

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ГЕЛІУ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19 (4,6з)-02а спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Вікторія ЧУХНО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор Катерина СЕМЧЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків, д. фарм. н., професор Інна КОВАЛЕВСЬКА

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню складу гелю з протизапальною дією.

Магістерська робота викладена на 66 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 2^x додатків. Список літератури містить 50 джерел. Робота ілюстрована 7 таблицями та 5 рисунками.

Ключові слова: технологія, гель, протизапальний, екстемпоральний

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of the composition of the gel with anti-inflammatory effect.

The master's thesis is presented on 66 pages and consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references and 2 appendices. The bibliography includes 50 sources of literature. The work is illustrated with 7 tables and 5 pictures.

Key words: technology, gel, anti-inflammatory, extemporal

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ГЕЛЮ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ.....	7
1.1. Оцінка підходів до виготовлення гелей як лікарської форми в Україні та за кордоном.....	7
1.2. Порівняльний аналіз сучасних гелевих основ.....	19
1.3. Характеристика АФІ.....	24
Висновки до розділу 1.....	31
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	32
2.1. Об'єкти дослідження.....	32
2.2. Методи дослідження.....	38
Висновки до розділу 2.....	40
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЛЕВОМЕНТОЛУ.....	41
3.1. Аналіз вітчизняного ринку гелей з протизапальною дією.....	41
3.2. Вибір допоміжних речовин гелю.....	44
3.3. Розробка технології гелю.....	47
Висновки до розділу 3.....	52
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	55
ДОДАТКИ.....	61

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АФІ** – Активний фармацевтичний інгредієнт
- АТС** - Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
- АФЦ** – ацетофталілцелюлоза
- ДСТУ** – Державні стандарти України
- ДФУ** – Державна фармакопея України
- ЕЛЗ** – екстемпоральні лікарські засоби
- ЄФ** – Європейська фармакопея
- ЛФ** – лікарська форма
- ЛЗ** – лікарський засіб
- ЛРС** – Лікарська рослинна сировина
- ЛП** – лікарський препарат
- МЛФ** – м'яка лікарська форма
- ОПМЦ** – оксипропилметилцелюлоза
- ПЕО** - Поліетиленоксидні
- ВР** - Британська Фармакопея
- JP** - Японська Фармакопея
- Ph. Eur.** - Європейська Фармакопея
- USP** - Фармакопея Сполучених Штатів Америки

ВСТУП

Актуальність роботи. Використання протизапальних гелів має вагоме значення для медицини. Вони широко використовуються у складі комбінованих лікарських засобах при багатьох захворюваннях: в дерматології для лікування запальних захворювань шкіри, таких як дерматити, екзема, акне; в ортопедії при травмах, захворюваннях суглобів, ревматоїдному артриті; в стоматології для лікування запальних процесів в ротовій порожнині; в офтальмології для лікування запальних захворювань очей, таких як кон'юктивіт, блефарит; в спортивній медицині для лікування спортивних травм та пошкоджень м'язів та суглобів.

Незважаючи на наявність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів з протизапальною дією, створення нових лікарських препаратів місцевого застосування для використання в медицині для лікування шкіри, м'яких тканин та слизових оболонок є особливо актуальним. Це обумовлено зростанням загрози якості життя людини з боку больового синдрому.

Мета та завдання роботи. Метою магістерської роботи було розроблення складу гелю з протизапальною дією.

Для виконання поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Систематизувати літературні дані про досвід використання гелей в різних областях медицини. Вивчити номенклатуру і класифікацію гелей.
2. Проаналізувати наявність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять в своєму складі місцеві протизапальні компоненти.
3. Провести органолептичні, реологічні та осмотичні дослідження з обґрунтування складу гелю з протизапальною дією.
4. Провести дослідження з вивчення технологічних аспектів

виготовлення гелей на основі ібупрофену та левоментолу із протизапальною дією в умовах аптек.

Об'єкт дослідження – фармацевтична розробка гелю на основі ібупрофену та левоментолу з протизапальною дією аптечного виготовлення.

Предмет дослідження – дослідження з розробки складу гелю протизапальної дії аптечного виготовлення.

Методи дослідження. При проведенні досліджень використовували різні методи органолептичних, реологічних, осмотичних і математичних (статистична обробка результатів) досліджень, які дозволяють оцінювати показники якості експериментальних зразків і обрати раціональний склад лікарських засобів.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано аптечний препарат у формі гелю на основі ібупрофену та левоментолу, який дозволить розширити асортимент вітчизняних лікарських засобів, зокрема, екстемпорального виробництва.

Апробація результатів дослідження і публікації За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано тези у рамках III Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.), та отримано сертифікат (див. Додаток А, Б).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Магістерська робота викладена на 66 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і 2^x додатків. Список літератури містить 50 джерел. Робота ілюстрована 7 таблицями та 5 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ГЕЛЮ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ

1.1. Оцінка підходів до виготовлення гелів як лікарської форми в Україні та за кордоном

На даний час у світовій фармацевтичній практиці авторитетними для багатьох країн є Європейська Фармакопея (Ph. Eur), Фармакопея Сполучених Штатів Америки (USP), Британська Фармакопея (BP), а також Фармакопея високорозвиненої країни Японії (JP) [37-40].

Наявність фармакопеї, як основного правового документа, вимоги якого до ЛЗ є обов'язковими для всіх суб'єктів, що виробляють, зберігають, контролюють та реалізують ЛЗ, завжди визначала рівень національної фармацевтичної науки. А сама ж фармакопея як комплекс стандартів, вимог та положень забезпечує якість ЛЗ та має велике значення для контролю обігу ЛЗ на національних фармацевтичних ринках цілого світу.

М'які лікарські засоби на сьогодні займають лідируючі позиції серед інших форм лікарських засобів, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України. Серед них дедалі більшої популярності набувають гелі. На сьогоднішній день гелі є однією з найперспективніших лікарських форм для сучасної фармації. Саме ця форма сприяє рівномірному розподілу діючих речовин на поверхні рани, слизових оболонках і їх вивільнення з лікарської форми, проникнення в найглибші тканини. Ця форма проста у використанні, безпечна для шкіри, економічно ефективна і характеризується зволоженням, охолоджувальним та пом'якшувальним ефектами. Відповідно до наказу МОЗ України від 20.07.2006 № 500 “ Про затвердження «Переліків назв лікарських форм та упаковок для лікарських засобів» гелі як лікарську форму використовують у різних групах лікарських засобів. Зокрема гелі для

зовнішнього застосування відносяться до категорії шкірних і трансдермальних препаратів.

В Україні, згідно ДФУ, м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними. М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу.

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і може бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкіри з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними.

Контейнери для м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів, (3.1 та підрозділи) та «контейнери» (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як:

- мазі;
- креми;
- гелі;
- пасти;
- припарки,
- медичні пластири.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський

тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність.

В И Р О Б Н И Ц Т В О

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують необхідність застосування та ефективність вибраних консервантів.

Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів» (5.1.3). При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів»(5.1.4).

Стерильні м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і ріст мікроорганізмів

відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів» (5. 1.1).

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування в одnodозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий із контейнера.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують відповідність щодо встановлених реологічних властивостей. Якщо необхідно, можуть бути використані такі не обов'язкові випробування: вимірювання консистенції методом пенетрометрії (2.9.9), визначення в'язкості (відносна в'язкість) (2.2.10) і підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять дисперговані частки, слід вжити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток, залежно від передбачуваного застосування, та його контроль.

ВИПРОБУВАННЯ

Стерильність (2.6. 1). Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітронепроникних контейнерах. Стерильні лікарські засоби — в стерильних, повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно.

Гелі складаються із рідин, в яких досягнуто гелеутворювання за допомогою підхожих гелеутворювачів.

Ліпофільні гелі (олеогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із вазелінового масла з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачей, як кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило.

Гідрофільні гелі (гідрогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із води, гліцерину або пропіленгліколя і таких гелеутворювачів як крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати. [30, 33]

Таблиця 1. Підходи до класифікації м'яких лікарських форм для нашкірного застосування за даними світових фармакопей

Назва фармакопеї	Назва статті	Визначення	Класифікація
ДФУ, Ph. Eur., ВР	М'які лікарські засоби для нашкірного застосування	М'які лікарські форми, що призначені для місцевої дії, або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної, або захисної дії	Мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні та нашкірні
			Мазі, гелі, креми, пасти, припарки, пластирі медичні та шкірні, лініменти та гідрогелеві пластини (у ГФРБ)
JP	Загальна монографія до лікарських засобів за шляхом застосування	Мазі – м'які лікарські форми, призначені для нашкірного застосування. Креми – м'які лікарські форми, що призначені для нашкірного застосування, які є гідрофільними або гідрофобними. Гелі – желатинові м'які лікарські форми, призначені для нашкірного застосування, які є гідрофільними або гідрофобними. Пластирі – ЛФ, що призначені для прикріплення на шкіру	-

Продовження таблиці 1

USP	Дозовані ЛФ	Мазі – м'які лікарські форми, призначені для зовнішнього нанесення на шкіру або слизові оболонки. Пасті – м'які лікарські форми щільної консистенції, що містять високий відсоток дрібнодисперсних речовин. Гелі – м'які лікарські форми, що складаються з дрібних неорганічних або органічних речовин, що розчинені у воді. Можуть бути одно- або двофазними системами. Креми – емульсійні м'які лікарські форми	-
-----	-------------	---	---

Японська Фармакопея на відміну від інших має другу структуру, а саме, наявна одна монографія “Monographs for Preparations”, у якій наводиться характеристика, випробування, способи отримання різних ЛФ, залежно від шляхів їх застосування.

Так, у підпункті “Preparations for Cutaneous Application” даної статті поряд з твердими формами, рідинами та розчинами, спреями для нашкірного застосування розглядаються мазі, креми, гелі та пластирі (поділяються на власне пластирі та желатинові пластирі) як окремі ЛФ, які не є об'єднані в групу м'яких форм. [42].

Згідно даних японської фармакопеї:

1. Гелі — це желатинові препарати, призначені для нанесення на шкіру. Існують водні та масляні гелі.

2. Гелі зазвичай готують наступними методами:

- Водні гелі: До активної речовини додати полімери, інші допоміжні речовини та очищену воду, розчинити або суспензувати та желатизувати шляхом нагрівання та охолодження або додаванням желатинізуючого агента.

Маслянисті гелі: До активної речовини (субстанції) додати рідкі масляні основи, такі як гліколи, жирні спирти та інші допоміжні речовини і перемішати.

3. Гелі мають відповідну в'язкість для нанесення на шкіру.

4. Для гелів зазвичай використовуються щільні контейнери. Для препаратів, схильних до розкладання випаровуванням води, можна використати упаковку з низькою вологопроникністю.[36]

Згідно даних Фармакопеї США – гелі – це напівтверді речовини, що складаються або з суспензій дрібних неорганічних частинок, або з органічних молекул, пронизаних рідиною. Желе – різновид гелю, який зазвичай містить більший вміст води. Гелі можна класифікувати як однофазні або двофазні системи.

Двофазний гель складається з мережі малих дискретних частинок (наприклад, гель гідроксиду амонію або геміцелюлоза подорожника). Гелі можуть бути тиксотропними, утворюючи напівтверді речовини при стоянні та стаючи менш в'язкими при перемішуванні. Перед використанням їх слід збовтати, щоб забезпечити однорідність, і позначити золь.

Однофазні гелі складаються з органічних макромолекул, рівномірно розподілених у рідині таким чином, що між диспергованими макромолекулами та рідиною не існує видимих меж. Однофазні гелі можуть бути виготовлені з природних або синтетичних макромолекул (наприклад, карбомер, гідроксипропілметилцелюлоза або крохмаль) або природних смол (наприклад, трагакант). Останні препарати також називають слизами. Хоча ці гелі зазвичай є водними, спирти та олії можна використовувати як безперервну

фазу. Наприклад, мінеральну олію можна з'єднати з поліетиленовою смолою для утворення олійної основи мазі.

Гелі можна вводити місцево або на слизову оболонку. [28]

Усі ЛФ незалежно від шляху їх застосування розглядаються в загальній статті “Pharmaceutical dosage forms”. Там наведена детальна характеристика, з описом випробувань та виробництва конкретно кожної форми – мазей, гелів та паст. Відповідно до наведеного у фармакопеї опису, креми разом з лосьйонами розглядаються в складі емульсій. Особливістю даної фармакопеї є те, що наявна окрема стаття “Excipient performance”, у якій наводиться характеристика, функціональне призначення усіх допоміжних речовин, що використовуються у складі та технології різних ЛФ, зокрема у підпункті “Semisolids, topicals, 36 suppositories” детально розглядаються, наприклад, мазеві основи, емоменти, тощо [41].

На основі аналізу джерел про лікарські засоби (Державний реєстр лікарських засобів (листопад 2023р.) сформульована асортиментна група лікарських засобів, що впливають на опорно-руховий апарат, які зареєстровані в Україні. Їх кількість складає 150 найменувань препаратів. Аналіз ринку проводився за групою АТС класифікації M02A – Засоби, що застосовуються місцево у разі суглобового та м'язового болю. За результатами проведених досліджень було визначено, що асортимент лікарських засобів, які знаходяться в обігу на фармацевтичному ринку України, складає: 60,00% – вітчизняні лікарські засоби, 40,00% – імпортовані лікарські засоби. Розподіл лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань суглобів та м'язів, за ЛФ складається таким чином: гелі – 44,67 %; розчини для зовнішнього застосування – 22,67%; мазі – 17,33%; креми – 4,00%; емульгелі – 2,67%; спреї – 1,33 %; настойки – 2,67%; пластри – 2,00%; лініменти – 1,33%; олія для зовнішнього застосування – 0,67%; паста – 0,67%. Лідером серед країн-виробників на вітчизняному ринку ЛЗ, що застосовуються для лікування захворювань опорно-рухового апарату, займає Україна, яка постачає 94 найменування ЛЗ. (Рис.1.1)

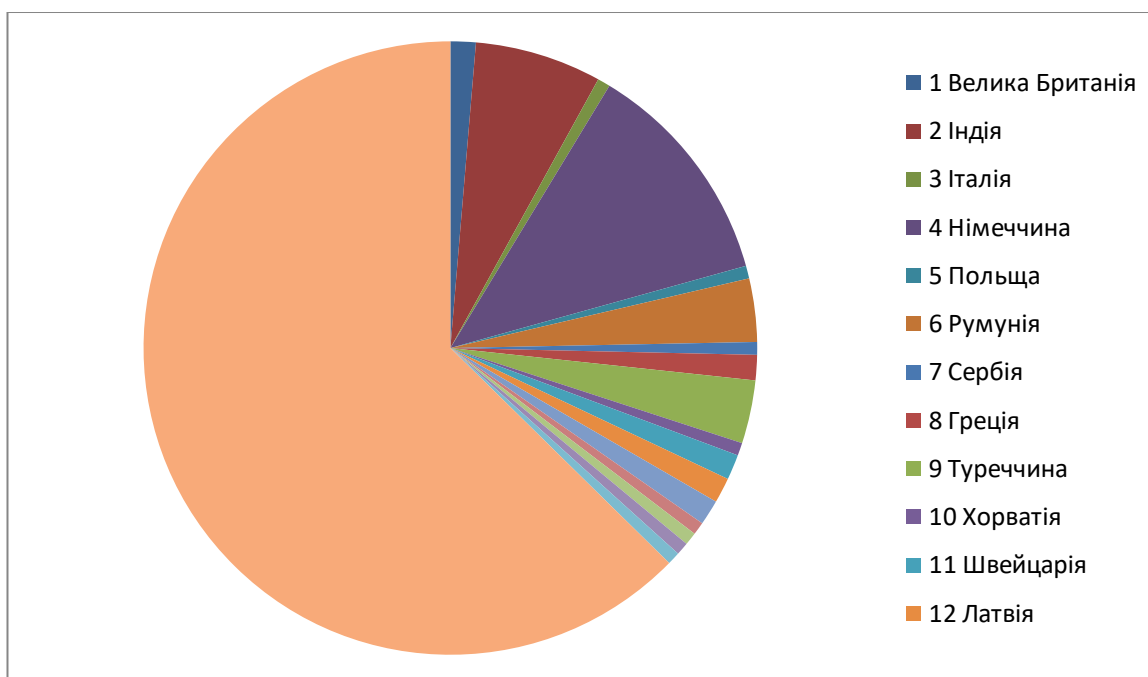


Рис.1.1.Кількість найменувань виробників на вітчизняному ринку ЛЗ.

На сьогодні важливим завданням фармації є збереження екстемпоральної рецептури. Проте в сучасних ринкових умовах потрібно докласти багато зусиль, щоб зробити виготовлення в умовах аптеки рентабельним. В Україні з кожним роком спостерігається зменшення обсягів екстемпорального виготовлення. Це пов'язано з розширенням ринку ГЛЗ та суворими вимогами держави до виготовлення в аптеках. Екстемпоральне виготовлення виконує і соціальну функцію, адже ліки такого виробництва завжди дешевші і доступніші для всіх верств населення. Ставлення до екстемпоральної рецептури в інших країнах неоднозначне, так, наприклад, у Португалії та Ізраїлі аптечне виготовлення заборонене. Виготовлення в умовах аптеки в цих країнах вважають небезпечним і недоцільним в умовах розвинутої фармацевтичної промисловості. Дослідження виготовлення в країнах Центральної Європи показало, що у всіх європейських країнах у кожній лікарні працюють виробничі аптеки, які готують ліки на вимогу, або існують міжлікарняні аптеки. Виробництво екстемпоральних ліків здійснюється згідно зі стандартами належної аптечної практики (Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments:

GPP), відповідно до вимог та стандартів PIC/S, основним пріоритетом яких є безпека, ефективність та якість. Всі компоненти пропису повинні бути відповідними вимогам фармакопеї та стандартів.[43]

На сьогодні майже усі аптеки США, Великої Британії, Чехії, Нідерландів, Швеції, Німеччини, Угорщини, Польщі, країн Прибалтики виготовляють ЛЗ в умовах аптеки. Зазвичай це ліки, які нерентабельно виготовляти у промислових умовах, тобто промислова та аптечна галузь доповнюють один одного для утворення доступного фармацевтичного ринку для пацієнта. В Україні в останні роки склалась тенденція до скорочення екстемпоральної рецептури. Причин цього достатньо – низька рентабельність продукції, недостатня кількість сировини, відсутність фахівців із необхідним досвідом, особливо в віддалених регіонах, лобювання інтересів промислового виробництва ліків.[43]

Вагома частка монографій USP стосується ЛФ аптечного виготовлення,

зокрема, наведені статті щодо питання приготування ЛЗ в умовах аптеки,

стабільності в аптечній практиці, тощо. У статті “Pharmacy compound practices” поряд з іншими формами наводиться характеристика та опис технології екстемпоральних мазей, кремів, гелів та паст [41].

В Україні виготовлення ЕЛЗ контролюються Наказом МОЗ від 17.12.2012 № 812 “Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках” [44], Наказом МОЗ України від 01.07.2015 р. № 398 [45], який регламентує затвердження двох настанов щодо екстемпорального виготовлення ЛФ (“Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек” та “Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек”), належною аптечною практикою (GPP), відповідно Вимогами стандартів PIC/S (Додаток 2 до «Посібника PIC/S з належної практики виготовлення лікарських препаратів у закладах охорони здоров'я» має таку назву:

«Керівні вказівки щодо стандартів, обов'язкових для виконання при приготуванні нестерильних розчинів, кремів та мазей») [46, 47], а також ДФУ [48]. В другому виданні ДФУ (3 том) містяться фармакопейні статті, які стосуються екстемпоральних ЛЗ, а саме:

- нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках;
- м'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках;
- порошки, виготовлені в аптеках;
- супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках [48].

У доп. 5 до ДФУ введена стаття “Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках” N , яка є адаптованою статтею USP “795 Pharmaceutical Compaunding”.

У статті «1161. Виготовлення ліків в аптечній практиці» наведено визначення екстемпоральних ЛЗ. Це дозовані лікарські форми, що готуються під суворим наглядом фармацевта, який має відповідний дозвіл. У цій статті Фармакопеї США описані такі екстемпоральні лікарські форми: капсули, порошки, таблетки, емульсії, розчини, суспензії, супозиторії, креми, гелі, мазі та пасти; наведено правила аптечної технології та послідовність проведення технологічного процесу [21].

Вибір технології при приготуванні м'яких лікарських форм, згідно Фармакопеї США, включає виконання таких положень:

— не можна використовувати інгредієнти, що подразнюють шкіру та інші контактні поверхні або викликають алергію, крім випадків крайньої необхідності в них під час лікування;

— вибирати основу або носій таким чином, щоб вони дозволяли діючим речовинам проявляти місцевий або системний терапевтичний ефект;

— подрібнювати тверді речовини до найменшого раціонального розміру частинок;

— поєднувати активні речовини з допоміжними для досягнення загальноприйнятого типу дисперсної системи м'якої лікарської форми: розчину, емульсії, суспензії або їх комбінації;

— перевіряти однорідність суспензійних мазей шляхом нанесення готової лікарської форми на прозору плоску поверхню (наприклад, чисту скляну пластинку).

Щоб мінімізувати похибку та максимально правильно приготувати пропис, Фармакопея США регламентує послідовність кроків, що мають виконуватися персоналом:

- оцінити безпечність пропису в межах його зазначеного використання;
- провести необхідні розрахунки для встановлення кількості необхідних інгредієнтів;
- вибрати необхідне обладнання;
- одягти спеціальний одяг і вимити руки;
- підготувати зону виготовлення ліків та необхідне обладнання;
- одночасно у виробничій зоні має готуватися лише один пропис;
- зібрати усі необхідні матеріали для приготування пропису;
- готувати препарат суворо згідно рецепту за технологічними правилами;
- оцінити відхилення у масі, однорідність змішування, запах, колір, консистенцію, якщо потрібно;
- описати процес приготування лікарської форми;
- промаркувати упаковку препаратів таким чином: назва препарату, дата приготування, внутрішній номер, термін придатності, вказівки щодо зберігання;
- підписати та датувати рецепт, підтверджуючи виконання усіх процедур;
- відразу вимити обладнання та зберігати його належним чином.

У Державну Фармакопею України (Доповнення 2) введено розділ «Екстемпоральні лікарські засоби», розроблений співробітниками НФаУ, ДП НЕФЦ і Державної інспекції з контролю якості ЛЗ [49, 50].

1.2. Порівняльний аналіз сучасних гелевих основ

Гелі класифікують в залежності від їх основ:

Гідрофобні гелі (олеогелі). Їх основи складаються із рідкого парафіну в суміші з поліефіром або жирними оліями, згущеними колоїдними силікатами або цинковими оліями;

Гідрофільні гелі (гідрогелі). Вони являють собою розчини високомолекулярних сполук.

В залежності від природи речовин гелі діляться на *тендітні* - структурні двофазні системи и *еластичні* - структурні однофазні системи.

Гелі також поділяються на:

- Разбавлені
- Концентровані

Гелеутворювачі - речовини, розчинення яких у певному середовищі призводить до отримання желеподібної маси.

Класифікація гелеутворювачів:

- *природні полімери:* декстран, трагакант, натрію альгінат, пектини, крохмаль, желатин, агар-агар.
- *Синтетичні полімери:* похідні целюлози (натрій-КМЦ, МЦ, ОПМЦ, АФЦ), ПВС, поліетиленові гелі, аеросил, глини (бентоніт, фітостерин), полімери акрилової кислоти (еудисперт, карбомер).

Гідрофільні гелеві основи включають речовини самої різної хімічної природи, що об'єднуються загальною властивістю розчинятися або набухати у воді. Вони є колодцями високомолекулярних сполук (природні або синтетичні) або високодисперсних гідрофільних глин.[27]

Гідрофільними розчинниками в Г.г. можуть бути вода очищена, пропіленгліколь, гліцерин, етанол, ізопропанол, ПЕГ-400. Як гелеутворювачі використовують синтетичні карбомери (карбополи), колаген, похідні целюлози, тракагант та ін. Карбомери з індексом «Р», напр. Карбопол 934Р, можуть використовуватися при виготовленні ліків для людини, що

призначаються для внутрішнього застосування та аплікацій на слизові оболонки.

Деякі з цих основ добре всмоктуються через шкіру, інші утворюють на шкірі більш менш пружні захисні плівки, тобто втрачають воду за рахунок випаровування. Оскільки випаровування води пов'язане з поглинанням тепла, гідрофільні основи мають охолоджувальну дію, що нагадує дію вологої пов'язки. Гідрофільні основи сумісні з багатьма лікарськими сполуками і легко віддають їх із зовнішньої водної фази в тканини організму.

Мильні основи одержують розчиненням мила при нагріванні у воді або внаслідок взаємодії гліцерину та стеаринової кислоти з розчинами натрію або калію карбонатів. Концентрація мила коливається від 5 до 10%. Вони легко всмоктуються в шкіру, добре поєднуються з жирними основами, утворюючи емульсійні системи. Основи на базі мил мають лужну реакцію і тому не можуть вважатися індиферентними. [26]

Калійне (зелене) мило має необхідні для гелей консистентні властивості і досить часто використовується у складі протикоросткових гелей.

Желатино-гліцеринові основи готуються з різним вмістом желатину, гліцерину та води. Желатинові гелі в концентрації до 3% - ніжні легкоплавкі колодці, що розріджуються при втиранні в шкіру, повільно всмоктуються, широко застосовуються при приготуванні різних кремів.

Гелі, що містять більше 5% желатину, густі, пружні, не плавляться при температурі тіла, що важко розріджуються, наносяться на шкіру в розплавленому стані за допомогою пензлика. Желатинові основи легко уражаються мікроорганізмами та вимагають консервування, при зберіганні піддаються висиханню.

Крохмально-гліцеринова основа або гліцеринові гелі (Unguentum Glycerini) є білуватим кольором напівпрозорої студнеподібної консистенції маси, легко розчинної у воді і секретах слизових оболонок. Ця остання обставина сприяла її тривалому застосуванню як основи для приготування гелей, що наносяться на слизові оболонки. Згідно з ГФ ІХ крохмально-

гліцеринний гель змішування 7% частин пшеничного крохмалю з 7% води очищеної з подальшим додаванням гліцерину (при обережному нагріванні на водяній бані) до одержання 100% однорідної маси. Основа стійка щодо мікрофлори, але не стійка у фізико-хімічному відношенні, так як при зберіганні відбувається синьорезис.[26]

Колагенові основи. Колаген (ВФС 42-726-78) - природний біополімер, що являє собою фібрилярний білок сполучної тканини тварин. Отримують його з певних ділянок шкіри у вигляді пастоподібної маси або розчину. Колаген раніше використовували виготовлення низки медичних виробів (шовний матеріал, судинні протези тощо.). Потім із нього почали отримувати плівки, що містять лікарські речовини різного призначення. Колаген дуже перспективний для гелей, так як забезпечує виражений терапевтичний ефект та пролонговану дію. Колагенові гелі готуються на основі природного біополімеру, який становить фібрилярний білок сполучної тканини тварин за прописом: колагену 2–5%, гліцерину 6%, цетилперидинію хлориду 0,01%, води очищеної до 100%. Одержують його у вигляді пластично-пружно-в'язкого гелю.[27]

Останнім часом полімери широко використовуються як гелеутворювачі

напівтверді вимірні конструкції. Серед них карбомери, які є високомолекулярними полімерами каустичної солі акрилові, часто використовуються, оскільки вони виявляють чудову здатність до загущення в широкому діапазоні рН.

Як гідрофільні основи були запропоновані трагаканто-гліцеринні колодці, що містять 3% трагаканта і до 40% гліцерину.

У зарубіжній практиці знайшли застосування: пектинові, альгінові, муцинові та інші основи рослинних ВМС.

Пектиновий гель складається з 7,5% пектину, 18% гліцерину, 0,2% кислоти бензойної, води очищеної до 100%.

Альгіновий гель має склад: альгінату натрію — 2,5%, цитрату кальцію — 0,2%, гліцерину — 15%, води очищеної — до 100%. [27]

У нашій країні було досліджено можливості застосування розчинів полісахаридів мікробного походження як основи для мазей.

Метилцелюлоза – простий ефір, що отримується взаємодією лужної целюлози та хлористого метилу. Введення метилцелюлози у гелі на жирових основах надає їм гідрофільності та більш швидку вивільнюваність лікарських речовин, покращується контактованість лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Маючи адсорбційні властивості, метилцелюлоза поглинає різного роду виділення пошкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. Метилцелюлоза сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза. Розчини натрій-карбоксиметилцелюлози як основи для гелей застосовуються обмежено, хоч і перспективні.

Основи на базі метилцелюлози та натрій-карбоксиметилцелюлози зазвичай отримують змішуючи їх з гліцерином за прописами:

1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;

2) натрій-карбоксиметилцелюлози 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти.

Заслуговують на увагу інші похідні целюлози, які випускаються у виробничому масштабі.

Як основи для гелей відомо застосування оксипропилметилцелюлози (ОПМЦ) і ацетофталілцелюлози (АФЦ).

Поліетиленоксидні (поліетиленгліколеві) (ПЕО) основи отримують сплавленням твердих і рідких поліетиленоксидів.

ПЕО – основа складається з 60,0 г ПЕО-400 та 40,0 г ПЕО-4000 або 70,0 г ПЕО-400 та 30,0 г ПЕО-1500. На водяній бані при 70°З розплавляють ПЕО-4000 (ПЕО-1500), додають ПЕО-400 і перемішують механічною мішалкою протягом 30 хвилин до отримання м'якої однорідної сметаноподібної маси.

Поліетиленгліколева основа – нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні не мацерує шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Крім цього, ПЕО-основи мають здатність розчиняти гідрофільні та гідрофобні лікарські речовини; слабкою бактерицидною дією, обумовленою наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп, осмотичною активністю, що сприятливо позначається при лікуванні забруднених ран. У таких випадках мазі на ПЕО діють як вимивальні та очищувальні засоби.

Поліетиленові гелі (наприклад, аеросила 4 ч., олії вазелінової 84 ч., парафіну 6 ч., поліетилену високого тиску 15 ч.) входять до складу захисних гелей (для запобігання шкіри від лугів, кислот), охолоджуючих емульсійних кремів та ін. індиферентні, погано змиваються з поверхні шкіри, несумісні з водою та водними розчинами лікарських речовин, спиртом, березовим дьогтем, іхтіолом.

Основи із глинистих мінералів. До складу глин та глинистих порід входять найбільш характерні та специфічні для них мінерали: каолінит – основний мінерал медичної білої глини, монтморилоніт – бентонітових глин тощо. Вони на 90% складаються з оксидів кремнію, алюмінію, заліза, магнію та води. У незначних кількостях склад мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.

Для фармацевтичних цілей бентоніт та інші глинисті мінерали повинні застосовуватися повністю очищеними від грубих домішок та піску. Це досягається відмучування з наступним висушуванням (з одночасною стерилізацією) порошку мінералу.

За своїм станом глинисті мінерали – високодисперсні системи. Вони характеризуються активною фізико-хімічною взаємодією з водою (набухають та міцно її утримують). Так, наприклад, натрієві форми бентонітів при змочуванні водою набухають, збільшуючись в об'ємі в 15-18 разів. М'які

колодці, що утворюються, добре розподіляються на шкірі і сприймають багато лікарських речовин, так як мають хімічну індиферентність.

Здатність бентоніту при додаванні води перетворюватися на гель уможливує використання його для приготування сухих концентратів у формі порошків або таблеток.

За найпростішими прописами бентонітова основа складається з 13-20% натрієвої форми мінералу, 10% гліцерину та 70-77% води.

Фітостеринові основи. Фітостерин є білим або злегка жовтуватим порошком, жирним на дотик, отримуваним при гідролізі соснової деревини.

При збовтуванні з гарячою водою набухає і поглинає до 120% води, утворюючи мазеподібні продукти різної щільності, має здатність стабілізувати емульсійні системи. Для приготування мазей запропоновано основу, що складається з фітостерину (12-15%) та води (85-88%). Фітостерин змішують з холодною водою і нагрівають суміш до 50-60°C протягом 4-6 годин при постійному перемішуванні. Утворюється біла або злегка жовтувата маса, що легко і рівномірно намазується на шкірний покрив. Вона легко поєднується з лікарськими речовинами і не поєднується з вазеліном, жирами та маслами. При тривалому зберіганні фітостеринова основа висихає. Однак, при наступному змішуванні фітостерину, що залишився, з теплою водою (50-60°C) знову утворюється маса, що володіє початковими властивостями. Ця властивість фітостерину дає можливість одержувати сухі концентрати гелей. Фітостеринова основа сама по собі виявляє на запалену шкіру підсушувальну дію. [26]

1.3. Характеристика АФІ

Для полегшення болю та зменшення запалення при ревматичному, м'язовому та суглобовому болю, при болю у хребті, а також при болю та набряках внаслідок ушкодження, розтягнення зв'язок і при спортивних травмах використовується наступний склад гелю:

діючі речовини: ібупрофен, левоментол;

1 г гелю містить ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, карбомер, діізопропаноламін, етанол 96%, вода очищена.

Лікарські засоби: M02A X10

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий гель без чужорідних часток із запахом ментолу.

Фармакодинаміка.

Комбіновані препарати для зовнішнього застосування, що містять ібупрофен з ментолом природного походження. Ібупрофен, похідна сполука фенілпропіонової кислоти, є представником групи нестероїдних протизапальних препаратів, має знеболювальну, протизапальну дію, зумовлену пригніченням простагландинсинтетази. Дія левоментолу, оптичного ізомеру ментолу, зумовлена рефлекторними реакціями, що пов'язані з подразненням чутливих нервових закінчень шкіри. Ментол стимулює ноцицептори шкіри. У результаті відбувається вивільнення пептидів, які мають судинорозширювальну дію. Препарат чинить відволікаючу, подразнювальну дію та полегшує біль.

Фармакокінетика.

Ібупрофен при місцевому застосуванні добре та швидко всмоктується через шкіру. У системний кровотік потрапляє у дуже незначній кількості. Максимальна концентрація ібупрофену у плазмі крові досягається через 2 години після застосування препарату і становить 0,6 мкг/мл. Величина абсорбції ібупрофену при місцевому застосуванні становить приблизно 5% від величини абсорбції при пероральному застосуванні.

Левоментол, що всмоктується через шкіру, транспортується в печінку. В шкірі може виникати деякий метаболізм фази I, але більшість відбувається в печінці. Ментол гідроксильється, а потім кон'югується з глюкуронідом перед циркуляцією в нирки для виведення з сечею.

Лікарській засіб протипоказаний:

при підвищеній чутливості до ібупрофену, левоментолу, ацетилсаліцилової кислоти або до будь-якого компонента препарату чи інших нестероїдних протизапальних засобів (включаючи пероральне застосування);

при астмі та при наявності в анамнезі нападів бронхіальної астми, кропив'янки, набряку Квінке або гострого риніту, зумовлених прийомом ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів;

для застосування на пошкодженій або оголеній (без епітелію) шкірі;

для застосування на відкриті рани, при запальних та інфекційних захворюваннях шкіри, таких як мокра екзема, а також для застосування на слизові оболонки;

при дерматозах;

при наявності місцевої інфекції;

для одночасного застосування на одній і тій же ділянці з іншими препаратами для місцевого застосування;

при виразкових ураженнях шлунково-кишкового тракту.

При застосуванні разом з ацетилсаліциловою кислотою або іншими препаратами групи нестероїдних протизапальних засобів збільшується ризик появи побічних ефектів. Нестероїдні протизапальні препарати можуть взаємодіяти з лікарськими засобами, призначеними для зниження артеріального тиску, можуть зменшувати діуретичний ефект фуросеміду і можуть підсилювати дію антикоагулянтів, хоча така імовірність для препаратів місцевої дії дуже низька.

Препарат містить пропіленгліколь, що може спричинити подразнення шкіри, тому перед першим застосуванням необхідно перевірити чутливість пацієнта до Дип Риліфу на невеликій ділянці шкіри.

Відомо, що пероральний ібупрофен може посилювати ниркову недостатність або загострити активну форму виразкової хвороби. Пацієнтам з порушенням функції нирок, астмою та з активною формою виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі та пацієнтам, які проходять лікування пероральними нестероїдними протизапальними

препаратами, перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем.

Не можна наносити гель на слизові оболонки, поряд зі слизовими оболонками, на губи, ніздрі, ділянки біля очей, статевих органів та анального отвору, а також на пошкоджену, запалену або подразнену шкіру. У разі потрапляння гелю на вищеперелічені ділянки необхідно негайно змити препарат великою кількістю чистої води.

Після застосування гелю необхідно завжди мити руки, якщо вони не є об'єктом лікування.

При ковтанні препарату пацієнту необхідно негайно звернутися до лікаря або до найближчого пункту невідкладної допомоги.

На місце нанесення гелю не можна накладати герметичну пов'язку.

Потрібно припинити застосування у разі появи висипу або подразнення та звернутись до лікаря.

Небажані реакції можна зменшити, застосовуючи мінімальну ефективну дозу проягом найкоротшого періоду.

При появі будь-яких небажаних ефектів, а також у разі відсутності покращення або при погіршенні стану пацієнту необхідно звернутися до лікаря.

Застосування препарату, як і інших ліків, що пригнічують синтез циклооксигенази/ простагландинів, може порушити фертильність, хоча така ймовірність для нестероїдних протизапальних препаратів, призначених для місцевого застосування, є меншою у порівнянні з пероральними препаратами. Для жінок, яким складно завагітніти або які проходять дослідження на фертильність, може бути доцільним припинення застосування препарату препарату.

У пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, сінну гарячку, хронічну хворобу легень, та у пацієнтів з гіперчутливістю до анальгетиків та протиревматичних препаратів є більший ризик розвитку астматичних нападів,

набряку слизової оболонки (набряк Квінке) або кропив'янки, ніж у інших пацієнтів. Системне всмоктування ібупрофену при місцевому застосуванні менше, ніж при пероральному застосуванні, тому перераховані ускладнення можуть виникати у рідких випадках. Застосування препарату цим пацієнтам слід проводити під контролем лікаря.

Необхідно звернути увагу на те, щоб діти не торкалися ділянок шкіри, на які було нанесено препарат.

Ділянки шкіри, на які наноситься препарат, не слід піддавати тривалому впливу сонячного світла, щоб уникнути фоточутливості шкіри.

Застосування в період вагітності та годування груддю:

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик викидня, вад розвитку серця та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинної мальформації підвищився з менш ніж 1% до приблизно 1,5%. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози та тривалості терапії. Було показано, що у тварин введення інгібіторів синтезу простагландинів призводить до збільшення до- та постімплантаційної втрати та ембріонально-фетальної летальності. Крім того, повідомлялося про підвищення частоти різних вад розвитку, включаючи серцево-судинні, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів протягом органогенетичного періоду. Протягом першого і другого триместру вагітності ібупрофен не слід призначати, якщо немає гострої необхідності. Якщо ібупрофен застосовує жінка, яка намагається завагітніти, або вагітна у першому та другому триместрах, доза має бути якомога нижчою, а тривалість лікування — якомога коротшою.

Застосування будь-якого інгібітора синтезу простагландинів протягом третього триместру вагітності може призвести у плода до:

серцево-легеневої токсичності (при передчасному закритті артеріальної протоки та легеневої гіпертензії);

порушення функції нирок, яке може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідроамніозом;

у матері та новонародженого в кінці вагітності:

можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникнути навіть у разі застосування дуже низьких доз;

пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або подовження тривалості пологів.

Отже, ібупрофен протипоказаний у третьому триместрі вагітності.

Годування груддю

Ібупрофен виділяється у грудне молоко в мінімальних кількостях, і не очікується його впливу на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні. Ібупрофен місцево як монопрепарат можна застосовувати під час годування груддю. Проте інформації щодо екскреції левоментолу та його метаболітів у грудне молоко недостатньо. За відсутності достатніх даних застосування під час годування груддю не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не встановлена.

Спосіб застосування та дози:

Тільки для зовнішнього застосування.

Запаяний отвір туби необхідно проколоти шипом, що знаходиться у верхній зовнішній частині ковпачка.

При кожному застосуванні використовувати смужку гелю 1 — 4 см з туби, що містить 50 г або 100 г гелю, та 4 — 10 см з туби, що містить 15 г гелю.

Нанести гель на больову ділянку, втирати легкими рухами до повного всмоктування. У разі необхідності застосовувати до 3 разів на добу, але не частіше, ніж через кожні 4 години. Якщо через два тижні покращення стану не спостерігається, слід звернутися до лікаря.

На місце нанесення гелю не можна накладати пов'язку. Протипоказаний для застосування дітям віком до 12 років.

Передозування:

Ймовірність передозування при застосуванні ібупрофену у формі гелю для зовнішнього застосування незначна. Однак при передозуванні можливі побічні ефекти, які спостерігаються при системному застосуванні ібупрофену (диспепсичні явища: нудота, печія, блювання, метеоризм; шкірні алергічні реакції; головний біль, сонливість, запаморочення; артеріальна гіпотензія). У разі появи симптомів передозування слід припинити застосування лікарського засобу та звернутися до лікаря.

При перевищенні рекомендованої дози слід змити гель водою. Специфічний антидот невідомий. Показана корекція електролітного балансу.

Побічні реакції:

З боку шкіри і підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, що можуть проявлятися у формі шкірних пурпури, набряку Квінке, бульозних дерматозів (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему); почервоніння шкіри, подразнення шкіри. Найчастіше спостерігаються такі порушення з боку шкіри: висипи, кропив'янка, свербіж, сухість шкіри, відчуття печіння, контактний дерматит. Реакція фоточутливості — частота невідома.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: реакції гіперчутливості у вигляді приступів бронхіальної астми або погіршення її перебігу, задишки, диспное та бронхоспазму можуть виникати у пацієнтів, які мають напади бронхіальної астми чи алергічні захворювання в анамнезі.

З боку шлунково-кишкового тракту залежно від кількості нанесеного гелю, ділянки нанесення, цілісності шкіри, тривалості лікування, наявності оклюзійної пов'язки можливі, хоча і малоймовірні: біль у животі, диспепсія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: порушення функції нирок у пацієнтів із захворюванням нирок в анамнезі.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк та неспецифічні алергічні реакції.

Інші системні побічні реакції на нестероїдні протизапальні препарати залежать від кількості нанесеного гелю, площі нанесення, цілісності шкіри, тривалості лікування, використання герметичної пов'язки.

Термін придатності: 3 роки

Умови зберігання: Зберігати при температурі не вище 25° С у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не застосовувати з іншими лікарськими засобами для місцевого застосування.

Упаковка: По 15 г або 50 г, або 100 г гелю у тубі; по одній тубі у картонній коробці.

Категорія випуску: без рецепта.

Посилання: (<https://compendium.com.ua/dec/260645/>)

Висновки до розділу 1

1. Відповідно до аналізу провідних фармакопей світу немає єдиного підходу до виготовлення, класифікації та характеристики МЛФ. Фармакопейні класифікації та вимоги до контролю якості МЛФ не є гармонізованими.
2. Проведено аналіз сучасних селективних основ, описано особливості виготовлення гелів в залежності від гелеутворювача.
3. Описано фізико-хімічні властивості та фармакологію гелю протизапальної дії.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти дослідження

При дослідженні фармацевтичного ринку лікарських засобів групи M02A A13 об'єктом виступив існуючий асортимент, наведений у Державному реєстрі лікарських засобів України [1].

В якості активного фармацевтичного інгредієнта використовували ібупрофен (Ibuprofenum) та левоментол (Levomentholum).

Ібупрофен містить не менше 98.5 % і не більше 101.0 % (2Л5)-2-[4-метилпропіл)феніл]пропанової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

Розчинність. Практично не розчинний у воді Р, легко розчинний в ацетоні Р, метанолі Р і метиленхлориді Р.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: А, В, D.

А. Температура плавлення (2.2.14). Від 75 °С до 78 °С.

В. 50.0 мг субстанції розчиняють у розчині 4 г/л натрію гідроксиду Р і доводять об'єм розчину тим самим лужним розчином до 100.0 мл. Використовують спектрофотометр із шириною щілини 1.0 нм і швидкістю сканування не більше 50 нм/хв. Ультрафіолетовий спектр поглинання (2.2.25) одержаного розчину в області від 240 нм до 300 нм повинен мати плече за

довжини хвилі 258 нм і два максимуми за довжин хвиль 264 нм і 272 нм.

Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 264 нм до оптичної густини на плечі за довжини хвилі 258 нм має бути від 1.20

до 1.30. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 272 нм до оптичної густини на плечі за довжини хвилі 258 нм має бути від 1.00 до 1.10.

С. Інфрачервоний спектр (2.2.24) субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ ібупрофену.

Д. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р.

Випробовуваний розчин. 50 мг субстанції розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння.

50 мг ФСЗ ібупрофену розчиняють у метиленхлориді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 5 мкл (25 мкг) випробовуваного розчину і 5 мкл (25 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова безводна Р - етилацетат Р - гексан Р (5:24:71). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать при температурі

120 °С протягом 30 хв. Пластинку злегка обприскують розчином 10 г/л калію перманганату Р у кислоті сірчаній розведеної Р і нагрівають при температурі

120 °С протягом 20 хв. Одержану хроматограму переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за

розміром і забарвленням.

ВИПРОБУВАННЯ НАЧИСТОТУ

Розчин S. 2.0 г субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20 мл.

Прозорість розчину (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

Кут оптичного обертання (2.2.7). Від -0.05° до $+0.05^{\circ}$ 0.50 г субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

Супровідні домішки.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 20 мг субстанції розчиняють у 2 мл ацетонітрилу Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл.

Розчин порівняння (a). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою А до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (b). 20 мг ФСЗ ібупрофену розчиняють у 2 мл ацетонітрилу Р, додають 1.0 мл розчину 0.06 г/л ФСЗ домішки В ібупрофену в ацетонітрилі Р і доводять об'єм розчину рухомою фазою А до 10.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

— колонка розміром 0.15 м х 4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р із розміром часток 5 мкм;

— рухома фаза А: кислота фосфорна Р - ацетонітрил Р - вода Р (0.5:340:600), після урівноваження доводять об'єм розчину водою У 3 до 1000 мл;

— рухома фаза В: ацетонітрил Р;

— швидкість рухомої фази 2 мл/хв;

— детектування за довжини хвилі 214 нм.

Використовують таку програму градієнта:

Час (хв.)	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0-25	100	0
25-55	100 → 15	0 → 85
55-70	15	85
70-75	15 → 100	85 → 0

Колонку урівноважують рухомою фазою А протягом близько 45 хв.

Хроматографують 20 мкл розчину порівняння (Б).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо відношення H_p до H_v становить не менше 1.5, де H_p — висота піка домішки В ібупрофену над базовою лінією, H_v — висота над базовою лінією самої низької точки хроматограми між даним піком і піком ібупрофену. Якщо необхідно, регулюють вміст ацетонітрилу в рухомій фазі А.

Хроматографують 20 мкл випробовуваного розчину і 20 мкл розчину порівняння (а).

На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки В ібупрофену не має перевищувати площу піка домішки В ібупрофену на хроматограмі розчину порівняння (b>) (0.3 %); площа будь-якого піка,

крім основного і піка домішки В ібупрофену, не має перевищувати 0.3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %), сума площ усіх цих піків не має перевищувати 0.7 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.7 %). Не враховують піки, площа яких становить менше 0.05 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

Домішка F. Не більше 0.1 %. Визначення проводять методом газової хроматографії (2.2.28), використовуючи метод внутрішньої нормалізації.

Метиліруючий розчин. 1 мл N[^]-диметилформаміду диметилацетату Р і 1 мл піридину Р доводять етилацетатом Р ю об'єму 10 мл.

Лвоментол являє собою (1R,2S,57R)-5-метил-2-(1-етилетил)циклогексанол.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристали призматичні або голчасті, безбарвні, блискучі.

Розчинність. Практично не розчинний у воді Р, дуже легко розчинний у 96 % спирті Р, ефірі Р і петролейному ефірі Р, легко розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі Р, дуже мало розчинний у гліцерині Р.

(Плавиться при температурі близько 43 °С).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: А, С.

Друга ідентифікація: В, D.

A. Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання, зазначеним у розділі "Випробування на чистоту".

B. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (2.2.27), використовуючи як тонкий шар силікагель G P.

Випробовуваний розчин. 25 мг субстанції розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

Розчин порівняння. 25 мг ФСЗ ментолу розчиняють у метанолі P і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 5 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 2 мкл (10 мкг) випробовуваного розчину і 2 мкл (10 мкг) розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників етилацетат P - толуол P (5:95). Коли фронт розчинників пройде 15 см

від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі до випарування розчинників і обприскують розчином анісового альдегіду P. Пластинку нагрівають

при температурі від 100 °C до 105 °C протягом від 5 хв до 10 хв.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

C. На хроматограмі випробовуваного розчину (t_R), одержаній у випробуванні "Супровідні домішки", час утримування і площа основного піка має відповідати часу утримування і приблизній площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с).

D. 0.20 г субстанції розчиняють у 0.5 мл піридину безводного P, додають 3 мл розчину 150 г/л динітробензоїл хлориду P у піридині безводному P і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. До одержаного розчину додають 7.0 мл води P невеликими порціями, при постійному перемішуванні, витримують у льодяній бані протягом 30 хв; утворюється осад. Після відстоювання надосадову рідину зливають, осад промивають двома

порціями, по 5 мл кожна, льодяної води Р. Перекристалізують із 10 мл ацетону Р, промивають льодяним ацетоном Р і сушать при температурі 75 °С і тиску не більше 2.7 кПа протягом 30 хв. Температура плавлення (2.2.14) одержаних кристалів має бути від 154 °С до 157 °С.

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ

Розчин S. 2.50 г субстанції розчиняють у 10 мл 96 % спирту Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл

Прозорість розчину (2.2.1). Розчин S має бути прозорим.

Кольоровість розчину (2.2.2, метод II). Розчин S має бути безбарвним.

Кислотність або лужність. 1.0 г субстанції розчиняють у 96 % спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл. До одержаного розчину додають 0.1 мл розчину фенолфталеїну Р; розчин безбарвний.

Рожеве забарвлення розчину має з'явитися при додаванні не більше 0.5 мл 0.1М розчину натрію гідроксиду.

Питоме оптичне обертання (2.2.7). Від -48° до -51°. Визначення проводять, використовуючи розчин S.

Таблиця 2.1

Характеристика допоміжних речовин

Об'єкт дослідження	НД	Характеристика
1	2	3
Допоміжні речовини		
Пропіленгліколь	ДФУ 1-е вид., доп. 1 стор. 441	В'язка, прозора, безбарвна, рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою Р і 96 % спиртом Р.
Етанол 96%	ДФУ 1-е вид., доп. 1 стор. 339	Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою Р і метиленхлоридом Р.

Продовження табл. 2.1

1	2	3
Діізопропаноламін	CAS RN:110-97-4	Біла кристалічна тверда речовина, схожа на запах аміаку. Використовується в якості емульгатора, стабілізатора та хімічного проміжного продукту
Карбомер	ЄФ 04/2008:1299	Білий або майже білий, пухнастий, гігроскопічний, порошок. Розчинність: набухає у воді та інших полярних розчинниках після диспергування та нейтралізації гідроксидом натрію.
Вода очищена	ДФУ 1-е вид., доп. 1 стор. 306	Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху.

Всі використовувані речовини відповідали вимогам відповідної нормативної документації. [16,18,20,21]

2.2 Методи дослідження

Реологічні властивості гелевих основ. Реологічні дослідження проводили за допомогою ротаційного віскозиметра з коаксіальними циліндрами BROOKFIELD HB DV-II PRO (США), який використовується для вивчення структурно-механічних властивостей неньютонівських рідин. Для досліджуваних зразків будували реограми – криві плинності, що відображають залежність дотичної напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву

($D\dot{\gamma}$). Виходячи з виду кривої плинності, визначали тип перебігу системи, структурну в'язкість (η), гранична напруга зсуву (τ), наявність тиксотропних властивостей. Температуру вимірювань підтримували постійною у широкому діапазоні за допомогою ультратермостату, який входить до комплектації віскозиметра. Дослідження проводили в діапазоні

градієнта швидкості зсуву від 18,6 с⁻¹ до 300 с⁻¹ при температурах 20°C та 34°C, які відповідають передбачуваним температурам проведення технологічного процесу виробництва мазей, їх зберігання та використання.

Визначення і контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей зразків проводили візуальним і органолептичним методами згідно з ДФУ. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків фармацевтичної композиції (колір, запах, консистенцію тощо) [31, 32].

Визначення однорідності. Дослідження проводили за методикою за ДФУ І вид. [31]. Визначення рН проводили за методикою згідно ДФУ І вид., 2.2.3 [33].

Визначення термо-колоїдної стабільності гелю проводили згідно методики Національного стандарту України «Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007» [34]. Користувалися лабораторною центрифугою MPW-210 фірми «Mechanika precyzyjna» (Польща) з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С, ціна поділки–1 °С, секундомір і водяна баня. Сталою вважали систему, яка при центрифугуванні упродовж 5 хв при швидкості 6000 об/хв не розшаровувалась. При нагріванні 10,0 гелю у добре закритій пробірці у термостаті при 37±1°C протягом доби (24 год) відшарування не повинні спостерігатися (відсутність коагуляції, ущільнення, помутніння, розрідження). При заморожуванні наважки гелю в пробірці до – 20 °С і наступному поступовому відтаванні при кімнатній температурі також відшарування мають бути відсутніми.

Перевірку упаковки на герметичність проводили згідно вимогам ДФУ 1.2, метод 1 [31]. Маса вмісту контейнеру проводили згідно методик ДФУ І вид., Доп. 2. [31] Маса вмісту кожного контейнера має бути згідно від 99,5 г до 100,5 г. Герметичність контейнера. Тест на герметичність контейнеру проводили згідно методики ДФУ 1.2, метод 1 [33]. Визначення маси вмісту упаковки проводили відповідно методики ДФУ 1.1 [31].

Дослідження осмотичних властивостей. Осмотичні властивості експериментальних основ вивчали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану. До нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізної камери прикріплювали напівпроникну мембрану (целофанова плівка марки В-8079, ДСТУ 7730-89). Схема діалізатора представлена на Рис. 1. Наважку досліджуваної фармацевтичної композиції (близько 1,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої при діаметрі циліндру 50 мм складала близько 2000 мм². Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали до діалізної камери, в яку заздалегідь наливали певну кількість води очищеної. Схема діалізної камери: 1 – діалізна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – вода очищена.

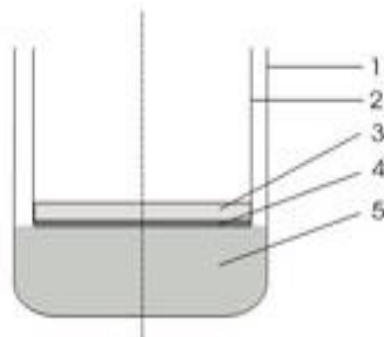


Рис. 1. Схема діалізатора

Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через кожні 60 хв до постійної маси на аналітичних терезах із точністю до 0,001г, попередньо витерши його з зовнішнього боку. Випробування проводили при температурі $37,0 \pm 1,0$ °С за допомогою термостату ТС-80М-2. Періодично об'єм води очищеної в діалізній камері доводили до початкового рівня. За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, які використовувалися у дослідженнях ЛВ при розробці м'якої лікарської форми.

2. Наведено методи досліджень, які використовуються при розробці та дослідженні МЛФ.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ГЕЛІЮ НА ОСНОВІ ІБУПРОФЕНУ ТА
ЛЕВОМЕНТОЛУ

3.1. Аналіз вітчизняного ринку гелей з протизапальною дією.

Препарати на основі ібупрофену відносять до групи M02A A13 (джерело: <https://compendium.com.ua/atc/m02aa13/> Ібупрофен).[2]

Відповідно до даних реєстру лікарських засобів України препарати на основі ібупрофену та левоментолу станом на грудень 2023 р. відносяться до групи M02A X10 (різні препарати) та представлені засобами, що наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Препарати групи M02A X10:

№ РП	Термін дії з/по	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
1	2	3	4	5	6
<u>UA/0377/01/01</u>	необмежений з 22.10.2018	ДИП РИЛІФ гель по 15 г або по 50 г, або по 100 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці	1 г гелю містить ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг	Ментолатум Компані Лімітед, Велика Британія	Ментолатум Компані Лімітед, Англія
<u>UA/19045/01/01</u>	09.11.2021 09.11.2026	ЄВРОФАСТ ПЛЮС гель, по 50 г у тубі; по 1 тубі у пачці	1 г гелю містить ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг	Публічне акціонерне товариство "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна	Товариство з обмеженою відповідальністю "Конарк Інтелмед", Україна

<u>UA/17281/01/01</u>	21.03.2019 21.03.2024	ІБУМЕН Т гель по 50 г у тубі, по 1 тубі у пачці	1 г гелю містить ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
<u>UA/18641/01/01</u>	23.03.2021 23.03.2026	ДАРФЕН® ГЕЛЬ гель, по 15 г або по 50 г, або по 100 г у тубі, по 1 тубі в пачці	1 г гелю містить: ібупрофену 50 мг, левоментолу 30 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна

Як видно з даних табл. 3.1, на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України є лише 4 лікарські засоби на основі ібупрофену та левоментолу в гелях, один виробник з Великої Британії та три від виробників України (Рис. 3.1).

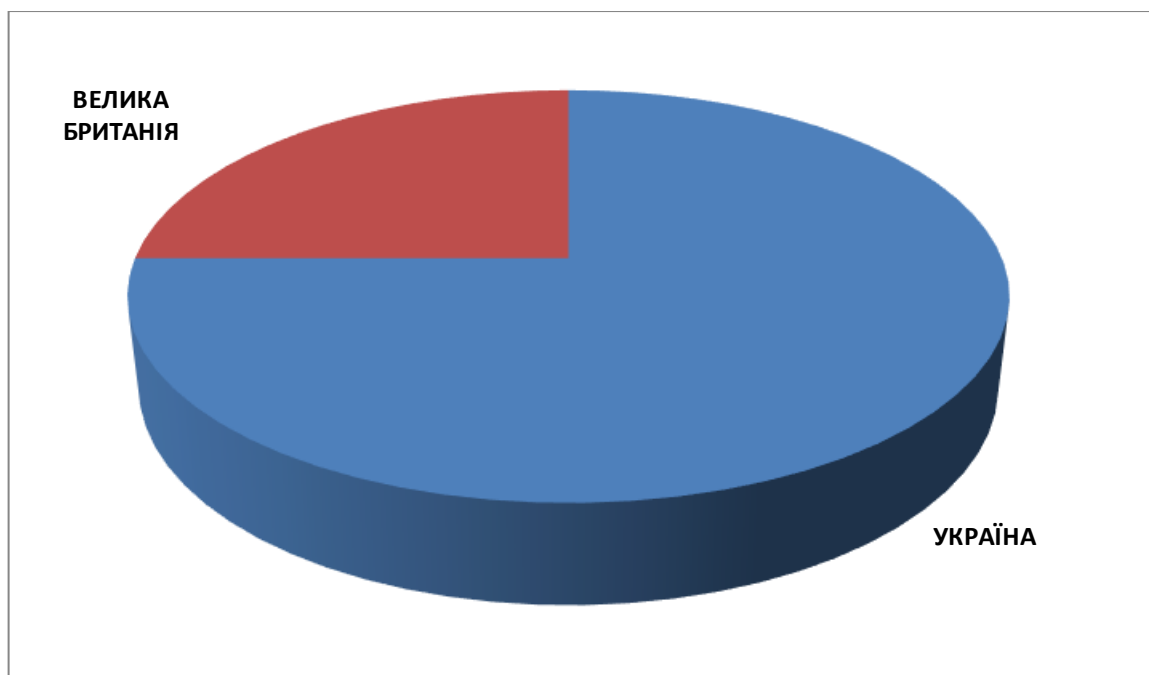


Рис. 3.1 Розподіл ринку препаратів на основі ібупрофену та левоментолу за виробниками

За лікарськими формами досліджувана номенклатура представлена гелями (Рис. 3.2).

Дослідження цінових пропозицій на препарати групи M02A X10 проводили на основі даних сайту <https://tabletki.ua/> по Харкову та Харківській області. Результати наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Дослідження цінових пропозицій на препарати групи M02A X10 на території м. Харкова та Харківської області

Назва Л.П.	Мінімальна ціна, грн	Максимальна ціна, грн	Кількість пропозицій
Дип риліф, 50г	189,60	294,40	481
Єврофаст плюс, 50г	174,50	234,99	189
Ібумент гель, 50г	149,72	202,99	219
Дарфен гель, 50г	161,21	295,99	422

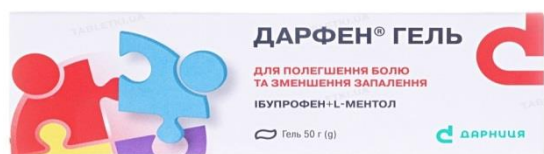


Рис. 3.2 Препарати групи M02A X10

Як видно з наведених у табл. 3.2 результатів, пропозиції розподілилися наступним чином: найдешевший препарат - ібумент гель, найдорожчий – диприліф гель, середня ціна на препарати – дарфен гель та єврофаст плюс гель.

З огляду на отримані результати можна зробити висновок про актуальність та своєчасність розроблення вітчизняного лікарського засобу на основі ібупрофену та левоментолу для подальшого впровадження в аптечну та медичну практику.

Беручи до уваги те, що досліджувані препарати виготовлені в промислових масштабах, розробимо варіант аптечної технології, який дасть можливість включити необхідний АФІ в будь-яку ЛФ.

3.2 Вибір допоміжних речовин гелю з протизапальною дією

Перший етап нашої роботи полягав у проведенні патентного пошуку та встановленні оптимальної композиції допоміжних речовин, які формують основу гелей.

Гелі представляють собою структуровані системи, здатні зберігати форму, що володіють пружністю і еластичністю. У порівнянні з іншими м'якими лікарськими формами гелі мають ряд переваг: легко наносяться на поверхню шкіри, добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт з обробленою поверхнею. З літературних джерел відомо, що при нашкірному нанесенні біодоступність лікарських речовин вище, якщо використовують гідрофільні основи [3,7-9].

Модельні складові основ для гелю ібупрофену

Таблиця 3.3

Склад основи, г	№ складу						
	1	2	3	4	5	6	7
Карбопол Ultrez 10				0,5	0,8	1,0	1,5
Трометамол				0,3	0,6	1,0	1,5
Метилцелюлоза	2,0	3,0	3,5				
Пропіленгліколь				7,5	7,5	7,5	7,5
Гліцерин	10	10	10	7,0	7,0	7,0	7,0
Вода очищена	До 100,0						

З цією метою було виготовлено 7 композицій на основі гідрофільних

полімерів МЦ і карбополу марки Ultrez-10 NF, що широко використовуються в технології гелів. Їх готували за загальноприйнятими методиками. Для дослідження фізико-хімічних і структурно-механічних властивостей були виготовлені основи з різною концентрацією гелеутворювачів, а саме: метилцелюлози (МЦ) (2 %, 3 %, 3,5 %) та карбомеру марки Ultrez-10 NF (0,5 %; 0,8 %; 1,0 %; 1,5 %). Спостережено, що консистенція полімеру 2 % МЦ представляється занадто рідкою та розшаровується відразу після приготування. Зразки гелю з МЦ (№ № 2, 3) через годину після приготування мали незадовільні споживчі характеристики (грудко подібна липка маса), в результаті зразки були виключені з подальших досліджень. При розробці сучасних препаратів місцевої дії широко використовують синтетичний загущувач-сополімер кислоти акрилової, отриманий полімеризацією в органічних розчинниках, марки Ultrez-10 NF. Полімер відповідає основним вимогам, що пред'являються до допоміжних речовин які дозволені для створення лікарських препаратів на шкірної дії. Обрана нами марка карбомеру Ultrez-10 NF (дозволена USP до застосування в фармації), має кращі технологічні і споживчі характеристики і є найменш токсичною серед карбомерів, що використовуються. Основи з карбополем Ultrez-10 NF відповідають вимогам, для препаратів, місцевої дії а саме: вони мають помірну осмотичну активність, хорошу адгезійну здатність та ін. Тому для подальшого експерименту нами був обраний карбомер марки Ultrez-10 NF. Отримані дані свідчать про те, що структурна в'язкість досліджуваних зразків істотно зростала зі збільшенням концентрації карбомеру (в інтервалі досліджуваних концентрацій), а саме: зразки з концентрацією 0,5 % мали в'язкість 4 500 мПа • с і були рідкими. Зразки з концентрацією 0,8 % мали в'язкість 7200 мПа • с, 1,0 % мали в'язкість 8800 мПа • с, і задовільні споживчі характеристики. Необхідно відзначити, що зразки з концентрацією карбомеру 1,5 %, в'язкість якого дорівнює 12500 мПа • с були надто щільними, з грудочками, що в подальшому створювало б труднощі при виготовленні препарату (додаванні активних речовин, фасуванні) і його застосуванні (екструзії з туб, нанесенні на

шкіру). Тому ці зразки були виключені з подальшого дослідження (табл. 2).

Таблиця 3.4

Органолептичне дослідження гелів карбомеру

№ зразку	Термін спостереження		
	Щойно виготовлені	Через 3 міс.	Через 6 міс.
1,4	Розрідження, розшарування	З випробувань виключено	
2,3,7	Надто щільні	З випробувань виключено	
5	Задовільні споживчі характеристики	Стабільний	Стабільний
6	Задовільні споживчі характеристики	Стабільний	Стабільний

За даними експерименту для подальших досліджень нами була обрана гідрофільна основа гелю з концентрацією карбомеру Ultres 10 NF, 1,0 %. Перевагами даного гелеутворювача над іншими є його значно вища загущуюча здатність та низька концентрація, яка при розробці гелевих форм може коліватися в межах від 0,4 до 3% [15].

На підставі проведених досліджень для створення м'якої лікарської форми з ібупрофеном як гелеутворювач обрано карбомер марки Ultres-10 NF. [10]. Технологічні процеси з використанням карбомерів є більш економічно вигідними та рентабельними.

Місцеве застосування ментолу супроводжується швидкою появою та збереженням відчуття тепла. Ефективними при ураженні суглобів і м'яких тканин різного генеза вважають комбінацію ментолу або його оптичного ізомеру левоментолу з іншими біологічно активними сполуками, зокрема нестероїдними протизапальними препаратами – ібупрофеном, диклофенаком натрію (гелі Диклоран-плюс, Дип Риліф, Диклофен-гель та ін.) [11]. Охолоджуючі гелі, які містять у своєму складі ментол, проявляють високу знеболювальну активність і сприяють швидкому зменшенню набряку, завдяки чому їх давно з успіхом застосовують в травматології та спортивній медицині [12]. Окрім того, в джерелах літератури є відомості про те, що ментол поліпшує проникнення інших діючих речовин протизапальної та анальгезуючої активності у навколишні тканини, а його дія в цілому є подібною до дії

місцевих анестетиків [13, 14].

3.3. Розробка технології гелю

Гелі сумісні з багатьма різними лікарськими речовинами. Вони прості в приготуванні та ефективні.

Необхідний посуд для приготування гелю в аптечних умовах: скляна паличка, мірний стакан, ємності та контейнери з широким отвором.

Враховуючи проведені попередньо дослідження з вибору допоміжних речовин було запропоновано склад гелю з протизапальною дією (на 1 дозу), який наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Склад гелю з протизапальною дією

Інгредієнти	Кількість, г	Призначення
Ібупрофен	5	АФІ (знеболююча та анальгезуюча дія)
Левоментол	3	АФІ (знеболююча дія)
Екстракт бодяги	10	Допоміжна речовина (протизапальна і проти набрякова дія)
Пропіленгліколь	10	Допоміжна речовина (розчинник для ароматизаторів)
Карбомер	1,0	Допоміжна речовина (гелеутворювач)
Діізопропаноламін	1,7	Допоміжна речовина (нейтралізатор гелевої основи)
Етанол 96%	10	Допоміжна речовина (розчинник)
Вода очищена	59,3	Допоміжна речовина(розчинник)
Усього	100	

Приготування гелів в умовах аптек складається з підготовчої роботи і основних технологічних стадій:

- плавлення;
- розчинення;
- диспергування;

- при необхідності – емульгування;
- упаковування;
- оформлення до відпуску.

Крім того здійснюється контроль окремих стадій (повнота розчинення, однорідність змішування і т. д.), а також оцінка якості готового гелю за технологічними показниками.

На етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу необхідно визначити фізико-хімічні властивості препарату речовини (наприклад розчинність, розмір частинок, характеристики кристалічної форми, тощо) та допоміжні речовини, від яких можуть залежати функціональні характеристики ліків.

Технологія гелю з протизапальною дією.

Опис. Препарат уявляє собою прозорий гель без чужорідних часток із запахом ментолу та бодяги.

Технологія. В ємності №1 в спирті етиловому розчиняємо ібупрофен та левоментол, додаємо пропіленгліколь та екстракт бодяги. Необхідну кількість всіх компонентів та води очищеної завантажуюмо у ємність і змішуємо за допомогою скляної палички до повного розчинення. Прозорість контролюємо візуально.

Приготування нейтралізатора. Необхідну кількість дізопропаноламіну та води очищеної завантажуюмо у ємність №2 і змішуємо за допомогою скляної палички на протязі 20 хвилин контролюючи час перемішування та однорідність гелю. Прозорість контролюємо візуально.

Отримання гелевої основи. Необхідну кількість води очищеної завантажуюмо у ємність №3, додаємо невеликими порціями порошок карбополу і залишаємо до повного набухання карбополу.

Після повного набухання карбополу водний розчин розмішуємо до утворення однорідної водної дисперсії. Далі у ємність завантажуюмо розчин дізопропаноламіну.

Після повного завантаження масу розмішуємо. Впродовж декількох хвилин масу перемішуємо до гомогенної гелевої основи. Отриману гелеву основу перевіряємо на гомогенність і значення рН.

Одержання гелю, його гомогенізація. У ємність №3 із гелевою основою послідовно вводимо попередньо приготовлені всі компоненти і перемішуємо до утворення однорідної маси. Гель перевіряємо на гомогенність і значення рН. Гомогенізацію проводимо у ємності протягом 20 хв. Після гомогенізації відбираємо контрольні зразки з різних зон ємності і аналізуємо проміжний продукт – готовий гель – однорідну масу прозорого гелю без чужорідних часток із запахом ментолу та бодяги, який має відповідати усім вимогам нормативної документації.

Проводимо кількісний та якісний аналіз отриманого гелю, заповнюємо паспорт письмового контролю. Переносимо готовий гель в контейнер для реалізації. Проводимо етикетування. Контролюємо точність дозування та надійність пакування (термін придатності та серію).

При кожному застосуванні гелю потрібно використовувати смужку гелю 1 — 4 см з контейнера. Гель наноситься на больову ділянку, втираючи легкими рухами до повного всмоктування. У разі необхідності застосовується до 3 разів на добу, але не частіше, ніж через кожні 4 години. Якщо через два тижні покращення стану не спостерігається, слід звернутися до лікаря. На місце нанесення гелю не можна накладати пов'язку.

Виготовлення гелю проходить такі стадії:

Стадія 1. Допоміжні роботи:

- підготовка приміщень;
- підготовка апаратури і обладнання;
- підбір і підготовка основи;
- підготовка посуду і допоміжних матеріалів;
- підготовка одягу і персоналу.

Стадія 2. Виготовлення лікарської форми:

- фармацевтична експертиза рецепта;

- розрахунки на зворотньому боці ППК;
- вимірювання і отримання основи;
- зважування фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин;
- введення інгредієнтів;
- перенесення гелю в контейнер для реалізації;
- закупорювання.

Стадія 3. Оцінка якості:

- якісний і кількісний аналіз;
- оформлення паспорта письмового контролю.

Стадія 4. Упаковка, маркування, реалізація:

- етикетування;
- реалізація та контроль при реалізації.



Рис.3.3. Блок-схема технології та контролю якості гелю

Висновки до розділу 3

1. Проведений аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів групи M02A X10 різні препарати (препарати на основі ібупрофену та левоментолу) показав, що номенклатура представлена лише 4 засобами виробництва Великої Британії та України. Лікарські форми, за якими надходять препарати, представлені у формі гелю. Всі пропозиції є в наявності в аптеках Харківщини, а ціни на препарат дип риліф (Велика Британія) варіює від 189,60 до 294,40 грн, що не дозволяє віднести його до доступних засобів.
2. Пошук зі встановлення існуючих основ для створення гелей показав, що найчастіше використовують такі речовини як карбомер. На їх основі було досліджено 7 композицій на основі гідрофільних полімерів МЦ і карбополу марки Ultrez-10 NF та обрано найбільш раціональну – гідрофільну основу гелю з концентрацією карбомеру Ultres 10 NF, 1,0 %. Вибір оптимальної основи та підбір певного поєднання допоміжних речовин дозволяє оптимізувати технологічний процес виготовлення лікарської форми та отримання готового лікарського препарату.
3. Описано спосіб виготовлення гелю, як найбільш раціональний та відтворюваний в умовах аптек. Зокрема, в якості допоміжних речовин використовували пропіленгліколь, карбомер, діізопропаноламін, етанол 96%, воду очищену, екстракт бодяги.
Технологічний процес складається з 4 основних стадій, послідовне відтворювання яких забезпечує отримання прозорого гелю без чужорідних часток із запахом ментолу та бодяги.
4. В якості первинного пакування запропоновано контейнер.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено оцінку підходів до виготовлення гелів як лікарської форми в Україні та за кордоном порівнявши загальні статті у ДФУ та фармакопеях країн є Ph. Eur, USP, BP та Японії.
2. Проведено аналіз сучасних селективних основ, описано особливості виготовлення гелів в залежності від гелеутворювача.
3. Описано фізико-хімічні властивості та фармакологію гелю протизапальної дії.
4. Описано властивості об'єктів дослідження, зокрема, активного фармацевтичного інгредієнту (ібупрофену та левоментолу) та допоміжних речовин, а також методики та проведення реологічних, органолептичних, осмотичних властивостей, які використовувались при проведенні експериментальної частини з розробки складу гелю протизапальної дії.
5. Проведений аналіз фармацевтичного ринку номенклатури лікарських засобів групи групи M02A X10 (Різні препарати) показав, що на ринку є лише 4 засоби виробництва Великої Британії (1 засіб) та України (3 засоби). Лікарські форми, за якими надходять препарати, представлені у формі гелю. Всі пропозиції є в наявності в аптеках Харківщини, а ціни на препарат дикриліф (Велика Британія) варіює від 189,60 до 294,40 грн, що не дозволяє віднести його до доступних засобів.
6. Пошук зі встановлення існуючих основ для створення гелей показав, що найчастіше використовують такі речовини як карбомер. На їх основі було досліджено 7 композицій на основі гідрофільних полімерів МЦ і карбополу марки Ultrez-10 NF та обрано найбільш раціональну – гідрофільну основу гелю з концентрацією карбомеру Ultres 10 NF, 1,0 %. Вибір оптимальної основи та підбір певного поєднання допоміжних речовин дозволяє оптимізувати технологічний процес виготовлення лікарської форми та отримання готового лікарського препарату.

7. Проведено дослідження з розроблення технології виготовлення Гелю протизапальної дії запропонованого складу в аптечних умовах. Описано спосіб виготовлення гелю. Зокрема, в якості допоміжних речовин використовували пропіленгліколь, карбомер, діізопропаноламін, етанол 96%, екстракт бодяги, воду очищену. Технологічний процес складається з 4 основних стадій, послідовне відтворювання яких забезпечує отримання прозорого гелю без чужорідних часток із запахом ментолу та бодяги
8. В якості первинного пакування запропоновано контейнер.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державний реєстр лікарських засобів. URL:<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument> (Дата звернення 23.10.2023р.).
2. Компендиум лекарственные препараты. Справочник ЛС №1 в Украине (<https://compendium.com.ua/>)<https://compendium.com.ua/atc/m02ax10/>.
3. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. ...докт.. фармацевт. наук :15.00.01. Х., 2011. 388 с.
4. Реологічне дослідження мазі на основі природної сировини / О. І. Тихонов, О. В. Лукієнко, Т. Г. Ярних та ін. Вісник фармації. 2003. № 3 (35). С. 49–51.
5. Башура А. О., Башура О. Г., Половко Н. П. Обґрунтування складу гелю з настойкою листя гіркокаштана. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012. № 1. С. 60–65.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. для студ., магістрів, аспірантів, викладачів, наук. співробітників та спеціалістів фармації / І. В. Перцев [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 641 с.
7. Коваленко, С. Н. Експериментальне дослідження з вибору гелеутворювача при розробці засобу для лікування діабетичних виразок / С. Н. Коваленко, І. І. Баранова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 80–82. 4. Костина, А. А. Биофармацевтические исследования по выбору вспомогательных компонентов для геля с левзеи / А. А. Костина // Фармация и фармакология. – 2014. – № 3. – С. 3–5.
8. Лисянская, А. П. Биофармацевтические исследования интраназальной мягкой лекарственной формы с эналаприла малеатом / А. П. Лисянская, В. В.

Гладышев, И. Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 42–45.

9. Шпичак, О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії для застосування в спортивній медицині / О. С.Шпичак, О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 54–63.

10. Зубченко Т.М. Дослідження гідрофільних основ для розробки гелю ібупрофену. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. 2016. Т.26. С.179-182.

11. Голубєва М. Г. Принципи місцевого застосування фітопрепаратів при спортивних травмах // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2009. – № 9. – С. 32–35.

12. Годзенко А. А. Артропатия, связанная с отложением основных фосфатов кальция // Русс. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 8. – С. 673–676.

13. Ващенко О. В., Пашинская В. А., Косевич М. В. и др. Изучение совместного воздействия четвертичных аммониевых соединений и органической кислоты на модельные фосфолипидные мембраны // Біофіз. вісн. – 2010. – Вип. 25 (2). – С. 55–72.

14. Vyazovska O. V., Mazalov V. K., Kompaniets A. M. Structural and Functional Peculiarities of Cold Receptors // Problems of cryobiology – 2009. – V. 19. – N 4. – P. 461–472.

15. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Рибачук В.Д. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. І.М.Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

16. Державна Фармакопея України 1 вид., доп.1, Харків:Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2001 р., с.441.

17. Державна Фармакопея України 1 вид., доп.1, Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр, 2001 р., с.383.

18. Державна Фармакопея України 1 вид., доп.1, Харків:Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2001 р., с.306.
19. Державна Фармакопея України 1 вид., доп.1, Харків: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2001 р., с.353.
20. Державна Фармакопея України 1 вид., доп.1, Харків:Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2001 р., с.339.
21. United State Pharmacopeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, Inc., 2000. – 2569 p.
22. Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів / М.О. Ляпунов, Н.В. Воловик, О.П. Безугла та ін. // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 55-61.
23. Воловик Наталя Валеріївна. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів. : Дис. канд. наук: 15.00.03 - 2008.
24. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, с.314.
25. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І.Чуєшова. – Вид.2-ге, випр. Та допов. – Х. : НФаУ : Новий Світ - 2000, 2018. – 486 с. : іл. – (Серія “Національний підручник”).
26. Аптечная технология лекарств. Линименты. Мази. Лекция для студентов специальности «Фармация»: учеб. пособ. для внеаудит. работы студ. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, Н.В. Живора и др.; под ред. А.И. Тихонова, Т.Г. Ярных. – Х.: И
27. ДФУ. — Х., 2001; Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халесва Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. — Х., 2003; Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. — Х., 1995; Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М. Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободянюк та ін.; за ред. І.М. Перцева. — Вінниця, 2007.зд-во НФаУ, 2005. – 37 с.

28. Фармакопея США. Pharmaceutical Dosage Forms / General Information C. 771. Розділ 1151.

29. Марченко Л.Г. Технология мягких лекарственных форм: учебное пособие. / Под ред. проф. Л.Г. Марченко. – СПб. : СпецЛиит. 2004. – 174с.

30. Блажко І.В. Сучасні вимоги провідних фармакопей до характеристики, класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм / Блажко І.В., Чубка М.Б., Павлюк Б.В. Грошовий Т.А. Сучасні // Фармацевтичний часопис. 2021. – №4. – 73–81.

31. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». С. 507-511.

32. Державна фармакопея України. ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 1. Харків: РІРЕГ, 2004. 494 с.

33. Державна фармакопея України. Державна служба лікарських засобів і виробів мед. призначення. Харків, 2008. 1-е вид. Доповнення 2: введено в дію 1 лютого 2008 р. Наказом МОЗ України від 29 січня 2008 р. № 33. С. 298-301, 312- 315.

34. Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007. [Чинний від 2009-01-01]. Київ: Держспоживстандарт України. 2008. 7с. (Національний стандарт України).

35. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науковоекспериментальний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 507 с.

36. JP XVIII THE JAPANESE PHARMACOPOEIA EIGHTEENTH EDITION Official from June 7, 2021 English Version, 21

37. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.

38. The British Pharmacopoeia 13th ed. London: The Stationery Office.2016;1276 p.

39. United State Pharmacopeia 36: The National Formulary 31. Rockville: The United State Pharmacopeia. 2013; 1317 p.

40. The Japanese Pharmacopeia 17th ed. Tokio. 2016; 2618 p.

41. United State Pharmacopeia 36: The National Formulary 31. Rockville: The United State Pharmacopeia. 2013; 1317 p.

42. The Japanese Pharmacopeia 17th ed. Tokio. 2016; 2618 p.

43. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. Фармацевтичний часопис. 2018. № 1. С. 102–114.

44. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках. [Інтернет]. 2012 [цитовано 2021 Бер. 18]. Наказ № 812. 2012 грудень 17. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>.

45. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек. [Інтернет]. 2015 [цитовано 2021 Бер. 18]. Наказ № 398. 2015 липень Доступно http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html.

46. Савченко ЛП. Оцінка невизначеності приготування м'яких лікарських форм аптечного виготовлення. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013; 22(4): 313-317.

47. Катинська МГ, Сергійчук НМ. Сучасні тенденції розвитку біотехнології в біології та фармації. В: Матеріали 9th International scientific and practical conference. [Інтернет]; 2020 Жовт 1-2; Копенгаген; 2020 [цитовано 2020 Лист 20] 40-43 с. Український, Англійський. Доступно: <http://el-conf.com.ua/>.

48. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т. 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014. 732 с.

49. Державна Фармакопея України / Державне підприємство

«Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науковоекспертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

50. Общие статьи Государственной Фармакопеи Украины на экстенпоральные лекарственные средства / Черных В.П., Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Терно И.С., Товмасян Е.К., Тихоненко Т.М., Бондарева Л.В., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. // Фармаком. – 2007. - № 3 – С. 8-11.

ДОДАТКИ



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**



Матеріали

III міжнародної науково-практичної конференції

Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ, ПРИСВЯЧЕНА 100-
РІЧЧЮ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

***FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,
DEDICATED TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE
BIRTHDAY OF D. P. SALO***

24 листопада 2023 р.

November 24, 2023

Харків, Україна

Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишневецька Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Марченко М. В., доц. Ковальова Т. М., ас. Пономаренко Т. О.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- С. 524 (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала.

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

*Матеріали подаються мовою оригіналу.
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2023



5. Які тенденції визначатимуть логістику у наступному десятилітті? Ось результати досліджень. URL: <https://trans.info/ua/yaki-tendentsiyi-vyznachatyut-mut-lohistyku-u-nastupnomu-desyatylitti-325974>.

6. Топ 7 трендів у логістиці 2023 року. URL: <https://haski.ua/blog/logistic/logistychni-trendy-2023-roku>

АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ГЕЛЕЙ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ДІЄЮ НА ОСНОВІ ІБУПРОФЕНУ ТА ЛЕВОМЕНТОЛУ

Чухно В. Л.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Препарати на основі ібупрофену та левоментолу часто використовуються як АФІ м'яких лікарських форм з протизапальною дією.

Мета дослідження. Метою даної роботи є аналіз вітчизняного ринку гелей на основі ібупрофену та левоментолу для оцінки перспектив подальшого розроблення аналогічного засобу.

Методи дослідження. У процесі роботи нами були використані математичні методи та методи статистичної обробки.

Основні результати. Відповідно до даних реєстру лікарських засобів України станом на грудень 2023 р. група M02A A13 (Препарати на основі ібупрофену та левоментолу) представлена 4 засобами. З них 1 має закордонне походження (Велика Британія) та 3 – вітчизняне.

Дослідження цінових пропозицій на препарати групи M02A A13 проводили на основі даних сайту <https://tabletki.ua/> по Харкову та Харківській області. Результати наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Дослідження цінових пропозицій на препарати групи M02A A13 на території м. Харкова та Харківської області

Назва Л.П.	Мінімальна ціна, грн	Максимальна ціна, грн	Кількість пропозицій
Дип риліф, 50г	189,60	294,40	481
Єврофаст плюс, 50г	174,50	234,99	189
Ібумент гель, 50г	149,72	202,99	219
Дарфен гель, 50г	161,21	295,99	422

Як видно з наведених у табл. 3.2 результатів, пропозиції розподілилися наступним чином: найдешевший препарат - ібумент гель, найдорожчий – дип риліф гель, середня ціна на препарати – дарфен гель та єврофаст плюс гель.

Висновки. З огляду на отримані результати можна зробити висновок про



актуальність та своєчасність розроблення вітчизняного лікарського засобу на основі ібупрофену та левоментолу для подальшого впровадження в аптечну та медичну практику.

Беручи до уваги те, що досліджувані препарати виготовлені в промислових масштабах, розробимо варіант аптечної технології, який дасть можливість включити необхідний АФІ в будь-яку ЛФ.

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ *CALENDULA OFFICINALIS* ТА *VERONICA OFFICINALIS* У ТЕРАПІЇ РІЗНОКОЛЬОРОВОГО ЛИШАЮ

Шевцова О.В., Ковалевська І.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Різнокольоровий лишай є одним із найпоширеніших поверхневих мікозів, що викликається *дріжджами Malassezia*. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, захворюваність та поширеність основних грибкових інфекцій і надалі буде викликати занепокоєння для здоров'я населення. Сучасна протигрибкова терапія призвела до появи штамів грибів, стійких до наявних лікарських засобів. Тому розроблення нових протигрибкових препаратів на основі лікарської рослинної сировини є актуальним.

Мета дослідження. Провести аналіз джерел літератури щодо можливості використання квіток календули та трави вероніки у терапії різнокольорового лишая.

Методи дослідження. Як об'єкти дослідження були використані відкриті наукові джерела літератури. У роботі використано аналітичний, логічний, узагальнюючий методи.

Основні результати. *Calendula officinalis* широко використовується у народній та офіційній медицині. Біологічні активні речовини (БАР) календули належать до різних класів хімічних сполук: терпеноїдів, флавоноїдів, ефірів тритерпенолу, стероїдів, фенольних сполук, каротинів, тритерпеноїдів, ефірних олій, хінонів, жирних кислот, мінералів, сапонінів, вуглеводів, стеринів та токоферолів. Календула широко використовується у місцевій терапії шкірних захворювань завдяки багатому складу БАР: ефірні масла – звожують шкіру, захищають її від токсинів; кератиноїди – тонізують шкіру, вирівнюють тон, усувають вугрі та прищі; кумарини – стимулюють оновлення клітин, підвищують еластичність; мінеральні речовини – омолоджують, покращують тон шкіри, регулюють роботу сальних залоз, надмірне виділення яких сприяє перетворенню мікрофлори у патогенну форму. БАР календули, що належать до класу флавоноїдів, такі як рутин, апігенін, кемпферол, вітексин і лютеолін, мають захисну дію на шкіру через антиоксидантний механізм. Сесквітерпеноїди, включаючи α -кадинол і мууролол, теж виявляють антиоксидантну дію. Тому, наявність терпеноїдів дає можливість лікування захворювань, пов'язаних з окислювальними реакціями, наприклад, гіперпігментація шкіри. Крім того, терпеноїди мають широку протизапальну дію. Ця дія викликана інгібуванням ферменту циклооксигенази-2, прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
« 01 » вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКАА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Вікторії ЧУХНО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі ібупрофену та левоментолу»
керівник кваліфікаційної роботи: Катерина СЕМЧЕНКО, докт. фармацев. н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачкою вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Запропоновано аптечний препарат у формі гелю на основі ібупрофену та левоментолу, який дозволить розширити асортимент вітчизняних лікарських засобів, зокрема, екстемпорального виробництва.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 1. Систематизувати літературні дані про досвід використання гелей в різних областях медицини. Вивчити номенклатуру і класифікацію гелей.
 2. Проаналізувати наявність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять в своєму складі місцеві протизапальні компоненти.
 3. Провести органолептичні, реологічні та осмотичні дослідження з обґрунтування складу гелю з протизапальною дією.
 4. Провести дослідження з вивчення технологічних аспектів виготовлення гелей на основі ібупрофену та левоментолу із протизапальною дією в умовах аптек.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 7, рисунків – 5.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Катерина СЕМЧЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	28.09.2023	28.09.2023
2	Катерина СЕМЧЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	17.10.2023	17.10.2023
3	Катерина СЕМЧЕНКО, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	14.11.2023	14.11.2023

7. Дата видачі завдання: « 01 » вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2023 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2023 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
4	Оформлення роботи	листопад-грудень 2023 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

_____ Вікторія ЧУХНО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Катерина СЕМЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Чухно Вікторія Леонідівна	Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі ібупрофену та левоментолу	Development of the composition of a gel with anti-inflammatory action based on ibuprofen and levomenthol	проф. Семченко К. В.	проф. Ковалевська І. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 122995 від « 13 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Чухно Вікторії Леонідівни, 5 курсу, 02-а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі ібупрофену та левоментолу / Development of the composition of a gel with anti-inflammatory action based on ibuprofen and levomenthol», 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

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Вікторії ЧУХНО

**на тему: «Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі
ібупрофену та левоментолу».**

Актуальність теми. Незважаючи на наявність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів з протизапальною дією, створення нових лікарських препаратів місцевого застосування для використання в медицині для лікування шкіри, м'яких тканин та слизових оболонок є особливо актуальним.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізувала дані літератури щодо підходів до виготовлення гелей в Україні та за кордоном, вивчила асортимент сучасних гелевих основ та фізико-хімічні властивості обраних АФІ, провела аналіз вітчизняного ринку гелей з протизапальною дією, дослідила вплив допоміжних речовин на стабільність гелю та обрала оптимальний склад, описала аптечну технологію виготовлення гелю розробленого складу.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Вікторії ЧУХНО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____ Катерина СЕМЧЕНКО

«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Вікторії ЧУХНО

на тему: «Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі
ібупрофену та левоментолу».

Актуальність теми. Зростаючі вимоги у економічно доступних, ефективних та нешкідливих засобах місцевого застосування з потужною протизапальною та болетамувальною дією обумовлюють розроблення нових засобів, в тому числі, тих, які можуть вироблятися в умовах аптек.

Теоретичний рівень роботи. Розроблено лікарський засіб у формі гелю на основі ібупрофену та левоментолу з протизапальною дією аптечного виготовлення.

Пропозиції автора з теми дослідження. На підставі фармакотехнологічних досліджень встановлено оптимальне співвідношення АФІ. Розроблено лабораторну технологію виготовлення та наведено блок-схему екстемпорального виробництва.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв бібліосемантичні, фармакотехнологічні та організаційно-економічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Вікторії ЧУХНО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____ проф. Інна КОВАЛЕВСЬКА

«12» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

« 19 » грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: докт. філ., доц. Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Сагайдак-Нікітюк Р.В, проф. Зуйкіна С.С., проф. Левачкова Ю.В., доц. Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Ковальов В.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., доц. Живора Н.В., ас. Зуйкіна Є.В., ас. Іванюк О.І., асп. Бондар Л.А., асп. Паливода П.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачкаів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачкаів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,6з)-02а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Вікторія ЧУХНО – з доповіддю на тему «Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі ібупрофену та левоментолу» (науковий керівник, проф. Катерина СЕМЧЕНКО).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

доцент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Вікторія ЧУХНО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розроблення складу гелю з протизапальною дією на основі ібупрофену та левоментолу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Вікторія ЧУХНО представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Катерина СЕМЧЕНКО

«05» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Вікторія ЧУХНО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Експертній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 09 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/