Л. М. Хохлова проводили дослідження з розроблення МО з екстрактом кори тополі [1]. Окрім того, збільшується кількість наукових досліджень щодо розроблення науково обґрунтованих складів губних помад гігієнічного та лікувально-профілактичного призначення. Наприклад, гігієнічна губна помада, яка містить карнаубський, канделільський воски, бджолиний віск, ефіри жожоба, олію олійного дерева, малинову олію, оливкову, соняшникову олії, токоферол і токоферолу ацетат; а також помада, що містить карнаубський віск, канделільський віск, бджолиний віск, парафін, церезин, терлан, силіконову рідину, дізопропіладинат, бутилстеарат, норковий дезодорований жир, олійний екстракт конвалії, олійний екстракт черемшини, антал «С», парфумерну олію, екстракт амаранту, олію амаранту, барвники і віддушку [14].

Отже, найбільш перспективною ЛФ для фармацевтичної розробки є засіб на жировосковій основі (у формі олівця або бальзаму), який має містити природні олії, масла, воски, витяжки з ЛРС, сприяти захисту, регенерації шкіри губ, виявляти антимікробну, противірусну, протизапальну та ранозагоювальну дію.

Висновки до розділу 1

1. Аналіз асортименту лікарських та косметичних засобів для профілактики та лікування хейлітів, тріщин і герпесу показав недостатню кількість препаратів комплексної дії, що обумовлює актуальність пошуку нових АФІ та створення ЛФ для терапії, профілактики і захисту шкіри губ, які б мали виражений антимікробний, противірусний, протизапальний, репаративний, вологоутримувальний та захисний ефекти.

2. За результатами аналізу та узагальнення джерел літератури показано, що найбільш перспективними як АФІ є витяжки із ЛРС, які можуть забезпечувати антиоксидантну, репаративну, протизапальну, антимікробну і противірусну дію.

3. За узагальненими результатами інформаційно-патентного пошуку та аналізу складу засобів з догляду за шкірою губ для фармацевтичного розроблення обрано ЛФ у вигляді олівця (бальзаму) на жировосковій основі і показано доцільність використання у його складі ОЕ із суміші ЛРС.

4. За результатами аналізу фармацевтичного ринку виявлено невеликий асортимент противірусних фітопрепаратів, активних щодо *Herpes simplex*. Дія переважної більшості засобів заснована на підвищенні неспецифічної резистентності організму людини за рахунок індукування вироблення інтерферонів. З урахуванням необхідності поєднання різних механізмів противірусної дії: підвищення неспецифічної резистентності організму людини до вірусів за рахунок стимулювання синтезу ендогенного інтерферону і специфічного інгібування розвитку вірусу в організмі людини, для створення комплексного препарату репаративної, антиок-

сидантної, антибактеріальної і протигерпетичної дії до його складу вводили екстракт манго, який містить мангіферин.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T. Theoretical justification of choice of anti-herpetic phytosubstance. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 58, Vol 1. P. 32–36.

2. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Перспективи створення медичних олівців з олійними екстрактами. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Х., 2019. С. 361–365.

3. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Препарати антисептичної, протизапальної та репаративної дії рослинного походження на фармацевтичному ринку України. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р.) / редкол.: В.В. Малий та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 238.

4. Нестерук Т. М., Махмуд Уссама, Половко Н. П. Досвід використання Копійочника у традиційній та народній медицині. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р. / ред. кол. :Л. В. Галій та ін. Х. : НФаУ, 2021. С. 104–107.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ

2.1 Загальна концепція розробки лікарського засобу у формі медичних олівців

У цьому розділі дисертаційної роботи викладено алгоритм досліджень, зі створення ЛЗ для профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ репаративної, протизапальної, антимікробної та противірусної дії.

Розробка базується на послідовному проведенні інформаційних, маркетингових, фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біологічних (мікробіологічних та фармакологічних) досліджень, що були використані в процесі розроблення складу, технології та оцінки якості ЛЗ у формі МО [96].

Під час розроблення складу ЛП акцент був сфокусований на відповідності медичному призначенню. АФІ мають забезпечувати репаративну, протизапальну, антимікробну та противірусну дію. ДР не мають змінювати специфічну фармакологічну дію АФІ та їх біологічну доступність, водночас мають забезпечувати формотвірні та споживацькі властивості ЛП, а саме: необхідні фізико-хімічні (агрегатний стан, структурно-механічні (пластичність, твердість) та інші фізико-хімічні властивості, а також органолептичні та споживацькі властивості: комфортність нанесення (легкість нанесення, адгезія і стійкість мазку), зовнішній вигляд, колір, запах тощо); не мають взаємодіяти з БАР, таропакувальними матеріалами, технологічним обладнанням у процесі виготовлення та зберігання ЛП [2, 8, 97, 151, 164]. МО не мають виявляти токсичної дії (шкіроподразливої, алергічної), мають бути економічно доступними.

З урахуванням вищевикладеного нами розроблено дизайн експериментальних досліджень з розроблення складу, технології та аналізу МО для профілактики і лікування інфекційно-запальних процесів шкіри губ.

Алгоритм дослідження фармацевтичного розроблення та стандартизації містить інформаційно-пошуковий, аналітично-дослідницький, дослідницький (технологічний), дослідницький (аналітичний) та дослідницький (біологічний) блоки (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Алгоритм дослідження з фармацевтичного розроблення медичного олівця

Отже, на підставі наведеного алгоритму нами складено такий план експериментальних досліджень щодо створення МО на основі природної сировини репаративної, протизапальної, антиоксидантної, антимікробної і противірусної (по відношенню вірусу герпесу) дії:

- вивчення асортименту ЛЗ для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ, насамперед для хейлітів і герпесу, на фармацевтичному ринку України;
- визначення напрямів створення ЛЗ на жировосковій основі у формі олівців;
- виявлення перспективної ЛРС та обґрунтування її використання для розроблення ЛЗ;
- обґрунтування умов екстракції і технології ОЕ суміші ЛРС;
- розроблення методик аналізу ОЕ, дослідження його стабільності в процесі зберігання, визначення терміну придатності та розроблення проєкту МКЯ на ОЕ суміші ЛРС;
- обґрунтування вибору ДР на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень, а також досліджень органолептичних і споживацьких властивостей дослідних зразків;
- розроблення технології МО;
- установлення основних показників якості препарату, розроблення методик аналізу, дослідження терміну його придатності та стабільності;
- узагальнення результатів фармакологічних досліджень розробленого ЛЗ;
- складання проєктів аналітичної і технологічної нормативної документації.

2.2 Характеристика лікарської рослинної сировини, біологічно активних та допоміжних речовин

Для отримання ОЕ використовували суміш ЛРС, що містить шавлії листя (*Salviae Folia*) (виробник ПрАТ ФФ «Віола», серія 61219), евкаліпту листя

(*Eucalypti Folia*) (виробник ПрАТ «Ліктрави», серія 80919), нагідок квітки (*Calendulae Flores*) (ПрАТ «Ліктрави», серія 61019), ромашки квітки (*Matricariae Flores*) (виробник ТОВ «Ключі здоров'я», серія 021019).

Шавлії лікарської листя (*Salvia officinalis*, L.) (ДФУ 2.0, Т. 3, ст. 494–495) [21]. Шматочки листків різної форми зеленого, сірувато-зеленого чи сріблясто-білого кольору. Поверхня рівномірно-зморшкувата з густою мережею жилок, дуже втиснутих зверху і опуклих знизу; покрита довгими волосками, особливо з нижнього боку. Запах ароматний. Смак гіркувато-пряний, злегка терпкий. Хімічний склад. Сировина шавлії містить полісахариди (7–10 %), фенольні сполуки (хлорогенова, галова, ферулова, кофейна і розмаринова кислоти), флавоноїди, таніни. Листя шавлії мають антисептичну, в'язучу, заспокійливу, протигрибкову та спазмолітичну дію [82, 94, 138].

Ромашки лікарської квітки (*Matricaria recutita*, L.) (ДФУ 2.0, Т. 3, ст. 445–449) [21]. Висушені цілі кошики або кошики, квітки яких частково обсіпались жовто-білого кольору. Запах ароматний. Хімічний склад. Квітки містять ефірну олію, основним компонентом якої є хамазулен — до 7–14 (18)%, фарнезен, бісабол, матрицин, матрикарин, гераніол. У квітках також виявлені каротиноїди; сесквітерпенові γ -лактони; вуглеводи та споріднені сполуки; аскорбінова кислота (вітамін С); фенолкарбонові кислоти та їх похідні: анісова, ванілінова, бузкова, хлорогенова, саліцилова, кавова; кумарини: умбеліферон, герніарин; флавоноїди: апігенін — 0,3–0,5%, лютеолін, кверцетин, ізорамнетин, хризоеріол, патулетин, гіперозид, рутин; дубильні речовини; макро- і мікроелементи: К, Са, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Al, Ва, J, Se. У разі зовнішнього застосування препарати ромашки лікарської виявляють протизапальну, знеболювальну, епітелізувальну, протимікробну, антимікотичну, протипаразитарну, протиалергічну дію [82, 94, 138].

Евкалипту прутоподібного листки (*Eucalyptus viminalis*, L.) (ДФУ 2.0, Т. 3, ст. 305–307) [21]. Різані, висушені листки різної форми сірувато-зеленого кольору, зі слабким сизуватим нальотом і ароматним запахом цинеолу. Смак пряно-гіркий. Хімічний склад. Листки евкалипту містять ефірну олію – не менше 15 мл/кг, осно-

вним компонентом якої є цинеол; також фенолоальдегіди і флавоноїди, дубильні речовини, кислоти елагову і кумарову, смоли та віск. БАР листків евкалипту мають антисептичну, протизапальну, болезаспокійливу, в'язучу, репаративну і відхаркувальну дію; виявляють бактерицидну та бактеріостатичну активність щодо стрептококів, стафілококів, дизентерійної та кишкової паличок, гнійних та анаеробних мікроорганізмів; сприяють швидкому загоєнню ран [82, 94, 138].

Нагідок лікарських квітки (*Calendula officinalis* L.) (ДФУ 2.0, Т. 3, ст. 398–402) [21]. Різані, висушені, повністю розкриті квітки, без ложа кошика оранжево-коричневого кольору. Хімічний склад. Квітки містять каротиноїди, ізопренові сполуки: моно-, сескві-, ди-, три-, тетратерпеноїди. З-поміж монотерпенових сполук переважають біциклічні: камфен, борнеол, камфора; тритерпенові глікозиди (похідні олеанолової кислоти): містять флавоноїди, кумарини, дубильні речовини (6,4%); аскорбінову кислоту; органічні кислоти. БАР квіток нагідок лікарських виявляють ранозагоювальний, бактерицидний і протизапальний ефект. Препарати з квіток нагідок мають противиразкову і протизапальну дію; зовнішньо використовуються для лікування фурункульозу, опіків, інфікованих ран, ангіни, тонзиліту, пародонтозу [82, 94, 138].

Екстракт манго – світло-жовтий дрібнокристалічний порошок, (виробник Shaanxi, Китай), отриманий із листя дерева манго (*Mangifera indica*). Містить 98,5% мангіферину.

Мангіферин – (2-С-β-D-глицерураносил-1,3,6,7-тетрагідроксиксантон), назва якого відповідно до ІУРАС – 1,3,6,7-тетрагідрокси-2-[3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)оксан-2-іл]ксантен-9-он, належить до ксантоноїдів, одного з класів природних сполук, які відносять до поліфенолів (схема 2.1).

Молекулярна маса 422,33 (C₁₉H₁₈O₁₁). Характеристика. За фізико-хімічними властивостями мангіферин – світло-жовтий дрібнокристалічний порошок, *розчинний* у метанолі, гарячому 96 % спирті, лугах і не розчинний у воді, хлороформі. *Температура плавлення* (160–162)° С [147].

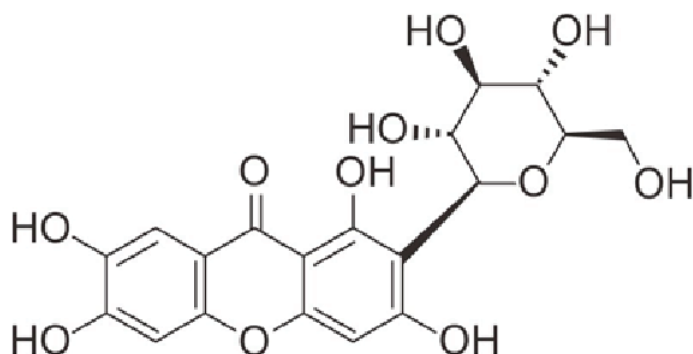


Схема. 2.1 Хімічна структура мангіферину

Допоміжні речовини, використані для отримання ОЕ

Олія кукурудзяна (Oleum Zea Mays) (Ph. Eur. 9.0) [126].

Характеристика. Прозора, світло-жовта або жовта в'язка рідина. *Розчинність*: практично не розчинна у воді *P* і в етанолі (96 %) *P*, густина за температури 10 °С — 924 кг / м³, температура застигання — від -10 до -15 °С, кінематична в'язкість (за 20 °С) — 60,6·10⁻⁶ м² / с, показник заломлення (за 20 °С) — 1,471–1,473. Йодне число – 117–123. Склад жирнокислотної фракції олії: насичених кислот (сумарно) — 10–14 %, ненасичених (сумарно) — 85–86 %. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість як розчинник, формоутворювач, компонент олійної фази [30, 32].

Віск бджолиний (Cera Alba) (Ph. Eur. 9.0) [126].

Характеристика. Тверда маса жовтого, помаранчевого, білого, світло-коричневого, темно-коричневого кольору з дрібнозернистим зламом білого кольору та з приємним медовим запахом. *Розчинність*: практично не розчинний у воді *P* і в етанолі (96 %) *P*, розчинний у етері і бензині. *Температура плавлення* — 65–67 °С, *кислотне число* — 18,5–22,5 мг КОН/г. Склад: суміш складних ефірів, вільних жирних кислот, насичених вуглеводів, мінеральних солей, ароматичних та барвних речовин, вітаміну А. Основний склад: вільні жирні кислоти — 13,5–15,0 %, складні ефіри — 70,4–74,7 %, вуглеводні — 12,5–15,5%. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість як емульгатор, формоутворювач, ущільнювач, компонент олійної фази. Основний структуроутворювач олівців та інших засобів на жировосковій основі, підвищує їх термостабільність, збільшує міцність мазка, еластичність, м'якість, сприяє кращій

адгезії до губ і утворенню на поверхні плівки, що запобігає їх зневодненню [30, 32, 144].

Віск канделільський (Candelilla Cera) (Ph Fur. 9.0) [126].

Характеристика. Тверда маса жовтого або сіро-жовтого кольору без запаху, але під час нагрівання з'являється запах бензойної смоли. *Розчинність*: практично не розчинний у воді *P* і в етанолі (96 %) *P*, розчинний в оліях, органічних розчинниках (етері і бензині). *Кислотне число* — 16–17 мг КОН/г, *число омилення* — 45–65, *температура плавлення* — 65–69 °С. Склад: складні ефіри — 33–35 %, вуглеводні — 50–58 %, кислоти (аліфатичні і циклічні) — 9–10 %, смоли — 12–14 %, лактони — не більше 6 %, а також стерини, стероїди, мінеральні речовини, нейтральні смоли. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість як формоутворювач, ущільнювач, компонент олійної фази. Надає сильного блиску і твердості, певної температури плавлення, збільшує міцність мазка [30, 105, 144].

Віск карнаубський (Copernicia Cerifera (Carnauba) Wax) (USPNF) [183]. Характеристика. Тверда маса жовтого кольору, без запаху. *Розчинність*: практично не розчинний у воді *P* і в етанолі (96 %) *P*, розчинний у разі збовтування в етері та киплячому безводному спирті. *Кислотне число* — 3 мг КОН/г, *число омилення* — 78–89, *температура плавлення* — 80–86 °С. Основний склад: ефіри складні, жирні кислоти, жирні спирти і смоли. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість як формоутворювач, ущільнювач, підвищує твердість і температуру плавлення. Надає блиску і необхідної твердості, певної температури плавлення олівцю. Віск гіпоалергенний і має пом'якшувальні властивості [30, 105, 144].

Масло какао (Theobroma Oil) (BP, Ph Eur) [126].

Характеристика. Жовтувато-біла тверда, але крихка маса з легким приємним запахом какао. *Розчинність*: легко розчинна у разі збовтування в ефірі та киплячому безводному спирті. Склад: складні ефіри гліцерину з пальмітиною, стеариною, олеїною, лауриною, арахісовою та ліноленою кислотами.

Кислотне число — 2,25 КОН/г, *йодне число* — 32–38, *температура плавлення* — 30–34 °С. У разі нагрівання вище 35 °С важко застигає, при цьому утворюються поліморфні модифікації (а, b, b₁) з Тпл 18–34 °С. Найбільш стабільною є b-модифікація. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість як супозиторна основа, формоутворювач, ущільнювач, компонент олійної фази; харчова промисловість (один із компонентів для виробництва шоколаду) [30, 32].

Парафін (Paraffinum solidum) (Ph Eur) [126].

Характеристика. Біла тверда дрібнокристалічна маса без запаху та смаку, дещо жирна на дотик. *Розчинність:* у воді Р і в етанолі (96 %) Р, дуже мало розчинний у спирті безводному, легко — в етері, хлороформі, бензині, бензолі, жирних та ефірних оліях. *Температура плавлення* — 50–57 °С. Не омилюється їдкими лугами. Суміш твердих насичених вуглеводнів парафінового ряду. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість. Використовується фармацевтичною промисловістю в основному як ущільнювач у складі основ МЛФ.

Феноксіетанол. Phenoxyethanol (BP, PhEur, USPNF), 2-Phenoxyethanol (CAS 122-99-6) [126, 183].

Характеристика. Безбарвна, ледь в'язка рідина зі слабким приємним запахом і пекучим смаком; рН 1% водного розчину — 6,0; Ткип. = 245,2 °С Тсамозайм. = 135 °С; константа дисоціації рКа — 15,1; Тспал. = 121°С (у відкритому посуді); Тпл. = 14 °С; показник заломлення — 1,537–1,539; питома вага — 1,11 за температури 20 °С; змішується з ацетоном, етанолом (95%), гліцерином, розчинний в ізопропілпальмітаті 1:26, мінеральній 1:143, оливковій 1:50, арахісовій 1:50 оліях, воді 1:43. Галузь використання: фармацевтична та парфумерно-косметична промисловість. Використовується як антимикробний консервант (у концентрації 0,05–1,0 %), ефективний у широкому діапазоні рН проти штамів *Candida albicans* ATCC 10231 — 5400 мг/мл, *Escherichia coli* ATCC 8739 — 3600 мг/мл, *Aspergillus niger* ATCC 16404 — 3300 мг/мл, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 — 3200

мг/мл, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 — 8500 мг/мл.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Фармакотехнологічні методи досліджень

Дослідження твердості проводили за допомогою текстурометра ТА-ХТ2 (Stable Micro Systems, UK) з голковим зондом, який вимірює силу, необхідну для проходження голки протягом певного часу. Для відображення твердості зразків вимірювали глибину проникнення стандартної голки 2 мм. Дані отримували після трьох вимірювань одного зразка, випробування проводили за температури $(25 \pm 2)^\circ \text{C}$. Для проведення дослідження розрізи зразка поміщали центрально під голковий зонд, який проникає крізь зразок зі швидкістю 1 мм/с до досягнення сили 50 г [127].

Дослідження проводили на базі кафедри технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас).

Показник намазування визначали за методикою, запропонованою Jonescus S. у 1974 році. 5,0 г дослідного зразка поміщали в центр нижньої скляної пластини розміром 10x10 см, зверху накривали верхньою пластиною і зверху обережно поміщали гирю масою 1 кг. Результат фіксували за діаметром плями, яка утворилася після дії гирі протягом 15 хв. Вимірювання проводили 3 рази й обчислювали середнє значення [151].

Показник прилипання визначали за масою мазка олівця, нанесеного на скляну пластину шириною 2 см і довжиною 7 см. Вимірювання проводили 3 рази й обчислювали середнє значення [151].

2.3.2 Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень лікарських засобів

Стандартизація ОЕ

Розчинність. Властивість ОЕ розчинятись у різних розчинниках визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1 [22].

Відносту густину ОЕ визначали з використанням ареометра відповідно до методики ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.5, ст. 55 [22].

Кислотне число (КЧ) визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.5.1, ст. 211 [22].

Йодне число визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.5.4, ст. 212, наведеною в ДФУ [22].

Стандартизація МО

Визначення температури краплепадіння і температури плавлення олівця. Температуру плавлення МО визначали відкритим капілярним методом за ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.15 [22].

Температуру краплепадіння МО визначали за ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.17 [22].

КЧ визначали за двома методиками.

Перша методика за ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі» [33].

Наважку зразка олівця близько 3,00 г (точна наважка) поміщають у склянку хімічну місткістю 200 мл. До зразка додають 40 мл суміші толуол – спирт 96 % (1:1) та обробляють на ультразвуковій бані до розчинення (близько 30 хв). У склянку занурюють електроди і титрують, постійно перемішуючи, 0,2 М спиртовим розчином калію гідроксиду до рН 10,2–10,5.

Кислотне число X, мг КОН/г, обчислюють за формулою (2.1):

$$X = \frac{V \times 11,2}{m}, \quad (2.1)$$

де V – об'єм 0,2 М розчину калію гідроксиду, мл;

m – маса наважки зразка олівця;

11,2 – масова концентрація калію гідроксиду у розчині 0,2 М, мг/мл.

Друга методика визначення КЧ за вимогами ст. ДФУ 2.0. Т. 1. 2.5.1 «Кислотне число» [22].

Близько 1,50 г зразка олівця (точна наважка) розчиняють у суміші етанол 96% – петролейний ефір (1:1), попередньо нейтралізованій 0,1 М розчином натрію гідроксиду, індикатор – розчин фенолфталеїну. Розчин титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення, що не зникає паротягом 15 с.

Кислотне число (I) обчислюють за формулою (2.2):

$$I = \frac{5,611 \times V}{m}, \quad (2.2)$$

де V – об'єм 0,1 М натрію гідроксиду, витрачений на титрування, мл;

m – наважка зразка олівця;

5,611 – кількість мг КОН, що відповідає 1 мл 0,1М розчину натрію гідроксиду.

Визначення карбонільного числа у зразку олівця проводили згідно з вимогами ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі» [33].

Наважку зразка олівця близько 0,60 г (точна наважка) поміщають у колбу конічну місткістю 100 мл, додають 15 мл суміші толуол – спирт 96 % (1:1), 15 мл розчину гідроксиламіну гідрохлориду 0,5 М у спирті, 10 мл 0,2 М спиртового розчину калію гідроксиду для вивільнення гідроксиламіну основи. Колбу поміщають у водяну баню та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год. Охолоджують. Вміст колби кількісно переносять у хімічну склянку за допомогою 20 мл спирту 96 %. У склянку занурюють електроди і титрують надлишок гідроксиламіну основи 0,2 М розчином сірчаної кислоти, постійно перемішуючи до рН 3,5–4,0. Паралельно проводять контрольне випробування.

Карбонільне число (X , мг КОН/г) обчислюють за формулою (2.3):

$$X = \frac{(V-V_1) \times 11,2}{m}, \quad (2.3)$$

де V – об'єм 0,2 М розчину сірчаної кислоти, витрачений на титрування у контрольному досліді, мл;

V_1 – об'єм 0,2 М розчину сірчаної кислоти, витрачений на титрування випробовуваного розчину, мл;

m – наважка зразка, г;

11,2 – масова концентрація калію гідроксиду в розчині 0,2 М, мг/мл.

2.3.3 Методи ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних сполук у витяжках та лікарських засобах

Ефективність екстракції контролювали за виходом пігментних сполук — каротиноїдів та хлорофілу.

Кількісний вміст пігментів (каротиноїдів та хлорофілу) визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Specord 200 №222U132 (Analytik Zena, Німеччина) [17].

Методика кількісного визначення.

Випробовуваний розчин. 2,000 г олійного екстракту поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у гексані та доводять об'єм тим же розчинником до мітки.

Компенсаційний розчин. Гексан.

Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжин хвилі 448 і 671 нм.

Кількісний вміст суми каротиноїдів (X , мг) у перерахунку на β -каротин обчислюють за формулою (2.4):

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 1000 \cdot 100}{m \cdot 2773 \cdot 100}, \quad (2.4)$$

де A – оптична густина гексанового екстракту за довжини хвилі 448 нм;

m – маса наважки олійного екстракту, г;

2773 – питомий показник поглинання β -каротину у гексані за (450 ± 5) нм.

Кількісний вміст суми хлорофілів, у мг/100 г, обчислюють за формулою (2.5):

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 1000 \cdot 100}{m \cdot 944,5 \cdot 100}, \quad (2.5)$$

де A – оптична густина розчину в максимумі поглинання 670 нм;

m – наважка олійного екстракту, г;

944,5 – питомий показник поглинання хлорофілу a за (667 ± 3) нм.

Ідентифікацію каротиноїдів в ОЕ проводили методом тонкошарової хроматографії, використовуючи як нерухому фазу ТШХ пластинки з шаром силікагелю та флуоресцентним індикатором F_{254} (SUPELCO Analytical), як рухому фазу — петролейний ефір : діетиловий ефір (10 : 30) порівняно зі СЗ β -каротину. Хроматограми детектували після висушування на повітрі 10% розчином фосфорномолібденової кислоти і подальшого нагрівання в сушильній шафі за температури 60°C.

Методика проведення випробування:

Випробовуваний розчин: наважку ОЕ (0,40 г) розчиняють у 10 мл спирту 96%.

Розчин порівняння: 0,010 г ФСЗ β -каротину розчиняють у 5 мл спирту 96%.

Пластинка. Використовують ТШХ пластинку з шаром силікагелю Р та флуоресцентним індикатором (F_{254}) або ідентичну.

Рухома фаза — петролейний ефір : діетиловий ефір (10 : 30).

Нанесення: по 10 мкл випробовуваних розчинів смугами, ретельно сушать смуги після нанесення.

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

Виявлення: пластинку сушать на повітрі протягом 20 хв, обприскують 10% розчином фосфорномолібденової кислоти, нагрівають у сушильній шафі за температури 60°C не менше 10 хв і переглядають у денному світлі – спостерігають сині плями на зелено-жовтому фоні (каротиноїди та їх похідні, хлорофіли).

Вміст суми пігментних речовин в ОЕ визначали за такою методикою.

Методика кількісного визначення. 0,400 г олійного екстракту поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, доводять до мітки 96 % етанолом.

Оптичну густину отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі SPECORD 200 у кюветі 10 мм за довжини хвилі 443 нм (сума каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин) та 666 нм (хлорофіли у перерахунку на хлорофіл *a*). Розчин компенсаційний – етанол 96 %.

Вміст суми каротиноїдів, у міліграмах на 100,0 г олійного екстракту ЛРС, обчислюють за формулою (2.6):

$$X = \frac{A \cdot 10 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{см}}^{1\%}}, \quad (2.6)$$

де A – оптична густина олійного екстракту ЛРС у 96 % етанолі;

m – наважка олійного екстракту, г;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання віолоксантину за (443 ± 3) нм, який дорівнює 2500.

Вміст суми хлорофілів, у відсотках, обчислюють за формулою (2.7):

$$X = \frac{A \cdot 10 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{см}}^{1\%}}, \quad (2.7)$$

де A – оптична густина олійного екстракту ЛРС у 96 % етанолі;

m – наважка олійного екстракту ЛРС;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорофілу *a* за (665 ± 3) нм, який дорівнює 944,5.

Ідентифікацію мангіферину в МО проводили методом ТШХ. Випробування проводять у порівнянні з екстрактом манго з використанням нерухомої фази – ТШХ-пластинок із шаром силікагелю та флуоресцентним індикатором F_{254} (SUPELCO Analytical), рухомої – суміші розчинників н-бутанол : оцтова кислота : вода (8 : 2 : 10); детектування проводять шляхом переглядання хроматограм в УФ-світлі за довжин хвилі 254 та 365 нм.

Методика проведення випробування:

Випробовуваний розчин. До наважки помади 0,10 г додають 2 мл 70 % спирту та обробляють на ультразвуковій бані протягом 10 хв.

Розчин порівняння. 5 мг сухого екстракту манго розчиняють у 2 мл спирту 70 %.

Пластинка. ТШХ-пластинка з шаром силікагелю Р та флуоресцентним індикатором (F_{254}) або ідентична.

Рухома фаза — н-бутанол Р : оцтова кислота льодяна Р : вода Р (8:2:10).

Нанесення: 5 мкл випробовуваного розчину та 5 мкл розчину порівняння, смугами 10 мм.

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

Висушування: на повітрі протягом 10 хв.

Виявлення А: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Результати А: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Вміст суми пігментних речовин в МО визначають за такою методикою.

Наважку олівця близько 0,500 г поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, додають 5 мл 96 % етанолу, розчиняють, нагріваючи на водяній бані і перемішуючи. Охолоджують. Доводять спиртом 96 % до мітки і фільтрують.

Оптичну густина отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі SPECORD 200 у кюветі 10 мм за довжині хвилі 443 нм (сума каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин) та 666 нм (хлорофіли у перерахунку на хлорофіл *a*). Розчин компенсаційний – етанол 96 %.

Вміст суми каротиноїдів, у міліграмах на 100,0 г продукту, обчислюють за формулою (2.8):

$$X = \frac{A \cdot 10 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{см}}^{1\%}}, \quad (2.8)$$

де *A* – оптична густина олійного екстракту ЛРС у 96 % етанолі;

m – наважка олійного екстракту, г;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання віолоксантину за (443 ± 3) нм, який дорівнює 2500.

Вміст суми хлорофілів, у міліграмах на 100,0 г продукту, обчислюють за формулою (2.9):

$$X = \frac{A \cdot 10 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{см}}^{1\%}}, \quad (2.9)$$

де A – оптична густина олійного екстракту ЛРС у 96 % етанолі;

m – наважка олійного екстракту;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорофілу a за (665 ± 3) нм, який дорівнює 944,5.

Вміст ксантонів у перерахунку на мангіферин у МО визначали методом УФ-спектрофотометрії за такою методикою. Наважку медичного олівця близько 1,000 г поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл спирту етилового 70 % та кип'ячать зі зворотним холодильником упродовж 30 хв, охолоджують і надосадову рідину фільтрують у мірну колбу місткістю 50,0 мл. У конічну колбу додають 15 мл спирту етилового 70 %, знов кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і надосадову рідину фільтрують у ту саму мірну колбу. Екстракцію повторюють ще раз із 10 мл спирту етилового 70 %. Вміст мірної колби доводять до позначки спиртом етиловим 70 %.

0,5 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 10 мл спирту етилового 70 %, 0,5 мл оцтової кислоти розведеної та доводять спиртом 70 % до позначки.

Компенсаційний розчин. Спирт етиловий 70%.

Вимірюють оптичну густина випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 367 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм проти компенсаційного розчину.

Вміст ксантонів у перерахунку на мангіферин (X , %), обчислюють за формулою (2.10):

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 25}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot 0,5 \cdot m}, \quad (2.10)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – відносний показник поглинання мангіферину, який дорівнює 325,1;

m – маса наважки зразку, г.

2.3.4 Біологічні дослідження

Мікробіологічні дослідження проводили з метою визначення антимікробної активності дослідних зразків ОЕ суміші ЛРС та МО, обґрунтування вибору консерванта до складу МО та мікробіологічної чистоти екстракту і МО. Дослідження проводили на базі кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом проф. Стрілець О. П.

Протимікробну активність дослідних зразків *in vitro* вивчали методом дифузії в агар (метод «колодязів») [10]. Цей метод ґрунтується на здатності речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів.

Експериментальні зразки екстракту і олівців зберігали в умовах холодильника (5 ± 3 °C).

Як тест-культури використовували чисті культури: грамнегативну культуру *Escherichia coli* ATCC 25922, грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Протигрибкову дію визначали по відношенню до дріжджоподібного гриба роду *Candida* – *Candida albicans* ATCC 885-653 [10]. В експерименті використовували однодобові суспензії мікроорганізмів у фізіологічному розчині та дводобову культуру дріжджоподібного гриба. В 1 мл поживного середовища мікробне навантаження складало 10^7 колонієутворювальних одиниць мікроорганізмів (КУО/мл).

До чашок Петрі, які встановлені на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл нагрітого «голодного» агару. Після застигання нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали стерильні сталеві циліндри (внутрішній діаметр – $(6,0 \pm 0,1)$ мм, висота – $(10,0 \pm 0,1)$ мм)). Навколо циліндрів заливали верхній шар, який містив 14 мл розплавленого і охолодженого до 45–48 °C агару, змішаного з посівною дозою тест-

мікроорганізму. Під час роботи з бактеріальними культурами для другого шару використовували м'ясо-пептонний агар (МПА), під час роботи з дріжджоподібним грибом – агар Сабуро. Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі витримували 30-40 хв за кімнатної температури та поміщали в термостат: бактеріальні культури — за температури $(32,5 \pm 2,5)$ °C на 18-24 год, культуру дріжджоподібного гриба — за $(22,5 \pm 2,5)$ °C на 48 год.

Результати фіксували шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок. Вимірювали з точністю до 1 мм, орієнтуючись на повну відсутність видимого росту.

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів так характеризує антимікробну активність:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів і зона діаметром до 10 мм оцінюються як нечутливість мікроорганізмів до зразка;
- зона затримки росту діаметром 11–15 мм – слабка чутливість культури;
- зона затримки росту діаметром 16–25 мм оцінюється як показник чутливості штаму мікроорганізму до досліджуваного зразка;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка.

Визначення мікробіологічної чистоти досліджуваних зразків ОЕ і МО проводили відповідно до вимог ст. ДФУ 2.0. Т. 1 «Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів: визначення числа мікроорганізмів» (п. 2.6.12., с. 251) [22].

Усі дослідження виконували в асептичних умовах із використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки АС2-4Е1 «Esco», Індонезія).

Для аналізу мікробіологічної чистоти використовували метод поверхневого висівання за ДФУ; проводили визначення загальної кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС), загальної кількості дріжджових та плісневих гри-

бів (ТУМС) і відсутності бактерій родини *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [2-5].

Для перевірки придатності методик визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів і грибів використовували мікроорганізми з американської колекції культур (АТСС); підготовку тест-мікроорганізмів проводили відповідно до вимог ДФУ.

Відповідно до рекомендацій ДФУ під час випробувань використовували такі густі та рідкі живильні середовища: соєво-казеїновий агар (для визначення загальної кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС)), Сабуро-декстрозний агар (для визначення загальної кількості дріжджових та плісневих грибів (ТУМС)), соєво-казеїновий бульйон (для попереднього інкубування під час визначення наявності певних видів мікроорганізмів), манітно-сольовий агар (для ідентифікації *Staphylococcus aureus*), цетримідний агар (для ідентифікації *Pseudomonas aeruginosa*). Живильні середовища відповідали вимогам за ростовими, інгібіторними та індикативними властивостями, витримували випробування на стерильність відповідно до вимог ДФУ.

Для досліджень із вибору консерванта використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0. Т. 1 [22]. Під час проведення дослідів у зразки МО у первинній упаковці з різними консервантами та їх різними концентраціями вносили певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігали зразки за температури від 20 до 25 °С у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через певні проміжки часу (ЛЗ для зовнішнього застосування – 2, 7, 14 і 28 діб зберігання) з інокульованих зразків відбирали проби (звичайно 1 г) і визначали число життєздатних мікроорганізмів.

Як тест-мікроорганізми для інокуляції зразків, згідно з вимогами ДФУ, використовували *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027, *Staphylococcus aureus* АТСС 6538, *Candida albicans* АТСС 885-653, *Aspergillus brasiliensis* АТСС 16404 [22].

Ці дослідження повторювали тричі. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010; аналіз достовірності – за критерієм Ст'юдента.

Фармакологічні дослідження

Вивчення специфічної фармакологічної активності ОЕ і МО проводили у Центральній науково–дослідній лабораторії НФаУ під керівництвом к. біол. н. заст. директора ННПФ Литкіна Д. В.

Дослідження виконано на аутбредних статевозрілих щурах (самцях), що утримувалися у віварії ННТЦ МБД НФаУ. Тварин утримували в окремій кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря — 18–22°C, відносна вологість повітря — 50–65 %, світловий режим — «12 годин день/ніч», у пластикових клітках з індивідуальною вентиляцією [50]. Стерилізацію приміщення за допомогою УФ-лампи здійснювали щоденно. Тварини мали вільний доступ до води (попередньо відстояна водопровідна вода з напувалок). Для годування тварин використовували гранульовані збалансовані комбікорми (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Догляд за тваринами проводили відповідно до стандартних операційних процедур ННТЦ МБД НФаУ. Всі етапи дослідження проведені згідно з Директивою Європейського Парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» [50, 118].

Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію протягом 7 діб. Протягом періоду акліматизації проводили щоденний огляд кожної тварини (оцінювали поведінку та загальний фізичний стан), спостерігали за тваринами для виявлення можливих випадків захворюваності або смертності.

Ранозагоювальну активність нових об'єктів вивчали на моделі повношарової графаревної рани [29, 35, 87]. Дослідження проведено на 36 щурах самцях масою (250 ± 20) г віком 3,5 місяці.

Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри у наркотизованих тварин (тіопентал, 40 мг/кг), для цього вирізали шкіру за

допомогою хірургічних ножиць, пінцета і трафарета. Трафаретні рани були виконані розміром $2 \times 2 \text{ см}^2$ (400 мм^2). Шкіру та інструменти обробляли 96 % розчином етилового спирту. Після хірургічного втручання рану обробляли 3 % розчином перекису водню.

Тварин розподіляли на 6 експериментальних груп по 6 тварин у кожній:

Група № 1 – позитивний контроль, тварини яких не лікували (ПК);

Група № 2 – тварини, яким на тлі лікування наносили основу олівця без діючої речовини (ЛФ);

Група № 3 – тварини, яким на тлі лікування наносили олівець з екстрактом манго (ЛФ + ЕМ);

Група № 4 – тварини, яким на тлі лікування наносили олівець з ОЕ ЛРС (ЛФ + ОЕ);

Група № 5 – тварини, яким на тлі лікування наносили ОЕ ЛРС (ОЕ);

Група № 6 – тварини, яким на тлі лікування наносили олівець з ОЕ ЛРС та екстрактом манго (ЛФ + ЕМ + ОЕ).

Досліджувані зразки наносили щодоби один раз на добу тонким шаром в емпіричній дозі 100 мг/см^2 (без втирання) впродовж 21 доби, засоби наносили шпателем у вигляді маси олівця. Винятком був ОЕ, який наносили в аналогічному режимі, але в дозі 60 мг, для порівняння активності засобу та самої діючої речовини, що були еквівалентними за вмістом екстракту.

Показником верифікації вираженості ранозагоювальної дії зразків була зміна площі трафаретних ран ($S, \text{мм}^2$), контроль якої проводили в динаміці через 1 добу. Характер загоєння ран оцінювали за наявності набряку та гіперемії у динаміці. Площу вимірювали за методом Л. Н. Попової, прикладаючи до рани прозорий трафаретний міліметровий папір і визначали площу ран (у мм^2).

Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної похибки середнього значення (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою параметричних методів аналізу (post-hoc Tukey HSD test). Вірогідність відмінностей визначали за рівнем

значущості $P < 0,05$. Статистичне оброблення проведено із використанням базового пакета програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [143].

2.3.5 Статистичний аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0, Т. 1, п. 5.3, ст. 840–854 з використанням програми Statistica 8.0 [22].

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано методологію досліджень із розроблення ОЕ суміші ЛРС і МО для профілактики і терапії інфекційно-запальних захворювань шкіри губ.

2. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: ЛРС (шавлії лікарської листя, нагідок лікарських квітки, ромашки аптечної квітки й евкаліпту прутіноподібного листя), екстракту манго; ДР, що були використані для отримання ОЕ і розроблення МО.

3. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних (мікробіологічних і фармакологічних) і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості екстракту і МО для профілактики і терапії інфекційно-запальних захворювань шкіри губ під час обґрунтування їх складу і технології.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБҐРУНТУВАННЯ УМОВ ОТРИМАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ

3.1 Обґрунтування умов отримання олійного екстракту

У сучасній фітотерапії та косметології широко використовуються витяжки із ЛРС ліпофільної природи [31, 42, 51].

Ліпофільні витяжки (ЛВ) із ЛРС є перспективним джерелом низки БАР, а саме вітамінів, пігментів, ефірних олій тощо, які сприяють виявленню широкого спектра фармакологічної активності: антиоксидантної, антибактеріальної, проти-запальної, репаративної, завдяки чому широко використовуються у фітотерапії та косметології. Під час отримання ЛВ необхідно забезпечити максимальний вихід БАС, які мають необхідну фармакологічну дію [42, 89, 90, 182].

Для отримання ЛВ застосовують екстракційні технології з використанням різноманітних екстрагентів: рослинних олій і мінеральних масел, спиртів, ефіру, хлороформу, гексану, суміші органічних розчинників; а також екстракцію скрап-леними газами [42, 89, 90, 182]. З-поміж рослинних олій для екстракції ЛРС застосовують такі рафіновані рослинні олії, як соняшникова, кукурудзяна, абрикосо-ва, персикова, мигдалева, оливкова, арахісова, соєва та ін. [42]. Рослинні олії мають різний жирнокислотний склад і, відповідно, характеризуються різними властивостями. Як правило, у складі олій поєднуються поліненасичені (лінолева, ліноленова, арахідонова), мононенасичені (олеїнова, пальмітолеїнова) і насичені (пальмітинова, стеаринова) жирні кислоти [42, 86].

ОЕ отримують різними технологічними методами: мацерація, ремацерація, екстрагування циркуляційне та ін. [86, 111, 136]. Технологія ОЕ є досить тривалою та малоефективною і ускладнюється низькою інтенсивністю масо-обмінних процесів між ліпофільними компонентами клітин рослини і екстрагентом. Для інтенсифікації процесу, забезпечення повного вилучення БАС із ЛРС екстракцію

проводять за підвищеної температури, сировину попередньо змочують етанолом різної концентрації, використовують суміш екстрагентів, застосовують ступеневу екстракцію тощо [42, 89, 90, 111, 136, 182]. На процес екстрагування БАС із ЛРС впливають такі чинники, як властивості сировини, природа екстрагенту, метод та умови екстракції тощо [42, 86, 89, 90, 136, 182].

Метою цього етапу дослідження було вивчення залежності виходу БАС від концентрації етанолу, який використовували для зволоження сировини під час отримання ОЕ із суміші ЛРС, що містить шавлії листя (*Salviae Folia*) (виробник ПрАТ ФФ «Віола», серія 61219), евкаліпту листя (*Eucalypti Folia*) (виробник ПрАТ «Ліктрави», серія 80919), нагідок квітки (*Calendulae Flores*) (ПрАТ «Ліктрави», серія 61019), ромашки квітки (*Matricariae Flores*) (виробник ТОВ «Ключі здоров'я», серія 021019) у співвідношенні (2:1:1:1).

За аналізом літературних джерел встановлено, що ЛРС містить ефірні олії, каротиноїди, флавоноїди, хлорофіл [21, 70, 74].

Підвищення ефективності екстракції ліпофільних речовин та збагачення вилучення гідрофільними компонентами [107, 120] відбувається за умови попереднього зволоження ЛРС водно-спиртовою сумішшю з різною концентрацією етанолу. Ефективність екстракції збільшується у разі використання етанолу в концентрації від 40 до 70 % і знижується у разі підвищення вмісту етанолу в суміші до 90 % [31, 42, 89, 182].

Дослідні зразки ОЕ з фітокомпозиції отримували після попереднього зволоження і набухання сировини протягом 1 год етанолом різної концентрації:

зразок № 2 – 40 % етанолом;

зразок № 3 – 50 % етанолом;

зразок № 4 – 70 % етанолом.

Зволожену сировину заливали у співвідношенні 1:5 рафінованою кукурудзяною олією та екстрагували на водяній бані протягом ($4 \pm 0,5$) год за температури екстракції (55 ± 5) °С, періодично перемішуючи.

Зразок № 1 отримували за аналогічною технологією, однак без попереднього змочування сировини етанолом.

Отримані екстракти відрізнялися за інтенсивністю забарвлення і мали колір від зеленувато-жовтого для екстракту, отриманого без попереднього зволоження, до інтенсивного темно-зеленого кольору екстракту, отриманого після зволоження 70 % етанолом.

Ефективність екстракції контролювали за виходом пігментних сполук, а саме каротиноїдів та хлорофілу. Кількісний вміст зазначених пігментів визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Specord 200 №222U132 (Analytik Zena, Німеччина) [17, 93].

Для визначення кількості рослинних пігментів (каротиноїдів і хлорофілів), які переходять в ОЕ під час екстрагування кукурудзяною олією у разі зволоження сировини етиловим спиртом різної концентрації (40, 50 і 70 %) та без попереднього зволоження, вимірювали оптичну густину гексанових розчинів одержаних екстрактів на спектрофотометрі в інтервалі довжини хвиль 350-800 нм, використовуючи як компенсаційний розчин гексан. Паралельно в тих же умовах реєстрували абсорбційний спектр розчину олії кукурудзяної в гексані. Спектри досліджуваних екстрактів наведені на рис. 3.1–3.4.

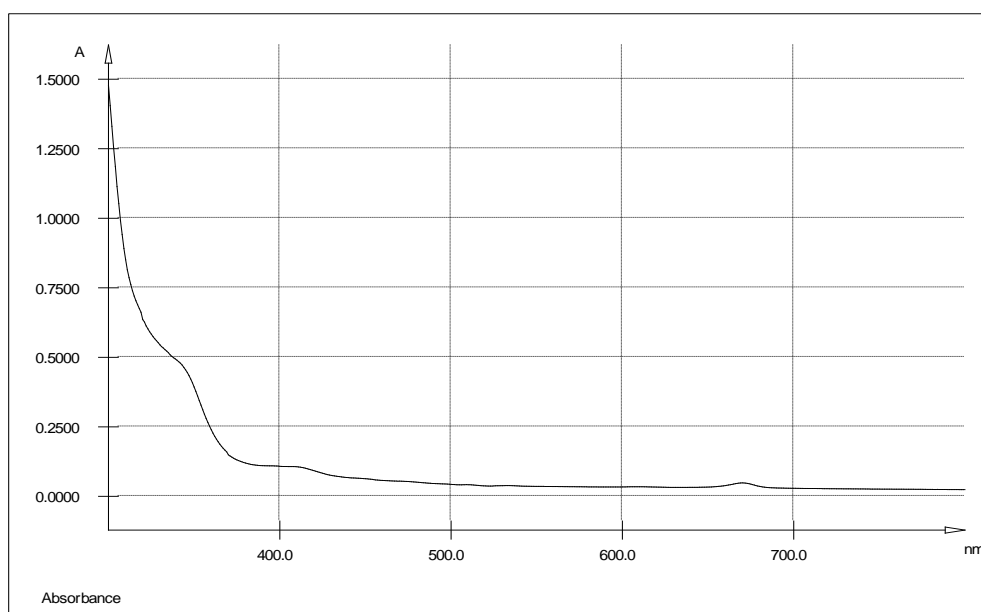


Рис. 3.1 Спектр поглинання олійного екстракту (зразок 1) в гексані у видимій ділянці

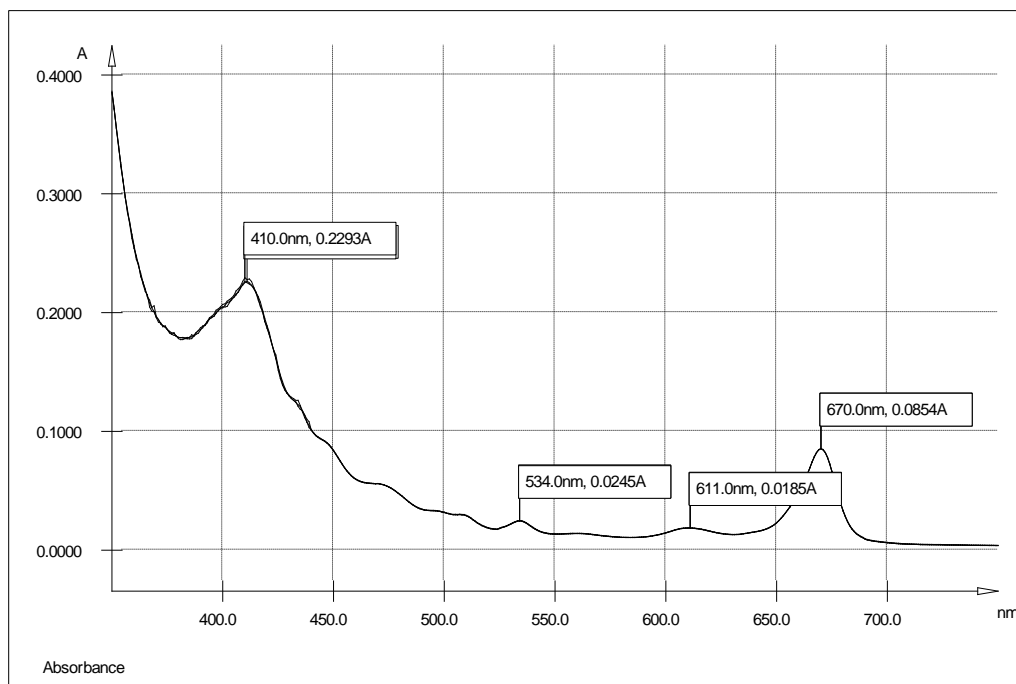


Рис. 3.2 Спектр поглинання олійного екстракту (зразок 2) в гексані у видимій ділянці

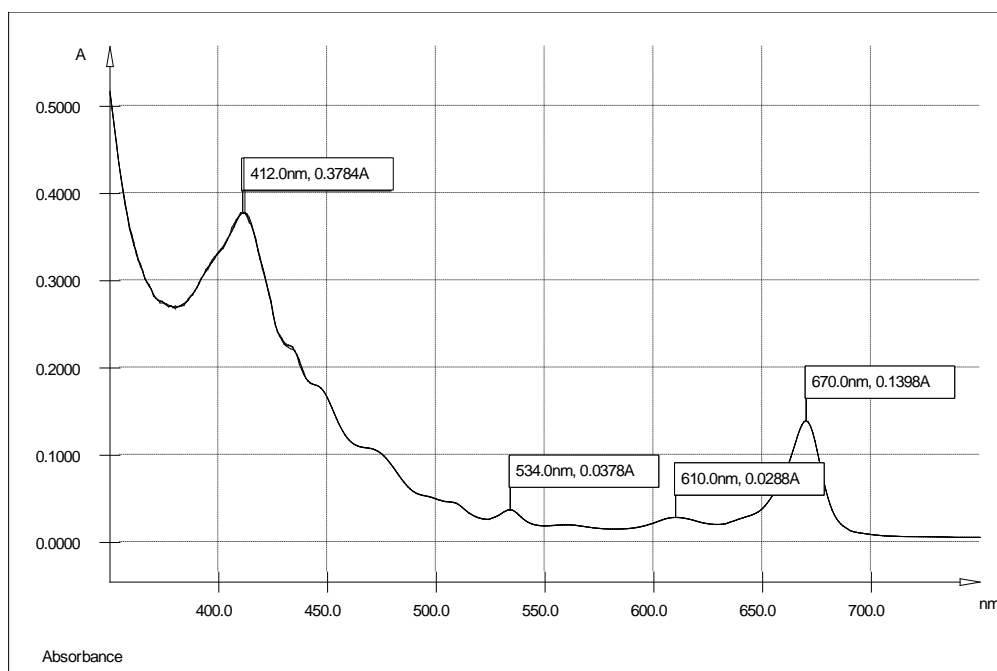


Рис. 3.3 Спектр поглинання олійного екстракту (зразок 3) в гексані у видимій ділянці

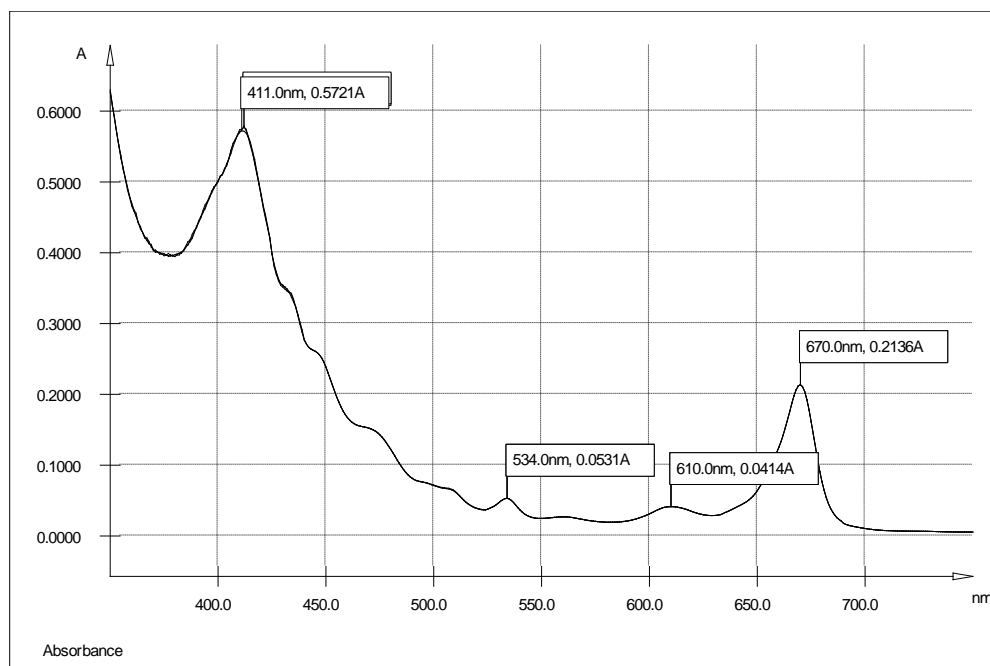


Рис. 3.4 Спектр поглинання олійного екстракту (зразок 4) в гексані у видимій ділянці

У спектрах поглинання розчинів зразків екстрактів 2–4 (рис. 3.2–3.4) у гексані можна виділити основні максимуми поглинання: перший – за λ 411 нм, другий – за 534 нм, третій – за 611 нм і четвертий за – 670 нм, характерні для хлорофілу та його похідних. Наявність плечей у ділянках 430–432 нм, 444–448 нм і 478–480 нм свідчить про наявність суми речовин каротиноїдної будови. У спектрах поглинання гексанового розчину екстракту № 1 (рис. 3.1) спостерігаються плечі в ділянці 395–408 нм і максимуми за довжин хвилі 533 і 670 нм з незначною інтенсивністю оптичної густини близько 0,05.

Визначення суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин і хлорофіл проводили методом питомого показника поглинання з урахуванням даних літератури [17, 93].

Як свідчать результати дослідження, наведені в табл. 3.1, у разі використання етанолу для зволоження суміші ЛРС підвищується вихід як хлорофілів, так і каротиноїдів, порівняно з олійною екстракцією без зволоження у 5,1 і 4,6 рази відповідно. Показано, що використання 70 % етанолу, як зволожувача, збільшує

вихід БАС у 2 рази порівняно з 40 % етанолом (із 2,23 до 4,48 мг/% для каротиноїдів і з 5,72 до 10,77 мг/% для хлорофілу).

Таблиця 3.1

**Кількісний вміст каротиноїдів та хлорофілу
залежно від умов екстрагування фітокомпозиції**

Екстрагент/умови екстрагування		Кількісний вміст каротиноїдів у перерахунку на β -каротин, мг/100 г	Вміст суми хлорофілу, в мг/100 г
Кукурудзяна олія		—	—
Олійний екстракт		0,97	2,12
Олійний екстракт, отриманий після зволоження етанолом	40 %	2,23	5,72
	50 %	3,85	8,05
	70 %	4,48	10,77

Наочно збільшення виходу БАР продемонстровано на рис. 3.5, де наведено спектри поглинання розчинів зразків екстрактів порівняно з екстрагентом.

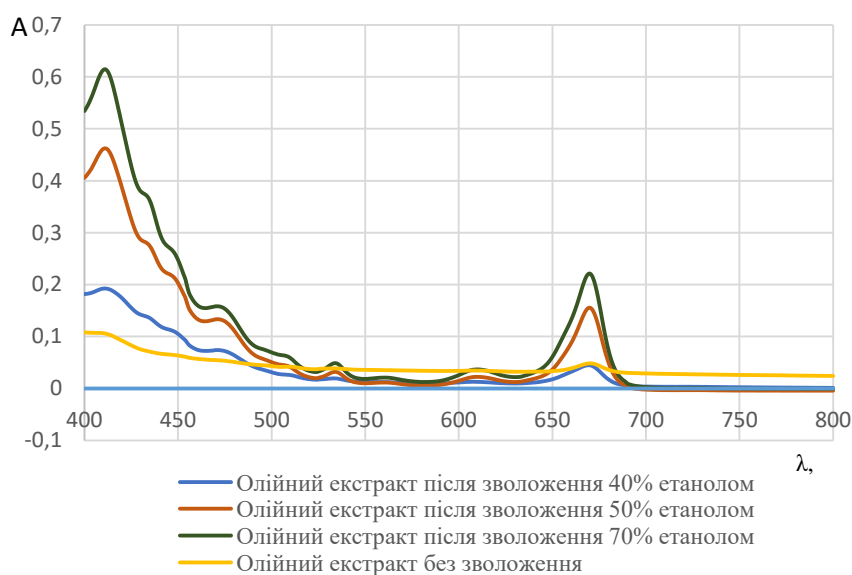


Рис. 3.5 Спектри поглинання дослідних екстрактів та екстрагенту в гексані у видимій ділянці

Отже, отримання ОЕ з найбільшою кількістю рослинних пігментів (каротиноїдів та хлорофілів) необхідно проводити після попереднього зволоження сировини 70 % етиловим спиртом.

На наступному етапі дослідження необхідно було обґрунтувати співвідношення сировини і екстрагенту (рафінованої кукурудзяної олії) для вилучення максимальної кількості суми пігментів. Зразки ОЕ готували у співвідношеннях від 1:3 до 1:9 із кратністю 2 за вищезазначеною технологією.

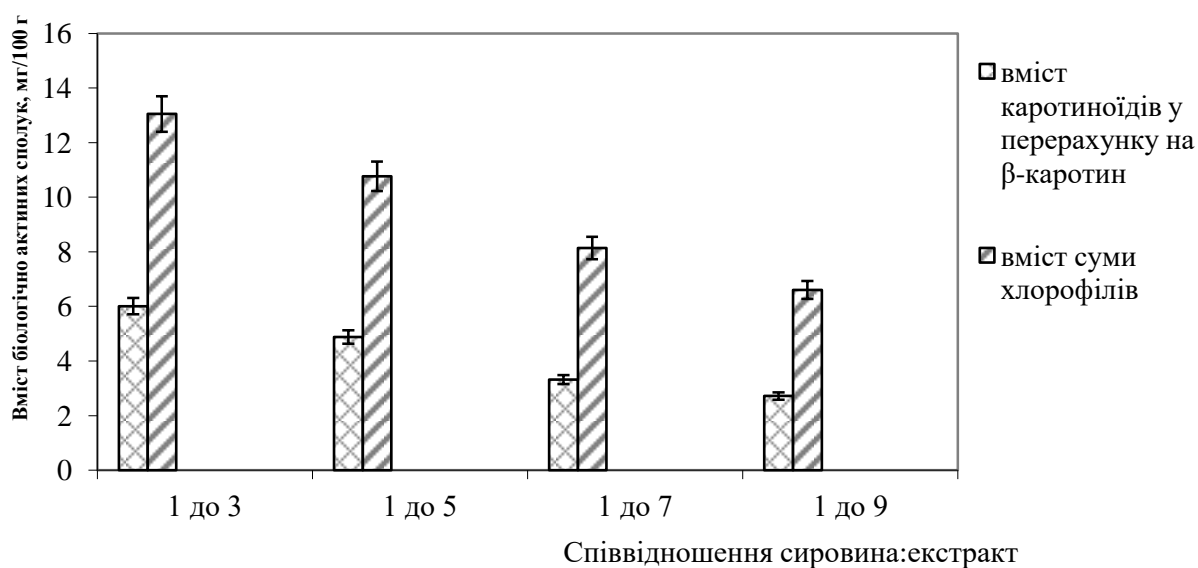


Рис. 3.6 Залежність виходу біологічно активних сполук від співвідношення сировина : готовий продукт

Отримані результати показали (рис. 3.6), що у разі зменшення маси суміші ЛРС на 100 г ОЕ і, відповідно, збільшенні кількості екстрагенту зменшується сумарний вміст пігментів. Сумарна концентрація досліджуваних БАС в ОЕ за співвідношення сировина : екстракт 1:3 була в межах $(19,05 \pm 1,2)$ мг/100г, за 1:5 – $(15,67 \pm 1,4)$ мг/100 г, за 1:7 – $(11,46 \pm 0,8)$ мг/100г, а за 1:9 – $(9,32 \pm 0,9)$ мг/100г. Проте під час перерахунку вилученої суми БАС на суху ЛРС ефективність екстракції зростає зі збільшеннями кількості екстрагенту: за співвідношення ЛРС : екстракт 1:3 сума вилучених пігментів складала $(58,17 \pm 1,2)$ мг/100г, за 1:5 – $(78,35 \pm 1,5)$ мг/100г, за 1:7 – $(80,14 \pm 0,9)$ мг/100г, за 1:9 – $(83,95 \pm 1,2)$ мг/100г ЛРС відпо-

відно. Як видно з рис. 3.6, ефективність екстракції суми БАС інтенсивно зростала від співвідношення 1:3 до 1:5. За подальшого зменшення кількості ЛРС до маси екстрагенту (співвідношення 1:7 – 1:9) ефективність екстракції сповільнилась, про що свідчить незначне зростання суми пігментів у перерахунку на суху суміш ЛРС. Враховуючи вміст суми пігментів в ОЕ та ефективність вилучення БАС із ЛРС, обрано співвідношення сировина : екстракт – 1 : 5.

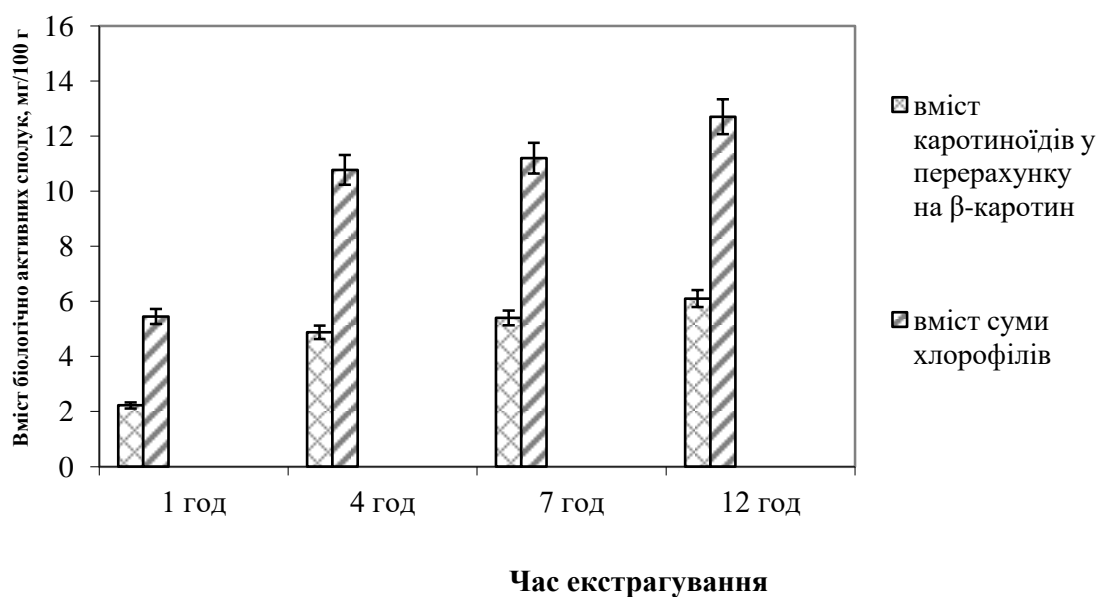


Рис. 3.7 Залежність виходу біологічно активних сполук від часу екстракції

Результати визначення залежності вилучення суми пігментів від часу екстрагування показали (рис. 3.7), що настоювання доцільно проводити протягом 4 год, оскільки протягом цього часу динаміка вилучення суми пігментів зростає інтенсивніше. У разі збільшення часу екстракції до 12 год не відбувається суттєвого збільшення вилучення суми БАС. За обраного співвідношення ЛРС і екстрагенту 1 : 5 застосування методу мацерації впродовж 4 год дозволило отримати ОЕ із суміші ЛРС із високим вмістом суми пігментів.

За результатами теоретичних і експериментальних досліджень, обрано такі параметри екстрагування суміші ЛРС : екстрагент: кукурудзяна олія, зволожувач

– 70 % спирт етиловий, співвідношення сировина : екстракт – 1 : 5, температурний режим – (45 ± 5) °С, час настоювання – 4 год, метод – мацерація [59].

3.2 Розроблення технологічної схеми виробництва олійного екстракту

За результатами досліджень із визначення умов екстрагування, а саме вибору екстрагенту та режиму екстракції, опрацьовано технологію виготовлення ОЕ суміші ЛРС [68]. На рис. 3.8 наведено технологічну схему виробництва ОЕ.

Технологічний процес виробництва ОЕ містить такі класичні стадії: підготовка виробництва; основний технологічний процес; фасування, пакування та маркування готової продукції.

Підготовка виробництва.

Підготовку приміщень та обладнання проводять відповідно до вимог санітарного режиму та експлуатації обладнання, що затверджені стандартними операційними процедурами такого типу підприємства.

Основний технологічний процес має такі стадії: підготовка сировини та екстрагенту, зволоження ЛРС, екстрагування, відстоювання та фільтрування.

Стадія 1. Підготовка екстрагенту. Необхідну кількість етанолу 96% відважують на електронних терезах у збірник, необхідну кількість води очищеної відмірюють і додають у збірник з етанолом, перемішують і передають на стадію 3 «Зволоження ЛРС». Необхідну кількість кукурудзяної олії зважують на вагах у збірник та передають на стадію 4 «Екстрагування».

Стадія 2. Підготовка ЛРС. Листя шавлії та евкаліпту, квітки нагідок і ромашки у мішках або ящиках, які пройшли вхідний контроль, доправляють на ділянку зі складу рослинної сировини за допомогою транспортних візків. Сировину подрібнюють на траворізці та просіюють крізь набір сит для одержання фракції 1–5 мм. Просіяну ЛРС зважують на електронних вагах і збирають у мішки, на які прикріплюють ідентифікаційні етикетки та передають на стадію 3 «Зволоження ЛРС».

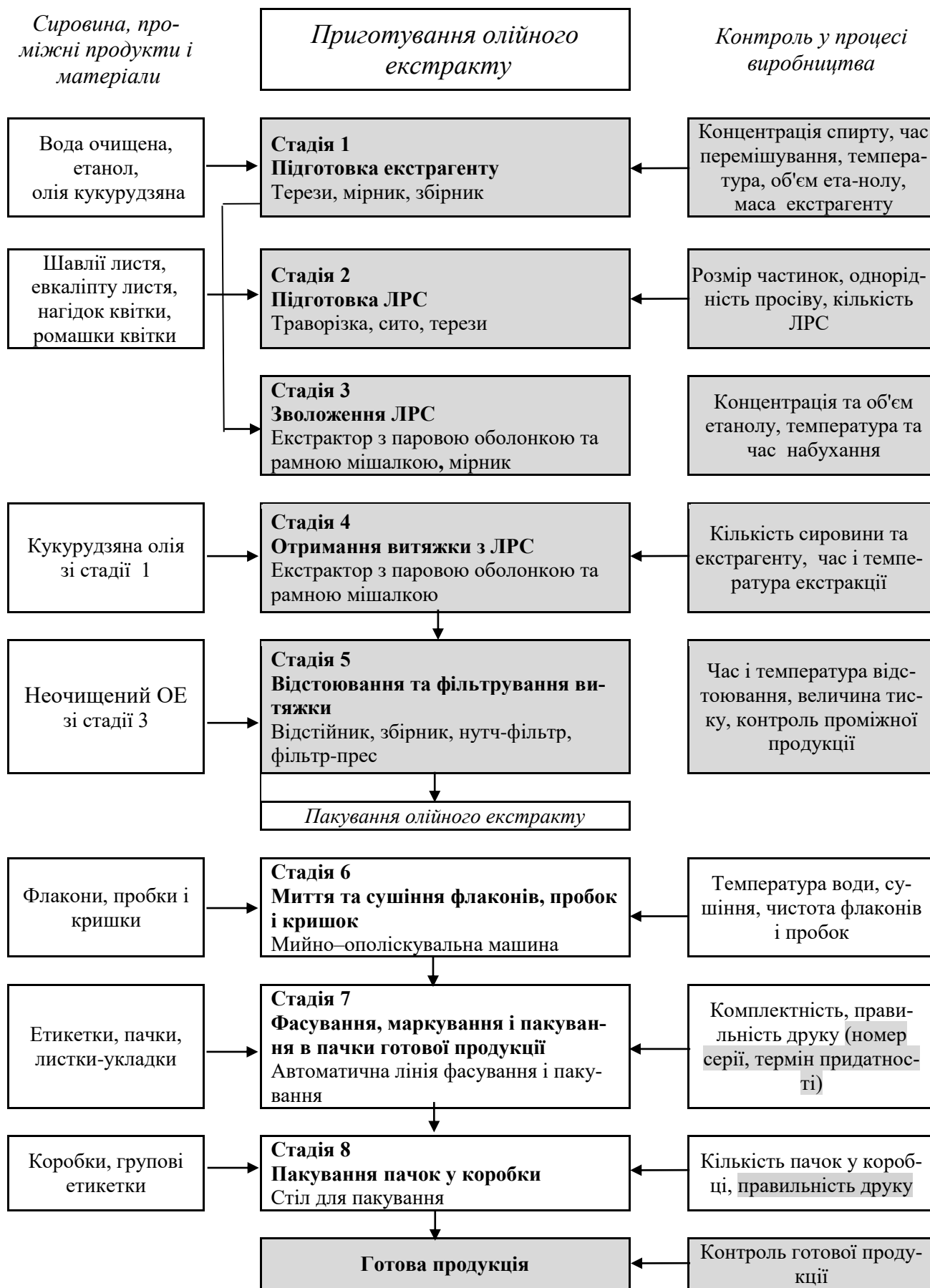


Рис. 3.8 Технологічна схема виробництва олійного екстракту

Стадія 3. Зволоження ЛРС. Подрібнену сировину зі стадії 2 завантажують у екстрактор з паровою оболонкою, обладнаний рамною мішалкою. Для зволоження ЛРС використовують 70 % етанол, який отримують шляхом змішування 96 % етанолу та води очищеної. Отриманий розчин за допомогою насоса перекачують у мірник, відмірюють необхідну кількість та передають у екстрактор. Сировину зволожують 70 % етанолом та перемішують для рівномірного розподілу рідини. Зволожену ЛРС залишають для набухання за температури (25 ± 2) °C протягом 2 год.

Стадія 4. Екстрагування. До екстрактора зі зволоженою ЛРС за допомогою вакууму подають кукурудзяну олію. До оболонки екстрактора подають гарячу воду і нагрівають вміст до температури (45 ± 5) °C. У процесі нагрівання перемішують суміш ЛРС та екстрагенту за допомогою рамної мішалки. Після нагрівання до заданої температури екстракцію проводять протягом 4 год, періодично перемішуючи. Після завершення екстрагування ОЕ охолоджують до кімнатної температури. Після охолодження екстракт зливають у збірник. Відпрацьовану ЛРС вивантажують та відтискають за допомогою фільтр-преса у збірник, отриманий екстракт об'єднують з основною порцією ОЕ та передають на стадію 4 «Відстоювання та фільтрування».

Стадія 5. Відстоювання та фільтрування витяжки. ОЕ зі стадії 3 переносять зі збірника у відстійник та відстоюють протягом 24 год за температури (25 ± 2) °C. Після цього ОЕ зливають у збірник без скаламучування. Освітлений ОЕ фільтрують за допомогою вакуумного фільтра (нутч-фільтр). Залишок ОЕ з відстійника очищають від механічних домішок за допомогою фільтр-преса. Дві порції очищеного ОЕ об'єднують і збірник передають на стадію фасування, пакування і маркування продукції.

Стадія 6. Миття та сушіння флаконів, пробок і кришок. Миття флаконів, пробок і кришок проводять у мийно-ополіскувальній машині карусельного типу безперервної дії. Подача флаконів, пробок і кришок у машину здійснюється вручну. Флакони горлом уперед подаються в сопла мийної машини, де здійснюється

полоскання флаконів гарячою очищеною водою (60-80 °С) і висушуються у сушильній шафі. Чисті сухі флакони подаються на фасування.

Стадія 7. Фасування ОЕ у флакони. Пакування флаконів у коробки. Фасування ОЕ у флакони та їх закупорювання проводять на автоматичній фасувальній лінії, наклеювання етикеток – на напівавтоматі. За допомогою вакууму екстракт зі збірника переносять до бункера фасувального автомата. Фасують ОЕ по 100,0 г у флакони з темного скла, закупорюють полімерними корками та кришками з гвинтовою горловиною.

Закупорені флакони з ОЕ подають транспортером до етикетувального автомата, за допомогою якого наклеюють на їх поверхні самоклеючі етикетки. На етикетці вказується: назва ОЕ, маса, назва та адреса підприємства-виробника, номер серії, термін придатності, умови зберігання. Флакони з ОЕ передають на стадію пакування їх у коробки. На пакувальному автоматі флакони з ОЕ пакують у коробки або пачки.

Стадія 8. Пакування коробок у ящики. На пакувальному столі вручну упаковують коробки (пачки) у ящики (групові коробки). Ящики обгортають папером та обв'язують шпагатом. На етикетці для групової тари вказується інформація, що відповідає напису на флаконах та коробках; додатково вказується кількість одиниць препарату.

Необхідною умовою отримання якісної продукції є визначення та постійний контроль за дотриманням критичних параметрів виробництва екстрактів [4, 31, 42]. З метою контролю якості технологічного процесу отримання препарату були визначені контрольовані параметри та критерії прийнятності. У табл. 3.2 наведено критичні параметри і стадії, які контролюються [68, 78-80].

Отже, до критичних параметрів процесу виробництва олійного екстракту, які підлягають контролю, належать: маса екстрагенту, концентрація та об'єм етанолу, температура і час набухання сировини, температура і час екстракції; температура і час відстоювання, якість фільтрування і пакування.

Таблиця 3.2

Основні критичні параметри виробництва олійного екстракту

Технологічна стадія	Технологічний параметр	Показники технологічного параметру
Підготовка екстрагенту	Маса екстрагенту, концентрація, об'єм етанолу	Відповідно до виробничих рецептур
Підготовка ЛРС	Розміри ЛРС Маса ЛРС Маса екстрагенту	1–5 мм Відповідно до виробничих рецептур
Зволоження ЛРС	Концентрація етанолу Об'єм етанолу Температура набухання ЛРС Час набухання ЛРС	70 % 0,6 частина від маси ЛРС (25 ± 2) °С 2 год
Екстрагування	Температура екстракції Час екстракції	(45 ± 5) °С 4 год
Відстоювання та фільтрування	Температура відстоювання Час відстоювання Відсутність механічних домішок	(25 ± 2) °С 24 год Візуально

3.3 Стандартизація олійного екстракту

Для контролю якості ОЕ згідно з вимогами ДФУ 2.0 обрано такі показники: опис, ідентифікація АФІ, розчинність, густина, кислотне число, йодне число, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ, зберігання, термін придатності, для яких були встановлені критерії прийнятності [22].

Опис. Визначення органолептичних показників (прозорість, колір, запах) екстракту здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 [22]. У результаті аналізу різних серій зразків препарату встановлено, що ОЕ – це прозора рідина з незначною опалесценцією, темно-зеленого кольору, зі слабким, характерним для ЛРС та екстрагенту запахом.

Розчинність. Властивість ОЕ розчинятись у різних розчинниках визначали за методикою ДФУ [22]. Експериментально встановлено, що ОЕ практично не розчиняється у воді очищеній, 96% етанолі, легко розчиняється у хлороформі.

Відносна густина ОЕ визначали з використанням ареометра відповідно до методики ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.5, ст. 55 [22]. За результатами досліджень, відносна густина складала $(0,9260 \pm 0,0010)$ г/см³, що дало можливість у проєкті МКЯ установити межі значень густини, які мають знаходитися від 0,9260 до 0,9290 г/см³.

Кислотне число, яке визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.5.1, ст. 211, складало $1,23 \pm 0,02$ [22], що дозволило до проєкту МКЯ закласти норму значення КЧ, яке має бути не більше 3,0.

Йодне число визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.5.4, ст. 212 [22]. Значення показника йодного числа становило 120 ± 3 , тому до проєкту МКЯ закладено межі 110–130.

Ідентифікація. Дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР ОЕ із суміші ЛРС проводили методами тонкошарової хроматографії і спектрофотометрії [17, 93].

Ідентифікацію каротиноїдів проводили методом тонкошарової хроматографії, використовуючи як нерухому фазу ТШХ пластинки із шаром силікагелю та флуоресцентним індикатором F₂₅₄ (SUPELCO Analytical), рухому фазу петролейний ефір – діетиловий ефір (10 : 30) порівняно зі СЗ β-каротину. Хроматограми детектували після висушування на повітрі 10 % розчином фосфорномолібденової кислоти і подальшого нагрівання у сушильній шафі за температури 60 °С.

На хроматограмі (рис. 3.9) ОЕ було ідентифіковано не менше 4 речовин каротиноїдної природи.

Подальшу ідентифікацію компонентів каротиноїдного комплексу ОЕ ЛРС проводили за наявністю характерних максимумів у абсорбційних спектрах спиртових розчинів ОЕ [17].

Спектри поглинання спиртових розчинів каротиноїдів здебільшого характеризуються наявністю трьох максимумів поглинання або двох максимумів поглинання і плеча в інтервалі довжин хвиль від 270 до 550 нм.

Верхня частина пластинки	
	
Розчин порівняння каротиноїди β-каротин	Випробовуваний розчин

Рис. 3.9 Схема хроматограми олійного екстракту

Установили (рис. 3.10), що інтенсивність абсорбції спиртового розчину ОЕ спостерігається у діапазоні хвиль 440-456 і 460-482 нм, що відповідає максимумам поглинання спектрів каротиноїдів. Особливістю спектра поглинання хлорофілу *a* є наявність максимуму поглинання у червоній ділянці спектра за довжини хвилі 665 нм [93].

Враховуючи це, *кількісне визначення* вмісту суми каротиноїдів та хлорофілів у ОЕ ЛРС проводили спектрофотометричним методом, методом питомого показника поглинання, з використанням як аналітичні довжини хвилі 443 нм (відповідає максимумам поглинання каротиноїдів) та 665 нм (для хлорофілу).

Вміст суми каротиноїдів, у міліграмах на 100,0 г ОЕ ЛРС, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 10 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{cm}}^{1\%}}, \text{ де}$$

A – оптична густина ОЕ ЛРС у 96 % етанолі;

m – наважка ОЕ, г;

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання віолксантину за (443 ± 3) нм, який дорівнює 2500.

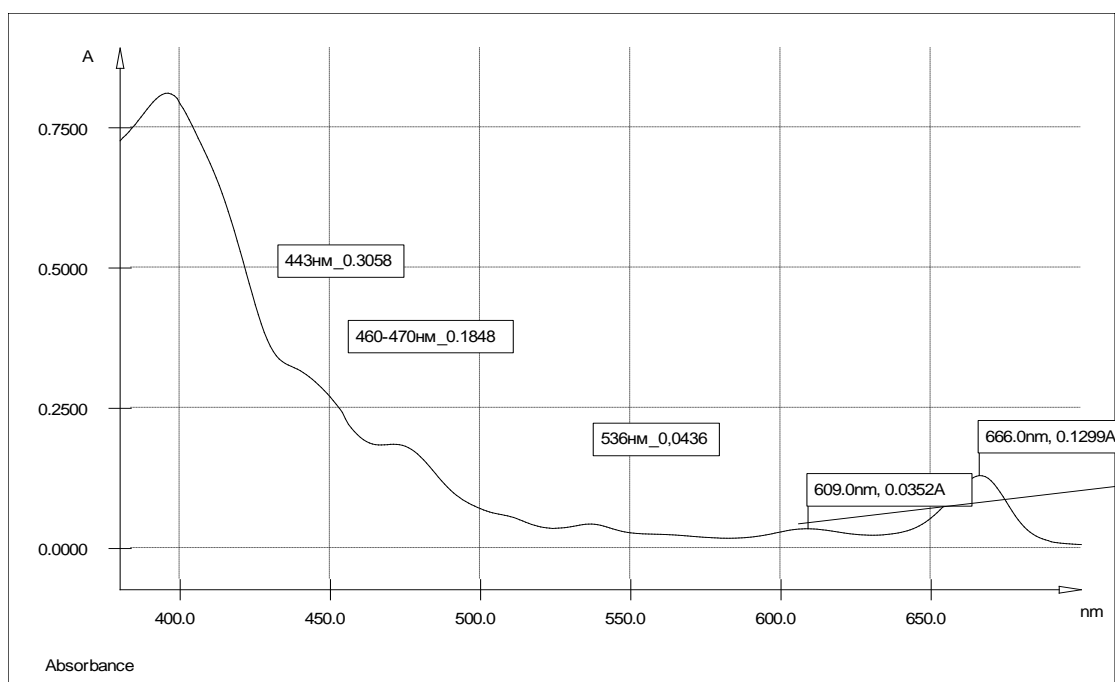


Рис. 3.10 Абсорбційний спектр олійного екстракту в 96 % етанолі

Вміст суми пігментних речовин в ОЕ визначали за методикою, наведеною у розділі 2.

Результати кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолуксантин у ОЕ ЛРС наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Результати кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолуксантин в олійному екстракті

Наважка екстракту, г	Оптична густина	Вміст суми каротиноїдів, мг	Метрологічні характеристики
0,4075	0,3058	3,00	$\bar{x} = 3,16$ $S^2 = 0,0131$ $S = 0,1147$ $S_{\bar{x}} = 0,0468$ $\Delta x = 0,2947$ $\Delta \bar{x} = 0,1203$ $\bar{\varepsilon} = 3,81\%$ $\varepsilon = 9,34\%$
0,4215	0,3266	3,10	
0,3996	0,3297	3,30	
0,4039	0,3278	3,25	
0,3974	0,3186	3,21	
0,4007	0,3089	3,08	

Отже, в проєкті МКЯ зазначено, що вміст суми каротиноїдів у перерахунку на віолуксантин у 100,0 г досліджуваного ОЕ ЛРС має бути не менше 3,0 мг [60].

Вміст суми хлорофілів, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 10 \cdot 1000}{m \cdot A_{1\text{см}}^{1\%}}, \text{ де}$$

A – оптична густина ОЕ ЛРС у 96% етанолі;

m – наважка ОЕ ЛРС;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорофілу a за (665 ± 3) нм, який дорівнює 944,5.

Результати кількісного визначення суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл a у ОЕ ЛРС наведені в табл. 3.4.

Вміст суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл a у 100,0 г досліджуваного ОЕ суміші ЛРС має бути не менше 3,3 мг [60].

Таблиця 3.4

Результати кількісного визначення суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл a в олійному екстракті ЛРС

Наважка екстракту ЛРС, г	Оптична густина	Вміст суми хлорофілів, мг	Метрологічні характеристики
0,4075	0,1299	3,38	$\bar{x} = 3,47$ $S^2 = 0,0096$ $S = 0,0979$ $S_{\bar{x}} = 0,0399$ $\Delta x = 0,2517$ $\Delta \bar{x} = 0,1028$ $\bar{\varepsilon} = 2,95\%$ $\varepsilon = 7,22\%$
0,4215	0,1394	3,50	
0,3996	0,1372	3,64	
0,4039	0,1353	3,55	
0,3974	0,1278	3,40	
0,4007	0,1305	3,45	

Мікробіологічна чистота. Дослідження здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.6.12, 2.6.13 [22]. За результатами дослідження встановлено, що розроблений екстракт за показником «мікробіологічна чистота» відповідає вимогам ДФУ 2.0, що передбачені для ЛЗ для нашкірного застосування. Результати випробувань та норми, закладені до специфікації проєкту МКЯ, наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Показники якості олійного екстракту, внесені до проєкту МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Прозора рідина з незначною опалесценцією, темно-зеленого кольору, зі слабким, характерним для ЛРС та екстрагенту запахом	Відповідає
Ідентифікація <i>Каротиноїди</i> <i>Хлорофіли</i>	А. Послідовність зон на хроматограмі випробовуваного розчину і розчинів порівняння мають відповідати зонам СЗ β-каротину (рис. 3.8) В. Абсорбційний спектр розчину, приготованого, як зазначено у розділі «Кількісне визначення суми каротиноїдів та хлорофілів», у діапазоні від 270 до 550 нм повинен мати максимуми за довжин хвилі 440–456 і 460–482 нм (311 ± 2) нм, що відповідає максимумам поглинання спектрів каротиноїдів та максимуму поглинання у червоній ділянці спектра за довжини хвилі 665 нм, що відповідає максимуму поглинання спектра хлорофілу	Відповідає Відповідає
Розчинність	Практично не розчинний у воді очищеній, 96% етанолі, легко розчинний у хлороформі	Відповідає
Відносна густина, г/см ³	0,9230 – 0,9290	$0,9260 \pm 0,0010$
Кислотне число, мгКОН/г	Не більше 3	$1,23 \pm 0,02$
Йодне число, мгКОН/г	110-130	120 ± 3
Мікробіологічна чистота	Критерій прийнятності: ТАМС: не більше 10^2 КУО/г ТҮМС: не більше 10^1 КУО/г відсутність <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. Aureus</i>	Відповідає
Маса вмісту упаковки, г	97,0–103,0	Відповідає
Кількісне визначення <i>Сума пігментів каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин</i> <i>хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а</i>	Вміст суми каротиноїдів має становити не менше 3,0 мг/100 г Вміст суми хлорофілів має становити не менше 3,3 мг/100 г	$3,16 \pm 0,13$ $3,47 \pm 0,096$

Результати дослідження показали, що протягом терміну спостереження експериментальні зразки ОЕ не змінилися за органолептичними показниками: за описом, розчинністю та ідентифікацією АФІ відповідають вимогам проекту МКЯ. Зміни в кількісному вмісті АФІ не перевищували 10 % порівняно з початковими показниками.

Таблиця 3.6

Результати вивчення стабільності олійного екстракту в процесі зберігання

Показник	Вимоги МКЯ	Термін зберігання, міс.					
		0	3	6	9	12	15
1	2	3	4	5	6	7	8
Температура зберігання (5 ± 3) °C							
Опис	Прозора рідина із незначною опалесценцією, тено-зеленого кольору, зі слабким, характерним для ЛРС та екстрагенту запахом						
Ідентифікація	Каротиноїди - ТШХ каротиноїди, хлорофіли - спектро- фотометрія	Відповідає					
Розчинність	Практично не розчинний у воді очищеній, 96% етанолі, легко розчинний у хлороформі						
Відносна густина, г/см ³	0,923–0,929	0,926 ± 0,001	0,926 ± 0,001	0,927 ± 0,002	0,926 ± 0,002	0,925 ± 0,001	0,926 ± 0,002
Кислотне число	Не більше 3	1,23 ± 0,02	1,25 ± 0,03	1,26 ± 0,04	1,28 ± 0,04	1,38 ± 0,05	1,52 ± 0,04
Йодне число	110–130	120	120	118	117	116	115
Мікробіологічна чистота	Бактерій та грибків не більше 100	<10	<20	<20	<20	20	20
Кількісне визначення	Сума пігментів каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин не менше 3,0 мг/100 г	3,16 ± 0,13	3,16 ± 0,10	3,15 ± 0,15	3,14 ± 0,11	3,14 ± 0,12	3,13 ± 0,10
	хлорофілів у перерахунку на хлорофіл не менше 3,3 мг/100 г	3,47 ± 0,096	3,48 ± 0,062	3,47 ± 0,060	3,46 ± 0,074	3,45 ± 0,066	3,45 ± 0,082

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Температура зберігання (25 ± 2) °C							
Опис	Прозора рідина з незначною опалесценцією, тено-зеленого кольору, зі слабким, характерним для ЛРС та екстрагенту запахом						
Ідентифікація	Каротиноїди - ТШХ каротиноїди, хлорофіли - спектро- фотометрія	Відповідає					
Розчинність	Практично не розчинний у воді очищеній, 96% етанолі, легко розчинний у хлороформі						
Відносна густина, г/см ³	0,923–0,929	0,926 ± 0,001	0,926 ± 0,001	0,926 ± 0,002	0,927 ± 0,001	0,927 ± 0,001	0,927 ± 0,002
Кислотне число	Не більше 3	1,23 ± 0,02	1,67 ± 0,05	1,98 ± 0,04	2,50 ± 0,04	2,85 ± 0,05	3,20 ± 0,04
Йодне число	110–130	120	117	116	114	115	112
Мікробіологічна чистота	Бактерій та грибків не більше 100	<10	<20	<20	<20	20	20
Кількісне визначення	<i>Сума пігментів каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин не менше 3,0 мг/100 г хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а не менше 3,3 мг/100 г</i>	3,16 ± 0,13	3,15 ± 0,12	3,15 ± 0,10	3,14 ± 0,06	3,14 ± 0,08	3,10 ± 0,05
		3,47 ± 0,096	3,46 ± 0,035	3,45 ± 0,050	3,44 ± 0,073	3,42 ± 0,065	3,40 ± 0,062

Фізико-хімічні властивості дослідних зразків екстракту (відносна густина, кислотне та йодне числа) поступово змінювались: в умовах зберігання за температури (25 ± 2) °C значення кислотного числа не відповідало вимогам проєкту МКЯ. За умови зберігання за температури (5 ± 3) °C фізико-хімічні показники не виходили за межі вимог, передбачених у проєкті МКЯ.

За показником мікробіологічна чистота ОЕ відповідає вимогам ДФУ 2.0, що передбачені для ЛЗ для нашкірного застосування.

Отже, результати експериментальних досліджень підтвердили стабільність розробленого ОЕ протягом 1 року і 3 місяців за умови зберігання за температури, яка не перевищує 8 °С. Результати дослідження дали змогу встановити термін придатності і умови зберігання – 1 рік у флаконах темного скла за температури не вище 8 °С.

Висновки до розділу 3

1. Вивчено вплив полярного розчинника – водно-спиртової суміші різної концентрації — на оптимізацію вивільнення БАС в ОЕ. Показано, що зволоження 70 % водно-спиртовим розчином суміші ЛРС підвищує вихід БАС із фітокомпозиції, що містить шавлії траву, евкаліпту листя, нагідок квітки, ромашки квітки у співвідношенні (2:1:1:1).

2. Обґрунтовано умови екстракції композиції ЛРС кукурудзяною олією: співвідношенні сировина : готовий продукт 1:5; протягом $(4 \pm 0,5)$ год за температури (55 ± 5) °С.

3. Розроблено технологію виготовлення екстракту в промислових умовах та умовах аптек. Розроблено технологічну схему виробництва, проєкт технологічного регламенту і ТІ на ОЕ «Олеофіт».

4. Визначено показники якості ОЕ згідно з вимогами ДФУ та розроблено специфікацію до проєкту МКЯ на розроблений ОЕ.

5. Для ідентифікації БАС обрано метод ТШХ на каротиноїди та спектрофотометричний метод на каротиноїди та хлорофіли. Розроблено методики кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолксантин і хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а в ОЕ методом спектрофотометрії.

6. Експериментально доведена стабільність екстракту протягом 15 місяців зберігання за температури (5 ± 3) °С. Мікробіологічними дослідженнями встанов-

лено, що розроблений екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам ДФУ категорії В.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57.

2. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження показників якості олійного екстракту суміші лікарської рослинної сировини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р., Х.: НФаУ, 2022. С. 169–170. (Серія «Наука»).

3. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи*: зб. наук. пр., вип. 1. – Х., 2022. С. 177–178.

4. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Розробка технології і визначення критичних параметрів виробництва олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23–25 листоп. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 96–97.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОГО ОЛІВЦЯ

4.1 Обґрунтування складу медичного олівця для лікування шкіри губ

Існуючі ЛЗ та засоби для догляду за шкірою губ гігієнічного призначення не поєднують необхідний комплекс лікувальних, гігієнічних і естетичних ефектів. Метою наших досліджень є розроблення ЛЗ із вираженими протизапальними, репаративними, антимікробними і противірусними властивостями, який одночасно усуватиме такі прояви патологічних станів, як сухість, лущення, тріщини та запалення шкіри губ та червоної облямівки губ. Такі ефекти забезпечуються за рахунок наявності речовин гідрофобної природи, насамперед восків, натуральних жирів і олій [30, 32, 97, 105, 137, 175].

З огляду на необхідне поєднання низки фармакологічних і косметичних ефектів найбільш перспективним є використання витяжок із ЛРС, які сприяють захисту, регенерації шкіри губ і мають антимікробну і противірусну дію. А серед ЛФ на увагу заслуговують засоби на жировосковій основі у формі олівців, помад, бальзамів, які, окрім необхідного фармакологічного ефекту, додатково сприяють захисту, зволоженню і регенерації шкіри губ [85].

Вищезазначене підтверджує необхідність створення ЛЗ для терапії захворювань шкіри губ та одночасного попередження таких наслідків патологічних станів та косметичних недоліків, як сухість, лущення і тріщини на губах.

На цьому етапі досліджень необхідно було обґрунтувати склад МО з ОЕ із суміші ЛРС та екстрактом манго для профілактики та лікування патологічних станів шкіри губ [51].

До складу основи вводили кукурудзяну олію та низку ущільнювачів. Як ущільнювачі використовували масло какао, воски: бджолиний, карнаубський і канделільський, ланолін і парафін. Кожен із зазначених ущільнювачів надає олівцю

необхідних властивостей, а саме: твердість, здатність до намазування олівця, еластичність і адгезію плівки, яка утворюється на поверхні губ [30, 97, 120, 127, 133, 137, 144, 162, 172, 173, 179, 185, 182]. Дослідні зразки готували шляхом сплавлення ущільнювачів з рослинною олією на водяній бані з подальшим виливанням у форму й охолодженням олівця. До складу дослідних зразків основ вводили 50-60 % олії кукурудзяної і, відповідно, від 40 до 50 % суміші ущільнювачів. Концентрація ущільнювачів складала: масло какао (0–40 %), воски: бджолиний (0–40 %), карнаубський (0–7 %) і канделільський (0-5 %), ланолін (0–5%) і парафін (0–40 %). Склад експериментальних зразків наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Експериментальні зразки основ медичних олівців

Інгредієнти	Номер зразка / вміст компонентів, %											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Олія кукурудзяна	60,0				50,0				60,0			
Масло какао	—	—	40	10	10	10	10	20	10	10	15	15
Бджолиний віск	40	—	—	25	—	15	10	20	10	15	10	15
Парафін	—	40	—	—	25	10	15	—	5	—	—	—
Ланолін	—	—	—	5	5	5	5	—	5	5	5	—
Карнаубський віск	—	—	—	3	3	3	3	5	3	3	3	3
Канделільський віск	—	—	—	7	7	7	7	5	7	7	7	7

Обґрунтування співвідношення інгредієнтів проводили за результатами визначення органолептичних (зовнішній вигляд, колір, запах), сенсорних (споживачьких) і фізико-хімічних властивостей, а саме: досліджували температуру плавлення, твердість, здатність до намазування і адгезії (прилипання) мазка дослідних зразків [1, 96, 97, 103, 114, 121, 127, 151, 167].

Визначення температури плавлення є обов'язковим показником якості для ЛЗ на жировій основі. Цей показник впливає на технологічні параметри виробництва ЛЗ, характеризує легкість застосування та стабільність у процесі зберігання.

Температуру плавлення дослідних зразків визначали відкритим капілярним методом за ДФУ 2.0, Т. 1, 2.2.15 [22]. Результати досліджень наведено в табл. 4.2.

Важливим показником якості лікарських та косметичних засобів на жировосковій основі (МО, помад, бальзамів) є твердість [119, 121, 185]. Цей показник істотно впливає і на інші фізичні властивості, такі, наприклад, як покривна здатність і намазування. Дослідження твердості проводили за допомогою текстурометра TA-XT2 (Stable Micro Systems, UK) з голковим зондом, який вимірює силу, необхідну для проходження голки протягом певного часу. Крім визначення твердості, цей тест може також виявити наявність небажаних повітряних бульбашок або «зернистої» текстури (яка буде відображатися у вигляді коливань сили у разі контакту голки з твердими частинками або повітряними кишеньками), і вказує на необхідність внесення змін до технологічних параметрів у процесі оброблення і охолодження олівців під час їх виробництва.

Дослідження проводили на базі кафедри технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас).

Визначення покривної здатності, адгезії і намазування не є обов'язковими під час дослідження показників якості МО, ці показники використовуються для помад, зокрема гігієнічних. Але саме ці властивості є надзвичайно важливими для ЛФ, що розробляється, оскільки демонструють залежність здатності намазуватися на губи від консистенції і, відповідно, від якісного складу препарату [103, 119, 121, 127, 151, 167].

Здатність до намазування визначали за методикою, запропонованою Jonescus S. у 1974 році, яку наведено в розділі 2. Суть методу полягає в залежності діаметра плями, яка утворюється під дією гирі масою 1 кг, від складу зразка. Діаметр плями характеризує здатність до намазування зразка [114, 119, 121].

Показник прилипання визначали за масою мазку олівця, нанесеного на скляну пластину шириною 2 см і довжиною 7 см [114, 119, 121, 151].

Надзвичайно важливим для засобів, що наносяться на губи, є споживчі, насамперед сенсорні властивості, такі, як легкість нанесення та ступінь комфорту

після нанесення, тобто показники адгезії жирової плівки, її липкість та стійкість. Дослідженню сенсорних властивостей засобів із догляду за губами, визначення впливу компонентного складу на сенсорні властивості і складанню сенсорного профілю засобів на жировосковій основі присвячено багато наукових досліджень, які підтверджують ключове значення сенсорних властивостей для цієї групи косметичної та фармацевтичної продукції [114, 119, 167, 173,180].

Сенсорні властивості оцінювали добровольці шляхом анкетування за десятибальною шкалою після апробування дослідних зразків. Відповідно до поставленої мети було проведено анкетування 30 добровольців віком від 25 до 55 років щодо таких показників, як легкість нанесення, адгезія жирової плівки, липкість, стійкість, що оцінювалися загальним показником ступеня комфорту за десятибальною шкалою. Зразки з максимальним числовим значенням мали кращі споживацькі показники. Результати дослідження експериментальних зразків наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Властивості експериментальних зразків медичних олівців

Показник	Номер зразка / досліджувані показники					
	1	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6	7
Температура плавлення, °С	56,5 ± 0,3	61,0 ± 1,0	34,5 ± 0,3	60,0 ± 0,5	60,5 ± 0,3	53,0 ± 0,2
Діаметр олівця, мм	20,0±0,1	20,0±0,1	20±0,1	20±0,1	20±0,1	20±0,05
Діаметр олівця після впливу ваги, мм	22,0±0,1	23,0±0,2	32,0±0,3	24,0±0,1	25,0±0,2	24,0±0,2
Маса мазка, нанесеного на скло, г	0,008 ± 0,001	0,007 ± 0,002	0,105 ± 0,010	0,057 ± 0,006	0,032 ± 0,008	0,082 ± 0,012

Продовження табл. 3.5

1		2	3	4	5	6	7
Твердість	Мінімальна сила, необхідна для занурення голки зонда	7,20 ± 0,15	7,85 ± 0,24	4,25 ± 0,10	6,58 ± 1,05	6,80 ± 0,65	5,94 ± 0,85
	Глибина занурення голки, мм	3,92 ± 0,12	5,02 ± 0,24	5,48 ± 0,20	5,32 ± 0,18	5,86 ± 0,16	4,04 ± 0,33
Сенсорні властивості, узагальнена оцінка		5,7	3,8	7,5	7,7	6,0	8,5
Показник		Номер зразка / досліджувані показники					
		7	8	9	10	11	12
Температура плавлення, °С		50,0 ± 0,1	52,0 ± 0,2	56,8 ± 0,4	54,0 ± 0,6	52,8 ± 0,3	53,8 ± 0,5
Діаметр олівця, мм		20±0,1	20±0,1	20±0,1	20±0,2	20±0,1	20±0,2
Діаметр олівця після впливу ваги, мм		25,0±0,2	28,0±0,5	27,0±0,3	26,0±0,2	28,5±0,3	26,2±0,2
Маса мазка, нанесеного на скло, г		0,052±0,009	0,060±0,008	0,080±0,010	0,075±0,012	0,096±0,014	0,068±0,008
Твердість	Мінімальна сила, необхідна для занурення голки зонда	6,32±0,72	6,48±0,26	5,75±0,45	5,54±0,30	5,20±0,26	5,88±0,24
	Глибина занурення голки, мм	5,62±0,28	5,73±0,23	5,15±0,22	5,32±0,30	5,24±0,22	5,50±0,20
Сенсорні властивості, узагальнена оцінка		7,2	8,0	8,5	9,0	9,0	8,75

Результати дослідження показали, що твердість і температура плавлення олівців, яка знаходиться у межах від 34 до 62 °С, підвищується зі збільшенням вмісту ущільнювачів, передусім таких, як бджолиний і карнаубський воски.

Меншою мірою на ці параметри впливає віск канделільський. Зворотна залежність спостерігається під час визначення здатності до намазування та прилипання. Підвищення концентрації восків бджолиного та карнаубського різко знижує здатність стрижня намазуватися та його адгезію до шкіри губ. Ще більше погіршуються ці властивості у разі використанні як ущільнювача парафіну. Дослідження твердості показали, що мінімальна сила, необхідна для занурення голки зонда у зразок № 4, становить $4,25 \pm 0,10$, а максимальна — у зразка 2 — $7,85 \pm 0,24$, глибина занурення голки знаходиться в межах від 3,92 до 5,88, і мінімальною є для зразка № 1, а максимальною — для зразка № 12. Зразки № 1, 2, 4, 5, 7, 8 є досить твердими і потребують зусилля для занурення голки. Зразки № 6 та № 9–12 є менш твердими, відповідно, у них глибина занурення голки більша, а зразок № 3 потребує найменшої сили для занурення голки, глибина її занурення найбільша з-поміж усіх зразків [53, 57].

Надзвичайно важливі для препаратів, місцем застосування яких є губи, споживацькі і насамперед сенсорні властивості, такі, як легкість нанесення та ступінь комфорту після нанесення. Нами було проведено анкетування 40 добровольців віком від 25 до 55 років щодо таких показників: легкість нанесення, адгезія жирової плівки, липкість, стійкість та ступінь комфорту під час та після нанесення за десятибальною шкалою (Додаток Б).

За результатами опитування (середнє значення наведено в табл. 4.2) будували пелюсткові діаграми, які наочніше демонструють залежність властивостей від складу основ.

Отримані результати дозволили визначити зразки, які володіють кращими органолептичними та сенсорними властивостями і мають недоліки деяких основ олівців під час використання (рис. 4.1).



Рис. 4.1 Діаграма органолептичних та сенсорних властивостей основ медичних олівців

Аналіз результатів показав, що використання як ущільнювача лише парафіну значно знижує споживацькі властивості (зменшує блиск, ступінь поглинання та в цілому відчуття комфорту після нанесення мазка). Найбільш задовільними органолептичними та сенсорними властивостями володіють зразки № 3, 4, 6, 8–12, у яких як формоутворювач використовується масло какао (зразок № 3) або його сплав із восками. Парафін одночасно з тим, що забезпечує стабільність стрижня олівця у процесі зберігання, знижує деякі споживацькі властивості. У разі його введення олівець гірше наноситься, на поверхні шкіри губ утворюється занадто суха, без блиску плівка. Позитивний вплив на сумарну високу оцінку ступеня комфорту виявляють масло какао, воски карнаубський та канделільський. Зміна співвідношення та сумарної концентрації цих компонентів змінює властивості МО.

Узагальнення результатів оцінювання добровольцями сенсорних властивостей показали високі бали (>8,0 за десятибальною шкалою) для зразків № 6, 9–12.

Ці основи, з певними відмінностями залежно від складу, легко наносилися, володіли достатньою адгезією, утворювали на губах комфортну стійку плівку [56, 57].

Для забезпечення необхідного фармакологічного ефекту до складу МО нами було уведено 5 % екстракту манго, а замість кукурудзяної олії – ОЕ «Олеофіт».

Враховуючи отримані результати досліджень, екстракт манго вводили в основи № 9–12 (табл. 4.1), а замість кукурудзяної олії використовували ОЕ «Олеофіт». Склад зразків та їх властивості наведені в табл. 4.3 і 4.4.

Таблиця 4.3

Експериментальні зразки основ і медичних олівців

Інгредієнти	Номер зразка / вміст компонентів, %			
	13	14	16	16
Екстракт манго	5			
ОЕ «Олеофіт»	55	55	60	60
Масло какао	10	10	10	10
Бджолиний віск	10	15	10	15
Парафін	5	—	—	—
Ланолін	5	5	5	—
Карнаубський віск	3	3	3	3
Канделільський віск	7	7	7	7

Установлено, що введення екстрактів до основи олівця дещо підвищує температуру плавлення зразків, знижує здатність до намазування і прилипання засобу (зразки № 13–16) [58]. Показано що, глибина занурення голки в зразках з екстрактами дещо знижується і потребує більшої сили у разі введення до складу олівця 5 % екстракту манго. Це пов'язано з низькою розчинністю субстанції і підвищенням щільності основи у разі введення екстракту [5]. Уведення екстракту манго знижує загальну оцінку споживацьких характеристик зразків порівняно з основами, однак вони мають досить високі показники.

Отже, з огляду на отримані результати нами обрано склад МО для профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів шкіри губ (зразок № 15), який містить як ущільнювачі масло какао, бджолиний віск, ланолін, карнаубський і ка-

нделільський воски (10, 10, 5, 3 та 7 % відповідно), екстракт манго 5 % та ОЕ суміші ЛРС (60 %).

Таблиця 4.4

Властивості експериментальних зразків медичних олівців

Показник		Номер зразка / досліджувані показники			
		13	14	15	16
Температура плавлення, °С		57,6 ± 0,6	56,0 ± 0,8	53,0 ± 0,5	55,0 ± 0,3
Діаметр олівця, мм		20 ± 0,1	20 ± 0,15	20 ± 0,2	20 ± 0,1
Діаметр олівця після впливу ваги, мм		26,5 ± 0,3	25,8 ± 0,5	28,0 ± 0,3	25,0 ± 0,4
Маса мазка, нанесеного на скло, г		0,072 ± 0,014	0,073 ± 0,010	0,085 ± 0,008	0,064 ± 0,010
Твердість	Мінімальна сила, необхідна для занурення голки зонда	5,65 ± 0,24	5,54 ± 0,32	5,28 ± 0,20	5,76 ± 0,22
	Глибина занурення голки, мм	5,00 ± 0,16	5,14 ± 0,20	5,08 ± 0,14	5,25 ± 0,30
Сенсорні властивості, узагальнена оцінка		8,0	8,70	8,85	8,5

Визначення ефективності обраних антимікробних консервантів і обґрунтування концентрації консерванта для розроблення складу і технології МО.

Необхідність мікробіологічної чистоти ЛП пояснюється важливістю забезпечення стабільності в процесі зберігання, а також їх безпечності й ефективності, тобто зниження ризику виникнення сторонніх реакцій під час використання споживачем [10, 69]. Особливо важливим це є для засобів, які контактують з ураженою поверхнею шкіри і мають великий ризик мікробної контамінації. Тому необхідно було обґрунтувати вибір і підібрати оптимальну концентрацію антимікробного консерванта до складу МО відповідно до методик ДФУ[22].

Як консерванти, які використовуються для розробки ЛЗ на жировосковій основі, за даними наукової літератури були обрані жиророзчинні пропілпарабен (ніпазол) і феноксіетанол у середньоєфективних, рекомендованих виробником концентраціях [30, 137, 144, 153, 159, 168, 176].

Протимікробна дія обраних консервантів спрямована безпосередньо на клітини мікроорганізмів, як грибів, так і бактерій, і полягає в інгібуванні активності ферментної системи та руйнуванні клітинних оболонок. Ніпазол, як представник парабенів, має широкий спектр дії, порушує проникність цитоплазматичної мембрани клітини мікроорганізму, в результаті чого змінюється транспортна функція мембрани, що призводить до загибелі клітини [30, 137, 144, 159]. Феноксіетанол ефективний щодо різних грамнегативних і грампозитивних бактерій, а також щодо дріжджових грибків і має лише слабку інгібувальну дію на резидентну шкірну флору. Механізм протимікробної дії феноксіетанолу полягає у гідрофобній взаємодії з цитоплазматичними мембранами мікроорганізмів, у підвищенні проникності клітинної мембрани для іонів калію і прямій інгібувальній дії на мікробний синтез ДНК та РНК [30, 137, 144, 153, 176].

Для аналізу антимікробної ефективності консервантів досліджували зразки МО, де зразок № 1 додатково містив ніпазол 0,02 %; зразок № 2 – ніпазол 0,04 %; зразок № 3 – ніпазол 0,06 %; зразок № 4 – феноксіетанол 0,2 %; зразок № 5 – феноксіетанол 0,4 %; зразок № 6 – феноксіетанол 0,6 %; зразок № 7 – не містив консервантів.

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів наведено в табл. 4.5. Одержані експериментальні дані свідчать про те, що за мікробіологічними показниками дослідні зразки олівця без консерванта (№ 7) не відповідають вимогам ДФУ, оскільки логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій (*Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно, а кількість бактерій *Pseudomonas aeruginosa* продовжує збільшуватися через 28 діб (2,91). Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу L_g зменшення числа життєздатних клітин у зразках, за вимогами ДФУ, має бути не менше 2,0, а у зразках № 7 спостерігаємо 1,82 (*Candida albicans*) і 1,78 (*Aspergillus brasiliensis*), що також не відповідає вимогам.

Таблиця 4.5

**Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів у
досліджуваних зразках олівця медичного (n = 5, P = 95%)**

Тест-культури мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1 ніпазол 0,02 %	5,74	2/2,33	3/3,20	—	НЗ/НВ
	№ 2 ніпазол 0,04 %	5,90	2/3,08	3/4,04	—	НЗ/НВ
	№ 3 ніпазол 0,06 %	5,66	2/3,60	3/4,52	—	НЗ/НВ
	№ 4 феноксіетанол 0,2 %	5,70	2/2,10	3/4,06	-	НЗ/
	№ 5 феноксіетанол 0,4 %	5,92	2/3,26	3/НВ	-	НЗ/НВ
	№ 6 феноксіетанол 0,6 %	5,72	2/3,65	3/НВ	-	НЗ/НВ
	№7 без консерванта	5,70	2/1,38	3/2,54	-	НЗ/НЗ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№1 ніпазол 0,02 %	5,82	2/1,65	3/3,03	-	НЗ/НВ
	№ 2 ніпазол 0,04 %	5,80	2/2,34	3/4,05	-	НЗ/НВ
	№ 3 ніпазол 0,06 %	5,90	2/3,10	3/4,39	-	НЗ/НВ
	№ 4 феноксіетанол 0,2 %	5,86	2/1,98	3/3,59	-	НЗ/НВ
	№ 5 феноксіетанол 0,4 %	5,72	2/2,86	3/НВ	-	НЗ/НВ
	№ 6 феноксіетанол 0,6 %	5,64	2/3,05	3/НВ	-	НЗ/НВ
	№7 без консерванта	5,72	2/0,94	3/1,56	-	НЗ/2,91

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№1 ніпазол 0,02 %	5,68	-	-	2/3,50	НЗ/НВ
	№2 ніпазол 0,04%	5,90	-	-	2/3,97	НЗ/НВ
	№3 ніпазол 0,06%	5,74	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 4 феноксіетанол 0,2%	5,58	-	-	2/4,26	НЗ/НВ
	№ 5 феноксіетанол 0,4%	5,60	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 6 феноксіетанол 0,6%	5,62	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№7 без консерван- та	5,72	-	-	2/1,82	НЗ/2,88
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№ 1 ніпазол 0,02%	5,90	-	-	2/3,22	НЗ/НВ
	№ 2 ніпазол 0,04%	5,72	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпазол 0,06%	5,48	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 4 феноксіетанол 0,2%	5,64	-	-	2/3,98	НЗ/НВ
	№ 5 феноксіетанол 0,4%	5,70	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 6 феноксіетанол 0,6%	5,82	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 7 без консерван- та	5,70	-	-	2/1,78	НЗ/ 2,94

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів; «-» – не потребує визначення за методикою.

Отже, одержані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого МО антимікробних консервантів.

За результатами даних, наведених в табл. 4.5, можна зробити висновок, що досліджувані зразки олівця з консервантами ніпазол 0,04, 0,06 % і феноксіетанолом 0,4 та 0,6 % повністю відповідають вимогам ДФУ (критерій класу «А») по відношенню до клітин як мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 і

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, так і грибів *Candida albicans* ATCC 885-653 і *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Отримані дані свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків олівця з різними консервантами (ніпазол 0,04 і 0,06 % і феноксіетанол 0,4 і 0,6 %) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів для культури *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 був не менше 2,0, що відповідає вимогам ДФУ. Для культури *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів склав для зразків із консервантом ніпазол 0,04 і 0,06 % – 2,34 і 3,10; для зразків із феноксіетанолом 0,4 і 0,6 % – 2,86 і 3,05 відповідно. Усі отримані значення логарифму були не менше 2,0, що відповідає вимогам ДФУ. У зразках олівця з консервантом ніпазол 0,02 % і феноксіетанолом 0,2 % логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів після 2-х діб зберігання склав для культури *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 – 1,65 і 1,98, що не відповідає вимогам ДФУ (логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій менше 2-х).

На 7-у добу логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 для всіх досліджуваних зразків олівця з консервантами ніпазолом і феноксіетанолом усіх концентрацій був більше 3,0, що повністю відповідає вимогам. На 28-у добу інкубації у зразках із консервантами ніпазолом 0,02, 0,04, 0,06 % та феноксіетанолом 0,2, 0,4, 0,6 % життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 не були виявлені, що відповідає вимогам.

Для клітин грибів *Candida albicans* ATCC 885-653 і культури *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 на 14-у добу логарифм зменшення числа життєздатних клітин у зразках олівця з консервантами був більше 2,0, тобто клітини грибів не виявлялися. На 28-у добу зберігання інокульованих зразків з усіма консервантами (ніпазолом 0,02, 0,04, 0,06 % і феноксіетанолом 0,2, 0,04, 0,06 %) життєздатні клітини грибів *Candida albicans* ATCC 885-653 і *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 не виділялися у жодному зі зразків. Слід зазначити, що динаміка зменшення кіль-

кості життєздатних клітин як бактерій, так і грибів на 2-у, 7-у і 14-у добу більша у зразків із консервантом феноксіетанолом 0,4 і 0,6 %, ніж у зразків із ніпазолом 0,04, 0,06 %.

У ході проведення експерименту було встановлено, що досліджувані зразки ОМ із консервантами ніпазолом 0,04 і 0,06 % і феноксіетанолом 0,4 і 0,6 % відповідають критерію «А», за вимогами ДФУ, для нестерильних ЛП для зовнішнього застосування і є перспективними для подальших досліджень із розроблення складу і технології ЛФ для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ.

На підставі проведених досліджень встановлено доцільність уведення до складу ОМ консерванта феноксіетанолу з концентрацією 0,4 % як більш ефективного, а подальше збільшення концентрації недоцільне [63].

Отже, за результатами фізико-хімічних, фармакотехнологічних і біологічних досліджень обґрунтовано склад МО (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Склад медичного олівця

Інгредієнти	Кількісний вміст, %	Функціональне призначення
Олійний екстракт «Олеофіт»	59,6	АФІ
Екстракт манго	5	АФІ
Масло какао	10	Ущільнювач, пластифікатор
Бджолиний віск	10	Ущільнювач
Ланолін	5	Пластифікатор
Карнаубський віск	3	Ущільнювач
Канделільський віск	7	Ущільнювач
Феноксіетанол	0,4	Консервант

4.2 Обґрунтування технологічних параметрів виробництва лікарського засобу

Для обґрунтування температурного режиму технологічного процесу вигото-

влення МО та умов зберігання (використання) важливим є дослідження впливу температури на реологічні параметри (пластичність, еластичність, структурну в'язкість, тиксотропність, тип плинну) ЛЗ на жировосковій основі [86, 98, 133, 151]. Процес приготування олівців полягає у поетапному завантаженні компонентів основи у реактор та їх сплавленні за температури, що відповідає температурі плавлення компонентів. Уведення активних речовин відбувається за температури 60 °С, маса гомогенізується до однорідності та поступово охолоджується під час перемішування. Критичним параметром технології виготовлення є температура виливання маси у форми, за якої маса плинна, для забезпечення точності дозування та запобігання затвердіння маси у системах транспортування між устаткуванням. Із метою визначення залежності плинності маси від температури були проведені реологічні дослідження в порядку зменшення температури від 70 °С, що відповідає перебігу технологічного процесу виготовлення олівців. Результати досліджень наведені на рис. 4.2-4.4 і в табл. 4.7-4.8.

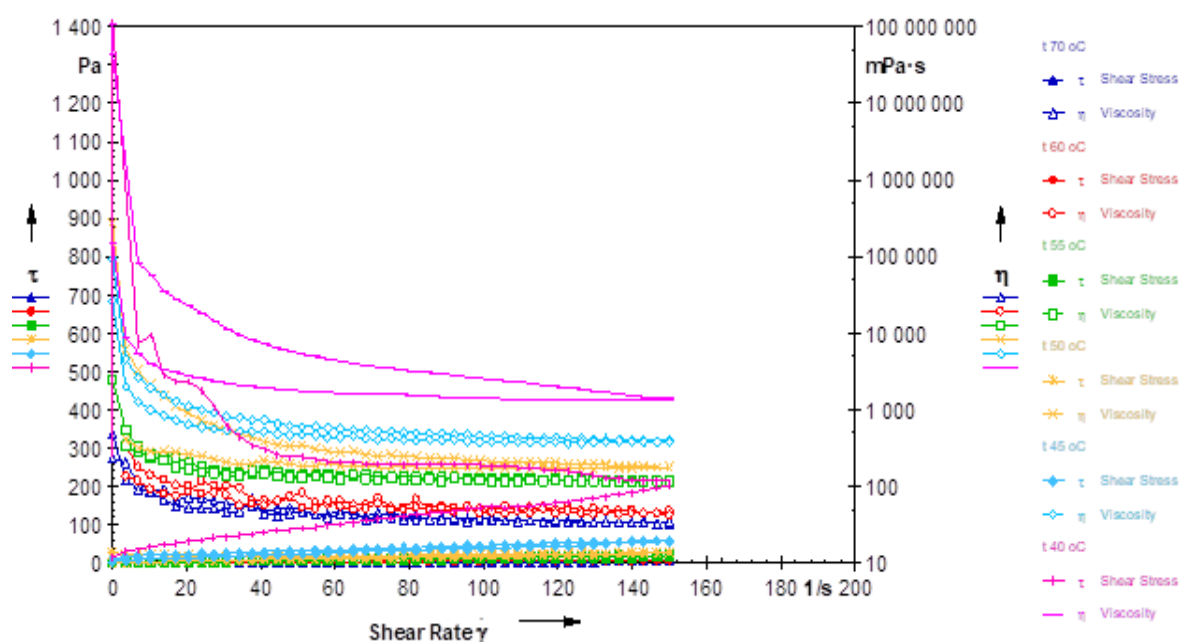


Рис. 4.2 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) від градієнта швидкості зсуву (γ , 1/s) та залежність структурної в'язкості (η , mPa·s) від градієнта швидкості зсуву медичних олівців за температури 70–40 °С

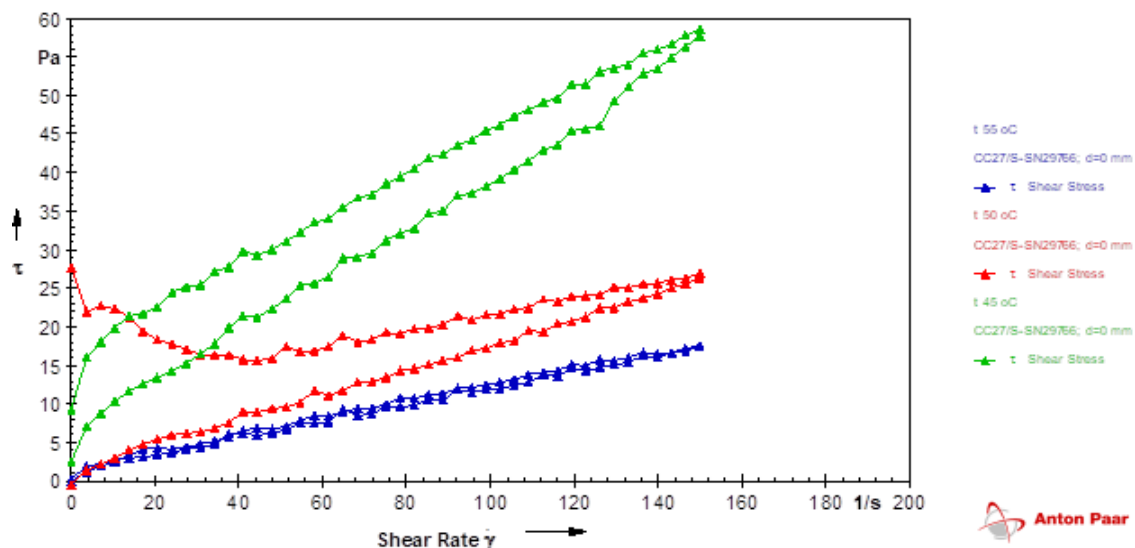


Рис. 4.3 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, 1/s) та залежність структурної в'язкості (η , mPa·s) від градієнта швидкості зсуву медичних олівців за температури 45–55 °C

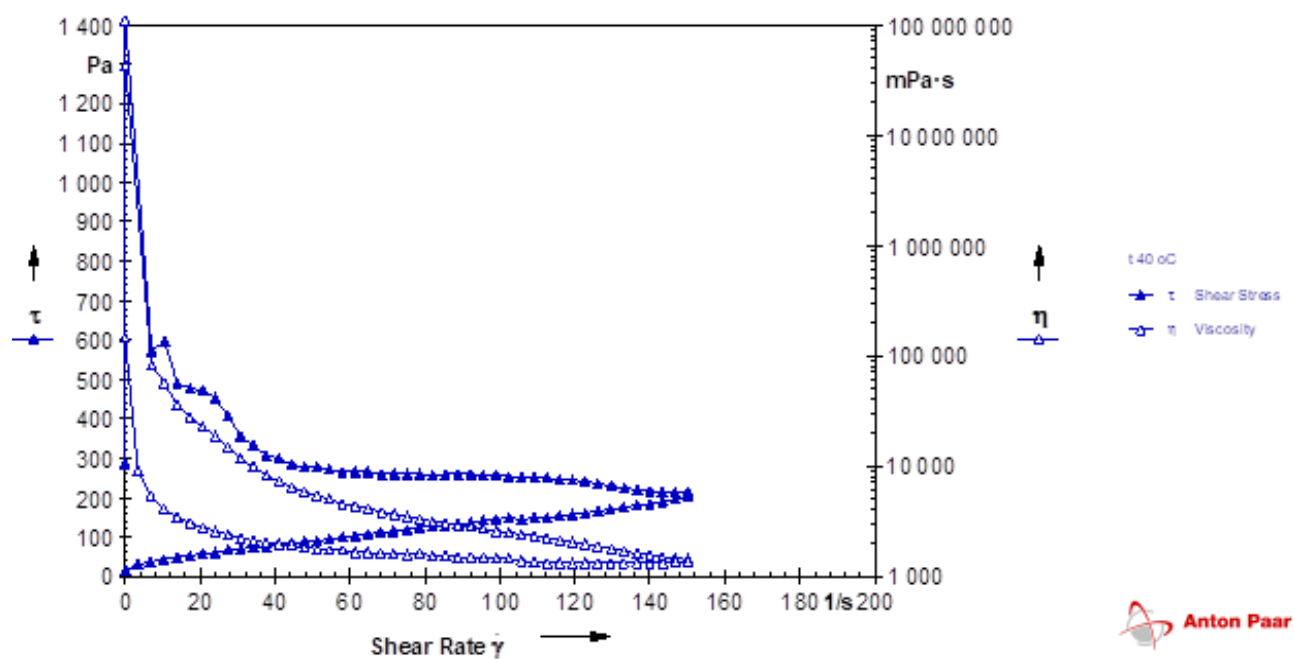


Рис. 4.4 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, 1/s) та залежність структурної в'язкості (η , mPa·s) від градієнта швидкості зсуву для медичних олівців за температури 40 °C.

У результаті реологічних досліджень маси було встановлено, що за температури 70, 65, 60 та 55 °C композиція знаходиться у рідкому стані та має ньютонівський тип плинину. У разі зниження температури нижче 55 °C відбувається пос-

тупове структурування системи та набуття нею тиксотропних властивостей. В інтервалі температур від 50 до 45 °С маса характеризується пластичним типом плинину з наявними слабкими тиксотропними властивостями, про що свідчать площі гістерезису, якв мають низьку нижню межу плинину.

Таблиця 4.7

Значення напруги зсуву маси олівців залежно від температури

Градiєнт швидкостi зсуву, s ⁻¹	Значення напруги зсуву в прямому та зворотному порядку реограми плинину, Па													
	70 °С		65 °С		60 °С		55 °С		50 °С		45 °С		40 °С	
3,51	0,71	0,43	1,26	0,15	1,19	0,46	1,22	1,91	21,9	1,45	16,0	7,09	1410	31,4
10,3	0,92	0,88	1,89	0,96	1,46	0,95	2,45	2,69	22,4	2,93	19,9	10,3	597	42,2
20,5	1,46	1,07	1,65	1,88	2,08	1,75	4,2	3,39	18,3	5,42	22,6	13,4	472	56,7
30,8	1,83	1,41	1,77	1,64	3,14	2,38	4,83	4,22	16,4	6,38	25,4	16,5	357	68,4
41,0	1,96	1,82	2,24	2,74	2,68	2,33	6,63	6,15	15,7	9,08	29,8	21,4	297	80,1
51,2	2,55	2,37	2,5	2,16	4,17	2,68	7,15	6,73	17,5	9,53	31,1	23,7	276	90,7
85,3	3,25	3,24	3,57	3,79	4,58	4,16	11,2	10,6	19,9	15,1	41,9	34,7	259	130
123	4,39	4,17	4,7	4,48	6,71	5,91	14,9	14,3	24,0	21,2	51,5	45,6	240	160
150	4,99	5,04	5,78	5,66	6,64	6,3	17,6	17,4	27,0	26,3	58,5	57,7	213	203

З отриманих результатів видно, що процес сплавлення компонентів основи можна здійснювати за температури 70–60 °С, уведення активних компонентів до основи олівців та гомогенізацію можна проводити за температури 60–55 °С, оскільки за такої температури система має низьку в'язкість, що забезпечить рівномірний розподіл речовин та економію енергоносіїв. Процес перекачування готової композиції олівців із реактора до фасувальної машини необхідно здійснювати в інтервалі температур 60–55 °С. Маса починає структуруватись за температури нижче 55 °С, за температури 45 °С маса не виявляє самоплину.

За результатами досліджень розроблено технологічну схему приготування МО, яку покладено в основу технологічного регламенту (рис. 4.5) [158].

**Значення структурної в'язкості маси олівців залежно
від температури**

Градiєнт швидкостi зсуву, s ⁻¹	Значення структурної в'язкостi у прямому та зворотному порядку реограми плинину, Pa·s													
	70 °C		65 °C		60 °C		55 °C		50 °C		45 °C		40 °C	
3,51	0,20	0,12	0,36	0,04	0,34	0,13	0,35	0,55	6,19	0,41	4,54	2,02	43200	8,95
10,3	0,09	0,08	0,18	0,09	0,14	0,09	0,24	0,26	2,16	0,28	1,93	0,99	57,2	4,09
20,5	0,07	0,05	0,08	0,09	0,10	0,08	0,21	0,17	0,89	0,26	1,1	0,65	22,9	2,76
30,8	0,06	0,04	0,06	0,07	0,10	0,07	0,16	0,14	0,53	0,22	0,83	0,54	16,6	2,22
41,0	0,05	0,04	0,05	0,06	0,07	0,06	0,16	0,15	0,38	0,22	0,72	0,52	7,24	1,96
51,2	0,05	0,04	0,05	0,04	0,07	0,05	0,14	0,13	0,34	0,18	0,61	0,46	5,39	7,77
85,3	0,04	0,03	0,04	0,04	0,06	0,05	0,13	0,12	0,23	0,17	0,49	0,41	3,04	1,52
123	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,13	0,12	0,19	0,17	0,42	0,37	1,86	1,31
150	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,04	0,12	0,16	0,18	0,17	0,39	0,39	1,42	1,35

Виробництво МО має такі стадії: підготовка сировини; приготування маси МО; уведення АФІ та гомогенізація маси олівців; формування олівців (виливання у форми й охолодження); пакування.

Підготовка виробництва. Підготовку приміщень та обладнання проводять відповідно до вимог санітарного режиму й експлуатації обладнання, що затверджені стандартними операційними процедурами підприємства такого типу.

Основний технологічний процес має стадії: підготовка сировини; приготування маси МО; уведення діючої речовини і консерванта і гомогенізація маси олівців; формування олівців (виливання у форми й охолодження).

Стадія 1. Підготовка сировини. Після проходження вхідного контролю діючих та допоміжних речовин їх за допомогою транспортних візків довозять і зважують у збірники із використанням ваг (масло какао, бджолиний віск, ланолін, карнаубський і канделільський воски, екстракт манго, ОЕ суміші ЛРС, феноксіетанол).

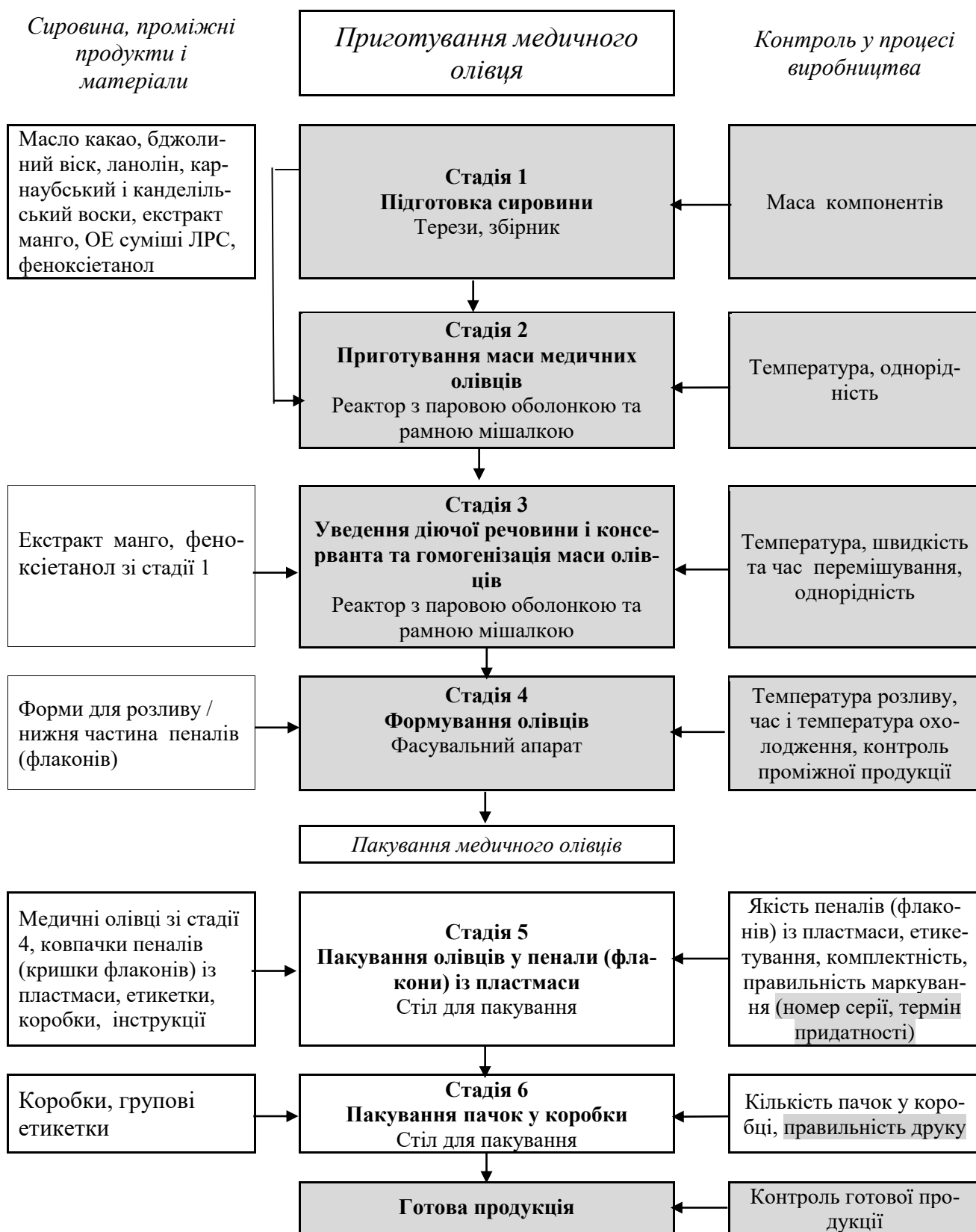


Рис. 4.5 Технологічна схема приготування медичного олівця

Стадія 2. Приготування маси медичних олівців. Бджолиний віск, карнаубський, канделільський воски і ланолін у необхідній масі завантажують у реактор

із паровою оболонкою. Суміш у реакторі, постійно перемішуючи, нагрівають до температури (68 ± 2) °C до повного сплавлення інгредієнтів. До сплаву ущільнювачів, поступово охолоджуючи, за температури (58 ± 2) °C додають масло какао й ОЕ ЛРС і продовжують перемішувати за сталої температури до утворення однорідного сплаву (контролюють візуально).

Стадія 3. Уведення діючої речовини і консерванта та гомогенізація маси олівців. Зі збірника за температури (58 ± 2) °C і постійного перемішування додають феноксіетанол та екстракт манго. Масу в реакторі перемішують за допомогою мішалки зі швидкістю 60–100 об/хв протягом (20 ± 5) хв до утворення однорідної маси. Контролюють дисперсність і однорідність маси.

Готову масу олівців з реактора перекачують на лінію розливу (фасувальний апарат) за сталої температури (58 ± 2) °C.

Стадія 4. Формування олівців. Після отримання позитивних результатів контролю якості за допомогою стиснутого повітря перекачують масу олівців із реактора у бункер лінії розливу (фасувальний апарат) і виливають по 10,0 г у пенали (флакони). Охолоджують, швидко оплавляють поверхню олівця для отримання гладкої поверхні. Контролюють точність дозування та зовнішній вигляд олівців.

Стадія 5. Пакування олівців у пенали (флакони) із пластмаси і пакування їх у коробки. На пакувальному столі вручну накривають нижню частину пенала (флакона) з олівцем кришкою і наклеюють на її поверхні самоклеїні етикетки. На етикетці вказують: назву препарату, масу, назву та адресу підприємства-виробника, номер серії, термін придатності, умови зберігання. Пенали (флакони) з МО передають на стадію пакування їх у коробки. На пакувальному автоматі пенали (флакони) пакують у коробки. Контролюють комплектність пакування (інструкцію до медичного застосування).

Стадія 6. Пакування коробок у ящики. На пакувальному столі вручну упаковують коробки у ящики (групові коробки). Ящики обгортають папером та обв'язують шпагатом. На етикетці для групової тари вказують інформацію, що

відповідає напису на пеналах (флаконах) та коробках; додатково вказують кількість одиниць препарату.

Проведення пакування пеналів / флаконів у коробки і пакування пачок у коробки залежить від оснащення конкретного підприємства і безпосередньо не впливає на якість препарату.

Критичні параметри на кожній стадії виробництва МО наведені в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Основні критичні параметри виробництва медичних олівців

Технологічна стадія	Технологічний параметр	Показники технологічного параметру
Підготовка сировини	Маса сировини	Відповідно до виробничих рецептур
Приготування маси МО	Температура Однорідність сплавлення	(68 ± 2) °C (58 ± 2) °C Однорідність
Уведення діючої речовини і консерванта та гомогенізація маси олівців	Температура Швидкість та час перемішування Однорідність маси	(58 ± 2) °C 60–100 об/хв протягом (20 ± 5) хв Візуально
Формування олівців	Температура розливу Час і температура охолодження Зовнішній вигляд олівців	(58 ± 2) °C (2 ± 0,5) год Візуально

Висновки до розділу 4

1. Експериментально обґрунтовано склад основи МО. На підставі результатів дослідження температури плавлення, твердості, здатності до намазування та прилипання, а також споживацьких властивостей обрано низку жировоскових основ, які містили 60 % олії кукурудзяної та композицію ущільнювачів (масло какао (10–15 %), воски: бджолиний (10–15 %), карнаубський (7 %) і канделільський (3 %), ланолін (0–5 %)). За результатами досліджень показано здатність екстракту манго впливати на властивості основи, підвищувати температуру плавлення та знижувати здатність до намазування і прилипання засобу.

2. На підставі проведених мікробіологічних досліджень встановлена доцільність уведення до складу засобу консерванта феноксіетанолу в концентрації 0,4 %.

3. На підставі результатів досліджень обґрунтовано склад МО для профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів шкіри губ, який містить ущільнювачі: масло какао, бджолиний віск, ланолін, карнаубський і канделільський воски (10, 10, 5, 3 та 7 % відповідно); екстракт манго (5 %) та ОЕ «Олеофіт» (59,6 %).

4. За результатами реологічних досліджень обґрунтовано технологічні параметри виробництва ЛЗ. Складено технологічну схему виробництва МО, розроблено проєкт технологічного регламенту і ТІ на МО під умовною назвою «Манго-олеофіт».

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196. Scopus.

2. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С.26–31.

3. Нестерук Т. М., Стрілець О. П., Половко Н. П. Обґрунтування ефективності антимікробних консервантів і мікробіологічний контроль медичного олівця в процесі зберігання. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 52–58.

4. Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T. Theoretical justification of choice of anti-herpetic phytosubstance. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 58, Vol 1. P. 32–36. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання статті).

5. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Перспективи створення медичних олі-

вців з олійними екстрактами. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Х., 2019. С. 361–365.

6. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Шереверя К. Дослідження споживчих властивостей основи медичних олівців. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р., Х., 2020. С. 153–154.

7. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Дослідження твердості дослідних зразків медичних олівців. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матеріали наук.-практ. дистанц. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020. / редкол.: М. М. Рожко, І. О. Федяк, Л. М. Гаврищук та ін. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 101.

8. Нестерук Т. Н. Изучение физико-химических свойств медицинских карандашей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020*: сб. тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, БГМУ, 2020. С. 1223.

9. Боднар Л. А., Нестерук Т. Н., Половко Н. П. Исследование растворимости мангиферина. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021* : сб. тезисов докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. С. П. Рубинковича, В. А. Филонюка. Минск : БГМУ, 2021. С. 1171.

10. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження впливу екстракту манго на властивості медичного олівця. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 22–23 верес. 2022 р., Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 64.

РОЗДІЛ 5

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ

5.1 Дослідження показників якості та стандартизація медичних олівців

Одним із важливих етапів упровадження ЛЗ є контроль їх якості [4]. У разі відсутності у чинній нормативній документації, зокрема у ДФУ, відповідних вимог до ЛФ, що розробляється, потрібно окреслити підходи до оцінки її якості, розробити та опрацювати необхідні критерії контролю якості. Під час створення МО спиралися на окремі вимоги ДФУ, що викладені у ст. «Лікарські засоби для ректального застосування», та ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі», які є максимально прийнятними для визначення якості, що пов'язано з технологією їх виготовлення: методом виливання, пресування або викачування; визначенням температури їх плавлення тощо [21, 33]. Водночас враховували, що під час створення МО проводять і специфічні для цієї ЛФ випробування: визначення здатності до намазування, прилипання, рівномірності мазка [2, 99].

Для стандартизації МО використовували вимоги ДСТУ 4774:2007 [33]. Згідно з вимогами НД необхідно було визначати органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, покривна здатність), фізико-хімічні (температура краплепадіння, кислотне і карбонільне числа) і мікробіологічні показники [21, 22, 33]. Окрім того, проводили ідентифікацію та кількісне визначення БАС, що містяться в МО.

За зовнішнім виглядом олівець має гладку поверхню однорідного жовто-зеленого кольору з характерним запахом манго без стороннього присмаку. Покрив (мазок) рівний, однорідний, блискучий із задовільною адгезією до поверхні шкіри губ.

Визначення температури краплепадіння і температури плавлення олівця.
Температура плавлення МО, яку визначали відкритим капілярним методом за ДФУ 2.2.15, лежить у межах 52-54 °С.

Температуру краплепадіння МО визначали згідно з ДФУ 2.2.17. Результати дослідження дозволили встановити, що температура краплепадіння олівців лежить у межах 48-50 °С [64].

Визначення кислотного числа МО проводили за двома методиками.

Отримані результати визначення кислотного числа за методикою ДСТУ 4774:2007 (розділ 2) наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Результати визначення кислотного числа згідно з ДСТУ 4774:2007, n = 3

Наважка зразка, г	Об'єм КОН 0,2М, мл	Кислотне число, X
3,0217	3,80	14,10
3,1018	3,95	14,26
3,0725	3,90	14,22

Отримані результати визначення кислотного числа згідно з ДФУ (розділ 2), наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Результати визначення кислотного числа згідно з методикою ДФУ, n = 3

Наважка зразка, г	Кількість NaOH, мл	Кислотне число, I
1,3675	3,45	14,20
1,4817	3,75	14,30
1,4938	3,75	14,09

Значення кислотного числа відповідає вимогам ДСТУ 4774:2007. За результатами досліджень у специфікацію до проєкту МКЯ внесено значення кислотного числа, яке не має перевищувати 15 мгКОН/г [33, 55].

Визначення карбонільного числа у зразку олівця проводили згідно з вимогами ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі» (методику наведено в розділі 2). Згідно з вимогами ДСТУ карбонільне число не має перевищувати 8 мгКОН/г. Отримані результати, наведені в табл. 5.3, свідчать, що значення карбонільного числа відповідає нормам, зазначеним у НД [33, 55].

Таблиця 5.3

Результати визначення карбонільного числа, $n = 3$

Наважка зразка, г	Об'єм сірчаної кислоти, мл, V_1	Карбонільне число
0,6065	28,5	1,85
0,6113	28,5	1,83
0,6048	28,5	1,85

Примітка. Об'єм титранту в контрольному досліді = 28,6 мл.

Олівці містять витяжки із ЛРС, а саме ОЕ із суміші ЛРС і екстракт манго, і поєднують лікувальні і косметичні властивості. Тому необхідною умовою є розроблення методик контролю якості, необхідних для дослідження БАС [4, 9 16-18, 93, 174].

Для ідентифікації екстракту манго, який містить ксантоновий глікозид мангіферин та обумовлює антиоксидантну, антибактеріальну і противірусну активність, використовували метод ТШХ, описаний у літературі, що дозволяє довести наявність мангіферину [61, 171]. Випробування проводили порівняно з екстрактом манго з використанням: нерухомої фази – ТШХ-пластинок із шаром силікагелю та флуоресцентним індикатором F_{254} (SUPELCO Analytical), рухомої фази – суміші розчинників н-бутанол : оцтова кислота : вода (8 : 2 : 10); детектування проводили шляхом переглядання хроматограм в УФ-світлі за довжин хвилі 254 та 365 нм. Методику наведено в розділі 2.

Виявлення А: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Результати А: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

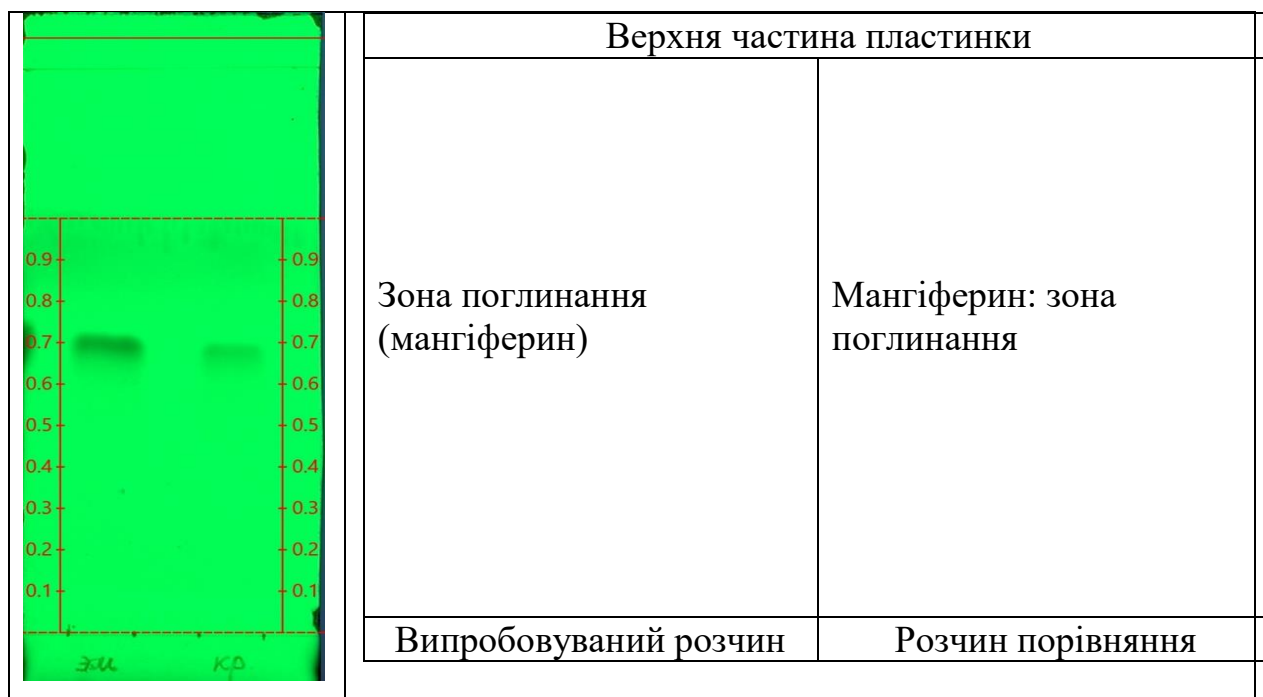


Рис. 5.1 Хроматограма в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм

Виявлення В: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Результати В: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

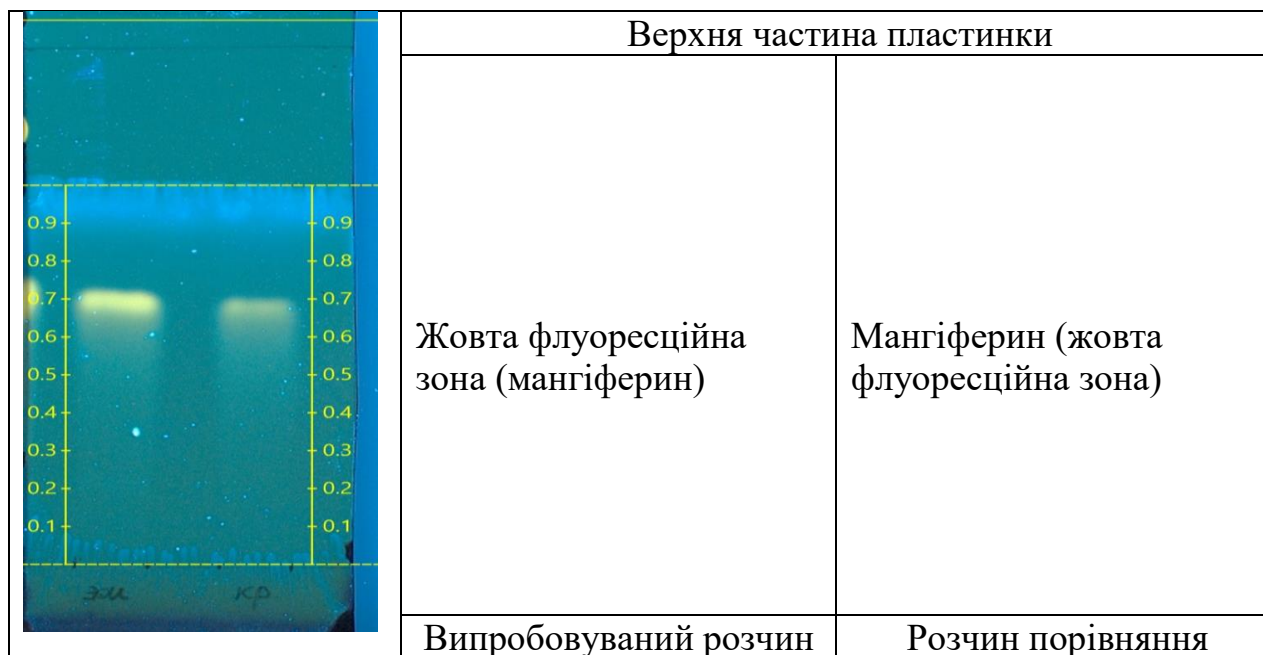


Рис. 5.2 Хроматограма в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм

Для стандартизації МО за сумою пігментних сполук готували спиртову витяжку з досліджуваних зразків і досліджували абсорбційний спектр поглинання у видимій ділянці спектра [17]. Установили, що спиртова витяжка з дослідних зразків олівця характеризується наявністю максимумів поглинання за довжин хвиль 443 та 666 нм, які притаманні максимумам поглинання спиртового розчину ОЕ ЛРС (рис. 5.3) [117].

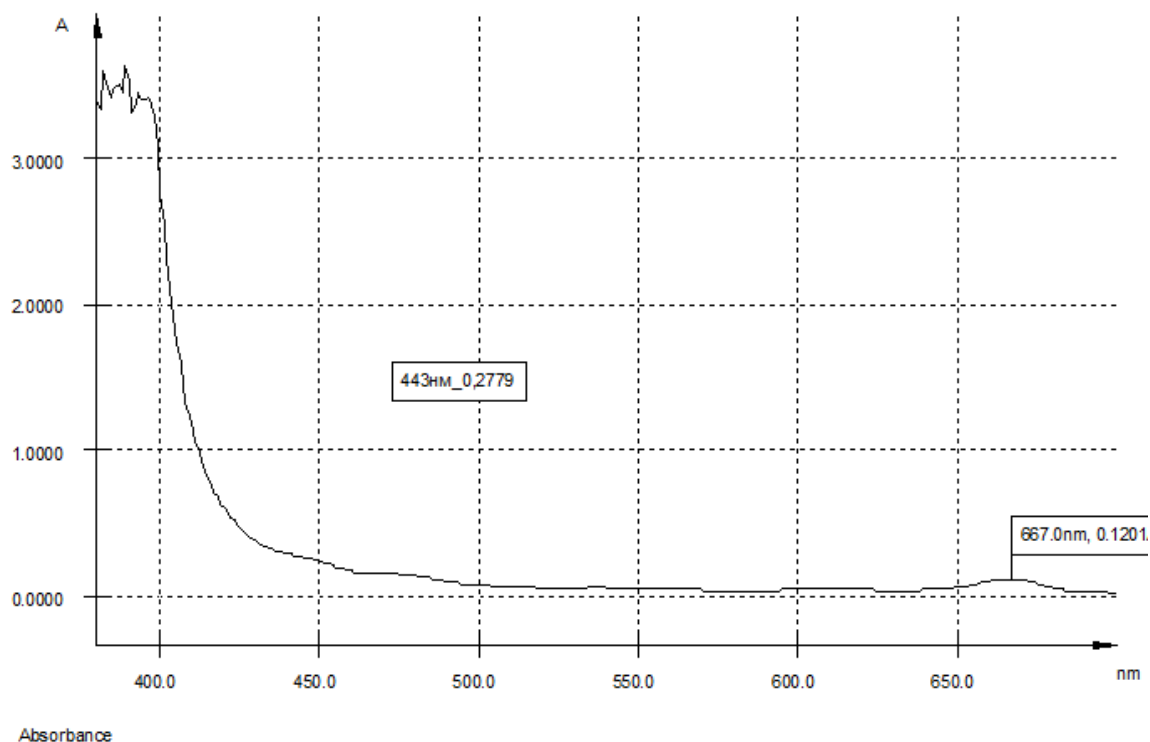


Рис. 5.3 Абсорбційний спектр витяжки з медичного олівця у 96% етанолі

Вміст суми пігментних речовин у МО визначали за методикою, наведеною в розділі 2.

Результати кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин у МО і метрологічні характеристики отриманих результатів наведені в табл. 5.4.

На підставі отриманих даних запропоновано внести до МКЯ на МО вимоги до кількісного вмісту суми каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин, що має бути не менше 2,0 мг/100г [117].

Таблиця 5.4

Результати кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин у медичному олівці і метрологічні характеристики

Наважка, г	Оптична густина	Вміст суми каротиноїдів, мг	Метрологічні характеристики
0,5377	0,2779	2,07	$\bar{x} = 2,09$ $S^2 = 0,0033$ $S = 0,0575$ $S_{\bar{x}} = 0,0235$ $\Delta x = 0,1478$ $\Delta \bar{x} = 0,0603$ $\bar{\varepsilon} = 2,89\%$ $\varepsilon = 7,08\%$
0,5145	0,2622	2,04	
0,5019	0,2547	2,03	
0,5076	0,2769	2,18	
0,5048	0,2683	2,13	
0,4964	0,2569	2,07	

Результати кількісного визначення суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл *a* у МО і метрологічні характеристики отриманих результатів наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Результати кількісного визначення суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл *a* у медичному олівці і метрологічні характеристики

Наважка, г	Оптична густина	Вміст суми хлорофілів, мг	Метрологічні характеристики
0,5377	0,1201	2,36	$\bar{x} = 2,48$ $S^2 = 0,0064$ $S = 0,0802$ $S_{\bar{x}} = 0,0327$ $\Delta x = 0,2061$ $\Delta \bar{x} = 0,0841$ $\bar{\varepsilon} = 3,38\%$ $\varepsilon = 8,30\%$
0,5145	0,1238	2,55	
0,5019	0,1214	2,56	
0,5076	0,1163	2,43	
0,5048	0,1177	2,46	
0,4964	0,1191	2,54	

На підставі отриманих даних запропоновано внести до МКЯ на МО вимоги до кількісного вмісту суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл *a*, що має бути не менше 2,3 мг/100г [117].

У літературі [117, 170, 171, 174] описані різні методики кількісного визначення ксантонів у перерахунку на мангіферин, зокрема і спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту ксантонів у перерахунку на мангіферин з використанням розрахованого питомого показника поглинання мангіферину, що складає 325,1. Методика кількісного визначення суми ксантонів у перерахунку на мангіферин спектрофотометричним методом наведена в розділі 2.

За методикою для кількісного визначення суми ксантонів у МО готували спиртову витяжку за наведеною в літературі методикою [116] і записували УФ-спектр поглинання отриманого розчину в ділянці від 300 до 400 нм.

Установили, що УФ-спектр спиртової витяжки з МО характеризується наявністю двох максимумів поглинання за довжин хвилі 320 і 367 нм, які відповідають за положенням максимумам поглинання стандартного зразка мангіферину (рис. 5.4) [117].

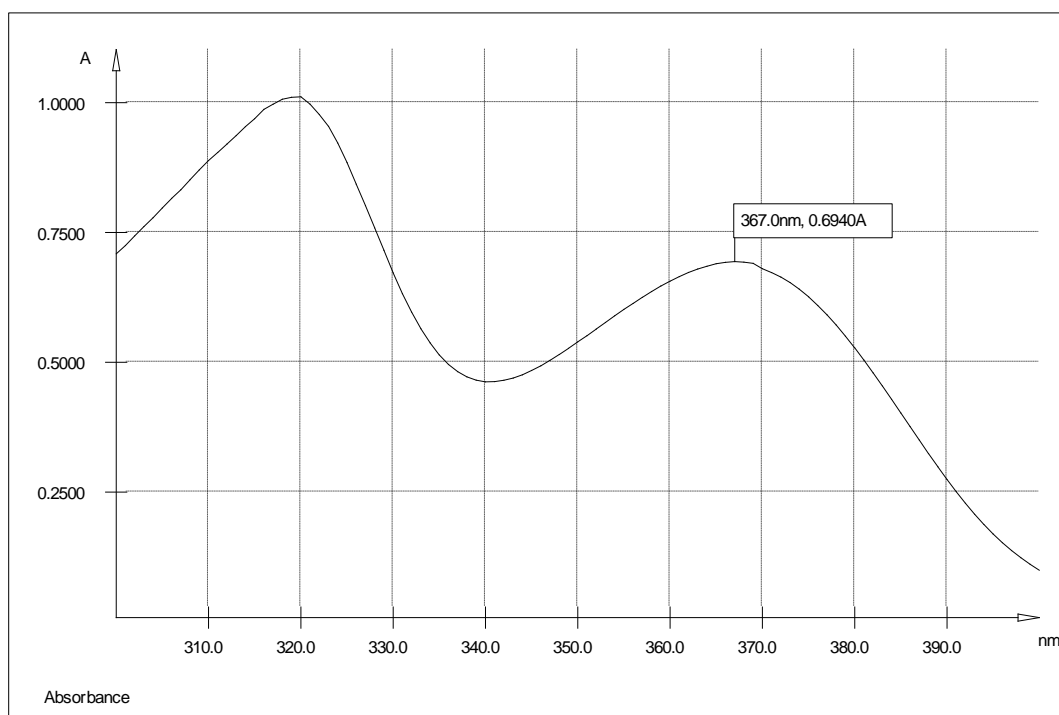


Рис. 5.4 УФ-спектр спиртової витяжки з медичного олівця

Для визначення відтворюваності методики визначали суму ксантонів у перерахунку на мангіферин у шести різних наважках ЛЗ. Результати дослідження показали, що кількісний вміст ксантонів у перерахунку на мангіферин становить $(5,13 \pm 0,02) \%$ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Результати визначення суми ксантонів у перерахунку
на мангіферин у медичному олівці**

Наважка медичного олівця, г	Оптична густина розчину Б	Вміст ксантонів у перерахунку на мангіферин у зразку МО, %	Метрологічні характеристики
1,0738	0,6940	4,95	$\bar{x} = 5,13$ $S^2 = 0,0234$ $S = 0,1532$ $S_{\bar{x}} = 0,0625$ $\Delta x = 0,3938$ $\Delta \bar{x} = 0,1608$ $\bar{\varepsilon} = 3,14\%$ $\varepsilon = 7,68\%$
1,1008	0,7042	4,92	
0,9983	0,6873	5,29	
0,9997	0,6785	5,22	
1,0049	0,6807	5,21	
1,0032	0,6729	5,16	

На підставі отриманих даних запропоновано до МКЯ на МО внести вимоги до кількісного вмісту суми ксантонів у перерахунку на мангіферин, що має бути не менше 4,90 % [117].

Результати випробувань та допустимі норми, внесені до проекту МКЯ на МО, наведені в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Показники якості медичних олівців, внесені до проекту МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
1	2	3
Опис	Поверхня гладка, однорідна, рівномірно забарвлена в жовто-зелений колір, із характерним запахом манго без стороннього присмаку. Покрив рівний, однорідний	Відповідає

Продовження табл. 5.7

1	2	3
Ідентифікація <i>Мангіферин</i>	А. Послідовність зон на хроматограмі випробовуваного розчину і розчинів порівняння мають відповідати зонам мангіферину. В. УФ-спектр спиртової витяжки з МО повинен мати два максимуми поглинання за довжин хвилі 320 і 367 нм, які відповідають за положенням максимумам поглинання стандартного зразка мангіферину	Відповідає Відповідає
Кислотне число, мгКОН/г	15	14,19 ± 0,08
Карбонільне число, мг КОН/г, не більш ніж	8	1,84 ± 0,01
Температура плавлення, °С,	50-60	53,0 ± 0,8
Температура краплепадіння, °С	45-55	49,0 ± 1,0
Мікробіологічна чистота	ТАМС: не більше 10 ² КУО/г ТУМС: не більше 10 ¹ КУО/г Відсутність <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. Aureus</i>	Відповідає
Маса вмісту упакування, г	9,7 – 10,3	Відповідає
Кількісне визначення <i>Сума ксантонів у перерахунку на мангіферин, %</i>	Вміст ксантонів у перерахунку на мангіферин має становити не менше 4,90	5,13±0,02
<i>Сума пігментів Сума каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин, мг/100 г</i>	<i>Сума пігментів Вміст каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин</i> має становити не менше 2,0 мг/100 г	2,09 ± 0,0033
<i>Сума хлорофілів у перерахунку на хлорофіл, мг/100г</i>	<i>Вміст хлорофілів у перерахунку на хлорофіл</i> мають становити не менше 2,3 мг/100 г	2,48 ± 0,0064

Для вивчення стабільності МО зберігали у пеналах (флаконах) із пластмаси за двох температурних режимів — (5 ± 3) °С та (25 ± 2) °С. Дослідження показників якості проводили протягом 15 місяців через кожні 3 місяці спостереження. Ре-

зультати вивчення стабільності зразків МО за показниками проєкту МКЯ наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Результати вивчення стабільності медичного олівця в процесі зберігання

Показник	Вимоги МКЯ	Термін зберігання, міс.							
		0	3	6	9	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Температура зберігання (5 ± 3) °C									
Опис	Поверхня гладка, однорідна, рівномірно забарвлена в жовто-зелений колір, із характерним запахом манго без стороннього присмаку. Покрив (мазок) рівний, однорідний								
Ідентифікація	Мангіферин - ТШХ - спектрофотометрія	Відповідає							
Кислотне число	Не більше 15	14,19 ± 0,08	14,22 ± 0,06	14,26 ± 0,05	14,32 ± 0,06	14,34 ± 0,06	14,36 ± 0,05	14,45 ± 0,04	14,56 ± 0,06
Карбонільне число	Не більше 8	1,84 ± 0,01	1,88 ± 0,02	1,90 ± 0,01	1,94 ± 0,02	1,96 ± 0,01	1,98 ± 0,02	2,06 ± 0,01	2,11 ± 0,02
Температура плавлення, °C	50-60	53,0 ± 0,8	53,2 ± 0,5	53,5 ± 0,6	53,8 ± 0,5	53,8 ± 0,6	54,0 ± 0,8	54,1 ± 0,5	54,2 ± 0,4
Температура краплепадіння, °C	40-50	49,0 ± 1,0	49,3 ± 0,5	49,5 ± 0,7	49,6 ± 0,5	49,8 ± 0,9	50,0 ± 1,0	50,2 ± 0,8	50,4 ± 0,6
Мікробіологічна чистота	Бактерій та грибів не більше 100	<10	<10	<10	<10	<10	10	10	10
Кількісне визначення Сума ксантонів у перерахунку на мангіферин	не менше 4,90%	5,13 ± 0,02	5,12 ± 0,03	5,10 ± 0,03	5,10 ± 0,02	5,11 ± 0,03	5,09 ± 0,02	5,10 ± 0,01	5,08 ± 0,04
Сума пігментів: Каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин	не менше 2,0 мг/100 г	2,09 ± 0,003	2,08 ± 0,004	2,08 ± 0,006	2,07 ± 0,005	2,07 ± 0,006	2,06 ± 0,008	2,05 ± 0,004	2,05 ± 0,010
Хлорофілів у перерахунку на хлорофіл	не менше 2,3 мг/100 г	2,48 ± 0,006	2,45 ± 0,008	2,46 ± 0,005	2,44 ± 0,004	2,44 ± 0,008	2,43 ± 0,006	2,42 ± 0,004	2,41 ± 0,005

Продовження табл. 5.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Температура зберігання (25 ± 2) °С									
Опис	Поверхня гладка, однорідна, рівномірно забарвлена в жовто-зелений колір, із характерним запахом манго без стороннього присмаку. Покрив (мазок) рівний, однорідний								
Ідентифікація	Мангіферин - ТШХ - спектрофотометрія	Відповідає							
Кислотне число	Не більше 15	14,19 ± 0,08	14,28 ± 0,04	14,37 ± 0,06	14,58 ± 0,05	14,72 ± 0,04	14,78 ± 0,10	14,84 ± 0,04	14,92 ± 0,10
Карбонільне число	Не більше 8	1,84 ± 0,01	1,92 ± 0,02	1,98 ± 0,03	2,06 ± 0,04	2,12 ± 0,04	2,26 ± 0,02	2,35 ± 0,03	2,46 ± 0,03
Температура плавлення, °С	50-60	53,0 ± 0,8	53,2 ± 0,5	53,5 ± 0,6	53,8 ± 0,5	53,8 ± 0,6	54,0 ± 0,8	55,8 ± 0,4	55,6 ± 0,6
Температура краплепадіння, °С	40-50	49,0 ± 1,0	49,3 ± 0,5	49,5 ± 0,7	49,6 ± 0,5	49,8 ± 0,9	49,4 ± 1,0	49,7 ± 0,6	50,0 ± 0,8
Мікробіологічна чистота	Бактерій та грибів не більше 100	<10	<10	<10	<10	<10	10	10	10
Кількісне визначення Сума ксантонів у перерахунку на мангіферин	не менше 4,90%	5,13 ± 0,02	5,10 ± 0,03	5,10 ± 0,02	5,09 ± 0,03	5,10 ± 0,02	5,09 ± 0,01	5,09 ± 0,02	5,08 ± 0,03
Сума пігментів:									
каротиноїди у перерахунку на віолоксантин	не менше 2,0 мг/100 г	2,09 ± 0,003	2,08 ± 0,002	2,08 ± 0,004	2,06 ± 0,008	2,06 ± 0,005	2,06 ± 0,003	2,05 ± 0,004	2,05 ± 0,005
хлорофіли у перерахунку на хлорофіл	не менше 2,3 мг/100 г	2,48 ± 0,006	2,47 ± 0,005	2,47 ± 0,006	2,45 ± 0,004	2,45 ± 0,008	2,44 ± 0,005	2,43 ± 0,006	2,43 ± 0,004

Результати дослідження показали, що протягом терміну спостереження за двох температурних режимів експериментальні зразки МО відповідали нормам закладеним у проєкті МКЯ. Зразки не змінили органолептичних показників.

Зміни в кількісному вмісті БАС не перевищували 10 % порівняно з початковими показниками. Фізико-хімічні властивості дослідних зразків олівців (температура плавлення і температура краплепадіння, кислотне і карбонільне числа) поступово змінювались, але були в межах вимог, передбачених у проєкті МКЯ. І лише значення кислотного числа під час зберігання за кімнатної температури на 27 місяці дослідження перевищувало норми, закладені в проєкті МКЯ. За показником мікробіологічна чистота МО відповідають вимогам ДФУ 2.0, що передбачені для ЛЗ для нашкірного застосування [52, 63].

Отже, результати експериментальних досліджень підтвердили стабільність МО протягом 24 місяців, що дає можливість рекомендувати термін та умови зберігання — 2 роки за температури не вище 25 °С.

5.2 Обговорення біологічних досліджень медичних олівців

5.2.1 Дослідження антимікробної активності дослідних зразків медичних олівців

Антимікробну активність дослідних зразків визначали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів»). В основу дифузійних методів визначення чутливості мікроорганізмів покладена дифузія досліджуваного зразка у щільне поживне середовище і пригнічення росту досліджуваної культури у цій зоні [11, 22, 117].

Враховуючи те, що дослідні зразки є ліпофільними за властивостями, можна передбачити, що вивільнення в агаровий гель буде відбуватися дуже повільно і, безумовно, знижувати антимікробні властивості БАС у складі дослідних зразків. Під час дослідження, враховуючи гідрофобні властивості ОЕ й олівця, проводили емульгування у фосфатному буфері рН 7,0 з емульгатором і нагріванням. Як емульгатор використовували Твін-80 у концентрації 2,5 %, оскільки в цій концентрації він не виявляє протимікробної активності [6, 11]. У результаті проведених досліджень з вивчення протимікробних властивостей зразків ОЕ суміші ЛРС і МО по

відношенню до різних культур мікроорганізмів були отримані результати, наведені у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Результати дослідження антимікробної активності зразків (n = 3)

Зразок	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
ОЕ «Олеофіт»	18, 17, 18	20, 19, 20	18, 17, 18	13, 14, 13
Екстракт манго	24, 24, 25	23, 22, 22	23, 22, 24	20, 19, 20
МО з ОЕ	15, 14, 15	18, 17, 18	13,15,14	12, 13, 12
МО з екстрактом манго	20, 21, 20	18, 20, 20	18,16,17	18, 16, 16
МО «Манго-олеофіт»	21, 20, 22	20, 18, 20	18,19,20	16, 17, 18

Дані, які отримані експериментально та наведені в табл. 5.9, свідчать про те, що усі досліджувані зразки володіють певною антимікробною дією по відношенню до використаних тест-штамів мікроорганізмів і мають широкий спектр антимікробної дії.

Слід зазначити, що ОЕ має помірну протибактеріальну дію по відношенню до грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і спорової культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633, а також до грамнегативної культури *Escherichia coli* ATCC 25922 (діаметр зон затримки росту культур складає 17-20 мм). Тест-культура дріжджоподібного гриба *Candida albicans* ATCC 885-653 виявила слабку чутливість до антифунгальної дії досліджуваних зразків ОЕ (діаметр зони затримки росту культур складає 13-14 мм).

Екстракт манго володіє також помірною протимікробною дією, але більш високою, і по відношенню до всіх тест культур діаметр зони затримки росту як бактерійних, так і дріжджоподібного гриба складає 19-25 мм.

Відзначено, що жировоскова основа дещо знижує протимікробну активність компонентів, що пов'язано зі зниженням швидкості її вивільнення в щільне живи-

льне середовище. Однак, як показали отримані результати (табл. 5.9), тест-штами культур мікроорганізмів помірно чутливі (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) і слабо чутливі (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653) до дії досліджуваних зразків МО з ОЕ. Досліджувані зразки МО з екстрактом манго володіють більш високою протимікробною дією по відношенню до всіх використаних тест-штамів мікроорганізмів (діаметр зони затримки росту культур складає 16-21 мм).

Стосовно досліджуваних зразків МО, до складу яких входять і ОЕ, і екстракт манго, отримані експериментальні результати підтвердили наявність широкого спектра протимікробної дії як по відношенню до грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922), грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) культур бактерій, так і по відношенню до дріжджоподібного гриба *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі використані культури мікроорганізмів мають помірну чутливість до протимікробної активності МО.

Отже, отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень із розробки нової ЛФ МО з антимікробною дією.

5.2.2 Вивчення репаративної активності олійного екстракту і дослідних зразків олівця

Враховуючи те, що ЛЗ розробляється для профілактики і терапії інфекційно-запальних захворювань шкіри губ, ми досліджували ранозагоювальну активність на моделі повношарової трафаретної рани [35, 50, 87].

Як тест-зразки досліджували:

- зразок № 1 – основа олівця без діючих речовин;
- зразок № 2 – олівець з екстрактом манго;
- зразок № 3 – олівець з ОЕ «Олеофіт»;
- зразок № 4 – ОЕ «Олеофіт»;
- зразок № 5 – олівець «Манго-олеофіт».

Дослідження проводили на 36 щурах-самцях масою (250 ± 20) г, віком 3,5 місяці, яких розподілили на 6 груп:

- група 1 – позитивний контроль, тварини яких не лікували (ПК);
- група 2 – тварини, яким на тлі лікування наносили основу олівця без діючих речовин (ЛФ);
- група 3 – тварини, яким на тлі лікування наносили олівець з екстрактом манго (ЛФ + ЕМ);
- група 4 – тварини, яким на тлі лікування наносили олівець з ОЕ ЛРС (ЛФ + ОЕ);
- група 5 – тварини, яким на тлі лікування наносили ОЕ ЛРС (ОЕ);
- група 6 – тварини, яким на тлі лікування наносили олівець з ОЕ ЛРС та екстрактом манго (ЛФ + ЕМ + ОЕ).

За результатами дослідження встановлено, що у тварин з групи ПК процес загоєння рани супроводжувався гіперемією та набряком, що спостерігалися протягом декількох днів, після чого рани починали покриватися сухою кіркою. Макроскопічні ознаки запалення з часом поступово зменшувалися, у подальшому спостерігали епітелізацію рани. Візуальних ознак приєднання інфекційного процесу в жодній оперованій тварини не спостерігалось.

Повного загоєння плоскошарових ран у групі ПК не спостерігалось на останню 21 добу спостереження, проте очевидно, що у цей термін процес загоєння майже завершувався – 91,9 % поверхні рани, починаючи від першого спостереження, було відновлено (табл. 5.10, Додатки Н).

Застосування ЛФ – основи МО без діючої речовини — жодним чином не прискорювало процес загоєння, а можна сказати, й ускладнювало його. Так, на 7, 17, 19 та 21 добу середня площа рани в групі ЛФ була вірогідно більшою, ніж відповідні за терміном спостереження показники в групі ПК (табл. 5.10). Ймовірно, це пов'язано з олійною природою олівця, що створювало гідрофобну плівку, яка заважала на перших етапах загоєння і перешкоджала підсушенню рани.

Використання олівця з екстрактом манго, як тест-зразка, також не сприяло помітному прискоренню загоювального процесу. Лише на останню 21 добу спостереження площа поверхні рани тварин групи ЛФ + ЕМ була статистично меншою на 35,6% порівняно з позитивним контролем, що, однак, не свідчить про наявність потужної репаративної активності цього зразка (табл. 5.10).

Тест-зразок з екстрактом ЛРС в експерименті продемонстрував на помітну репаративну активність, що відображувалося у зменшенні часу, необхідного для повної репарації – на 21 добу спостереження ознак рани не спостерігалося у жодної тварини. Крім того, починаючи із 5 доби спостереження середня площа рани у тварин у цій групі була вірогідно меншою, ніж у тварин у групі ПК, що свідчить про прискорення репаративних процесів на тлі застосування тест-зразка (табл. 5.10).

Застосування лише ОЕ ЛРС для приготування окремих тест-зразків також продемонструвало помірний репаративний ефект. Як і в групі щурів, яких лікували олівцем з ОЕ, починаючи із 5 доби спостереження середня площа рани у тварин у групі ОЕ була вірогідно меншою, ніж у тварин у групі ПК. Водночас значних відмінностей між динаміками загоєння в групах ЛФ + ОЕ та ОЕ не відмічалось. Лише на 11 добу була зареєстрована статистична різниця між аналогічними показниками в цих групах, проте це, швидше за все, стахостичний випадок (табл. 5.10). Однак слід зазначити, що час необхідний для повного загоєння в групі ОЕ зменшувався.

Враховуючи вищенаведене, а також те, що кількість ОЕ в олівці була еквівалентною дозі у групі ОЕ, можна припустити, що сама ЛФ певним чином впливає на динаміку ранового процесу. Через утворення стійкої гідрофобної плівки репараційні процеси на стадії ексудації ускладнюються, тоді як під час дозрівання рубцевої тканини та первинної епітелізації, навпаки, прискорюються. Незважаючи, на те, що екстрагент також має ліпофільну природу, зразок у формі екстракту не міг зберігати постійну щільну адгезію з рановою площиною, що, ймовірно, прискорювало підсушення рани порівняно з олівцем.

Динаміка планіметричних показників у шурів із трафаретними ранами під час лікування тест-зразками олівців із рослинними екстрактами упродовж 21 доби спостереження, n = 6, (M ± SEM)

Середня площа рани (S, мм ²) у динаміці											
Дослідні групи	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	9 доба	11 доба	13 доба	15 доба	17 доба	19 доба	21 доба
Позитивний контроль	392,833± 1,493	378,333± 2,171	366,667± 2,603	334,500± 4,646	308,500± 15,754	233,333± 5,852	179,833± 5,747	134,833± 6,570	85,500± 5,143	51,000± 6,890	31,833± 4,700
Основа олівця	390,667± 2,011	381,833± 1,759	371,667± 1,476	355,000± 2,191 ^{a, b}	327,333± 5,136	253,833± 3,646	199,000± 5,196	154,833± 5,400	108,333± 3,116 ^a	81,833± 3,371 ^a	50,500± 3,106 ^a
Основа олівця з екстрактом манго	394,333± 1,358	381,000± 1,265	368,833± 1,905	332,000± 2,887 ^b	303,833± 3,591	237,167± 5,319	164,000± 4,837 ^b	118,833± 4,175 ^b	78,833± 4,269 ^b	46,833± 3,070 ^b	20,500± 2,217 ^{a, b}
Основа олівця з ОЕ	391,667± 1,202	374,667± 2,824	327,833± 4,070 ^{a, b, c}	265,000± 5,756 ^{a, b, c}	217,667± 5,090 ^{a, b, c}	158,833± 7,291 ^{a, b, c}	108,000± 3,688 ^{a, b, c}	64,667± 4,224 ^{a, b, c}	27,500± 1,607 ^{a, b, c}	9,667± 1,820 ^{a, b, c}	0,000± 0,000 ^{a, b, c}
ОЕ «Олеофіт»	391,667± 2,418	373,333± 1,745	322,833± 3,420 ^{a, b, c}	264,000± 6,213 ^{a, b, c}	187,167± 3,842 ^{a, b, c}	134,500± 3,622 ^{a, b, c, d}	89,833± 3,825 ^{a, b, c}	48,333± 2,813 ^{a, b, c}	16,000± 1,528 ^{a, b, c}	0,000± 0,000 ^{a, b, c}	0,000± 0,000 ^{a, b, c}
МО «Манго-олеофіт»	389,833± 2,136	360,667± 3,201 ^{a, b, c, d, e}	307,333± 2,390 ^{a, b, c, d, e}	227,333± 5,457 ^{a, b, c, d, e}	144,000± 3,907 ^{a, b, c, d, e}	97,167± 5,449 ^{a, b, c, d, e}	54,333± 6,525 ^{a, b, c, d, e}	15,167± 4,989 ^{a, b, c, d, e}	0,000± 0,000 ^{a, b, c, d, e}	0,000± 0,000 ^{a, b, c}	0,000± 0,000 ^{a, b, c}

Примітка: ^a – відмінності вірогідні відносно групи позитивного контролю ПК (p<0,05);

^b – відмінності вірогідні відносно групи препарату порівняння ЛФ (p<0,05);

^c – відмінності вірогідні відносно групи тест-зразка ЛФ + екстракт манго (p<0,05).

^d – відмінності вірогідні відносно групи препарату порівняння ЛФ + ОЕ (p<0,05);

^e – відмінності вірогідні відносно групи тест-зразка ОЕ (p<0,05).

З іншого боку, ці результати також можуть свідчити про прийнятні фармацевтичні характеристики ЛФ олівця, наприклад, добрий контакт форми з місцем нанесення.

Найбільш значний репаративний ефект продемонстрував тест-зразок олівця з комбінацією екстракту манго та ОЕ РЛС. Уже на 17 добу спостереження рани тварин у групі ЛФ + ЕМ + ОЕ були повністю епітелізовані, а починаючи із 3 доби спостереження площа ранового дефекту в цій групі була статистично меншою, ніж в усіх інших експериментальних групах, що, безумовно, робить його зразком-лідером (табл. 5.10). Незважаючи на те, що екстракт манго сам по собі не виявив помітних репаративних властивостей, очевидно, він певним чином був здатний потенціювати ранозагоювальну активність ОЕ ЛРС, тобто набагато пришвидшувати процес регенерації.

Отже, отримані дані позитивної динаміки планіметричних показників на моделі трафаретних ран у щурів продемонстрували наявність ранозагоювальної дії у тест-зразка з комбінованим складом – екстрактом манго і ОЕ РЛС.

Застосування олівців із комбінацією екстрактів для лікування трафаретної рани сприяє швидшому загоєнню, що може запобігати ризику інфікування, розповсюдженню інфекції та зменшувати площу ранового дефекту. Також зразок може застосовуватися як косметично-гігієнічний засіб із репаративною дією для лікування тріщин на губах, викликаних сухістю.

Висновки до розділу 5

1. Визначено органолептичні показники МО (зовнішній вигляд, колір, запах, покривна здатність), фізико-хімічні константи (температура краплепадіння і температура плавлення, кислотне і карбонільне числа) й установлено, що розроблений ЛП «Олеофіт» відповідає вимогам ДСТУ 4774:2007 «Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі».

2. Розроблено методики ідентифікації і кількісного визначення ксантонових глікозидів у перерахунку на мангіферин і пігментів (суми каротиноїдів у перера-

хунку на віолоксантин і суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а) методом спектрофотометрії. У результаті проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ на МО «Манго-олеофіт».

3. Досліджено й встановлено термін придатності та умови зберігання розробленого ЛП «Манго-олеофіт» – 2 роки за температури не вище 25 °С. За зовнішнім виглядом, показниками кислотного і карбонільного чисел ($14,19 \pm 0,08$ і $1,84 \pm 0,01$ відповідно), температурою плавлення і краплепадіння ($53,0 \pm 0,8$ і $49,0 \pm 1,0$ відповідно), кількісним вмістом суми ксантонів у перерахунку на мангіферин ($5,13 \pm 0,02$) і пігментів каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин і хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а ($2,09 \pm 0,003$ і $2,48 \pm 0,006$ мг/100г відповідно), мікробіологічною чистотою препарат відповідає проєкту МКЯ.

4. Фізико-хімічні властивості дослідних зразків олівців (температура плавлення і температура краплепадіння, кислотне та карбонільне числа) поступово змінювались, але були в межах вимог, передбачених у проєкті МКЯ, за винятком значення кислотного числа під час зберігання зразків за температури (25 ± 2) °С протягом 15 місяців. За показником мікробіологічна чистота МО відповідають вимогам ДФУ 2.0, що передбачені для ЛЗ для нашкірного застосування.

5. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що ОЕ, екстракт манго та дослідні зразки олівців володіють від слабкої до помірної протибактеріальної дії по відношенню до грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і спорової культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативної культури *Escherichia coli* ATCC 25922 та дріжджоподібного гриба *Candida albicans* ATCC 885-653. Установлено, що жировоскова основа дещо знижує протимікробну активність компонентів, що пов'язано зі зниженням швидкості її вивільнення в щільне живильне середовище. Однак зразки МО, до складу яких входить ОЕ й екстракт манго, показали наявність широкого спектра протимікробної дії як по відношенню до грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922), грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) культур бактерій, так і по відношенню до дріжджоподібного гриба *Candida albicans* ATCC 885-653.

Усі використані культури мікроорганізмів мають помірну чутливість до протимікробної активності розробленого препарату.

6. За результатами дослідження ранозагоювальної активності на моделі повношарової трафаретної рани встановлено, що застосування олівців із комбінацією екстрактів для лікування трафаретної рани сприяє її швидшому загоєнню, може запобігати ризику інфікування, розповсюдженню інфекції та зменшувати площу ранового дефекту.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196. Scopus.

2. Нестерук Т. Н. Изучение физико-химических свойств медицинских карандашей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020*: сб. тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, БГМУ, 2020. С. 1223.

3. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження кислотного і карбонільного числа медичного олівця з ліпофільним екстрактом з суміші і мангіферином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 98–99.

4. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук в медичному олівці. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль: ТНМУ, 2022. С.162–164.

5. Нестерук Т. М. Дослідження з визначення стабільності медичних олівців в процесі зберігання. *Youth Pharmacy Science*: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7–8 груд. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С.71–72.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень уперше обґрунтовано склад, технологію і досліджено властивості МО із БАС рослинного походження – ОЕ суміші ЛРС та екстрактом манго — протимікробної, протизапальної та репаративної дії для профілактики і терапії інфекційно-запальних процесів червоної облямівки та шкіри губ.

1. За результатами аналізу літературних джерел узагальнено питання етіопатогенезу, клінічних проявів та сучасних підходів до фармакотерапії інфекційно-запальних захворювань червоної облямівки і шкіри губ.

2. Показано перспективу створення ЛЗ для терапії, профілактики і захисту шкіри губ з антимікробним, противірусним, протизапальним та репаративним ефектом із використанням витяжок із ЛРС у формі олівця (бальзаму) на жировосковій основі.

3. Обґрунтовано умови екстракції композиції ЛРС, що містить шавлії траву, евкаліпту листя, нагідок квітки, ромашки квітки у співвідношенні (2:1:1:1), кукурудзяною олією. За результатами впливу біофармацевтичних чинників на процес екстракції суміші ЛРС показано, що максимальний вихід пігментних сполук (хлорофілу та каротиноїдів) забезпечується у разі зволоження суміші ЛРС 70 % водно-спиртовим розчином. Екстракцію доцільно проводити за співвідношення сировина : готовий продукт 1:5 протягом ($4 \pm 0,5$) год за температури (55 ± 5) °С. Обґрунтовано технологію виготовлення екстракту в промислових умовах та умовах аптек. Розроблено технологічну схему виробництва, проєкт технологічного регламенту і ТІ на ОЕ.

4. Визначено показники якості згідно з вимогами ДФУ та розроблено специфікацію до проєкту МКЯ на розроблений ОЕ. Для ідентифікації БАС обрано метод ТШХ на каротиноїди та спектрофотометричний метод на каротиноїди та хлорофіли. Розроблено методики кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин і хлорофілів в ОЕ методом спектрофотометрії. Експериментально доведено стабільність екстракту протягом 15 місяців зберігання за

температури (5 ± 3) °C. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам ДФУ категорії В.

5. За результатами дослідження органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних та низки споживацьких властивостей дослідних зразків обґрунтовано склад МО, які містить ущільнювачі: масло какао і бджолиний віск — по 10 %, ланолін — 5 %, карнаубський і канделільський воски — 3 та 7 % відповідно; екстракт манго — 5 % та ОЕ суміші ЛРС – 60 %. На підставі проведених мікробіологічних досліджень встановлено доцільність уведення до складу засобу консерванта феноксіетанолу в концентрації 0,4 %.

6. За результатами реологічних досліджень обґрунтовано технологічні параметри виробництва ЛЗ. Складено технологічну схему виробництва МО та розроблено проєкт технологічного регламенту і ТІ, що апробовано в умовах виробничих аптек.

7. Досліджено органолептичні та фізико-хімічні показники МО (температура краплепадіння і температура плавлення, кислотне і карбонільне числа). Розроблено методики ідентифікації і кількісного визначення ксантонових глікозидів у перерахунку на мангіферин, пігментів каротиноїдів у перерахунку на віолоксантин і хлорофілів у перерахунку на хлорофіл а, методом спектрофотометрії. Досліджено стабільність препарату в процесі зберігання й встановлено термін придатності та умови зберігання розробленого ЛП – 2 роки за температури не вище 25 °C. Розроблено проєкт МКЯ на МО «Манго-олеофіт».

8. Експериментально встановлено, що ОЕ «Олеофіт» та ЛП «Манго-олеофіт» володіють помірною протимікробною дією по відношенню до обраних тест-штамів бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Escherichia coli* ATCC 25922 і тест-культури дріжджоподібного гриба *Candida albicans* ATCC 885-653.

9. За результатами дослідження ранозагоювальної активності на моделі повношарової трафаретної рани встановлено, що застосування розробленого препа-

рату сприяє швидшому загоєнню рани, що запобігатиме ризику інфікування, розповсюдженню інфекції та зменшуватиме площу ранового дефекту.

10. Фрагменти дисертаційного дослідження упроваджено в освітньо-науковий процес низки ЗВО України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альхуссейн В. В., Хохлова Л. Н. Разработка состава и технологии медицинских карандашей с липофильным экстрактом коры тополя дрожащего. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 3. С. 356–360.
2. Артюх Т. М., Шаповалова Н. П., Некрасова А. В. Оцінка якості губних помад на ринку України. *Товарознавчий вісник*. 2018. Вип. 11. С. 46–52.
3. Бабій О. В., Ващенко К. Ф. Аналіз асортименту лікарських засобів для зовнішнього лікування герпетичної інфекції, репрезентованих на фармацевтичному ринку України. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15. № 5 (додаток). С. 19–21.
4. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–78.
5. Боднар Л. А., Нестерук Т. Н., Половко Н. П. Исследование растворимости мангиферина. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021* : сб. тезисов докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. С. П. Рубинковича, В. А. Филонюка. Минск : БГМУ, 2021. С. 1171.
6. Бойко Н. Н., Зайцев А. И., Осолодченко Т. П. Исследование противомикробной активности лечебно-косметических средств для применения в стоматологии. *Аннали Мечниковського інституту*. 2015. № 3. С. 66–71.
7. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
8. Ващенко О. О., Ващенко К. Ф. Особливості розробки медичних олівців і перспективи їх застосування. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 1. С. 124–125.
9. Вибудовування якості лікарських засобів рослинного походження у процесі фармацевтичної розробки / Л. Вронська, А. Дуб, А. Демид та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських*

препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22–23 верес. 2022 р.). Тернопіль : ТНМУ. 2022. С. 55–56.

10. Вивчення ефективності антимікробних консервантів під час обґрунтування складу дерматологічного гелю з фітокомплексом / В. С. Миргород, О. Г. Башура, О. П. Стрілець та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 306–13. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.239291>

11. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.

12. Гарбарець М.О., Западнюк В.Г. Фітотерапія: Довідник. 2-ге вид., виправ. і доп. К., 1987. 320 с.

13. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 54–57.

14. Гігієнічна губна помада у формі стрижня: пат. 98114 України: МПК А61К9/02, А61К36/889, А61К36/185, А61К36/42, А61Р13/08. № а 200901872 ; заявл. 10.10.2007 ; опубл. 25.04.2012, бюл. № 8.

15. Голубченко Т., Запорожська С. М. Розробка технології бальзама для губ. *Topical issues of new medicines development* : матеріали 26 Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 10-12 квіт. 2019 р. Харків, 2019. С. 112.

16. Гризодуб О. І., Євтіфеева О. А., Проскуріна К. І. Особливості фармакопейних підходів щодо кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів. *Фармаком*. 2012. № 3. С. 7–31.

17. Гриненко У. В., Журавель І. О. Визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів в листі шпинату городнього (*SPINACIA OLERACEA L.*). *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017 № 28. С. 29–34.

18. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. Т. 30, № 5. С. 99–106.

19. Данилевський М.Ф., Несин О.Ф., Рахній Ж.І. Захворювання слизової оболонки порожнини рота. К.: Медицина, 1998. 408 с.
20. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
21. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. Т. 3. 732 с.
22. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
23. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. Режим доступу: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtp_h_register_medicines/ (дата звернення: 20.05.2020).
24. Дерматологія, венерологія: підручник / За ред. В. І. Степаненка. К.: КІМ, 2012. 848 с.
25. Дерматостоматити / Г.С. Чучмай, Л.О. Цвих, С.С. Різник, Б.С. Гриник. Львів, 1998. 136 с.
26. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодні / В. П. Борак та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 2. С. 53–58. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42975>
27. Довідник лікарських препаратів. Компендіум онлайн [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/>
28. Додаткові методи обстеження у стоматології: навч. посіб. / Н. В. Гасюк, В. В. Черняк, В. В. Клітинська, В. О. Бородач та ін. Тернопіль, 2017. 120 с.
29. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.

30. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

31. Дослідження з розробки технології олійних екстрактів з рослинної сировини / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко, Е. І. Бисага. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (4). С. 311–315. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24%284%29_49.

32. Драник Л. І. М'які лікарські форми і допоміжні речовини для їх виробництва. *Фармацевтичний журнал*. 2006. № 17. С. 8–12.

33. ДСТУ 4774:2007. Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі [Чинний від 2009-01-01]. Київ, 2008. 16 с. (Інформація та документація).

34. ДСТУ ISO 9001: 2001. Системи управління якістю.

35. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. / Л. В. Яковлева та ін. Харків: НФаУ, 2013. 52 с.

36. Зайков С. В. Аллергические заболевания губ: клиника, диагностика, лечение. *Здоров'я України*. 2013. № 1 (21) [Тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»]. С. 46–48.

37. Запорожська С. М., Голубченко Т. В. Аналіз асортименту фармацевтичного ринку України лікувальних бальзамів для губ. *Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 жовт. 2018 р. Харків, 2018. С. 161.

38. Захворювання слизової оболонки порожнини рота: від теорії до практики / М. Ю. Антоненко та ін.; за ред. А. В. Борисенка. Довідник лікаря «Стоматолог». Київ: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України», 2013. 548 с.

39. Калюжна Л. Д., Білоклицька Г. Ф. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ : навч. посіб. К.: Грамота, 2007. 280 с.

40. Клінічний протокол «надання медичної допомоги хворим на дермато-венерологічні захворювання». Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009р.
41. Коваль Н. І., Вороніна І. Є., Муха А. М. Хеліти, зумовлені впливом інгредієнтів косметики та засобів гігієни по догляду за порожниною рота. *Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця*. 2013. № 4. С.70–74.
42. Коротков В. А., Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Вибір оптимальної технології одержання олійного екстракту плодів маклюри. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 6. С. 36–40.
43. Крамарєв С. О., Савичук Н. О., Палатна Л. О. Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри та слизової оболонки порожнини рота. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2000. № 3. С. 23–26.
44. Крамарьов С. О., Євтушенко В. В. Сучасні підходи до лікування герпетичної інфекції в дітей. *Актуальна інсектологія*. 2019. Т. 7. № 3. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.7.3.2019.170993>. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47893>
45. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2009. 27 с.
46. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи / Н. Б. Бурд, Н. П. Половко, В. А. Георгіянц, О. І. Гризодуб. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С.19–28.
47. Мавров Г. И., Запольский М. Э. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 2 (49). С. 17–22.
48. Мамчур Ф. І. Довідник з фармакотерапії. К.: Здоров'я, 1984. 264 с.
49. Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних бальзамів для губ, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку / С. М. Запорожська, Г. Л. Панфілова, І. О. Криклива, Л. Г. Шостак. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 2. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.183>

50. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін та ін. К: Авіценна, 2002. 156 с.

51. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Перспективи створення медичних олівців з олійними екстрактами. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. X., 2019. С. 361–365.

52. Нестерук Т. М. Дослідження з визначення стабільності медичних олівців в процесі зберігання. *Youth Pharmacy Science*: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7–8 груд. 2022 р. X.: НФаУ, 2022. С.71-72 .

53. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Дослідження твердості дослідних зразків медичних олівців. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матеріали наук.-практ. дистанційної міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020. / редкол.: М. М. Рожко, І. О. Федяк, Л. М. Гаврищук та ін. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 101.

54. Нестерук Т. М., Махмуд Уссама, Половко Н. П. Досвід використання Копійочника у традиційній та народній медицині. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р. / ред. кол. : Л. В. Галій та ін. X. : НФаУ, 2021. С. 104–107.

55. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження кислотного і карбонільного числа медичного олівця з ліпофільним екстрактом з суміші і мангіферином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 98–99.

56. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Шереверя К. Дослідження споживчих властивостей основи медичних олівців. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р., X., 2020. С. 153–154.

57. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С. 26–31.

58. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження впливу екстракту манго на властивості медичного олівця. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 22–23 верес. 2022 р., Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 64.

59. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57.

60. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження показників якості олійного екстракту суміші лікарської рослинної сировини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р., Х.: НФаУ, 2022. С. 169–170. (Серія «Наука»).

61. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук в медичному олівці. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р., Тернопіль: ТНМУ, 2022. С.162–164.

62. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи*: зб. наук. пр., вип. 1. Х., 2022. С. 177–178.

63. Нестерук Т. М., Стрілець О. П., Половко Н. П. Обґрунтування ефективності антимікробних консервантів і мікробіологічний контроль медичного олівця в процесі зберігання. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4, С. 52–58.

64. Нестерук Т. Н. Изучение физико-химических свойств медицинских карандашей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020*: сб.

тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, БГМУ, 2020. С. 1223.

65. Ольховська А. Б., Кобець М. М., Фелоненко Л. С. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку лікувальної косметики. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2011. № 3 (17). С. 63–68.

66. Петрушанко Т. О., Чечотіна С. Ю., Бублій Т. Д. Вірусні інфекції, прояви в щелепно-лицевій ділянці, фармакотерапія та профілактика: навч. посіб. Полтава, 2013. 170 с.

67. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Препарати антисептичної, протизапальної та репаративної дії рослинного походження на фармацевтичному ринку України. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*. Щорічний зб. наук. роб. : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р.) / редкол.: В.В. Малий та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 238.

68. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Розробка технології і визначення критичних параметрів виробництва олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23–25 листоп. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 96-97.

69. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 78–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>

70. Практикум по фармакогнозии : учеб. пособ. для студ. вузов / В. Н. Ковалёв и др. ; под общ. ред. В. Н. Ковалёва. Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2003. 512 с.

71. Рибалов О. В., Петрушанко Т. О., Литовченко І. Ю. Губи та їх захворювання : навч. посіб. Полтава, 2018. 135 с.

72. Савичук Н. О., Соломонюк М. М. Особливості клініки та фактори ризику виникнення атопічного хейліту. *Ліки України*. 2004. № 1. С. 79–81.

73. Савчак В. І., Галникіна С. О. Практична дерматологія: навч. посіб. Тернопіль, 1998. 272 с.
74. Сербін А. Г., Сіра Л. М., Слободянюк Т. О. Фармацевтична ботаніка : підручник; за ред. Л. М. Сірої. Вінниця: Нова книга, 2007. 488 с.
75. Соломонюк М. М. Нові підходи у вирішенні проблеми лікування atopічного хейліту. *Счасна стоматологія*. 2004. № 4 (28). С. 74–80.
76. Соломонюк М. М. Обґрунтування вибору методу терапії atopічного хейліту у дітей та підлітків: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.22 «Стоматологія». Київ, 2006. 16 с.
77. Соломонюк М. М. Принципи комплексної терапії atopічних хейлітів у дітей і підлітків. *Ліки України*. 2004. № 5. С. 115–118.
78. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020 Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1077282-20#Text>
79. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20?lang=uk#Text\[8\]](https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20?lang=uk#Text[8])
80. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Вид. офіц. Київ, 2011. 35 с. URL : <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/>
81. Стремчук М. В. Профілактика та комплексне лікування atopічного хейліту у дітей різного віку: дис.... канд. мед. наук: 14.01.22. Вінниця, 2016. 272 с.
82. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
83. Терапевтична стоматологія : підручник / А. К. Ніколішин, В. М. Ждан, А. В. Борисенко та ін.; за ред. проф. А. К. Ніколішина. 2-е вид. Вінниця: Нова Книга, 2012. 680 с.

84. Терапевтична стоматологія : підручник : У 4 т. Т. 4. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, М. Ю. Антоненко та ін.; під ред. проф. А. В. Борисенка. К. : Медицина, 2010. 640 с.

85. Технология косметических и парфюмерных средств: учеб. пособие для студ. фармацев. спец. высш. учеб. Завед. / А. Г. Башура [и др.]. Харьков: Золотые страницы, 2002. 272 с. (Косметология и ароматология).

86. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

87. Ткачова О. В. Фармакологічне вивчення нових лікарських препаратів, створених на основі природних субстанцій і призначених для місцевого лікування ранового процесу: автореф. дис. ... д-ра фармацев. наук : 14 03.05. Х., 2014. 45 с.

88. Ткачова О. В., Билов І. Є. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки ацикловіру для місцевого використання. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24 (4). С.23–29. DOI: <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1542>

89. Ткачук О. Ю., Вишнеvsька Л. І., Зубченко Т. Н. Вивчення умов екстракції насіння моркви дикої органічними розчинниками. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали IV наук.-практ. конфер. з міжнар. участю. м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Х., 2014. С. 287.

90. Ткачук О. Ю., Вишнеvsька Л. І., Зубченко Т. М. Вивчення методів очищення олії та олійних екстрактів із рослинної сировини від механічних домішок. *Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. № 23 (4). С. 403–407.

91. Фармакологія : підручник для студ. стом. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й., Кресюн та ін. Вінниця: Нова Книга, 2014. 432 с.

92. Фармакотерапія в стоматології: навч. посіб. / В. І. Герелюк, Н. В. Нейко, Т. Д. Павлюк, В. В. Материнський. Івано-Франківськ, 2001. 58 с.

93. Федоровська М. І., Половко Н. П., Ковпак Л. А. Технологічні дослідження та стандартизація соку кропиви дводомної в процесі розробки фітопрепа-

рату для лікування облісіння. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3–4. С. 114–119.

94. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Київ : Вид-во А.С.К., 2013. 552 с.

95. Шмига Т. В., Гаєвська В. Ю., Гаєвський В. Ю. Особливості імунної відповіді при рецидивуючій герпетичній інфекції першого та другого типів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. 16, № 1. С. 190–194. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.43>

96. Шульга Л. І. Методологічні підходи до розробки екстемпорального лікарського засобу для терапевтичної стоматології у формі медичних олівців та їх реалізація. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Х.: НФаУ, 2021. С. 246–249. (Серія «Наука»).

97. Шульга Л. І. Підбір допоміжних речовин при розробці складу медичних олівців. *Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, кн. 3. С. 573–578.

98. Шульга Л. І. Розробка технології медичних олівців «Дентастіл» з рослинним екстрактом. *Зб. Наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23(4). С. 552–557. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23\(4\)__95](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23(4)__95).

99. Шульга Л. І., Лукієнко О. В. Питання стандартизації лікарських засобів у формі медичних олівців. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку анітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 202.

100. Шульга Л. І., Пімінов О. Ф., Безценна Т. С. Обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження та її вмісту у складі медичних олівців методом *in vivo*. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 3. С. 76–79.

101. A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of acyclovir 3 % ophthalmic ointment to idoxuridine in curing herpetic keratitis by Day 7 of treatment / D. E. Balderson et al. *BMC Oph-thalmol*. 2015. Vol. 15 (42). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0022-2>

102. A systematic review on the efficacy of topical Acyclovir, Penciclovir, and Docosanol for the treatment of herpes simplex labialis / K. D. P. Hammer et al. *EMJ Dermatology*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 118–123. URL: <https://www.emjreviews.com/a-systematicreview-on-the-efficacy-of-topical-acyclovir-penciclovir-and-docosanol-for-the-treatment-of-herpes-simplex-labialis/>
103. Abidh S. Méthodologie d'ingénierie sensorielle pour la formulation de produits cosmétiques, application au rouge à lèvres. Thèse de Doctorat NNT: 2017. SACLA023.
104. Ajila C. M., Rao L. J., Rao U. J. Characterization of bioactive compounds from raw and ripe *Mangifera indica* L. peel extracts. *Food and Chemical Toxicology*. 2010. Vol. 48 (12). P. 3406–3411. DOI: 10.1016/j.fct.2010.09.012.
105. Anthony C. Scrutinising waxes and butters [Электронный ресурс]. *Personal Care*. 2008. P. 57–61. Режим доступа: http://www.dweckdata.com/Published_papers/Waxes_and_Butters.pdf.
106. Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin / D. G. Rivera, I. H. Balmaseda, A. A. León et al. *J Pharm Pharmacol*. 2006. Vol. 58 (3). P. 385–392. DOI: 10.1211/jpp.58.3.0014.
107. Antimicrobial and antioxidant activity of the polyphenol mangiferin. / I. Stoilova, S. Gargova, A. Stoyanova et al. *Herba Pol*. 2005. Vol. 51. P. 37–44.
108. Antimicrobial Evaluation of Mangiferin Analogues / S. K. Singh, Y. Kumar, S. S. Kumar et al. *Ind. J. Pharm. Sci*. 2009. Vol. 71 (3). P. 328–331. DOI: 10.4103/0250-474X.56023.
109. Antiviral potential of mangiferin against poliovirus. / D. Rechenchoski, L. Galhardi, A. Cunha et al. *International Journal of Pharmacological Research*. 2018. Vol. 8. P. 34. DOI: 10.7439/ijpr.v8i4.4706.
110. Application of factorial experimental design for optimization and development of color lipstick containing antioxidant-rich Sacha inchi oil. / W. Poomanee, K. Kongin, K. Sriputorn et al. *J Pharm Sci*. 2021. Vol. 34(4). P. 1437–1444.

111. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal and Aromatic Plants*. 2015. № 4 (3). P. 196. DOI: 10.4172/2167-0412.1000196 (Date of access: 23.09.2021).
112. Beketova G., Savichuk N. Human virome and its role in the formation of diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy. *Педіатрія*. 2016. № 4(1). С. 47–62.
113. Berger T. G. McPhee S. J., Papadakis M. A. Dermatologic disorders. Current Medical Diagnosis and Treatment. New York: McGraw-Hill, 2012. 163 p.
114. Civile G. V., Carr B. T. Sensory Evaluation Techniques. 5th ed. CRC Press, 2015. P. 464. DOI: <https://doi.org/10.1201/b19493>.
115. Cohen J. I. Human Herpesvirus Types 6 and 7 (Exanthem Subitum). *Pract. Infect Dis*. January 2015. P. 1772-1776.e1. doi: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00142-9.
116. Determination of mangiferin solubility in solvents used in the biopharmaceutical industry / J. Acosta¹, I. Sevilla¹, S. Salomón et al. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2016. Vol. 4 (2). P. 49–53.
117. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova et al. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196.
118. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *OJEU*. 2010. L276. P. 33–79.
119. Dooley L. M., Adhikari K. E., Chambers I. V. A general lexicon for sensory analysis of texture and appearance of lip products. *J. Sens Stud*. 2009. № 24 (4). P. 581–600.
120. Dr. Ian Steel. Westbrook Lanolin: Fact versus Fiction. *Soap, Perfumery & Cosmetics*. 1992. № 11. P. 51–53.
121. Drew R.C.. Evaluation of mechanical stresses set up in lipsticks during application. *J. SOC Cosmet Chem*. 1978. №. 29. P. 441. <https://www.sciengine.com/publisher/EDP/journal/OCL/25/5/10.1051/ocl/2018053?slug=fulltext>

122. Dweck A. C. Burnham C. A. Moulding techniques in lipstick manufacture: a comparative evaluation. *Intern. J. of Cosmetic Science*. 1980. № 2. P. 143–173.
123. Dweck A. C. The sweating of lipsticks. *Cosmetic & Toiletries*. 1981. Vol. 96. P. 27–32.
124. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. [3–rd ed.]. N.Y. : Informa Healthcare USA, Inc. 2007. 4372 p.
125. EU No 1223/2009. Commission Regulation (EU) on cosmetic products No 1223/2009. Official Journal of the European Union (30 November 2009). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf
126. European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg: Council of Europe, 2017. [Электронный ресурс]. Available at:<http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.10.2017).
127. Evaluation of Beeswax Influence on Physical Properties of Lipstick Using Instrumental and Sensory Methods / G. Kasparaviciene, A. Savickas, Z. Kalveniene et al. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016:3816460. doi: 10.1155/2016/3816460.
128. FDA. Recurrent Herpes Labialis: Developing Drugs for Treatment and Prevention Guidance for Industry. 2016 (July).
129. Florence N., Brooks J. Hyperbranched polyalphaolefins enhance anhydrous stick formulations. *Formulating strategies in cosmetic science*. 2009. Vol. 42. P. 431–442.
130. Fürst Robert, Zündorf Ilse. Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we stand? *Planta medica*. 2015. Vol.81. (12/13). P. 962–967.
131. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012 / K. J. Looker, A. S. Magaret, M. T. May et al. *PLoS One*. 2015. 10(10). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0140765.
132. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012 / K. J. Looker, A. S. Magaret, K. M. E. Turner et al. *PLoS One*. 2015. 10 (1). P. 1149–89. doi:10.1371/journal.pone.0114989.

133. Goik U., Ptaszek A., Goik T. The influence of propolis on rheological properties of lipstick. *Int J. Cosmet Sci.* 2015 Aug. Vol. 37 (4). P. 417-424. doi: 10.1111/ics.12213. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25702598.
134. Gollnick H., Shramm M. Topical drug treatment *Dermatology. Cosmetics&Toiletries.* 1998. Vol. 198 (1). P. 119–125.
135. Guha S., Ghosal S., Chattopadhyay U. Antitumor, immunomodulatory and anti-HIV effect of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone. *Chemotherapy.* 1996. Vol. 42 (6). P. 443–451. DOI: 10.1159/000239478.
136. Gupta A., Naraniwal M., Kothari V. Modern extraction methods for preparation of bioactive plant extracts. *International journal of applied and natural sciences.* 2012. Vol. 1, Is. 1. P. 8–26.
137. Handbook of Pharmaceutical Excipients / eds. : P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. 8th ed. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. P. 110–772.
138. Herbal Almanac / ed. by J. Ackman. Woodbury : Llewellyn Publications, 2015. 312 p.
139. Herbal Medicines. / J. Barnes et al. London: PhP, 2007. 710 p.
140. Herbal principles in cosmetics. Properties and mechanisms of action. Br. Burlando [et al.]. CRC Press Taylor&Francis Group. Boca Raton, 2010. P. 9–25.
141. Herpesvirus: an underestimated virus / D. Z. Rechenchoski, L. C. Faccin-Galhardi, R. E. C Linhares et al. *Folia Microbiol.* (Praha). 2017. 62(2). P.151-156. doi: 10.1007/s12223-016-0482-7.
142. In vivo and in vitro antiinflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (Vimang®) / G. Garrido, D. González, Y. Lemus et al. *Pharmacol Res.* 2004. Vol. 50 (2). P. 143–149. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.12.003.
143. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.
144. International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook / J. A. Wenninger et all. Washington: CTFA, 1997. 564 p.

145. Interventions for Prevention of Herpes Simplex Labialis (Cold Sores on the Lips) / Ch. Ching-Chi et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. № 8. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>

146. Iseda S. On Mangiferin, the Coloring Matter of Mango (*Mangifera-Indica* Linn.). V. Identification of Sugar Component and the Structure of Mangiferin. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1957. Vol. 30 (6). P. 629–633. DOI: 10.1246/bcsj.30.629.

147. Islam M.N., Yoo H.H., Lee J. Simultaneous Determination of Bioactive Xanthone Glycosides and Norlignans from Ethanolic Extract of *Anemarrhena asphodeloides* by Liquid Chromatography. *Journal of AOAC International*. 2008. Vol. 91 (6). P. 1271-1277.

148. Ishiashi K., Saga S. Allerg Cont. cheilitis from pentaerytol. Cont sensitivity to menthol and peppermint intraoral symptoms. *Cont Dermatit*. 2003. № 4. P. 179–213.

149. Isolation of mangiferin from flowering buds of *mangifera indica* l and its evaluation of in vitro antibacterial activity / H. S. Maji, S. Maji, R. Roy et al. *JPA*. 2015. Vol. 4. P. 49–56.

150. Kirk R. Wilhelmus. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Revjour*. 2015 № 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002898.pub5

151. Kuznecova L. S, Lichota T. T. Working out of structure, technology and the analysis of pencils medical with camphor. *Fundamental research*. 2012. № 11 (part 3). P. 522–525.

152. Liesegang T. Herpes simplex. *Cornea*. 1999. V. 18. №. 6. P. 739.

153. Lilienblum W. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2016. Vol. 82. P. 156. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>

154. Makare N., Bodhankar S., Rangari V. Immunomodulatory activity of alcoholic extract of *Mangifera indica* Linn. in mice. *J. Ethnopharmacol*. 2001. Vol. 78 (2-3). P. 133–137. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00326-9.

155. Mangiferin – a bioactive xanthonoid, not only from mango and not just antioxidant. / A. Matkowski, P. Kuś, E. Górska et al. *Mini Rev Med Chem*. 2013. Vol. 13 (3). P. 439–455.
156. Miller C. S., Danaher R. J. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*. 2008. 105(1). P. 43-50. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.06.011.
157. Musharaf Khan, Shahana Musharaf. Foeniculum vulgare Mill. A Medicinal Herb. *Medicinal Plant Research*. 2014. Vol. 4. №. 6. P. 46–54.
158. Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T. Theoretical justification of choice of anti-herpetic phytosubstance. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 58, Vol 1. P. 32–36.
159. Nowak K., Jabłońska E., Ratajczak-Wrona W. Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products. *Environmental research*. 2021. Vol. 198. P. 110488. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110488>
160. Oliver S., James S.H. Herpes Viruses. *Ref. Modul. Biomed. Sci*. January 2016. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.98786-5.
161. Opstelten W., Neven A. K., Eekhof J. Treatment and prevention of herpes labialis. *Canadian Family Physician*. 2008. Vol. 54, No 12. P. 1683–1687. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602638/>
162. Optimization of natural lipstick formulation based on pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) seed oil using D-optimal mixture experimental design / N. Kamairudin, S. S. Gani, H. R. Masoumi et al. *Molecules*. 2014. Vol. 19(10). P. 16672–16683. doi: 10.3390/molecules191016672.PMID: 25325152
163. Orton D., Salim A. Allerg. Cont. cheilitis due to shellac. *Cont Dermatit*. 2001. № 4. P.180–212.
164. Peevers R. Pennick G., Jones D. Novel Data to Assist Colour Cosmetic Formulators in Having an Informed Choice of White Base Ingredients for a Desired Performance Benefit in Final Lipstick Formulations. *Raw materials and packaging*. 2012. № 8 (135). P. 41–43.

165. Perspectives on Medicinal properties of Mangiferin. / A. Vyas, K. Syeda, A. Ahmad et al. *Mini Rev.Med. Chem.* 2012. Vol. 12 (5). P. 412–425. DOI: 10.2174/138955712800493870.

166. Plant antiviral agents / L. Van Hoof, B. Vanden, G. Hafield et al. *Plantamed.* 1984. Vol. 50, № 6. P. 513–517.

167. Predicting lipstick sensory properties with laboratory tests / D. W. Rafferty, L. Dupin, J. Zellia et al. *J Cosmet Sci.* 2018. Vol. 40(5). P. 451-460. doi: 10.1111/ics.12482. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30047990

168. Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain / M. A. Pastor-Nieto, F. Alcántara-Nicolás, V. Melgar-Molero et al. *Actas dermo-sifilio-graficas.* 2017. Vol. 108, Iss. 8. P. 758–770. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.04.003>

169. Puleo S. L. Beeswax Minor components a new approach. *Cosmetics and Toiletries.* 1991. P. 83–89.

170. Quantitative RP-LC Analysis of Mangiferin and Homomangiferin in *Mangifera indica* L. Leaves and in *Mangifera persiciforma* CY Wu et TL Ming Leaves / J. P. Qin, J. G. Deng, X. Feng et al. *Chromatographia.* 2008. Vol. 68 (11-12). P. 955–960. DOI: 10.1365/s10337-008-0842-9.

171. Quantitative Determination of Mangiferin in Methanol Extract of Bacang Mango (*Mangifera foetida* L.) leaves by Thin Layer Chromatography Densitometry / H. Rivai, R. Rasyid, R. Ruslan et al. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2020. Vol. 9(7). P. 1551–1560 DOI: 10.20959/wjpps20207-16475.

172. Rajin M., Bono A., Chong Mun Ho. Optimisation of Natural Ingredient Based Lipstick Formulation by Using Mixture Design. *Applied Sciences.* 2007. Vol. 7. № 15. P. 2099–2103.

173. Relations between the sensory properties and fat ingredients of lipsticks / H. de Clermont-Gallerande, S. Abidh, A. Lauer et al. *OCL (Oilseeds, Crops, fats & Lipids)* 2018. Vol. 25, Iss. 5: OCL, <https://doi.org/10.1051/ocl/>

2018053https://www.researchgate.net/publication/27934715_Relations_between_the_sensory_properties_and_fat_ingredients_of_lipsticks.

174. Reversed-phase HPLC determination of mangiferin, isomangiferin and hesperidin in *Cyclopia* and the effect of harvesting date on the phenolic composition of *C. Genistoides* / E. Joubert, F. Otto, S. Grüner et al. *Eur Food Res Technol*. 2003 Vol. 216 (3). P. 270–273. DOI 10.1007/s00217-002-0644-5.

175. Rigano L., Muukkonen P. Problem solving emollients: high-tech hydrogenated polydecenes in diseased skin treatment. *20th World congress of Dermatology*. Paris, 2002. P. 36–40.

176. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics / B. Dréno, T. Zuberbier, C. Gelmetti et al. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Vol. 33, Iss. S7, P. 15–24. <https://doi.org/10.1111/jdv.15944>

177. Saha S., Sadhukhan P., Sil P. C. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors*. 2016. Vol. 42 (5). P. 459–474. DOI: 10.1002/biof.1292.

178. Saleh D., Sharma S. Herpes Simplex Type 1. *Stat. Pearls Publishing*, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489260>. Accessed April 23, 2019.

179. Savary G., Grisel M., Picard C. Impact of emollients on the spreading properties of cosmetic products: a combined sensory and instrumental characterization. *Colloids Surf B: Biointerfaces*. 2013. Vol. 102. P. 371–378.

180. Sensory-designed lipsticks: from sensory needs to raw materials selection, a new way of formulation / S. Abidh, G. Cuvelier, H. de Clermont-Gallerande et al. *Proceeding of the 29th IFSCC Congress*, 31st Oct.–2nd Nov. 2016. Orlando, 2016.

181. Therapeutic Goods Administration. PIC/S guide to good manufacturing practice for medicinal products PE 009-8. 15 January 2009. <http://www.tga.gov.au/publication/manufacturing-principles-medicinal-products> [cited 2017 Jan 9]

182. Tkachuk O. Yu. Vyshnevskaya L. I., Zubchenko T. N. The study of the effect of the critical parameters on the manufacturing process of the oil phytoextract with the hepatoprotective action. *News of Pharmacy*. 2016. № 1 (85). P. 45–49.
183. United States Pharmacopeia. 24 ed. Rockville. 2000. 2569 p.
184. Vincent V., Cruz F. How do topical antiviral monotherapies compare for the treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis? *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. 29 December. DOI: <https://doi.org/10.1002/cca.997>.
185. Wang Tsui-Shuang, Lee G. The effect of formulation on the hardness and Crystallization of emulsion lipsticks. *J. Soc. Of Cosmet.Chem.* 1997. Vol. 48, № 1. P. 41–50.

ДОДАТКИ

Додаток А

Біологічна дія лікарської рослинної сировини

Лікарська рослинна сировина	Сировина/Діючі речовини/різновиди вилучень	Фармакологічні ефект та застосування
1	2	3
Алое деревоподібне (Aloe arborescens, Mill.)	Листя і пагони містить органічні кислоти, смоли, дубильні речовини, ефірну олію, вітаміни, ферменти Сік консервованій 20 % етанолом	Ефективний при різних бактерій (зокрема, збудників дифтерії, черевного тифу) для внутрішнього вживання. Має протизапальний, репаративний ефект. Застосовується зовнішньо при лікуванні ран, опіків, запаленнях шкіри
Багно болотяне (Ledum palustre L.)	Листя містять ефірні олії (ледол і палюстрол), арбутин, дубильні речовини, флавоноїди (кверцетин), органічні кислоти, смолисті речовини. Настойка	Володіє фітонцидною і бактерицидною дією. Впливає на стрептококи і стафілококи, кишкову паличку
Бадан товстолистий (Bergenia crassifolia, L.)	Листя та кореневища містять похідні катехинів, дубильні речовини (Вміст танідів — до 30%); арбутин і гідрохінон, лейкоантоціани, флавоноїди: кверцетин, кемпферол, макроелементів і мікроелементів. У листях до 25% дубильних речовин; наземні органи міститься до 6% флавоноїдів (апигенін, лютеолін, кверцетин, кемпферол, рутин (1,08–2,35%)) і хлорогенова кислота. Специфічною сполукою є бергенін. Відвари із листя та кореневищ.	Використовують при кишкових захворюваннях – колітах і ентероколітах, дизентерії. Ефективний для лікування захворювань сечових шляхів. Зовнішньо для полоскань порожнини рота при стоматитах і гінгівітах
Барбарис звичайний (Berberis vulgaris L.)	Листя барбарису звичайного містить алкалоїди: берберин, оксиберберин, барбамін, холелітин та ін.; катехіни, ефірну олію, пектини, цукри, вітаміни С, Е, К. Листя містить вітаміни С (до 120 мг%), Е, каротини, органічні кислоти. Плоди — до 5%, органічні кислоти: лимонна, яблучна — 6–7%, винна; вітаміни. У коренях вміст алкалоїдів — 2–5%. Настойка листя	Виявляє антимикробну активність відносно стафілококів, стрептококів і дизентерійних бактерій. Має протизапальну, в'язучу, жовчогінну, кровоспинну, сечогінну, жарознижувальну, спазмолітичну і заспокійливу дію. Використовується при лікуванні ларингітів, трахеїтів, гінгівітів, при маткових кровотечах, гепатитів, холециститів, жовчнокам'яної хвороби, циститів, пієлітів, нирковокам'яної хвороби, хронічних проносів, хронічних панкреатитів, ревматизму, подагри, остеохондрозу і для поліпшення апетиту

Продовження дод. А

1	2	3
Базилік камфорний (Ocimum basilicum, L)	Трава і листя містять ефірну олію (до 1,5%), рутин, фітонциди, вітаміни С, РР, В ₂ , А, дубильні речовини, глікозиди та інші компоненти. Відвар, екстракт листя	Має виражену бактерицидну дію проти багатьох патогенних мікроорганізмів: стафілококів, колі бактерій, збудників тифу тощо. Виявляє протівірусні, проти-грибкові властивості, ефективний при запаленні дихальних шляхів, зменшуючи запалення, зміцнює імунітет, активний при онкології і навіть ВІЛ-інфекції. Відвар усуває запах з рота, запобігає розвитку карієсу, зміцнює тканину ясен. Має жарознижувальні властивості. Ефективний при метеоризмі; заспокоює і покращує сон. Застосовується при інфекційно-запальних захворюваннях сечовидільних та дихальних шляхів. Ефективний до певних вірусних інфекцій (віруси герпесу, гепатиту В та ентеровірусу)
Вільха клейка (Alnus glutinosa (L.) Вільха сіра (Alnus incana (L.)	Кора містить дубильні речовини, ефірну олію, три-терпеноїди, дубильні речовини. Спиртові екстракти кори вільхи	Має антимікробну дію проти Staphylococcus aureus, Escherichia coli та Bacillus subtilis. Фітонциди виявлені у корі вільхи сірої ефективні проти простіших: Paramaecium caudatum, Stillonima millibus, Opalia tenerum, Lambia intestinalis
Дерен справжній (Cornus mas L.)	Органічні кислоти, дубильні речовини, ефірна олія, аскорбінова кислота. Відвар із кори	Має бактериостатичний ефект щодо Escherichia coli, і бактерицидну дію до Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis та Shigella sonnei
Деревій звичайний (Achillea millefolium L.)	Листя та суцвіття містять ефірну олію (до 0,8%), флавоноїди (лютеолін-7-глікозид, рутин), дубильні речовини, вітамін К, органічні кислоти. Сік із свіжого листа та суцвіття, витяжки з сухого листа і квітів	Має виражені фітонцидні властивості (впливає на парамецій і повітряну мікрофлору); діє бактериостатично на золотистий та білий стафілококи і негемолітичний стрептокок
Евкалипт прутовидний (Eucalyptus viminalis, L)	Ефірна олія, флавоноїди Настій і відвар листя	Виявляє виражену протівірусну дію і бактериостатичну дію на Proteus vulgaris та α-гемолітичні стрептококи зумовлено ефірними оліями, які, незалежно від способу введення в організм, виділяють легені, де і проявляють слабку протимікробну та протизапальну дію. У дерматології при різних гнійних захворюваннях, опіках і відморожуваннях
Мох ісландський (Cetraria islandica, L)	Уснінова кислота та її натрієва сіль. Спиртові та олійні розчини натрієвої солі уснінової кислоти – зовнішньо	Гальмує ріст грампозитивних бактерій, при вищих концентраціях діє туберкульозні мікобактерії. Лікування гнійних ран та опіків

Продовження дод. А

1	2	3
Меліса лікарська (<i>Melissa officinalis</i> L.)	Листя і трава меліси містять ефірну олію (0,33%), до складу якої входять цитраль, цитронелаль, мирцен, гераніол, а також дубильні речовини, каротин, слиз, смолу, аскорбінову, кофеїнову, олеанову, урсолову кислоти, мінеральні солі, цукри Екстракти і настої з листя	Виявляє седативний ефект. Проявляє спастичну дію, підсилює виділення травного соку, знижує напруження гладких м'язів кишківнику, проявляють бактеріостатичну, протизапальну та противірусну дію. Також має підтверджену цитостатичну дію. <i>Препарати, екстракти і настої з листя меліси</i> застосовуються при надмірному нервовому збудженні, безсонні, вегетосудинній дистонії, збоях у роботі серця, а також для нормалізації тиску при його зміні внаслідок емоційного збудження. Допомагає при епігастричних болях, коліті, гастриті, вегетативному неврозі та порушеннях травлення. В цілому рослина проявляє тонізуючу дію на серце, органи травлення і мозок. Рослина має противірусну активність. Дослідження показали, що екстракт меліси має противірусний ефект проти птишиного грипу, вірусів герпесу, ВІЛ-1 та ентеровірусу А 71
Мучниця звичайна (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> , L.)	Листя містять феноли та їх похідні: арбутин, гідрохінон, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, флавоноїди, дубильні речовини, ефірна олія Відвар та настій листя	Має слабку антибактеріальну дію на туберкульозні мікобактерії. Для лікування запалення сечового міхура, а також під час діареї, атонії кишок, малярії та туберкульозі легень. У народній медицині використовують як знезаражувальний засіб при гнійних ранах, виразках, діатезі
Нагідки лікарські (<i>Calendula officinalis</i> L.)	Квіти, містять флавоноїди, ефірна олія, кумарини; дубильні речовини (6,4%); аскорбінова кислота; органічні кислоти. Настойка квітів	Виявляє бактерицидну дію на стафілококи і стрептококи. Мають виражений ефект при лікуванні запальних, простудних захворювань рота і горла, гінгівіту, піореї та молочниці у дітей, а також ангіни. Має протизапальний ефект, покращує кровообіг у шкірі, сприяє регенерації епітелію та загоєнню ран при флебітах, варикозному розширенні вен, ранах, опіках, відмороженнях, пролежнях
Ромашка лікарська (<i>Matricaria recutita</i> , L.)	Квіти, ефірна олія, азулен, каротиноїди; аскорбінова кислота (вітамін С); фенолкарбонові кислоти та їх похідні: флавоноїди: апігенін; дубильні речовини. Екстракт, ефірна олія	При зовнішньому застосуванні препарати ромашки виявляють протизапальну, знеболювальну, епітелізувальну, протимікробну, антимікотичну, протипаразитарну, протиалергічну дію

Продовження дод. А

1	2	3
Полин звичайний (<i>Artemisia vulgaris</i> , L.)	Листя, трава містить дубильні, смолисті речовини, слизи, каротин, вітамін С (до 175 мг в 100 г), алкалоїди, ефірну олію, до складу якої входять цинеол, борнеол, α -туйон, інулін. У коренях є дубильні речовини, смоли, цукри, слиз, ефірна олія. Спиртові та водні екстракти; ефірна олія	Має виражену протимікробну дію. в концентрації 1:1000 пригнічує розвиток <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Бактерицидно діє на <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Bacillus subtilis</i> . Антисептичну дію при зовнішньому використанні при піодерміях, інфікованих ранах шкіри тощо Виявляє жарознижувальну, загальнозміцнювальну, потогінну, протиглисну, інсектицидну властивості
Подорожник великий (<i>Plantago major</i> L.)	Листя містять полісахариди (20%), сорбіт, алантоїн, іридоїди (аукубін та каталпол), каротиноїди, вітаміни С і К, сапоніни, сліди алкалоїдів, слиз, оксикоричні кислоти (хлорогенова і неохлорогенова), флавоноїди (похідні лютеоліну, кверцетину, апігеніну та ін.), дубильні речовини. У насінні є слиз, жирна олія, олеанолова кислота, стероїдні сапоніни та вуглеводи. Сік, настій листя	Бактеріостатично щодо патогенних мікробів ранової інфекції, гемолітичного стрептокока і стафілокока, палички синьо-зеленого гною протей, кишкової палички. Сік прискорює очищення ранової поверхні від гнійних виділень, припиняє запальний процес та ріст грануляцій. Ефективний при травмах, гнійних, тривало незагоєваних ранах, фурункулах та виразках
Розмарин лікарський (<i>Rosmarinus officinalis</i> , L.)	Трава містить ефірну олію (1–2%), до якої входять борнілацетат, пінен, терпінеол, камфора, камфен, борнеол (не менше 10%); ароматичні кислоти: розмарінова, хлорогенова і кавова; дитерпенові гіркоти: карнозол, розманол, карнозолова, кислота, тритерпенові кислоти: олеанолова й урсолова; флавоноїди: апігенін, лютеолін, діосмін, діосметин, генкванін, гіспидулін. Екстракт трави	Має спазмолітичну дію, жовчогінну, стимулює діяльність ШКТ, має вітрогонну та потогінну дію, виявляє антидепресантну активність, місцево-поздрознювальні властивості, використовується в лікуванні диспепсії, міжреберної невралгії, ішіалгії, головного болю, запалень ротової порожнини і зівя (полоскання), для загоснення ран і фурункулів (компреси). Екстракт розмарину має протівірусну дію проти вірусів герпесу та гепатиту А
Родовик лікарський (<i>Sanguisorba officinalis</i> , L.)	Ефірна олія, стероїди, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, флавоноїди, органічні кислоти. Відвар і рідкий екстракт	Виявляє бактерицидний вплив на мікроорганізми дизентерійної і паратифозної групи, згубно діє на найпростіші організми. Як кровоспинне при маткових, внутрішніх та гемороїдальних кровотечах, в'язуче та бактерицидне

Продовження дод. А

1	2	3
<p>Солодка гола (<i>Glycyrrhiza glabra</i>, L)</p>	<p>В коренях і кореневищах солодки міститься до 23% тритерпенових сапонінів: гліциризин, (калієва і натрієва сіль гліциризинової кислоти), 27 флавоноїдів (ліквіритин, ліквіритозид, ізоліквіритин, ліквіритигенін та ін.) до 4%, гліциретинова кислота, ефірна олія, аспарагін, аскорбінова кислота (до 30 мг / 100 г), гіркоти, пігменти, камеді, стероїди (стероли, включаючи бетаситостерол, сігмастерол), крохмаль (до 30%), білки, різні цукри. Екстракт кореня солодки голої</p>	<p>Має відхаркувальну, обволікаючу і пом'якшувальну на кашель дію, має сечогінну, протизапальну, спазмолітичну, антигістамінну, противиразкову дію, регулює водно-сольовий обмін в організмі. Експериментально підтверджено, що екстракт кореня солодки ефективний проти ВІЛ, RSV, вірусів герпесу та тяжкого гострого респіраторного синдрому, пов'язаного з коронавірусом (SARS-CoV)</p>
<p>Софора японська (<i>Styphnolóbium jarónicum</i>, L)</p>	<p>Плоди та пуп'янки містять більш ніж 20% флавоноїдів: рутин, кемпферол-3-софорозид, геністеїн і геністеїн-3-софорозид. Бутони і квітки містять глюкуроніди сапонінів.. Флавоноїдний склад листків та молодих гілок: головним чином рутин, у листках ідентифіковані також ізофлавоноїди медикарпін і маакінін, а у корі міститься рутин. Настойка плодів</p>	<p>Має бактерицидну дію проти золотистого стафілокока і кишкової палички. Застосовують для регенерації тканин, при глибоких пораненнях, трофічних виразках, при гнійних запальних процесах (рани, опіки, трофічні виразки). Пуп'янки є джерелом виробництва рутину та кверцетину, які використовують для профілактики і лікування гіпо- і авітамінозу Р, при захворюваннях, що супроводжуються порушенням проникності та ламкості судин і капілярів, при крововиливах у сітківку ока, капіляротоксикозах, променевої хвороби, септичному ендокардиті. ЛПІ з кверцетином застосовують у комплексній терапії гострих порушень коронарного кровообігу та інфаркті міокарда, для лікування атеросклерозу аорти та периферичних артерій. Препарати плодів застосовують для прискорення регенерації тканин, при пораненнях, трофічних виразках (бактерицидна дія), при гнійних запальних процесах (рани, опіки, трофічні виразки).</p>
<p>Шавлія лікарська (<i>Salvia officinalis</i>, L.)</p>	<p>Листя містять дубильні речовини, ефірну олія, урсолова та олеанолову кислоти. Водні екстракти, настойка</p>	<p>Пригнічує розвиток дизентерійних (<i>Shigella flexneri</i>, <i>Shigella sonnei</i>) і бактерій групи колі (<i>Escherichia coli</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Enterococcus sp.</i>), помірно пригнічує розвиток золотистого стафілокока, α-гемолітичних стрептококів і деяких патогенних мікроорганізмів. Має протівірусний, в'язучий, протизапальний ефект</p>

Продовження дод. А

1	2	3
Чебрець звичайний (<i>Thymus serpyllum</i> , L.)	Трава містить ефірну олію (1,0–2,1%), важливими компонентами якої є тимол (до 42%) і карвакол і п-цимол. Трава чебрецю містить органічні кислоти (тритерпенову, урсолову, олеанову, кавову, хінну, хлорогенову), смоли, флавоноїди, дубильні речовини, гіркоти і мінеральні солі Настій, відвар і рідкий екстракт трави	Має виражену антисептичну властивість проти коків і грамнегативних мікроорганізмів. Ефірна олія високоактивна проти патогенних грибків та трихоцефалів. Основна дія чабрецю звичайного — відхаркувальна. Вилучення трави чабрецю використовують для виготовлення препаратів відхаркувальної і пом'якшувальної дії, що застосовують при застудних захворюваннях. Етерну олію застосовують зовні при радикулітах і невритах
Чистотіл великий (<i>Chelidonium majus</i> L.).	Трава містить сангвінарин і хелеритрин Вся рослина містить понад 20 алкалоїдів (хелідонін, гомохелідонін, сангвінарин, протропін, берберин, хелідамін і т. д.), органічні кислоти (хелідонову, лимонну, яблучну, янтарну), сапоніни, вітаміни А, С (до 1700 мг / 100 г), флавоноїди, фітонциди, ефірну олію. Настойка, сік, водний настій трави	Має виражену антимікробну дію, гальмує ріст грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, грибів, туберкульозної мікобактерії. Хелідонін, проявляє антибіотичні властивості, гальмує розвиток ракових клітин у експериментальних тварин. Екстракт чистотілу має жовчогінну і бактерицидну дію і застосовується при захворюваннях печінки і жовчного міхура. Входить до складу комплексних препаратів Ентеросанал, Плантазан В для лікування бородавок. Застосовується при лікуванні шкірного туберкульозу. Настойку, сік і кашоподібну масу ЛРС використовують для припалювання бородавок, кондилом, при псоріазі, екземі, червоному вовчаку, для лікування папіломатозу гортані у дітей, пародонтозу, поліпозу товстого кишківника, поліпів прямої кишки, при захворюваннях печінки, жовчного міхура і протоків. Чистотіл звичайний широко використовують у народній медицині, гомеопатії, ветеринарії
Фенхель звичайний (<i>Foeniculum vulgare</i> , Mill.)	Плоди фенхелю містять ефірну олію (4-6,5%), у якій виявлено до 50-60% активної сполуки анетолу і ряд терпенів (пінен, кампфен, феландрен), сліди анісового альдегіду і анісової кислоти та інші речовини. Екстракт плодів фенхелю	Має спазмолітичну, сечогінну, відхаркувальну дію, посилює функцію залоз травного каналу. Екстракт фенхелю має сильну протівірусну дію проти вірусів герпесу. Фенхель також може підсилювати імунну систему та зменшувати запалення, що також допомагає в боротьбі з вірусними інфекціями

Продовження дод. А

1	2	3
Шипшина корична (<i>Rosa cinnamomea</i> <i>sensu L.</i>)	Плоди містять каротиноїди, вітаміни: аскорбінову кислоту (вітамін С) — до 14% на суху речовину, вітаміни В ₁ , В ₂ , В ₃ , РР, К; каротиноїди: α- і β-каротини, лікопін, фітофлуїн, полі-цис-лікопіни А, В і С, криптоксантин, рубіксантин, тараксантин; катехіни; вуглеводи: глюкоза, фруктоза, ксилоза, пектинові речовини; флавоноїди: кверцетин, ізокверцитрин, тилірозид, кемпферол; лейкоантоціанідини: лейкопеонідин; антоціани: у гідролізаті ціанідин; дубильні речовини — до 5%; органічні кислоти: лимонна, яблучна; жирна олія (у насінні), в її складі: α- і δ-токофероли, каротиноїди, ліолева, ліоленова, пальмітинова, міристинова, стеаринова кислоти; макро- і мікроелементи: К, Са, Mg, Fe, Mn, Cu, P, Zn, J. У листях є вуглеводи: полісахариди; каротиноїди; вітамін С; фенолкарбонові кислоти та їх похідні: галова, гентизинова, кадова, протокатехова та ін., дубильні речовини. У коренях Ш. містяться дубильні речовини, у гілках — флавоноїди	Плоди шипшини мають протицинготну, антисклеротичну, протизапальну, жовчогінну дію, активізують ферментні системи та окисно-відновні процеси в організмі, позитивно впливають на вуглеводний обмін, посилюють синтез гормонів і регенерацію тканин, стимулюють опірність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища, підвищують діурез. Використовуються для профілактики та лікування при гіпо- й авітамінозах С і Р, при атеросклерозі, нефриті, гострих і хронічних захворюваннях печінки, кишківнику, при виразковій хворобі, геморагічних діатезах, гемофілії, кровотечах (легеневих, маткових), при передозуванні антикоагулянтами, гіпертиреозі й недостатності надниркових залоз, травматичному шоку. Мають терапевтичний ефект при пневмонії, бронхоектазах, бронхіальній астмі, захворюваннях очей. З насіння шипшини виготовляють олію, яку використовують зовнішньо для загоєння ран, при тріщинах сосків, пролежнях, трофічних виразках гомілки, дерматозах, у стоматологічній практиці та у вигляді мікроклізм — при неспецифічному виразковому коліті. Каротолін — олійний екстракт каротиноїдів із м'якоті плодів, який використовують аналогічно

Додаток Б

Анкета добровольця щодо аналізу споживацьких властивостей основи олівців/медичних олівців

№ композиції _____

Дата _____ 202 р.

1. Зовнішній вигляд медичного олівця (бали)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Легкість нанесення мазку (бали)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. Адгезія жирової плівки

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Липкість плівки (бали)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Стійкість та ступінь комфорту під час та після нанесення

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

6. Ступінь поглинання мазку шкірою губ (бали)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

7. Блиск утвореної плівки

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Загальна інформація

Ваш вік _____ Стать _____

Додаток В

Список публікацій здобувача

1. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196. Scopus. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
2. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.282> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
3. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С.26–31. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.95> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).
4. Нестерук Т. М., Стрілець О. П., Половко Н. П. Обґрунтування ефективності антимікробних консервантів і мікробіологічний контроль медичного олівця в процесі зберігання. *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 52–58. DOI: [10.5281/zenodo.7436818](https://doi.org/10.5281/zenodo.7436818) (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).
5. Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T. Theoretical justification of choice of anti-herpetic phytosubstance. *Norwegian Journal of development of the International Science: Pharmaceutics*. 2021. № 58, Vol 1. P. 32–36. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання статті).
6. Нестерук Т. М. Половко Н. П. Перспективи створення медичних олівців з олійними екстрактами. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Х., 2019. С. 361–365. (Особистий внесок: пошук інформації, узагальнення даних, написання статті).

7. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Шереверя К. Дослідження споживчих властивостей основи медичних олівців. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р., Х., 2020. С. 153–154. (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

8. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження твердості дослідних зразків медичних олівців. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матеріали наук.-практ. дистанційної міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020. / редкол.: М. М. Рожко, І. О. Федяк, Л. М. Гаврищук та ін. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 101.

9. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Препарати антисептичної, протизапальної та репаративної дії рослинного походження на фармацевтичному ринку України. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р.) / редкол.: В.В. Малий та ін. Х.: НФаУ, 2020. С. 238.

10. Нестерук Т. Н. Изучение физико-химических свойств медицинских карандашей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020*: сб. тезисов докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, БГМУ, 2020. С. 1223.

11. Боднар Л. А., Нестерук Т. Н., Половко Н. П. Исследование растворимости мангиферина. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2021* : сб. тезисов докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. С. П. Рубинковича, В. А. Филонюка. Минск : БГМУ, 2021. С. 1171.

12. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження кислотного і карбонільного числа медичного олівця з ліпофільним екстрактом з суміші і мангиферином. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали наук.-практ.

конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 98–99.

13. Нестерук Т. М., Махмуд Уссама, Половко Н. П. Досвід використання Копійочника у традиційній та народній медицині. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: prob-lems, achievements, prospects* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р. / ред. кол. : Л. В. Галій та ін. Х. : НФаУ, 2021. С. 104–107.

14. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Дослідження впливу екстракту манго на властивості медичного олівця. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 22–23 верес. 2022 р., Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 64.

15. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження показників якості олійного екстракту суміші лікарської рослинної сировини. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р., Х.: НФаУ, 2022. С. 169–170. (Серія «Наука»).

16. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук в медичному олівці. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р., Тернопіль: ТНМУ, 2022. С.162–164.

17. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Ідентифікація біологічно активних сполук олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи*: зб. наук. пр., вип. 1. Х., 2022. С. 177–178.

18. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Розробка технології і визначення критичних параметрів виробництва олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: ма-

теріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23–25 листоп. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С. 96–97.

19. Нестерук Т. М. Дослідження з визначення стабільності медичних олівців в процесі зберігання. *Youth Pharmacy Science*: матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7–8 груд. 2022 р. Х.: НФаУ, 2022. С.71–72.

Апробація результатів досліджень

1. VII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019) (наукова стаття).

3. LXXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2020) (теза).

4. LXXV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2021) (теза).

5. Міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 2020) (теза).

6. Науково-практична дистанційна міжнародна конференція «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020) (теза).

7. VIII Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2020) (теза).

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021) (теза).

9. III Науково-практична конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects» (Харків, 2021) (теза).

10. VI Всеукраїнська науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Харків, 2022) (теза).

11. ІХ Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль 2022) (теза).

12. Х Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2022) (теза, усна доповідь).

13. ІІ Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2022) (теза).

14. V Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2022) (теза).

15. ІІІ Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 2022) (теза).

Додаток Г

Проект
 Екземпляр № _____
 для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УЗГОДЖЕНО



Проректор з науково-педагогічної

роботи НФаУ

Іванна ВЛАДИМИРОВА

11.07.2022 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
 НА ВИРОБНИЦТВО

ПРЕПАРАТУ "Олеофіт", олійний екстракт, 100 г у флаконах із темного скла

ТР _____

Чинний разом з досьє виробничої дільниці на виробництво
 екстракційних лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до "___" _____ р.

Розробники:

д.фарм.н., проф.

Н.П.Половко

Аспірантка

Т.М.Нестерук

Харків 2022

Додаток Д

Проект
 Екземпляр № _____
 для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УЗГОДЖЕНО



Проректор з науково-педагогічної
 роботи НФаУ

проф. Анна ВЛАДИМИРОВА

_____ 2022 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
 НА ВИРОБНИЦТВО

ПРЕПАРАТУ "Манго-олеофіт", лікувальний олівець, 10 г у пеналах (флаконах)

ТР _____

Чинний разом з досьє виробничої дільниці на виробництво
 м'яких лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до "___" _____ р.

Розробники:

д.фарм.н., проф.

_____ Н.П.Половко

Аспірантка

_____ Т.М.Нестерук

Харків 2022

Додаток Е

Проект
Екземпляр № _____
для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



УЗГОДЖЕНО

Професор з науково-педагогічної
роботи НФаУ
проф. Анна ВЛАДИМИРОВА

1 лютого 2022 р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Extractum oleosum "Oleophytum"
Олійний екстракт "Олеофіт"

Лікарський засіб по 100 г у флаконах із темного скла

Лікарський засіб з репаративною та антимікробною дією, АФІ для
лікарських засобів та профілактики і терапії інфекційно-запальних та
раневих процесів

Додаток Ж

Проект
Екземпляр № _____
для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

“Mango-oleophytum”, stili (styli) medicinales
“Манго-олеофіт”, лікувальний олівець

Лікувальний олівець для профілактики і терапії інфекційно-запальних процесів червоної облямівки і шкіри губ та нормалізації стану шкіри губ за рахунок вологоутримувальної та захисної дії

Додаток И

Аптека №80			
ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ Олійний екстракт «Олеофіт»			Стор. 1
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 80	Дата впровадження:	Серія	1 екземпляр з Версія № 01



Діє від « » _____ 2022 р.
Дата перегляду « » _____ 20... р.

**ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО
ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ**
олійний екстракт «ОЛЕОФІТ»

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірант кафедри аптечної технології ліків	Завідувач кафедри аптечної технології ліків, професор	Завідувач аптеки № 80
Нестерук Т. М.	Вишневська Л. І.	Н.І.Штучна
Підпис: <i>Т.М. Нестерук</i>	Підпис: <i>Л.І. Вишневська</i>	Підпис: <i>Н.І. Штучна</i>
Дата:	Дата:	Дата:
Доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків		
Половко Н. П.		
Підпис: <i>Н.П. Половко</i>		
Дата:		

Додаток К

Аптека №80			
ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ Медичні олівці «Манго-олеофіт»			Стор. 2
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 80	Дата впровадження:	Серія	1 екземпляр
			з _____ Версія № 01




Діє від «__» _____ 2022 р.
Дата перегляду «__» _____ 20... р.

**ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО
МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ**
медичні олівці «МАНГО-ОЛЕОФІТ»

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірант кафедри аптечної технології ліків	Завідувач кафедри аптечної технології ліків, професор	Завідувач аптеки № 80
Нестерук Т. М.	Вишневська Л. І.	Н.І.Штучна
Підпис: <i>Т.М. Нестерук</i>	Підпис: <i>Л.І. Вишневська</i>	Підпис: <i>Н.І. Штучна</i>
Дата:	Дата:	Дата:
Доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків		
Половко Н. П.		
Підпис: <i>Н.П. Половко</i>		
Дата:		

Додаток Л

Завідувач Навчально-виробничої
аптеки №1 ЛНМУ
імені Данила Галицького
Фетько М.М.
«15» січня 2022 р.



**АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ
В УМОВАХ ВИРОБНИЧОЇ АПТЕКИ**

Даний акт складено в тому, що в умовах Навчально-виробничої аптеки № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького апробовано технологію олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини під умовною назвою «Олеофіт» і медичного олівця на основі олійного екстракту та екстракту манго під умовною назвою «Манго-олеофіт» та перевірено відтворюваність технологічної інструкції на виробництво препаратів.

Фармацевт-технолог вищої категорії
Навчально-виробничої аптеки №1
ЛНМУ ім. Данила Галицького



Алексеева Г.Ф.

Продовження дод. Л



Завідувач
Навчально-виробничої аптеки №1
ЛНМУ ім. Д. Галицького
Фет'юк М. М.
15.07.2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
Виготовлення олійного екстракту і лікувального олівця для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
3. **Укладачі:**
асп. Т.М. Нестерук, д. фарм. н., проф. Н. П. Половко.
4. **Джерело інформації:**
 1. Nesteruk T. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196.
 2. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57.
 3. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С.26–31.
5. **Ким і коли впроваджено:**
Навчально-виробнича аптека №1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 75 – серпень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:**
Запропонована технологія олійного екстракту і лікувальних олівців дозволить розширити асортимент лікарських засобів, призначених для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ.
7. **Зауваження та пропозиції:**
Немає.

Відповідальний за впровадження:
Фармацевт-аналітик вищої категорії
Навчально-виробничої аптеки №1
ЛНМУ ім. Данила Галицького

Процак Л. В.

Додаток М

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Д. Галицького
доц. Солонинко І.І.



12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та репаративної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Т.М.Нестерук, д.фарм.н., проф. Н.П.Половко.

3. Джерела інформації:

3.1.Нестерук Т.М., Половко Н.П., Бевз Н.Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції // *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52-57.

3.2.Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T., Bevz N., Kukhtenko H. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187-196.

4. Впроваджено: в освітній процес на кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати», «М'які лікарські засоби».

5. Термін впровадження: з 1.09. 2022 р.

6. Ефективність впровадження: удосконалення та оптимізація освітнього процесу, зокрема, розширення інформації щодо фармацевтичної розробки, технології та стандартизації екстракційних препаратів та м'яких лікарських форм.


Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків і біофармації.		

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького

 К. Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького, професор

 С. Б. Білоус

Продовження дод. М



1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та репаративної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Т.М. Нестерук, д.фарм.н., проф. Н.П. Половко.

3. Джерела інформації:

1.Нестерук Т.М., Половко Н.П., Бевз Н.Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції // *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52-57.

2.Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T., Bevz N., Kukhtenko H. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials. *PharmacologyOnLine*. 2021. vol.3. P. 187-196.

3.Нестерук Т.М, Половко Н.П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. 2 (104). С.26-31

4.Нестерук Т.М. Половко Н.П. Дослідження твердості дослідних зразків медичних олівців. Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матеріали науково-практичної дистанційної міжнародної конференції, м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. / редкол.: М. М. Рожко, І. О Федяк, Л. М. Гавришук та ін. – Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 101.

4. Впроваджено: в освітній процес кафедри аптечної та промислової технології ліків національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати», «М'які лікарські засоби».

5. Термін впровадження: 2021- 2022 н. р.

Затверджено на засіданні кафедри, протокол №1 від «29» серпня 2022 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі аптечної та промислової технології ліків		

Відповідальний за впровадження:
 завідувачка кафедри аптечної та промислової
 технології ліків, д.фарм.н., проф.



Ж. М. Полова

Продовження дод. М



УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

20 вересня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та репаративної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; асп. Т.М. Нестерук, д. фарм. н., проф. Н. П. Половко.

3. **Джерело інформації:**

1. Nesteruk T. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196.

2. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57.

3. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С.26–31.

4. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Розробка технології і визначення критичних параметрів виробництва олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23–25 листоп. 2022 р. X.: НФаУ, 2022.*

4. **Ефективність впровадження:** Запропонований склад і технологія олійного екстракту і лікувальних олівців дозволить розширити асортимент АФІ та лікарських засобів, призначених для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ.

4. **Впроваджено:** в освітній процес на кафедрі заводської технології ліків НФаУ у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати», «М'які лікарські форми».

5. **Термін впровадження:** січень 2022 р.

Затверджено на засіданні кафедри, протокол №7 від «8» січень 2022 р.

6. **Ефективність впровадження:**

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами на кафедрі заводської технології ліків

Відповідальній за впровадження:

Завідувачка кафедрою

ЗТЛ НФаУ

Олена РУБАН

Продовження дод. М



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та репаративної дії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53; асп. Т.М. Нестерук, д. фарм. н., проф. Н. П. Половко.
3. **Джерело інформації:**
 1. Nesteruk T. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova, N. Bevz, H. Kukhtenko *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol.3. P. 187–196.
 2. Нестерук Т. М., Половко Н. П., Бевз Н. Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52–57.
 3. Нестерук Т. М., Половко Н. П. Обґрунтування складу медичного олівця для профілактики та лікування захворювань шкіри і червоної облямівки губ. *News of pharmacy*. 2022. № 2 (104). С.26–31.
 4. Половко Н. П., Нестерук Т. М. Розробка технології і визначення критичних параметрів виробництва олійного екстракту з суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.*, м. Харків, 23–25 листоп. 2022 р. X.: НФаУ, 2022.
4. **Ефективність впровадження:** Запропонований склад і технологія олійного екстракту і лікувальних олівців дозволить розширити асортимент АФІ та лікарських засобів, призначених для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри губ, а також забезпечить можливість якісного приготування і контролю якості лікарського засобу в умовах аптек.
4. **Впроваджено:** в освітній процес на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ у лекційний курс за темами «Екстракційні препарати», «М'які лікарські форми».
5. **Термін впровадження:** вересень-грудень 2022 р.
Затверджено на засіданні кафедри, протокол № 6 від 19.12.2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами на кафедрі аптечної технології ліків

Відповідальній за впровадження:

Завідувачка кафедрою
АТЛ НФаУ

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Продовження дод. М

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
 КЗВО «Рівненська медична академія»
 Штрімайтіс О.В.
 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології і дослідження лікувальних олівців з олійним екстрактом фітокомпозиції антимікробної, протизапальної та репаративної дії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Т.М.Нестерук, д.фарм.н., проф. Н.П.Половко.

3. Джерела інформації:

3.1.Нестерук Т.М., Половко Н.П., Бевз Н.Ю. Дослідження з обґрунтування умов отримання олійного екстракту фітокомпозиції // *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 52-57.

3.2.Nesteruk T., Polovko N., Kovalova T., Bevz N., Kukhtenko H. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials. *PharmacologyOnLine*. 2021. vol.3. P. 187-196.

3.3.Нестерук, Т. М. Дослідження кислотного і карбонільного числа медичного олівця з ліпофільним екстрактом з суміші і мангіферином / Т. М. Нестерук, Н. П. Половко // «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. - Харків : НФаУ, 2021. С. 98-99.

3.4. Нестерук Т.М., Половко Н. Дослідження впливу екстракту манго на властивості медичного олівця. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар.участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 64.

4. Впроваджено: у освітній процес кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія»

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри протокол № 3 від 08.11.2022 р.

5. Термін впровадження: листопад 2022 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі хіміко-фармацевтичних дисциплін		

Відповідальний за впровадження: доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, канд. фарм. наук Захарко Н.В..

Індивідуальні значення тварин під час спостереження

Таблиця Н.1

Індивідуальні значення показника площі поверхні графаретної рани (мм²) в групі тварин позитивного контролю

№ тварини	Доба після відтворення експериментальної моделі										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
1	396	384	371	338	292	223	190	142	89	51	37
2	390	372	365	324	287	224	168	121	70	34	20
3	395	381	375	341	297	235	197	161	104	72	49
4	388	374	363	330	285	220	159	116	73	32	18
5	397	384	369	352	304	258	181	137	92	69	35
6	391	375	357	322	386	240	184	132	85	48	32
M±SEM	392,833± 1,493	378,333± 2,171	366,667± 2,603	334,500± 4,646	308,500± 15,754	233,333± 5,852	179,833± 5,747	134,833± 6,570	85,500± 5,143	51,000± 6,890	31,833± 4,700

Таблиця Н.2

Індивідуальні значення показника площі поверхні графаретної рани (мм²) в групі тварин, що отримували основу олівця

№ тварини	Доба після відтворення експериментальної моделі										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
1	392	386	372	354	327	254	199	153	105	83	49
2	395	387	375	362	348	268	217	175	121	94	58
3	397	382	366	348	310	242	189	140	99	75	40
4	389	378	371	357	326	251	196	150	112	87	51
5	384	376	370	350	321	249	183	145	104	71	45
6	387	382	376	359	332	259	210	166	109	81	60
M±SEM	390,667± 2,011	381,833± 1,759	371,667± 1,476	355,000± 2,191	327,333± 5,136	253,833± 3,646	199,000± 5,196	154,833± 5,400	108,333± 3,116	81,833± 3,371	50,500± 3,106

Таблиця Н.3

Індивідуальні значення показника площі поверхні графаретної рани (мм²) в групі тварин, що отримували основу з екстрактом манго

№ тварини	Доба після відтворення експериментальної моделі										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
1	395	380	368	330	305	238	164	119	78	46	20
2	397	385	372	338	306	242	173	126	84	50	22
3	392	376	360	321	292	215	148	108	69	39	14
4	390	380	370	335	310	248	169	115	75	41	17
5	393	383	373	340	315	250	178	135	97	60	30
6	399	382	370	328	295	230	152	110	70	45	20
M±SEM	394,333± 1,358	381,000± 1,265	368,833± 1,905	332,000± 2,887	303,833± 3,591	237,167± 5,319	164,000± 4,837	118,833± 4,175	78,833± 4,269	46,833± 3,070	20,500± 2,217

Таблиця Н.4

Індивідуальні значення показника площі поверхні графаретної рани (мм²) в групі тварин, що отримували основу на ОЕ суміші РЛС

№ тварини	Доба після відтворення експериментальної моделі										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
1	390	374	327	268	212	151	107	64	28	10	0
2	395	382	342	282	234	180	120	75	32	14	0
3	393	379	330	271	222	169	111	72	29	7	0
4	391	368	314	245	201	134	95	49	21	3	0
5	387	365	320	251	209	146	101	56	25	9	0
6	394	380	334	273	228	173	114	72	30	15	0
M±SEM	391,667± 1,202	374,667± 2,824	327,833± 4,070	265,000± 5,756	217,667± 5,090	158,833± 7,291	108,000± 3,688	64,667± 4,224	27,500± 1,607	9,667± 1,820	0,000± 0,000

Таблиця Н.5

Індивідуальні значення показника площі поверхні трафаретної рани (мм²) в групі тварин, що отримували олійний екстракт

№ тварини	Доба після відтворення експериментальної моделі										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
1	396	375	324	265	185	136	95	54	20	0	0
2	382	370	318	253	180	128	82	46	15	0	0
3	387	368	309	240	174	121	79	44	15	0	0
4	395	372	325	270	191	135	84	39	10	0	0
5	393	375	328	274	193	142	97	49	16	0	0
6	397	380	333	282	200	145	102	58	20	0	0
M±SEM	391,667± 2,418	373,333± 1,745	322,833± 3,420	264,000± 6,213	187,167± 3,842	134,500± 3,622	89,833± 3,825	48,333± 2,813	16,000± 1,528	0,000± 0,000	0,000± 0,000

Таблиця Н.6

Індивідуальні значення показника площі поверхні трафаретної рани (мм²) в групі тварин, що отримували ЛЗ (олівець з екстрактом)

№ тварини	Доба після відтворення експериментальної моделі										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
1	383	357	298	214	138	84	36	0	0	0	0
2	389	362	310	236	144	103	65	21	0	0	0
3	392	370	314	249	162	118	76	34	0	0	0
4	385	356	303	215	135	82	36	4	0	0	0
5	397	369	308	223	140	95	54	15	0	0	0
6	393	350	311	227	145	101	59	17	0	0	0
M±SEM	389,833± 2,136	360,667± 3,201	307,333± 2,390	227,333± 5,457	144,000± 3,907	97,167± 5,449	54,333± 6,525	15,167± 4,989	0,000± 0,000	0,000± 0,000	0,000± 0,000