

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ С
ЭКСТРАКТОМ БЕРЕЗЫ И АРНИКИ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм18(4,10д)і-04

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Шаимаа НАЖЕМ

Руководитель: заведующая кафедры заводской
технологии лекарств, д.фарм.н., профессор Елена РУБАН

Рецензент: заведующая кафедры аптечной технологии
лекарств, д.фарм.н., профессор Лилия ВИШНЕВСКАЯ

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа состоит из введения, трех глав, общих выводов, списка использованной литературы и дополнений. Содержание работы изложено на 41 странице основного текста и содержит 8 таблиц и 12 рисунков.

Квалификационная магистерская работа посвящена исследованиям выбору вспомогательных веществ, с целью создания геля с сухими экстрактами арники и березы. Автором изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства действующих веществ с целью выбора гелеобразователя и создания ранозаживляющего геля. Оценка биофармацевтических и реологических свойств позволили выбрать оптимальный гелеобразователь, оценить качество полученного геля.

Ключевые слова: растительные экстракты, гели, реологические свойства

ANOTATION

Qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and appendices. The content of the work is set out on 41 pages of the main text and contains 8 tables and 12 figures.

Qualification master's work is devoted to research of auxiliary substances choice with the purpose of creation of gel with dry extracts of arnica and birch.

The author studied the physicochemical and pharmaco-technological properties of active substances to choose a gel-forming agent and create a wound-healing gel. Evaluation of biopharmaceutical and rheological properties allowed us to choose the optimal gel-forming agent and evaluate the quality of the gel obtained.

Key words: plant extracts, gels, rheological properties

СОДЕРЖАНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. СОЗДАНИЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ	8
1.1. Патогенез раневого процесса.	8
1.2. Изучение ассортимента мягких лекарственных препаратов	10
1.3. Вспомогательные вещества в производстве МЛС	13
1.4. Краткая характеристика действующих веществ	14
1.5. Технологические аспекты создания лекарственных препаратов в форме гелей	16
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	19
Раздел 2. Объекты и методы исследования	20
2.1. Действующие и вспомогательных вещества как объекты исследований.	20
2.2. Методы исследований	21
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	23
РАЗДЕЛ 3. ПОДБОР СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ БЕРЕЗЫ И АРНИКИ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ	24
3.1. Изучение микроскопии и фракционного состава арники и березы сухих экстрактов	24
3.2. Исследование влагосодержания экстрактов сухих	26
3.3. Изучение растворимости сухих экстрактов	27
3.4. Приготовление и исследование образцов геля	28
3.4.1. Исследование высвобождения экстрактов методом диффузии в	30

агар	
3.4.2. Изучение реологических параметров образцов гелей	31
3.4.3. Изучение показателей рН полученного геля	35
3.5. Технология получения геля с сухими экстрактами	36
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	40
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	41
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	42
ПРИЛОЖЕНИЕ	46

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ВВ	– вспомогательные вещества
ЕФ	– Европейская фармакопея
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
ЛП	– лекарственный препарат
МЛФ	– мягкая лекарственная форма
МЛС	– мягкие лекарственные средства

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Несмотря на широкий ассортимент имеющихся на фармацевтическом рынке лекарственных средств для местного лечения раневых и воспалительных процессов, необходимость создания все более эффективных препаратов, остается актуальной задачей.

Рациональное лечение ран - одна из наиболее острых и сложных проблем современной медицинской практики. На сегодняшний день ни один из методов лечения ран с использованием лекарственных средств не является универсальным, надежным в полной мере. Этиология и патогенез раневого процесса требуют дифференцированного подхода к созданию лекарственных форм для местного лечения раневой патологии. Раневая инфекция была и остается одной из самых важных проблем практической медицины, что предусматривает постоянное усовершенствование методов местного лечения ран.

В последнее время в фармацевтической и клинической практике интерес представляют экстракты арники и березы, которые имеют широкий спектр фармакологической активности.

Поэтому, на наш взгляд, актуальным является создание геля с противовоспалительным и репаративным действием на основе данных экстрактов.

Цель исследования. Проведение исследования по выбору вспомогательных веществ для создания геля на основе растительных экстрактов.

Задачи исследования. Для достижения поставленных целей необходимо было решить следующие задачи:

- провести литературный обзор и проанализировать ассортимент противовоспалительных и репаративных лекарственных препаратов;
- изучить основные физико-химические показатели сухих экстрактов, выбрать рациональный способ их введения в основу;

- провести биофармацевтические и реологические исследования по выбору оптимального типа и концентрации гелеобразователя;
- разработать рациональный состав и технологию ранозаживляющего геля на основе сухих экстрактов;

Объект исследования. Березы и арники сухой экстракт, вспомогательные вещества, модельные образцы гелей, готовые гели.

Предмет исследования. Подбор рационального состава и технологии производства геля.

Методы исследования. При решении поставленных в работе задач были использованы следующие методы: исследование влагосодержания экстрактов и их растворимости; биофармацевтические исследования методом диффузии в агаровый гель; определение реологических параметров методом ротационной вязкозиметрии.

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты исследований отображены в материалах: XXIX международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств», Харьков, 2023.

Структура и объем квалификационной работы. Работа состоит из введения, трех глав, общих выводов, списка используемой литературы, дополнений. Содержание работы представлено на 44 страницах основного текста и содержит 8 таблиц и 12 рисунков.

РАЗДЕЛ 1

СОЗДАНИЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

В течение последних пятидесяти лет благодаря созданию широкого ассортимента активных фармацевтических ингредиентов с необходимым фармакологическим действием, эффективность лечения ран существенно возросла. Несмотря на значительное количество репаративных средств, сегодня проблема фармакологической коррекции раневого процесса является актуальной.

Современная классификация ран основана на учете многих параметров. По анатомическому положению выделяют раны головы, шеи, груди, живота, надключичной области, плеча, бедра и т. д. По обстоятельствам получения травмы они делятся на случайные, боевые, операционные. В зависимости от механизма повреждения раны делят на колотые, резаные, рубленые, ушибленные, рваные, размозженные, огнестрельные, укушенные, отравленные. По виду раневого канала раны классифицируют на сквозные, слепые, касательные. Кроме того, выделяют просто ранение мягких тканей и ранения тканей с повреждением тех или иных органов, сосудов, нервов, костей, сухожилий. Различают также непроникающие (в какую-либо полость) раны и проникающие с повреждением или без. Загрязнение ран может быть первичным и вторичным [7, 11].

1.1. Патогенез раневого процесса.

Патогенез раневого процесса рассматривают с позиций общей и местной реакции организма на повреждение тканей. Общая реакция проявляется в известном адаптационном синдроме. В 1–4 й день после травмы она развивается по пути усиления жизнедеятельности в виде повышения

температуры, основного обмена, снижения массы тела, ускорения распада белков, жиров, углеводов, уменьшения проницаемости клеточных мембран, подавления синтеза белков и регенерации. В основе указанных механизмов лежат повышение функции симпатoadреналовой системы, повышенный выброс адреналина — «гормона пожара», приводящего к мобилизации запасов гликогена и ускорению его распада, стимуляции гликолиза, повышению вязкости и свертываемости крови с последующим тромбообразованием.

Стадия II характеризуется общей реакцией, (4-10-й день) преобладает влияние парасимпатической системы с такими гормонами и медиаторами, как минерало-кортикостероиды, альдостерон, ацетилхолин. Увеличивается масса тела, нормализуются белковый обмен и процессы регенерации. Если рассматривать местные симптомы раневого процесса с этой же точки зрения, можно и в них увидеть те же закономерности — проявление реакций, направленных на защиту внутренней среды организма и на ликвидацию последствий травмы. Развивающийся после ранения отек тканей вызывает сдавление сосудов и остановку кровотечения; сдавление лимфатических протоков и тем самым снижение поступления через них в организм токсических веществ. Развивающаяся экссудация приводит к разведению токсинов, растворению некротических элементов в ране и выведению их из нее. В конечном счете на месте раны появляется соединительнотканый рубец, прочно скрепляющий края поврежденных тканей и хорошо защищающий внутреннюю среду от внешних отрицательных влияний.

На всех этапах раневого процесса ведущее значение имеет система микроциркуляции, которая в первые фазы процесса способствует очищению раны, а в последующем — регенерации соединительной ткани и образованию рубца.

Фазы раневого процесса:

1. фаза воспаления - альтерация, экссудация, очищение;
2. фаза – пролиферация – образования и созревания грануляционной ткани;

3. Заживление - созревание и образование рубцовой ткани и эпителизация раны.

1.2. Изучение ассортимента мягких лекарственных препаратов

МЛС являются одними из самых распространенных лекарственных форм и имеют широкое применение в медицинской и косметической практике при повреждении слизистой, ожогах, в лечении заболеваний кожи, ее придатков и т.д. Наружное применение лекарственного средства позволяет избежать разности концентрации действующих веществ в плазме, что является типичным при повторном применении быстро выводимых лекарств, а также избегать эффекта первичного прохождения через печень, который происходит после абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Анализ Государственного реестра лекарственных средств показал, что в Украине зарегистрировано пятьдесят четыре торговых наименования мягких лекарственных средств (МЛС) репаративного действия, которые представлены тремя группами: D03 - средства для лечения ран и язвенных поражений (42,6%), D06 - антибиотики и химиотерапевтические препараты для использования в дерматологии (44,4%) и D08 - антисептические и дезинфицирующие средства (13%). Из них: мазей (61,1%), кремов (24,1%), гелей (9,3%) и линиментов (5,5%) (рис.1) [6].

Анализ МЛС по фармакологическому действию показал, что среди зарегистрированных препаратов для лечения *I фазы* раневого процесса преобладают средства с противомикробным действием - 45,2%, а доля средств с противомикробным, дегидрационным - 38,7%. Среди средств для лечения *1/2 фаз* преобладают средства с противомикробным, анальгезирующим, репаративным и противовоспалительным действием - 55,6%, а с противомикробным, репаративным действием - 44,4%. Среди препаратов, рекомендованных к

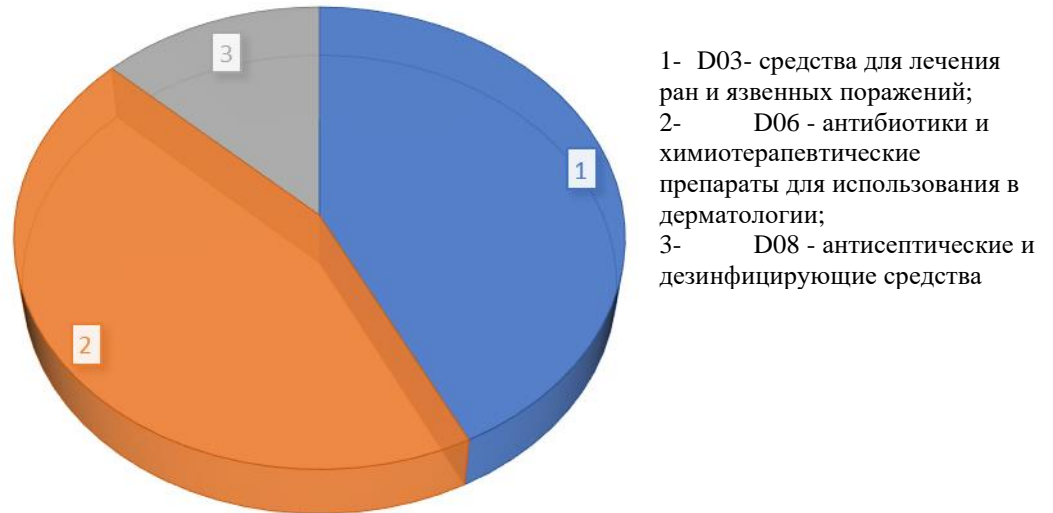


Рисунок 1. Диаграмма МЛС репаративного действия

использованию на 2–3 фазах, доминируют ЛС с противомикробной, репаративной активностью - 57,1%, а с протимикробной, анальгезирующей, репаративной, противовоспалительной - 42,9% (рис. 2).

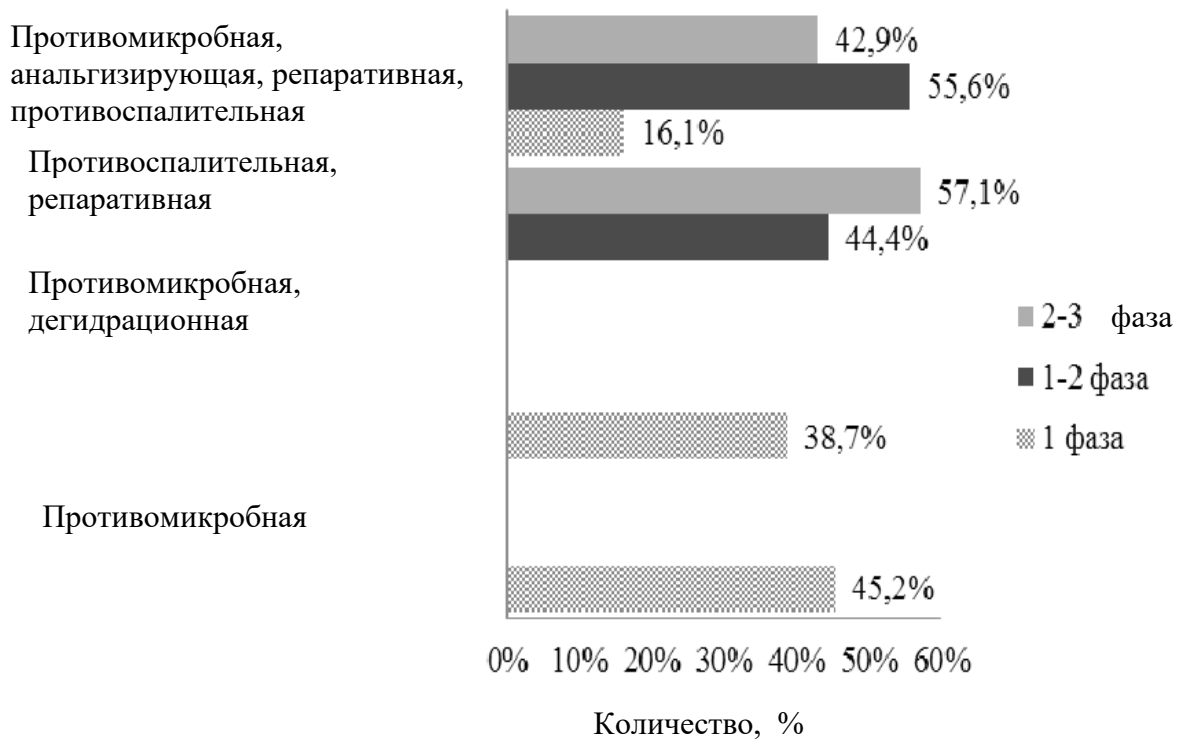


Рисунок 2. Анализ МЛС по фармакологическому действию

Следующим этапом наших исследований стал анализ МЛС репаративного действия по виду основы (рис. 3). При лечении в 1 фазе доминируют МЛС на гидрофильной и эмульсионной основах (по 35,5%), доля препаратов на гидрофобной основе - 25,8%, дифильной основе - 3,2%. При лечении 1-2 фазы - преобладают препараты на эмульсионной основе - 77,8%. При лечении во 2-3 фазе доминируют препараты на эмульсионной основе - 64,3%, а МЛС на гидрофильной основе занимают (21,43%), гидрофобной и дифильной основах по 7,14% [6, 7].

Анализ препаратов группы D03 (для лечения ран и язвенных поражений), способствующих заживлению ран, по типу основы установил перевес препаратов, изготовленных на эмульсионной основе (70%), гидрофильной основе - 20%, гидрофобной и дифильной основах - по 5% (рис. 4).

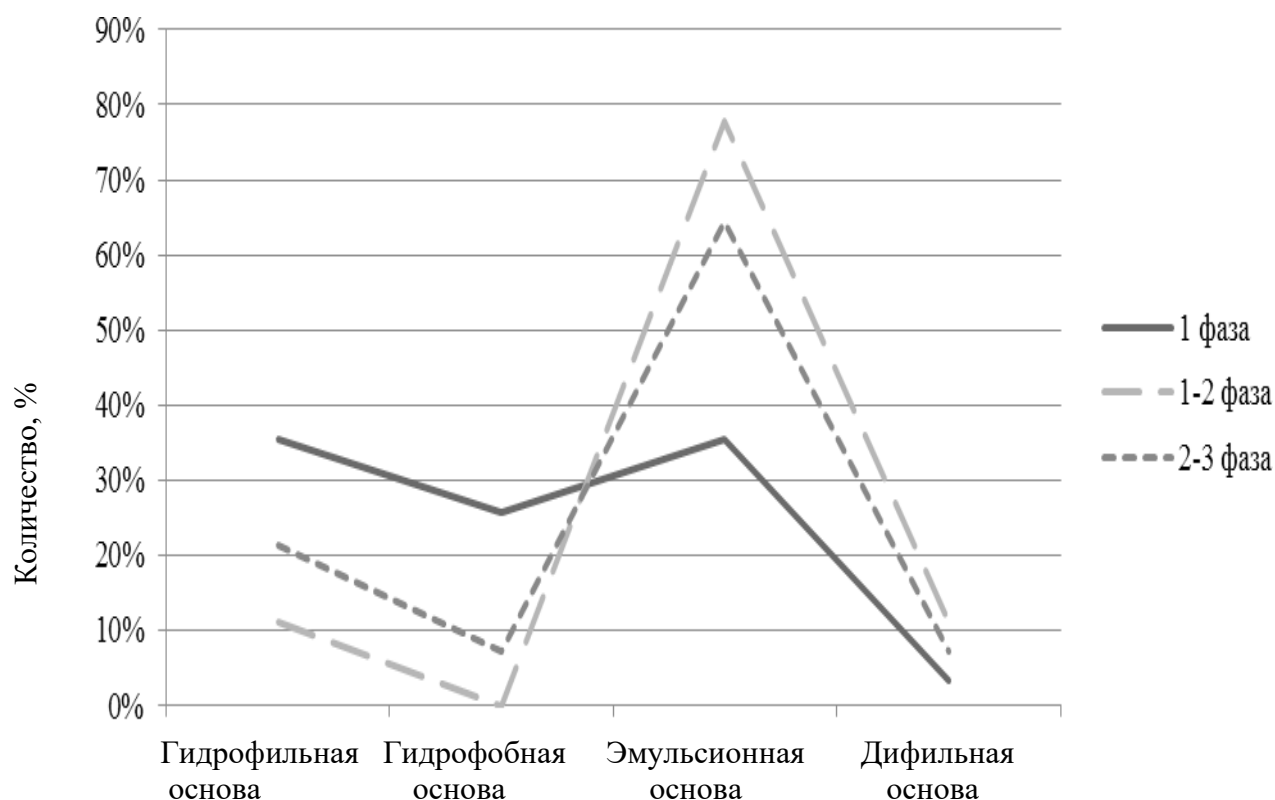


Рисунок 3. Анализ МЛС репаративного действия в зависимости от вида основы

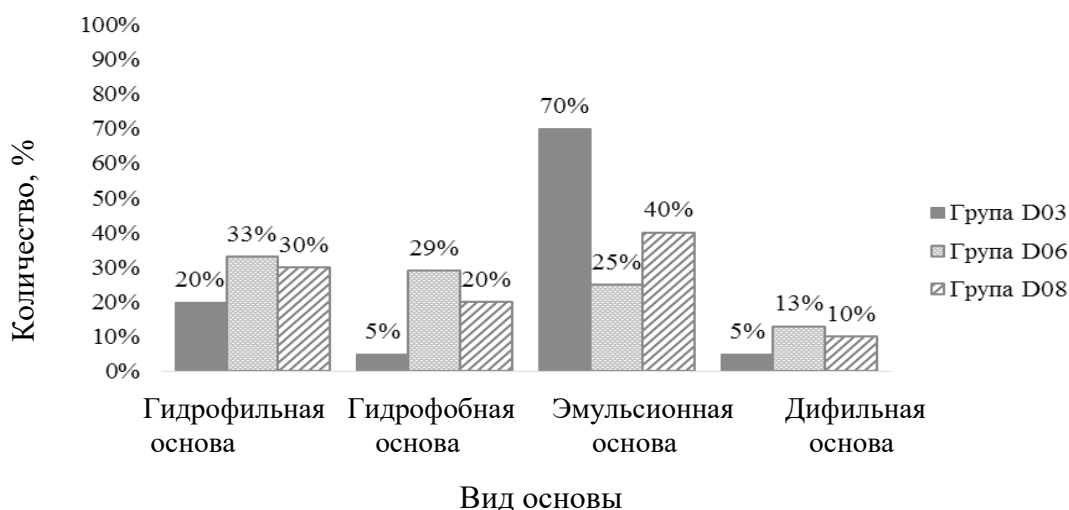


Рисунок 4. Анализ ассортимента МЛС в зависимости от групп

1.3. Вспомогательные вещества в производстве МЛС

Вспомогательные вещества (ВВ) в мягких лекарственных формах могут составлять более 90% [1, 10, 11].

По функциональному назначению в производстве МЛС применяют формообразующие ВВ, которые используются для получения определенной ЛФ (основы, гелеобразователи, наполнители, растворители). Вещества, которые применяются для увеличения сроков хранения - antimicrobные консерванты, стабилизаторы и антиоксиданты, а также те, которые продлевают срок действия препарата - пролонгаторы. Для улучшения вкуса и вида ЛП применяют: красители, усилители вкуса, ароматизаторы, подсластители [12].

Также ВВ используются для оптимизации технологических процессов (солюбилизаторы, пеногасители, эмульгаторы, загустители и др.). В 70% случаев в производстве применяют синтетические и полусинтетические ВВ [12].

В составе МЛФ часто применяются такие гидрофобные основы, как жировые, углеводородные и силиконовые. Среди жировых основ используют жиры животного и растительного происхождения.

Среди гидрофильных основ используются полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), гели полисахаридов (целлюлоза и ее производные), гели сополимеров акриловой кислоты (карбомеры различных марок), желатиноглицериновые и другие [14].

Также в составе МЛФ используют растворители, солюбилизаторы, стабилизаторы, эмульгаторы (типа м/в или в/м), гелеобразователи, регуляторы рН, консерванты, красители, ароматизаторы и другие эксципиенты [15, 24]. Данные вещества влияют на стабильность ЛФ, улучшают реологические свойства, регулируют высвобождение АФИ, влияют на срок хранения.

В составе МЛФ наиболее часто как гелеобразователи используют такие вещества: карбомеры (часто, карбомер 980 и 940), кислоту альгиновую и ее соли, аэросил, производные целлюлозы, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500–8000, желатин и другие [13, 16]. Как растворители, для ускорения и улучшения растворения АФИ в производстве МЛС используют воду очищенную, гидрофильные растворители (спирт этиловый, глицерин, и т. д.), гидрофобные растворители (масло вазелиновое, бензилбензоат и др.).

Для улучшения растворения и прохождения АФИ через биологические мембраны используют этиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, цетилпальмитат и цетиловый спирт [17, 18, 21].

Для предотвращения окисления в состав добавляют антиоксиданты. В современной фармацевтической промышленности чаще всего используют аскорбиновую кислоту и ее соли, динатрия ЭДТА, натрия метабисульфит, бутилгидроксианизол и другие.

Также в состав вводят красители (тартразин (Е 102), хинолиновый желтый (Е 104), кармоизин (Е 122), краситель синий (Е 133), комплекс хлорофиллов (Е 141), титана диоксид (Е 171) и ароматизаторы, а именно, вещества растительного происхождения (эфирные масла мяты, апельсина, хвои, спиртовые вытяжки лекарственного растительного сырья (ЛРС)), а также синтетические вещества (ванилин, ментол, тимол).

Поскольку ВВ могут проявлять не только положительные свойства, но и негативные, сегодня во многих странах мира существует системный подход к оценке их безопасности. Нормативы по их качеству регулярно пересматриваются с учетом новейших информационных данных, результатов мониторинга нежелательных эффектов, учитывается их фармакопейный статус в передовых странах мира (BP, JP, Ph. Eur., USP) [19, 20].

1.4. Краткая характеристика действующих веществ

Арники экстракт сухой - аморфный порошок от светло желтого до коричневого цвета, склонный к агломерации, гигроскопичный [23, 27, 28].

Основными биологически активными веществами в арнике экстракте сухом являются флавоноиды и лактоны сесквитерпеновые.

Среди флавоноидов есть как водорастворимые, так и липофильные соединения, окрашенные преимущественно в жёлтый, оранжевый и красный цвета. Некоторые классы флавоноидов — антоцианины и ауруны - являются растительными пигментами, обуславливающими окраску цветов и плодов растений. Известно более 6500 флавоноидов [25, 26, 29].

Сесквитерпены разделяются по числу углеродных колец и двойных связей.

Березы экстракт сухой — это мелкозернистый порошок зеленовато-коричневого цвета, растворимый в воде, 60% спирте и глицерине. Первые упоминания об экстракте появились в античные времена, в средние века им лечили чесотку и применяли в качестве мочегонного средства. Отвар из березовых листьев использовали для лечения кожных заболеваний и потливости [22].

При производстве экстракта используются только молодые листья дерева. В составе средства имеются флавоноиды, катехин, флавонолы, фенолокислоты, витамины и микроэлементы. Средство отличается своими

вяжущими, противомикробными, противовоспалительными свойствами.

Учитывая свойства приведенных экстрактов, актуальным является создание геля на основе двух экстрактов с репаративным действием.

1.5. Технологические аспекты создания лекарственных препаратов в форме гелей

Термин «мягкие лекарственные средства» объединяет многочисленную группу препаратов для наружного применения, обладающих пластично-упруго-вязкой средой, но отличающихся консистентными свойствами – гели, кремы, мази, пасты, линименты [30]. Одной из наиболее перспективных из перечисленных лекарственных форм являются гели, что обусловлено следующими их преимуществами:

- экономичность – для получения гелей необходимо введение небольшого количества вещества-гелеобразователя;
- возможность введения в гели как гидрофильных лекарственных веществ, так и гидрофобных – с образованием суспензионных гелей или эмульгелей в случае использования в качестве растворителя активного ингредиента масел;
- эффективность – быстрое высвобождение действующего вещества из основания;
- физиологичность – имеют уровень рН, близкий к уровню рН кожи, не закупоривают поры, быстро и равномерно распределяются;
- удобство применения – более приятные субъективные ощущения при аппликации, чем при использовании мазей;
- широкий спектр использования – как в медико-фармацевтической, так и в косметической отрасли;
- небольшие трудо- и энергозатраты при изготовлении – простота получения, меньшее количество технологических стадий по сравнению с

мазями [8].

По определению Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) гели состоят из жидкостей, в которых достигнуто гелеобразование с помощью подходящих гелеобразователей. По типу дисперсионной среды различают гидрофильные гели (гидрогели) и липофильные гели (олеогели). Гидрофильные гели готовят на основаниях, состоящих из воды или неводного растворителя (глицерин, полиэтиленоксид-400, пропиленгликоль, спирт этиловый) и гидрофильного гелеобразователя (карбомер, производные целлюлозы и др.). Липофильные гели готовят на основаниях, состоящих из гидрофобного растворителя (растительное или вазелиновое масло и другие жидкости) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен, коллоидная двуокись кремния, цинковое мыло и др.) [2].

Схематически гелеобразование можно представить как процесс образования структурной сетки. Удлиненные частицы дисперсной фазы при соприкосновении соединяются между собой несольватированными участками. Такие образования постепенно заполняют весь объем коллоидного раствора, образуя цельную пространственную сетку. Ее образование в растворах высокополимерных соединений может быть результатом сцепления макромолекул активными группами и переплетением основных и боковых разветвлений молекул.

На процесс гелеобразования влияют следующие причины: природа и концентрация коллоида (полимера), температура, величина рН, наличие электролитов, строение молекулы полимера (форма коллоидной частицы). Начало образования пространственной сетки возможно только при определенной концентрации коллоида (полимера), различной для разных соединений. При понижении температуры движение частиц уменьшается, что способствует образованию гелей. Нагрев может привести к разрушению пространственной сетки, и гель превращается в золь. В некоторых случаях повышение температуры способствует гелеобразованию, обуславливая

возникновение химических связей. Электрический заряд препятствует объединению частиц, поэтому максимальная скорость гелеобразования наблюдается в изоэлектрической точке. Определенную роль играет форма частиц дисперсной фазы коллоидных систем; размеры и разветвленность молекул полимеров. Наиболее легко образуются гели с частицами, имеющими линейную форму.

Важным свойством гелей является тиксотропия. Под влиянием механического действия (перемешивание, встряхивание и т. д.) гели способны разжижаться, а затем, при хранении в покое, с разной скоростью снова приобретать прежнюю структуру. Такое свойство гелей разрушаться и вновь структурироваться называется тиксотропией, которая возможна только для структур (систем), образованных за счет сил Ван-дер-Ваальса [5].

При разработке гелей особое внимание следует обратить на выбор и обоснование ключевых вспомогательных веществ, которые могут изменять химические, физико-химические, биологические свойства как действующего вещества, так и готовой лекарственной формы.

Основным показателем стойкости вязкопластических гелей является вязкость, так как данный показатель обуславливает как терапевтическое действие, так и их потребительское качество. Вязкость обеспечивается разными веществами с разным механизмом стабилизирующего действия. Вязкость водной фазы повышается при введении в состав гидрофильной фазы гелеобразователей: производных целлюлозы и альгиновой кислоты, карбопола и др. [12].

Высокая вязкость дисперсионной среды является фактором, замедляющим диффузию лекарственного вещества к биологической мембране, что проявляется замедлением абсорбции. Оптимальной считается вязкость, которая не приводит к изменению предполагаемой скорости всасывания действующего вещества. Вязкость дисперсионной среды обеспечивает также основные структурно-механические свойства при использовании:

выдавливание из туб, нанесение на кожу или слизистую оболочку, равномерность распределения, адгезивные свойства.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Проведен анализ ассортимента современных мягких лекарственных препаратов репаративного действия при различных фазах заживления.
2. Изучены вспомогательные вещества, которые применяются в разработке мягких лекарственных препаратов и их функциональное назначение.
3. Рассмотрены технологические аспекты создания МЛС и преимущество производства гелей.
4. Изучена перспективность создания гелей на основе березы и арники сухих экстрактов.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В магистерской работе приведены объекты и методы исследований, которые позволяют отобразить суть и характер данной работы и решить поставленные задачи.

Главным заданием при разработке технологии мягкой лекарственной формы (МЛФ) является способ введения субстанции в основу. С этой целью необходимо провести исследование по растворимости экстрактов в разных растворителях.

Выбор гелевой основы и исследование ее реологических параметров – ключевой фактор технологической разработки препарата в форме геля, так как от этого зависят показатели технологического процесса, потребительские свойства (экструзия из туб, равномерность нанесения), а в итоге и эффективность готовой лекарственной формы [1, 9].

2.1. Действующие и вспомогательные вещества как объекты исследований.

Арники облиственной травы экстракт сухой - аморфный порошок, влагосодержание 1–2%. Экстракт из травы арники облиственной получен путем экстракции сырья спиртом этиловым (40%) с последующим концентрированием, очисткой и сушкой остатка в распылительной сушилке. Согласно фармакологическим исследованиям, арники экстракт обладает кровоостанавливающим, ранозаживляющим и противовоспалительным действием.

Экстракт березы – порошок зеленовато-коричневого цвета, растворимый в воде, 60% спирте и глицерине и имеет уникальные полезные действия. Он одновременно успокаивает и тонизирует кожу, снимая раздражения и воспаления и при этом придает коже свежесть и упругость. Благодаря содержащимся в нем витаминам экстракт березы выступает в роли

антиоксиданта, то есть борется с разрушительным воздействием свободных радикалов на клетки кожи, тем самым замедляя процесс старения кожи. Препятствует появлению признаков увядания, таких, как морщины, пигментные пятна, снижение тонуса кожи. Экстракт березы проявляет противовоспалительную и антисептическую активность, способствует ускоренному заживлению воспалений и подавляет активность микробов, находящихся на поверхности кожи.

Вспомогательные вещества, которые были использованы в процессе исследований, приведены в табл.1.

Таблица 1

Объекты исследования	
Наименование	Функциональное назначение
Карбопол 981NF	Структурообразователь
Aristoflex AVC	Гелеобразователь
Kleasol 200ST	Гелеобразователь
Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЕЦ)	Гелеобразователь
Твин-80	ПАВ, солюбилизатор
Нипагин	Консервант
Нипазол	Консервант
Вода очищенная	Растворитель

2.2. Методы исследований

Определение влагосодержания в экстрактах.

Влагосодержание в сухих экстрактах определяли методом потери в массе при высушивании.

Для этого точную навеску экстракта (около 0,5 г) помещали в предварительно взвешенный и высушенный бюкс. Экстракт высушивали до постоянной массы при температуре 100–105⁰С в сушильном шкафу. Постоянная масса считалась достигнутой, если разница между двумя

последовательными взвешиваниями после 30 мин высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе не превышала 0,01 г.

Влагосодержание (X) в процентах вычисляли по формуле:

$$X = ((m - m_1) \cdot 100) / m,$$

где m – масса экстракта до высушивания, г;

m_1 – масса сырья после высушивания, г;

Определение растворимости сухого экстракта. Определение растворимости экстрактов проводили согласно ГФУ, 1 изд., доп. 2, с. 43 [2].

Определение однородности образцов гелей. Определение однородности образцов гелей проводили по методике, приведенной в ГФУ, 2 изд. [3].

Брали четыре пробы образца препарата по 20–30 мг каждой, помещали по две пробы на предметное стекло и крепко прижимали второе предметное стекло до образования пятна диаметром около 2 см.

Рассматривали полученные пробы невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз). Образцы препарата считали однородными, если во всех четырех пробах не обнаруживаются видимые частицы, посторонние включения, признаки физической нестабильности; агрегация и опалесценция частиц, коагуляция. Если одна из проб не выдерживала испытания, определение проводили еще на восьми пробах, при этом все восемь проб должны были выдерживать исследования.

Исследование реологических параметров приготовленных образцов гелей. Реологические параметры образцов гелей изучали с помощью ротационного вискозиметра MYR VR3000 модели V2R (Испания), позволяющего измерять вязкость в диапазоне 25–10 000 000 мПас.

Определение величины рН водных гелевых вытяжек. Величина рН является одним из показателей, характеризующих физико-химические свойства МЛФ. От ее значения зависит стабильность лекарственного средства, индифферентность по отношению к тканям, всасывание лекарственных веществ. Точную навеску образца препарата (2,5 г) вносили в химический стакан емкостью 100 мл и растворяли в 50 мл воды очищенной при

перемешивании стеклянной палочкой в течение 10 минут, после чего определяли величину рН полученной водной дисперсии потенциометрически (ДФУ 1 изд.) [4].

Биофармацевтические методы. Для проведения биофармацевтических испытаний *in vitro* был использован метод диффузии в агаровый гель.

Приготовление агарового геля осуществляли следующим образом. К 2,0 г агара добавляли очищенную воду и оставляли на 30 мин для набухания, после чего нагревали до кипения. К горячему агаровому раствору добавляли 5 мл индикатора – 0,1% водного раствора бромкрезолового пурпурного с добавлением NaOH.

Приготовленный горячий агаровый раствор с индикатором разливали в чашки Петри и охлаждали. В сформированном геле через 24 часа полым металлическим цилиндром диаметром 8 мм формировали лунки. В образовавшиеся лунки вносили по 0,2 г испытуемых образцов лекарственной формы. Степень высвобождения препарата из лекарственной формы оценивали через 24 часа по диаметру зоны, изменившей окраску с фиолетовой на желтую.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. В качестве объектов исследований рассмотрены арники и березы сухие экстракты и вспомогательные вещества, которые использовали при производстве гелей.
2. Выбраны физико-химические и биофармацевтические методы исследований, необходимые для исследований при разработке геля.

РАЗДЕЛ 3.

ПОДБОР СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ БЕРЕЗЫ И АРНИКИ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ

3.1. Изучение микроскопии и фракционного состава арники и березы сухих экстрактов

Форма и размер частиц сухих экстрактов арники и березы оказывает большое влияние на растворимость, однородность, стабильность и эффективность лекарственных форм. Результаты исследования приведены на рис. 5 и 6.

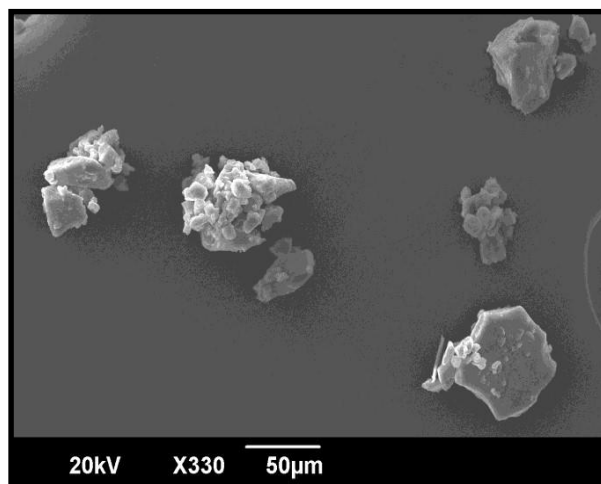


Рисунок 5. Микрофотография частиц сухого арники экстракта сухого

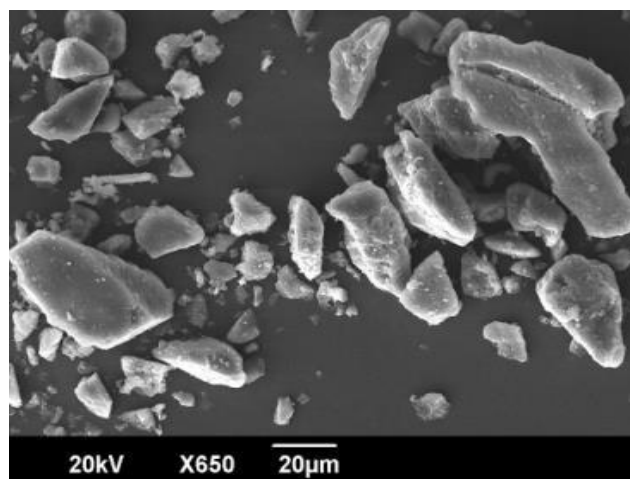


Рисунок 6. Микрофотография частиц березы экстракта сухого

Частицы арники травы экстракта сухого (рис.5) представляют собой объемные, иногда плоские кристаллы различной формы, с преобладанием кристаллов с ломанными и неровными краями. Размеры частиц варьируют от 3 до 130 мкм. Поверхность кристаллов гладкая или шероховатая.

Частицы березы экстракта сухого (рис.6) представляют собой пластины, кубики и параллелепипеды различной формы с бугристой поверхностью размером от 5 до 200 мкм и более.

Изучен также размерный спектр частиц арники экстракта сухого методом дисперсионного анализа (рис.7).

Для сухого экстракта арники характерно наличие пяти фракций частиц: 1, 3, 10, 40 и 130 мкм в диаметре, причём преобладают только две фракции частиц диаметром 1 и 3 мкм. Численность более крупных частиц ничтожно мала, однако они занимают достаточно большую объёмную долю.

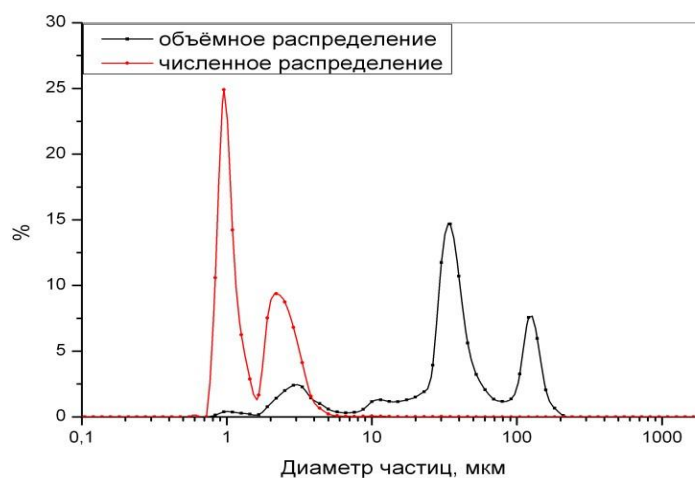


Рисунок 7. Размерный спектр арники сухого экстракта

Для березы экстракта сухого (рис.8) наблюдается наличие шести фракций частиц: 2, 4, 10, 20, 100 и 200 мкм в диаметре и преобладают только две фракции частиц диаметром 2 и 100 мкм. Однако большую объёмную долю занимают частицы с большим диаметром, хоть их численность и невелика.

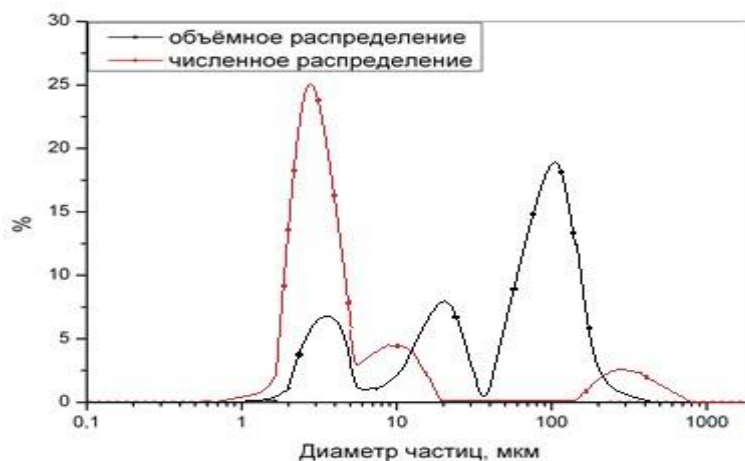


Рисунок 8. Размерный спектр березы сухого экстракта

Анализ размерных спектров указывает на то, что при растворении сухих экстрактов все частицы, которые занимали достаточно большую объемную долю, растворяются, в растворе не удалось обнаружить частиц, следовательно, после растворения экстрактов в воде очищенной образуется истинный раствор. Это может являться предпосылкой равномерного распределения субстанции в геле.

3.2. Исследование влагосодержания экстрактов сухих

Результаты определения влагосодержания арники и березы экстрактов сухих приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты влагосодержания арники экстракта сухого

№ опыта	Масса навески, г	Влажность экстракта сухого, %	Среднее значение содержания влаги сухого экстракта, %
1	20,15	4,21	4,01±0,18
2	20,63	3,95	
3	20,48	3,89	
4	20,31	4,11	
5	20,96	3,90	

Примітка: n=5, P=95%

Таблица 3

Результаты влагосодержания березы экстракта сухого

№ опыта	Масса навески, г	Влажность экстракта сухого, %	Среднее значение содержания влаги сухого экстракта, %
1	22,14	3,92	3,72±0,12
2	21,23	3,75	
3	20,38	3,82	
4	20,25	3,61	
5	20,76	3,50	

Примітка: n=5, P=95%

Проведенные исследования показали, что влажность экстрактов соответствует требованиям ГФУ, что предъявляются к сухим экстрактам. Следующим этапом необходимо было изучить растворимость экстрактов.

3.3. Изучение растворимости экстрактов сухих

С целью выбора рационального способа введения экстрактов сухих в гелевую основу исследовали их растворимость в разных растворителях (воде очищенной, 96% этиловом спирте, глицерине и персиковом масле), согласно методике ДФУ. Результаты изучения растворимости экстрактов сухих представлены в табл. 4.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что экстракты сухие можно вводить в состав геля в виде водного или спиртового раствора.

Таблица 4

Результаты растворимости экстрактов

Растворитель	Количество растворителя (мл) для растворения 1 г вещества	Растворимость арники экстракта сухого	Растворимость березы экстракта сухого
Вода очищенная	800	Растворим	Растворим
96% этанол	500	Растворим	Растворим
Глицерин	1500	Слабо растворим	Растворим
Масло персиковое	> 10000	Слабо растворим	Растворим

3.4. Приготовление и исследование образцов геля

Для проведения исследований были выбраны гелевые системы на основе гелеобразователей, которые требуют нейтрализации - Карбомер 981 NF и которые не требуют нейтрализации: комплексного сополимера акриламидометилпропансульфоновой кислоты и винилпирролидона – «Aristoflex AVC» (Clariant GmbH, Германия), сополимеров амоний метакрилоилетилтриметилхлорида – Kleasol 200ST (Seaview Technologies, США) и неионного полусинтетического полимера – гидроксипропилцеллюлозы (Sigma-Aldrich, Германия). Состав полученных образцов гелей представлен в табл. 5.

Таблица 5

Состав экспериментальных образцов геля

Наименование компонента	Состав											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Смесь экстрактов	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Твин-80 (полисорбат 80)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aristoflex AVC	0,5	1,0	1,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Kleasol 200ST	–	–	–	1,0	1,5	2,0	–	–	–	–	–	–
Карбомер 981 NF	–	–	–	–	–	–	0,5	1,0	1,5	–	–	–
Трометамола раствор 15%	–	–	–	–	–	–	q.s.	q.s.	q.s.	–	–	–
ГЭЦ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,0	2,0	3,0
Нипагин	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Нипазол	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Вода очищенная	до 100,0											

Сначала нипагин растворяли в горячей воде очищенной и охлаждали. Отвешенное количество гелеобразователя заливали раствором консерванта в очищенной воде и оставляли для набухания. Экстракты растворяли с частью очищенной воды, после чего вводили в готовое гелевое основание и перемешивали механической мешалкой при скорости вращения 20 об/мин. Получившиеся гели представляли собой прозрачные гелеобразные массы

желто-коричневого цвета. При использовании Карбомер 981 NF, добавляли необходимое количество триметамола.

В результате визуальной оценки консистенции приготовленных гелей были отбракованы те, которые представляли собой жидкие гидрогели. Отобраны оптимальные образцы: № 2, 5, 8, 12, которые и выбрали для следующих исследований. На следующем этапе мы исследовали высвобождение биологически активных веществ экстрактов из полученных образцов.

3.4.1. Исследование высвобождения экстрактов методом диффузии в агаровый гель

Высвобождение действующего вещества оценивалось методом диффузии в агаровый гель по изменению цвета индикатора (раздел 2).

Предварительно были протестированы несколько индикаторов на способность менять цвет при взаимодействии с водной дисперсией экстрактов. Для исследования высвобождения экстрактов из гелевых основ выбран бромкрезоловый пурпурный (рис. 9).



Рисунок 9. Диффузия смеси экстрактов:

a – Карбомер 981 NF(1,0%); *б* – ГЭЦ (3,0 %); *в* – Aristoflex AVC (1,0 %); *г* – Kleasol 200ST (1,5 %)

Результаты исследований высвобождения экстрактов из гелевых основ приведены в табл. 6.

Таблица 6

Высвобождение смеси сухих экстрактов (арники и березы) из исследованных образцов

	Тип и концентрация гелеобразователя			
	Карбомер 981 NF 1,0%	ГЭЦ, 3,0 %	Aristoflex AVC, 1,0 %	Kleasol 200ST, 1,5 %
Диаметр зоны изменения окраски, мм (n=3, P=95 %)	22,3±1,2	18,3±0,7	21,0±0,8	15,0±1,0

Исследования показали, что наилучшую биодоступность имеют гели на основе Карбомер 981 NF и Aristoflex AVC, несколько худшую - гель на основе Kleasol 200ST. Наименьшую биодоступность имел гель на основе ГЭЦ. Поэтому для дальнейших исследований использование с ГЭЦ было исключено. Следующие исследования проводились с образцами гелей на основе Карбомер 981 NF и Aristoflex AVC.

3.4.2. Изучение реологических параметров образцов гелей

Структурно-механические или реологические свойства является одной из важных характеристик, определяющих стабильность дисперсных систем. Изучение данных свойств имеет важное значение при разработке состава и оптимизации технологического процесса производства мягких лекарственных форм.

Тиксотропность — это свойство дисперсной системы менять свою структуру под воздействием механического действия и восстанавливать предыдущую структуру после прекращения этого воздействия и чем более длительное является действие деформирующей силы, тем медленнее происходят восстановления данной системы [11].

Такое поведение тиксотропной системы объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения и называется гистерезисом. Графическое изображение этих процессов в координатах «скорость сдвига - напряжение сдвига» показывает разницу между кривой, характеризующей разрушение системы, и кривой восстановления системы, то есть образуется «петля гистерезиса». Ширина «петли гистерезиса» характеризует намазываемость и распределение геля на поверхности, способность к наполнению в тубы, экструзию из туб и другие свойства [11].

Исследования проводились с образцами гелей, которые показали лучшие показатели высвобождения экстрактов: 1,0% Карбомер 981 NF и 1,0% Aristoflex AVC. Для наиболее детального определения оптимальных концентраций дополнительно готовили еще 4 образца гелей, отличавшихся от указанных содержанием гелеобразователя на 0,15%. Таким образом, исследуемые концентрации гелеобразователей составили 0,85, 1,0, 1,15% для Aristoflex AVC и Карбомер 981 NF.

Определение реологических параметров экспериментальных образцов гелей проводили с помощью ротационного вискозиметра «MYR VR3000» модели V2R при температуре 20° С по методике, приведенной в разделе 2. При измерениях использовали шпиндель TR11.

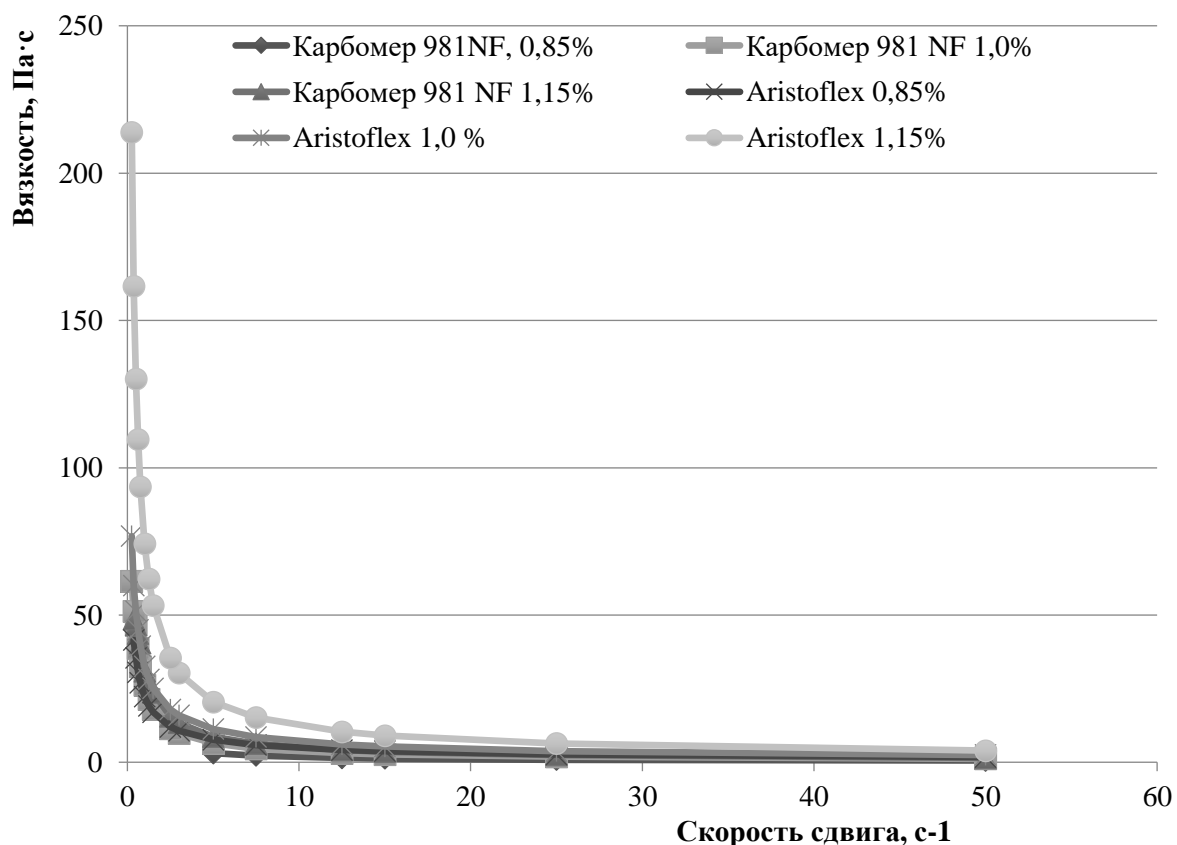


Рисунок 10. Кривые зависимости вязкости от скорости сдвига

Согласно полученным данным, строили кривые зависимости вязкости от скорости сдвига (рис. 10) и реограммы течения в координатах «скорость сдвига - напряжение сдвига» (рис. 11).

Установлено, что исследуемые гели (рис.10.) имеют неньютоновский тип течения, их вязкость зависит от напряжения сдвига, и реограмма течения имеет нелинейный характер. При малых скоростях сдвига их структура разрушается и полностью восстанавливается, при этом система имеет наибольшую вязкость. С увеличением скорости сдвига разрушение структуры начинает преобладать над восстановлением, и вязкость уменьшается. Согласно приведенным реограммам, образец на основе Карбомер 981 NF 1% имеет характерную петлю гистерезиса.

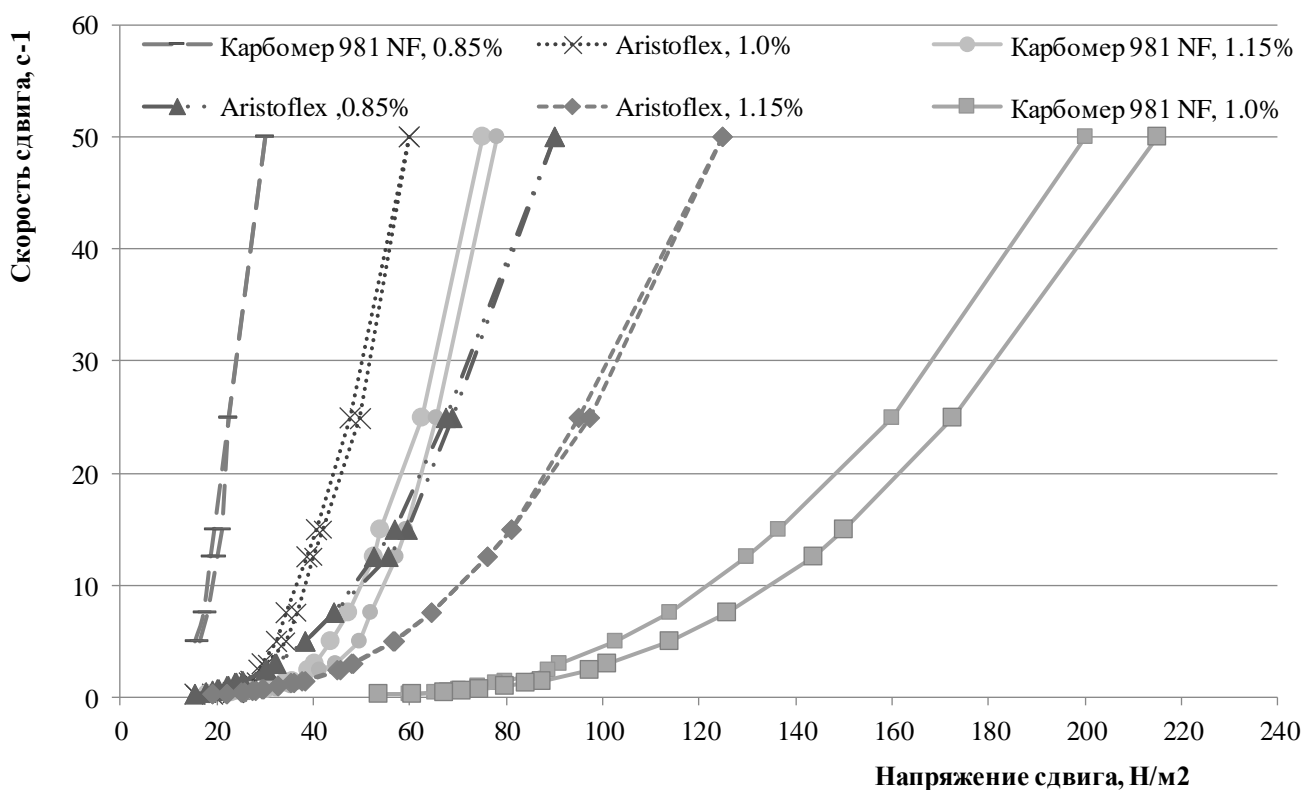


Рисунок 11. Реограмма течения в координатах «скорость сдвига – напряжение сдвига»

При изучении тиксотропных свойств геля на основе Карбомер 981 NF 1% установлено, что он характеризуется плавным возрастанием напряжения сдвига с увеличением скорости сдвига до полного разрушения системы. При этом данная структура равномерно и быстро восстанавливается, что позволяет говорить о стабильности геля во всех интервалах скоростей сдвига и свидетельствует о прочности структуры геля. Данные реологических исследований демонстрируют стабильность и пластичность системы, хорошую намазываемость на кожу, экструзию из туб, а также стабильность геля в процессе хранения.

В качестве консерванта использован нипагин. Эффективен при значении $pH < 7$. Лучше других эфиров пара-оксибензойной кислоты растворяется в воде. Таким образом, в результате проведенных исследований разработан следующий состав геля (табл.7):

Состав ранозаживляющего геля с сухим экстрактом арники и березы

Наименование компонента	Массовая доля, %
Арники экстракт сухой	1,0
Березы экстракт сухой	1,0
Карбомер 981 NF	1,00
Триэтамол	1,0
Нипагин	0,15
Вода очищена	до 100,0

3.4.3. Изучение показателей pH полученного геля

Значение pH имеет важное значение для прогнозирования оценки терапевтических свойств мягкого лекарственного средства для применения в дерматологии. Известно, что одним из факторов, способствующим развитию воспаления кожи, является увеличение водородного показателя поверхности кожи, и его изменение в сторону нейтральной щелочной реакции (значение pH кожи 3,5–6,7, в среднем - 5,5). Для лечения кожи рекомендуется применение местных средств, имеющих слабокислое значение pH.

Для определения водородного показателя готового геля было проведено определение pH его 10% водного раствора при хранении препарата при различных значениях температуры. Результаты полученных исследований представлены в табл. 8.

Данные табл. 8, свидетельствуют, что значение pH водной вытяжки разработанного геля сразу после приготовления имеет слабокислое значение и составляет $5,33 \pm 0,08$.

Результаты определения рН геля

Условия хранения	Срок хранения	рН 10% водного раствора, $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}$ (n=3)
Определение рН сразу после приготовления	–	5,33±0,08
В защищенном от света месте при температуре (25±2)°С	1 сутки	5,37±0,17
	1 неделя	5,41±0,12
	1 месяц	5,42±0,12
В холодильнике при температуре (5±3)°С	1 сутки	5,30±0,11
	1 неделя	5,31±0,12
	1 месяц	5,31±0,08

При хранении сроком до 1 месяца в защищенном от света месте при температуре (25±2)°С водородный показатель полученного геля имел тенденцию к незначительному увеличению и его значение было в пределах 5,42±0,12. Хранение в холодильнике (1 месяц) не привело к существенным изменениям показателя рН. Рекомендованными условиями хранения разработанного геля является хранение в холодильнике при температуре (5±3)°С.

3.5. Технология получения геля с сухими экстрактами

При разработке лекарственного препарата самым важным фактором, определяющим его качество, является технология изготовления. Особенно это относится к мягким лекарственным формам, для которых процесс производства в значительной степени определяет их качество, стабильность, а в конечном счете влияет на терапевтическую эффективность препарата.

Благодаря проведенным исследованиям теоретически и экспериментально обоснован состав геля с экстрактами березы и арники, а также разработана его технология и изображена технологическая схема изготовления, которая предусматривает определенный порядок введения ингредиентов (рис. 12).

Краткую технологию изготовления геля можно представить следующим образом: отвешивают консервант – нипагин и растворяют в части предварительно подогретой очищенной воды. Отвешивают гелеобразователь Карбомер 981 NF, добавляют охлажденный раствор консерванта в очищенной воде и оставляют для набухания. К отвешенным экстрактам добавляют часть воды очищенной. Вводят раствор экстрактов в гелевое основание, добавляют триэтамол, гомогенизируют и фасуют.

Готовый гель фасуют по 10 г в алюминиевые тубы (ТУ – 64–7–648 – 90) с внутренним лакированным покрытием на основе клея БФ – 2 (ГОСТ 12 – 172 – 74).

Стадия 1. Приготовление водного раствора консерванта

На весах отвешивают в сборник нипагин и загружают в реактор с паровой рубашкой, куда предварительно подают подогретую до температуры 80⁰С воду очищенную. Проводят растворение при перемешивании мешалкой. Полученный раствор охлаждают и передают на стадию 2.

Стадия 2. Получение гелевой основы

На весах в сборник отвешивают Карбомер 981 NF и загружают в реактор для приготовления гелевой основы. С помощью вакуума в реактор подают водный раствор консерванта и оставляют для набухания при включенной мешалке. Готовую гелевую основу передают на стадию 4.

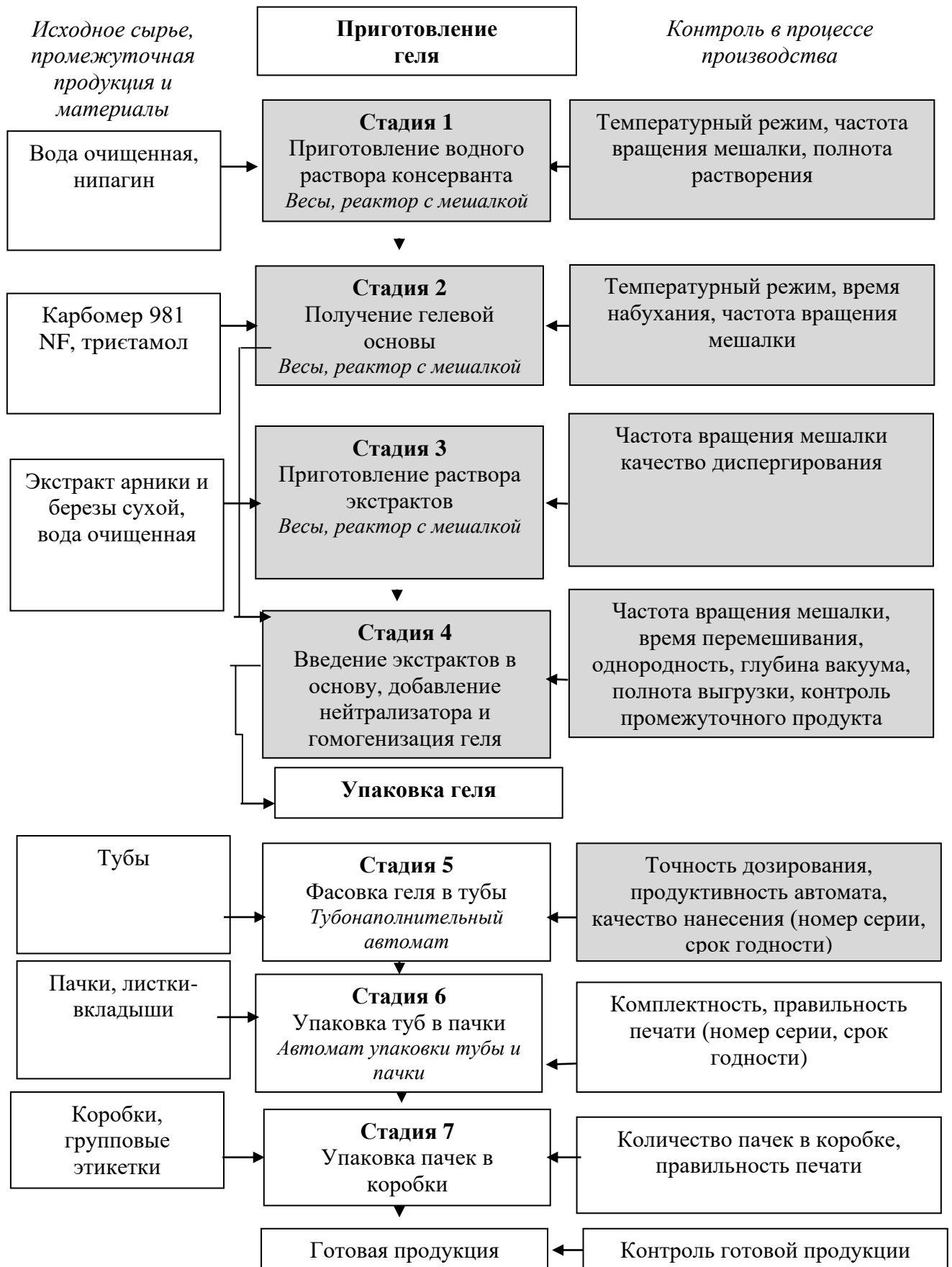


Рисунок 12. Технологическая схема приготовления геля

Стадия 3. Приготовление раствора экстрактов

На весах в сборник отвешивают арники и березы экстракт сухой и включают мешалку. К полученной смеси добавляют очищенную воду и продолжают интенсивно перемешивать. Полученный раствор экстрактов передают на стадию 4.

Стадия 4. Введение раствора экстрактов в основу и гомогенизация геля

В реактор с гелевой основой при включенной мешалке с помощью вакуума загружают раствор экстрактов и нейтрализатор. Массу перемешивают до однородного состояния. Проводят контроль полученного геля, для чего пробозаборником отбирают пробы геля из трех разных мест реактора для проведения анализа на однородность и количественное содержание биологически активных веществ экстрактов.

После получения положительных результатов анализа готовый гель передают на стадию фасовки.

Стадия 5. Фасовка геля в тубы

Из реактора гель подают в бункер тубонаполнительного автомата и фасуют в тубы алюминиевые с мембранами и бушонами. После стадии заполнения проводят операцию сплющивания, двойной закатки, обжима и маркировки. Выгрузка заполненных туб производится автоматически на упаковочный стол.

Стадия 6. Упаковка туб в пачки

Заполненные тубы подают на упаковочный стол, укладывают в пеналы, добавляя информационный лист. Проверка комплектности и соответствия печати на пачках.

Стадия 7. Упаковка пачек в коробки

На упаковочном столе пеналы упаковывают в групповую упаковку. Готовый продукт подают на анализ. После получения положительных результатов анализа на готовую продукцию выписывают паспорт, на котором указывают результаты анализа, количество туб в серии, даты выпуска.

Упаковку из цеха вывозят на склад готовой продукции. Готовый продукт хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Проведены исследования микроскопии, фракционного состава и растворимости арники и березы сухих экстрактов. Определены его основные фракции и установлено, что оба хорошо растворимы в воде и спирте, на основе чего выбран способ введения в разрабатываемый гель.

2. Проведены исследования визуальной оценки консистентных свойств, биофармацевтических исследований и реологических параметров. Исследования позволили выбрать оптимальный тип и концентрацию гелеобразователя – 1,0% Карбомер 981 NF.

3. Определен водородный показатель 10% водного раствора полученного геля при разных условиях хранения до 1 месяца.

4. Теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология производства ранозаживляющего геля с сухими экстрактами.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании анализа данных литературы изучили современное состояние по созданию лекарственных препаратов репаративного действия и сделали вывод, что разработка мягких лекарственных форм в форме геля является целесообразной.
2. По литературным данным изучен состав биологически активных соединений и оценена возможность использования арники и березы экстрактов сухих в качестве репаративного средства.
4. Исследованы основные физико-химические показатели сухих экстрактов, выбран рациональный способ их введения в гелевую основу.
5. Проведены реологические и биофармацевтические исследования по выбору типа и концентрации гелеобразователя.
6. Исследован водородный показатель полученного геля при разных условиях хранения.
7. В результате проведенной работы предложен и обоснован состав и технология репаративного геля на основе арники и березы сухих экстрактов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневська Л. І., Постой В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2019. № 1 (57). С. 4–10
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Х. : Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
7. Дронов А. И., Скомаровский А. А., Колесник В. А. и др. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса. Шпитальна хірургія. 2013 ; (2) : 68-69.
8. Кенжекулов К. К. Новые подходы к лечению гнойных ран. Современная медицина : актуальные вопросы : сб. статей по материалам LIV-LV междунар. научно-практ. конф. Новосибирск : СибАК. 2016 ; 4-5(49) : 114-121.
9. Кран О. С. Розробка складу та технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу: дис... канд. фарм. наук. Київ, 2015. 156 с.

10. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 44–49.

11. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В. и др. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. Монография./ – Х.: Вид-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 285 с.

12. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. За ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

13. Сокольская, Т.А. Получение и изучение стабильности гелевой лекарственной формы экстракта сухого арники облиственной/ Т.А. Сокольская, В.Ф. Охотникова, О.А. Семкина, М.А. Джавахян, О.В. Бондаренко, Е.Ю. Бабаева, А.С. Хомик //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - №4. - 2013 г. - С.16-20

14. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Волох Д. С., Кучмістова О. Ф. та ін. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід. Фітотерапія. Часопис. 2020 ; (2) : 43-47.

15. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів / Р. С. Коритнюк, Г. В. Загорій, В. О. Тарасенко, Чинамере Укадіке // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 38–42.

16. Трохимчук В. В., Шматенко В. В., Тарасенко В. О., Дроздова А. О. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи мазі. Фармацевтичний журнал. 2015 ; (1) : 38-43.

17. Фаттахов В. Л., Винник Ю. С., Теплякова О. В., и др. Влияние кислотно-основного состояния среды на течение раневого процесса при сахарном диабете. Сибирское медицинское обозрение. 2009; 60(6): 35–38.

18. Шматенко О. П., Давтян Л. Л., Тарасенко В. О., Дроздова А. О. та ін. Біофармацевтичні дослідження як основа конструювання м'яких лікарських засобів при лікуванні ранового процесу у поранених військовослужбовців. Військова медицина України. 2018 ; 18(4) : 93-97.

19. Bondarenko, O.V. Development of method for the quantitative determination of chlorogenic acid in the gel with dry extract *arnica foliosa* (*Arnica foliosa* Nutt.) and horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.)/ O.V. Bondarenko, O.A. Semkina, I.N. Zilfikarov// IV International Conference "Sharing the Results of Research Towards Closer Global Convergence of Scientists". - Monreal. – 2014. - C.
20. Cislighi, A.; Giupponi, L.; Tamburini, A.; Giorgi, A.; Bischetti, G.B. The effects of mountain grazing abandonment on plant community, forage value and soil properties: Observations and field measurements in an Alpine area. *Catena* 2019, *181*, 104086.
21. Giorgi, A.; Panseri, S.; Mattara, M.S.; Andreis, C.; Chiesa, L.M. Secondary metabolites and antioxidant capacities of *Waldheimia glabra* (decne.) regel from Nepal. *J. Sci. Food Agric.* 2013, *93*, 1026–1034
22. Kokate C. K., Purohit A. P., Gokhale S. B. Pharmacognosy. Bangalore: Nirali Prakashan, 2017. 650 p.
23. Kriplani, P.; Guarve, K.; Baghael, U.S. *Arnica montana* L.—A plant of healing: Review. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017, *69*, 925–945.
24. Leoni, V.; Borgonovo, G.; Giupponi, L.; Bassoli, A.; Pedrali, D.; Zuccolo, M.; Rodari, A.; Giorgi, A. Comparing Wild and Cultivated *Arnica montana* L. from the Italian Alps to Explore the Possibility of Sustainable Production Using Local Seeds. *Sustainability* 2021, *13*, 3382.
25. Parolo, G.; Rossi, G.; Ferrarini, A. Toward improved species niche modelling: *Arnica montana*. In: The Alps as a case study. *J. Appl. Ecol.* 2008, *45*, 1410–1418
26. Perry, N.B.; Burgess, E.J.; Rodríguez Guitián, M.A.; Romero Franco, R.; López Mosquera, E.; Smallfield, B.M.; Joyce, N.I.; Littlejohn, R.P. Sesquiterpene Lactones in *Arnica montana*: Helenalin and Dihydrohelenalin Chemotypes in Spain. *Planta Med.* 2009, *75*, 660–666
27. Pljevljakušić, D.; Janković, T.; Jelačić, S.; Novaković, M.; Menković, N.; Beatović, D.; Dajić-Stevanović, Z. Morphological and chemical characterization

of *Arnica montana* L. under different cultivation models. *Ind. Crops Prod.* 2014, 52, 233–244.

28. Strus, O. The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract / O. Strus, N. Polovko, Y. Plaskonis // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2018. – Vol. 11. – Issue 7. – P. 148–150

29. Sugier, D.; Sugier, P.; Gawlik-Dziki, U. Propagation and Introduction of *Arnica montana* L. into Cultivation: A Step to Reduce the Pressure on Endangered and High-Valued Medicinal Plant Species. *Sci. World J.* 2013, 2013.

30. Wagner, H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals / H. Wagner, G. Ulrich-Merzenich // *Phytomedicine.* – 2009. – Vol. 16, № 2-3. – P. 97-110

ПРИЛОЖЕНИЕ

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра заводской технологии лекарств
Уровень высшего образования магистерский
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
заводской технологии лекарств
Елена РУБАН

«15» мая 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Шаимаа НАЖЕМ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии геля с экстрактами березы и арники», руководитель квалификационной работы: Елена РУБАН, д.фарм.н., профессор
утвержденный приказом НФаУ от «06» февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: активные фармацевтические ингредиенты – сухой экстракт березы и арники, вспомогательные вещества, основы, готовые гели.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 8 рисунков – 12.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
I.	Елена РУБАН, заведующая кафедры заводской технологии лекарств д.фарм.н., профессор	20.05.2022	20.05.2022
II.	Елена РУБАН, заведующая кафедры заводской технологии лекарств д.фарм.н., профессор	15.12.22 - 21.01.2023	15.12.22 - 21.01.2023
III.	Елена РУБАН, заведующая кафедры заводской технологии лекарств д.фарм.н., профессор	18.02.2023	18.02.2023

7. Дата выдачи задания: « 15 » мая 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Провести литературный анализ препаратов репаративного действия, особенности разработки состава и технологии гелей на основе растительного сырья. Оформление раздела 1.	сентябрь 2022 г.	выполнено
2.	Обоснование выбора АФИ. Характеристика объектов и методов исследования. Оформление раздела 2.	октябрь 2022 г	выполнено
3.	Провести исследования фармакотехнологических свойств выбранных АФИ и их введение в основу. Выбор гелеобразователя и изучение реологических показателей. Оформление раздела 3.	ноябрь-март 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Шаимаа НАЖЕМ

Руководитель квалификационной работы

_____ Елена РУБАН

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі заводської технології ліків			
Нажем Шаімаа	Розробка складу та технології гелю з екстрактами берези та арніки	Development of composition and technology of gel with birch and arnica extract	проф. Рубан О.А. проф. Вишнеvsька Л.І.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо
академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112688 від «28» квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Нажем Шаімаа, 5 курсу, 4 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактами берези та арніки / Development of composition and technology of gel with birch and arnica extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

20%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Шаимаа НАЖЕМ

на тему: «Разработка состава и технологии геля с экстрактами березы и арники».

Актуальность темы. Рациональное лечение ран - одна из наиболее острых и сложных проблем современной медицинской практики. Этиология и патогенез раневого процесса требуют дифференцированного подхода к созданию лекарственных форм для местного лечения раневой патологии. В связи с этим, считаю, что магистерская работа Шаимаа НАЖЕМ по созданию геля на основе растительных экстрактов является актуальной.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании проведенных физико-химических, фармакотехнологических исследований автором подобран рациональный состав геля с сухими экстрактами. Обоснован выбор гелеобразователя и изучены реологические свойства.

Оценка работы. Поставленные задачи позволили достичь цели работы и получить практические результаты. Работа выполнена на достаточном уровне, что демонстрирует навыки автора работы с литературой и оборудованием, владение основными технологическими методами исследований, умение анализировать, систематизировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Шаимаа НАЖЕМ отвечает всем необходимым требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель

Елена РУБАН

«5» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Шаимаа НАЖЕМ

на тему: «Разработка состава и технологии геля с экстрактами березы и арники».

Актуальность темы. Технология геля как лекарственной формы разработана для многих лекарственных средств наружного применения, однако лекарственные формы для лечения раневого процесса представлены в большинстве своем мазями и кремами. Практически отсутствуют данные по технологии гелей, содержащих растительные экстракты, в том числе с несколькими компонентами. Целью данной работы явилось создание оригинальной фитокомпонентной наружной лекарственной формы с репаративным действием.

Теоретический уровень работы. Шаимаа НАЖЕМ теоретически и экспериментально обосновала рациональный выбор гелеобразователя, позволяющий получить стабильный гель. При разработке были учтены требования ГФУ к их качеству. Автором также проведены исследования по выбору каждого вспомогательного вещества и исследованы реологические свойства.

Предложения автора по теме исследования. Проведенными исследованиями показано, что выбранный состав по всем показателям качества соответствует требованиям ГФУ.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Исследования позволили выбрать оптимальный тип и концентрацию гелеобразователя – 1,0% Карбомер 981 NF.

Недостатки работы. В работе встречаются неудачные выражения и грамматические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Шаимаа НАЖЕМ по результатам проведенных исследований и выполненному объему эксперимента может

быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

проф. Лилия ВИШНЕВСКАЯ

«10» апреля 2023 г.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Ковалевська І.В., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Криклива І.О, доц. Хохлова Л.М., ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,10д)і-04 Шаімаа НАЖЕМ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактами берези та арніки» (Керівник: д.фарм.н., проф. Олена РУБАН).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Ковалевська І.В., доц. Хохлова Л. М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фс18(4,10д)і-04 Шаімаа НАЖЕМ на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактами берези та арніки».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Шаімаа НАЖЕМ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології гелю з екстрактами берези та арніки».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Шаімаа НАЖЕМ у процесі своєї роботи розробила гель з сухими екстрактами берези та арніки з репаративною дією. Рациональний підбір гелеутворювача дозволив розробити гель та дослідити його реологічні показники. Технологія отримання відповідає усім вимогам ДФУ. Шаімаа НАЖЕМ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олена РУБАН

« 5 » квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Шаімаа НАЖЕМ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

« 21 » квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена
в Экзаменационной комиссии

«___» июня 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ /Владимир ЯКОВЕНКО/