

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

ПОСТОЙ ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК: 615.32:615.454:616.72-002

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
КОМБІНОВАНОГО ГЕЛІЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувачка кафедри аптечної технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
ПОЛОВА ЖАННА МИКОЛАЇВНА,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,
завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків;

кандидат фармацевтичних наук, ст. наук. співробітник
СІДЕНКО ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА,
Акціонерне товариство «БІОЛІК», м. Харків,
начальниця сектора технологічних досліджень відділу фармацевтичної розробки.

Захист відбудеться « ____ » _____ 2020 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Запальні та дегенеративні захворювання суглобів і хребта, міозити, бурсити, тендовагініти і періартрити різних локалізацій посідають четверте місце за поширеністю після хвороб кровообігу, дихання і травлення. За даними ВООЗ, понад 4 % населення земної кулі страждають на різні захворювання суглобів та хребта, а на організованій ВООЗ Всесвітній декаді кістково-суглобових захворювань виділено такі захворювання, які мають найбільш важливе медико-соціальне значення: остеоартроз, остеопороз, біль у нижній частині спини, ревматоїдний артрит, травматичні ушкодження. Більш ніж у 30 % випадків тимчасова непрацездатність і в 10 % інвалідизація хворих пов'язані з РЗ.

В Україні щорічно реєструються понад 34500 пацієнтів із первинними захворюваннями суглобів. Захворювання опорно-рухового апарату мають хронічний перебіг, що потребує тривалого лікування, унаслідок чого проблема його ефективного і безпечного лікування є одним із пріоритетних напрямів медицини. Актуальність цієї проблеми обумовлена передусім соціальним аспектом, а саме: високою частотою випадків цієї категорії захворювань у популяції і типовим розвитком у хворих тимчасової і стійкої непрацездатності.

У ліквідації запалення провідне місце посідають НПЗП, які є однією із найширше використовуваних груп ЛЗ, що свідчить про їх ефективність і клінічну значущість. Вони мають одночасно протизапальні, анагетичні та жарознижувальні властивості. Однак залишається ризик виникнення гастроінтестинальних і тромбоемболічних ускладнень, а також вони мають обмежений термін застосування, тому створення нових протизапальних ЛЗ має бути орієнтовано не стільки на підвищення ефективності, скільки на посилення безпечності, оскільки у нашій країні саме НПЗ є причиною 50 % усіх ускладнень фармакотерапії.

Отже, вищевикладене обґрунтовує доцільність та актуальність розробки оригінального ефективного та безпечного вітчизняного лікарського препарату, який би мав високу біодоступність та комплексну терапевтичну дію.

Для вирішення цього завдання необхідно обґрунтувати алгоритм фармацевтичної розробки нового оригінального МЛЗ комбінованого складу у вигляді гелю. У процесі фармацевтичної розробки ЛЗ постають питання наукового обґрунтування складу та раціонального шляху введення АФІ і ДР у нього з урахуванням біофармацевтичних підходів до створення МЛЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000944, яку було перереєстровано, № державної реєстрації НДР – 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 8 від 29.04.2016 р).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – фармацевтична розробка лікарського препарату з рослинними екстрактами та метилсаліцилатом у формі гелю для лікування гострих та хронічних захворювань суглобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо сучасного стану фармакотерапії гострих та хронічних захворювань суглобів, а також вітчизняного та зарубіжного клінічного досвіду застосування верби білої та шавлії лікарської;
- теоретично й експериментально обґрунтувати вибір компонентів гелю для лікування гострих і хронічних захворювань суглобів;
- розробити й обґрунтувати технологію гелю із верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактами сухими в аптечних та промислових умовах; визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу;
- провести фізико-хімічні, біофармацевтичні та біологічні дослідження отриманого препарату;
- здійснити стандартизацію розробленого гелю й установити умови зберігання і термін його придатності;
- проаналізувати й узагальнити результати фармакологічних досліджень розробленого препарату;
- розробити інформаційний лист, проекти технологічного регламенту виробництва і МКЯ на комбінований гель.

Об'єкти дослідження: верби білої кори екстракт сухий, шавлії лікарської листя екстракт сухий, метилсаліцилат, гелеутворювачі, консерванти, модельні зразки гелевих основ та гелів, комбінований гель під умовною назвою «Салікс гель».

Предмет дослідження: розробка науково обґрунтованого складу і раціональної промислової технології комбінованого гелю; дослідження його структурно-механічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних властивостей; вибір і обґрунтування критеріїв якості, методик контролю якості препарату; обґрунтування терміну придатності; проекти МКЯ і технологічного промислового регламенту виробництва гелю.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичні, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, кристалографічні властивості екстрактів сухих, ТШХ, спектрофотометрія), біохімічні, структурно-механічні (структурна в'язкість, напруга і швидкість зсуву, тиксотропні властивості), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*, осмотичні властивості), фармакотехнологічні (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера), біологічні (визначення мікробіологічної чистоти, концентрації АФІ, специфічної активності та безпечності) і математичні (статистична обробка результатів та математичне планування експерименту) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик препарату на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі результатів фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію комбінованого гелю з шавлії лікарської листя та верби білої кори екстрактами сухими для лікування гострих і хронічних захворювань суглобів.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень всебічно вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, біологічні властивості розроб-

леного препарату та запропоновано методики його стандартизації.

Визначено умови і термін зберігання, температурний режим та стабільність розробленого препарату.

Уперше доклінічними дослідженнями доведено біологічну безпечність і специфічну активність розробленого гелю.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід та отримано Патент на корисну модель № UA 139047 (Україна). МПК А61К 36/76, А61К 36/536, А61К 9/10, А61Р 19/02. «Гель комбінованого складу для лікування та профілактики гострих та хронічних захворювань суглобів» № UA 139047 від 26.12.2019 р.

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний комбінований лікарський препарат з рослинними екстрактами та метилсаліцилатом Салікс гель, призначений для лікування гострих та хронічних захворювань суглобів.

Розроблено проекти МКЯ і промислового технологічного регламенту на виробництво гелю. Технологія гелю апробована в умовах виробництва ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акт апробації від 21.01.2020 р.).

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я «Склад та технологія виготовлення в умовах аптеки комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів» № 383-2018 та «Контроль якості комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек» № 135-2019, які упроваджено в роботу низки аптек.

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів та фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (м. Харків) (акти впровадження від 11.12.2019 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 26.11.2019 р.), кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 25.08.2020 р.), кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (м. Лиман) (акт впровадження від 25.08.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексних дослідженнях, проведених особисто автором та колективом співавторів публікацій, проаналізовано й узагальнено дані сучасних літературних джерел щодо стану ринку лікарських препаратів, які застосовуються для лікування запальних захворювань суглобів; проведено комплекс фармакотехнологічних, фізичних і фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних досліджень гелю; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; відпрацьовано та валідовано методики ідентифікації та кількісного аналізу Салікс гелю, встановлено термін придатності; узагальнено результати доклінічних досліджень; розроблено проекти промислового технологічного регламенту і МКЯ на комбінований гель.

Методики визначення якісного і кількісного вмісту АФІ у препараті «Салікс гель» розроблено під керівництвом проф. В. А. Георгіянц; мікробіологічні дослі-

дження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О. П. Стрілець; фармакологічні дослідження проведено на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом с. н. с., к. ф. н. О. Ю. Кошової.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Л. І. Вишневською, Є. В. Гладухом, Г. П. Кухтенко, О. Ю. Кошовою, О. П. Стрілець, Д. О. Михайлик) працях вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Вишневська Л. І. «Наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології настоек складних та їх стандартизація», Харків, 2010; Гладух Є. В. «Теоретичне і експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха», Харків, 2004; Кухтенко Г. П. «Розробка складу та технології крему з метилпреднізолону ацепонатом, Харків, 2013 р.; Кошова О. Ю. «Експериментальне обґрунтування клінічного застосування антидіабетичного рослинного збору «Фітоглюнор», Харків, 2011; Стрілець О. П. «Наукове і експериментальне обґрунтування складу і технології комбінованих таблетованих лікарських форм антигіпертензивної дії», Харків, 2013.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice (Каунас, Литва, 2017); 66-а науково-практична конференція ТДМУ «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, Таджикистан, 2018); науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2018); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (Харків, 2018); XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2018); 9th International Conference of Pharmacy Science and practice is organized by Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) Faculty of Pharmacy and Lithuanian University of Health Sciences Faculty of Pharmacy (Каунас, Литва, 2018); VII Scientific and Practical Conference with International Participation «Priorities of Pharmacy and Dentistry : from Theory to Practice» (Алмати, Казахстан, 2018); LXXIII Міжнародна науково-практична конференція студентів і молодих учених (Мінськ, Білорусь, 2019); 4th International Scientific Conference «Agrobiodiversity for Improve the Nutrition, Health and Quality of Human and Bees Life» (Нітра, Словаччина, 2019); II науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019); 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (Каунас, Литва, 2019); Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020); XIV науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (Харків, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову працю, зокрема: 9 наукових статей (6 – у наукових фахових виданнях, одне з яких занесене до наукометричної бази Scopus), колективна монографія, 9 тез доповідей, 1 патент та 2 інформаційних листи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 235 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 50 таблицями, 51 рисунком. Бібліографія містить 187 джерел літератури, з них 97 кирилицею і 90 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи розкрито актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

У першому розділі **«Сучасні підходи до фармакотерапії гострих та хронічних захворювань суглобів»** наведено узагальнені дані літератури про запальні захворювання суглобів і загальні сучасні напрями їх фармакотерапії. Маркетинговим аналізом фармацевтичного ринку України доведено необхідність комплексного, але безпечного впливу на етіологічні і патогенетичні ланки розвитку РЗ. Сегмент ринку (близько 60 препаратів) охоплює різні фармакотерапевтичні групи і багато країн-виробників та фармацевтичних компаній: «KRKA» (Словенія), «Novartis AG» (Швейцарія), «Berlin-Chemie AG» (Німеччина), «Teva» (Ізраїль), «Gedeon Richter» (Угорщина), «Дарниця», «Лубнифарм», «Монофарм», «Валартин фарма», «Кусум», «Здоров'я» (Україна) та ін., однак оригінального комбінованого гелю комплексної дії вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України немає. Теоретично на основі експериментальних досліджень попередніх років обґрунтовано вибір екстрактів верби білої кори та шавлії лікарської листя і метилсаліцилату як АФІ при створенні гелю для лікування ЗЗС, що забезпечить комплексний протизапальний ефект шляхом впливу на різні ланки патологічного процесу.

У другому розділі **«Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень»** наведено загальну концепцію та розроблено алгоритм проведення досліджень зі створення комбінованого гелю на основі верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактів сухих і метилсаліцилату для лікування запальних захворювань суглобів. Охарактеризовано АФІ, готовий гель та ДР, що використовувались у наукових дослідженнях із розробки гелю. Наведено методи та методики дослідження, використані у процесі фармацевтичної розробки гелю.

У третьому розділі **«Обґрунтування та розробка складу і технології комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів»** наведено характеристику АФІ – екстрактів верби білої кори та шавлії лікарської листя, а також спектр їх фармакологічної дії, серед яких основними є протизапальна, знеболювальна, протинабрякова, антисептична, антимікробна. Діюча речовина метилсаліцилат має потужну протизапальну й анальгезивну фармакологічну дію, неселективно інгібує циклооксигеназу, знижує синтез простагландинів, нормалізує підвищену проникність капілярів, покращує процеси мікроциркуляції, зменшує набряк та інфільтрацію запалених тканин.

У результаті попередніх експериментальних досліджень ми обрали ГЕЦ (марки Natrosol 250 L), тому що це натуральна речовина, у процесі виготовлення основи не вимагає додаткових речовин, тобто нейтралізатора та розрахунків, пов'язаних з ним, є економічно привабливішою. З метою визначення оптимальної в'язкості лікарської форми, що розробляється, виготовляли модельні зразки гелю з різною концентрацією ГЕЦ (табл. 1).

Таблиця 1

Склади основи для комбінованого гелю

Компонент, розмірність	Склад				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
Гідроксіетилцелюлоза, %	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
Вода очищена, г	До 100, 0				

Дослідження реологічної поведінки гелів ГЕЦ (структурно-механічні властивості) здійснювали за допомогою реометра Rheolab QC фірми «Anton Paar» (Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів С-СС27 / SS. Прилад відповідає вимогам стандарту ISO 3219. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus, яке дозволяє встановлювати необхідні умови виконання експерименту (діапазон швидкості зсуву, кількість точок виміру і тривалість виміру однієї точки). Результати реологічних досліджень модельних зразків гелів ГЕЦ у концентрації 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 % та 3,0 % наведено на рис. 1.

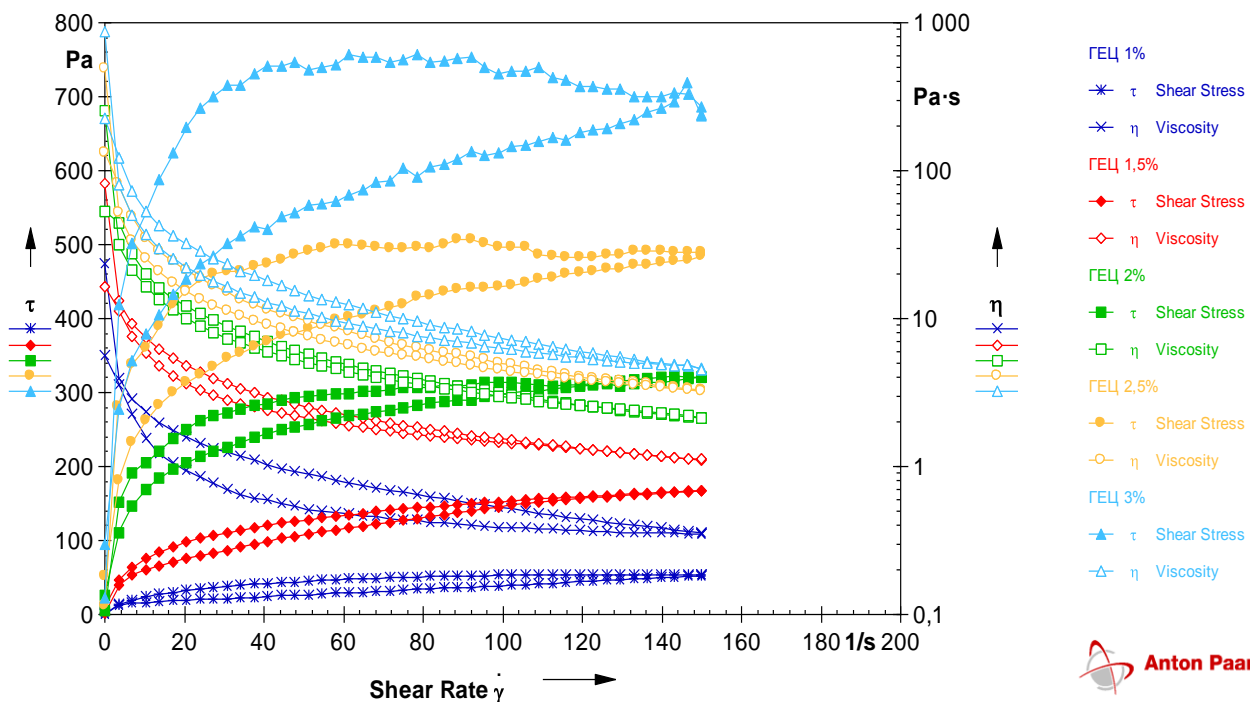


Рис. 1 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелів ГЕЦ від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) та структурної (динамічної) в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву (τ , Pa)

Як видно з рис. 1, межа плинину, розрахована за математичною моделлю Кассона, становить 1,2 Pa для 1,0 % гелю ГЕЦ; 3,6 Pa – 1,5 % гелю ГЕЦ; 14,3 Pa – 2,0 % гелю ГЕЦ; 40,9 Pa – 2,5 % гелю ГЕЦ; 77,3 Pa – 3,0 % гелю ГЕЦ. Гелі ГЕЦ 1,0 % та 1,5 % можна віднести до структурованих дисперсних систем, що не виявляють межу плинину за незначущим значенням, тобто системі притаманний самовільний плин. Збільшення концентрації ГЕЦ збільшує межу плинину, структурну в'язкість гелів та площу петлі гістерезису. Гелі у концентрації 2,0 %, 2,5 % та 3,0 % виявляють реопексивні властивості при низьких значеннях швидкості зсуву ($0,1 \text{ s}^{-1}$). Відповідно, у таких систем показник механічної стабільності менше 1, чого не може бути у тиксотропних системах. Коефіцієнт динамічного розрідження усіх гелів ГЕЦ, розрахований у діапазоні швидкостей зсуву $27,4 \text{ s}^{-1}$ і 150 s^{-1} , перевищує такий у діапазоні $3,4 \text{ s}^{-1}$ і $10,3 \text{ s}^{-1}$, що характерно для усіх структурованих дисперсних систем.

Отже, з огляду на вищенаведені дані досліджень модельних зразків гелів ГЕЦ для подальших досліджень можна було б обирати концентрацію ГЕЦ 2,0 %, 2,5 % та 3,0 %. Однак ми обрали ГЕЦ у концентрації 2,5 %, оскільки 2,0 % гелю має занижені показники структурної в'язкості, а 3,0 % гелю економічно недоцільний.

Для досягнення повнішого вивільнення АФІ із лікарського препарату, а також кращого проникнення їх у шкіру нами були проведені дослідження з вибору оптимального пенетратора.

Зважаючи на широке застосування пропіленгліколю, поліетиленоксиду-400 та ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії у технології ліків, важливим є дослідження впливу цих речовин на реологічну поведінку гелю ГЕЦ. На тлі теоретичного розрахунку математичного планування методом найменших квадратів були напрацьовані модельні зразки із зазначеними ДР у різних концентраціях та проведено дослідження їх реологічної поведінки (табл. 2).

Таблиця 2

Модельні склади гелю ГЕЦ із різними пенетраторами

Компонент, розмірність	Склад, №														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ГЕЦ, %	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Пропіленгліколь, %	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ПЕО-400, %	–	–	–	–	–	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	–	–	–	–	–
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, %	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Вода очищена, г	до 100, 0														

Далі проводили дослідження реологічної поведінки виготовлених модельних зразків гелів гідроксіетилцелюлози (рис. 2–4 і табл. 3).

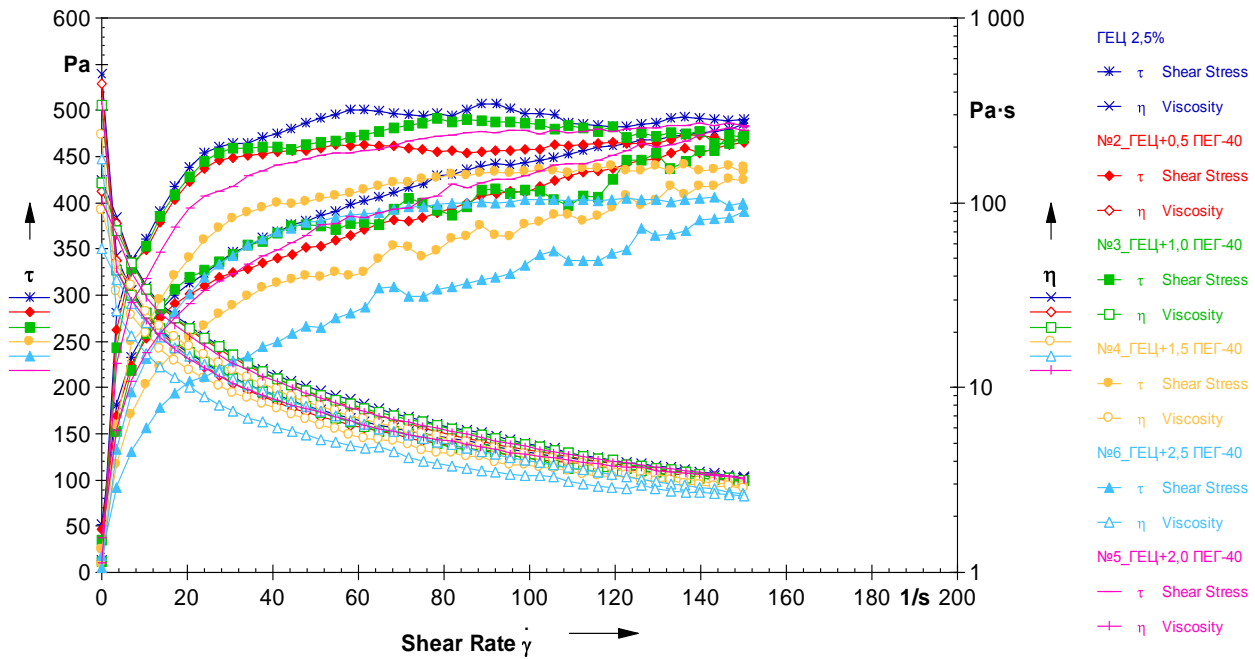


Рис. 2 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелів ГЕЦ із вмістом ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) та структурної (динамічної) в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву (τ , Pa)

За реограмами плинину (рис. 2) можемо констатувати значну зміну реологічної поведінки гелю ГЕЦ. Так, уведення до 2,5 % гелю ГЕЦ ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії збільшує межу плинину, структурну в'язкість та коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} при високих швидкостях зсуву $27,4 s^{-1}$ і $150 s^{-1}$. Відновлення систем запізнюється у часі, про що свідчить значна площа петлі гістерезису.

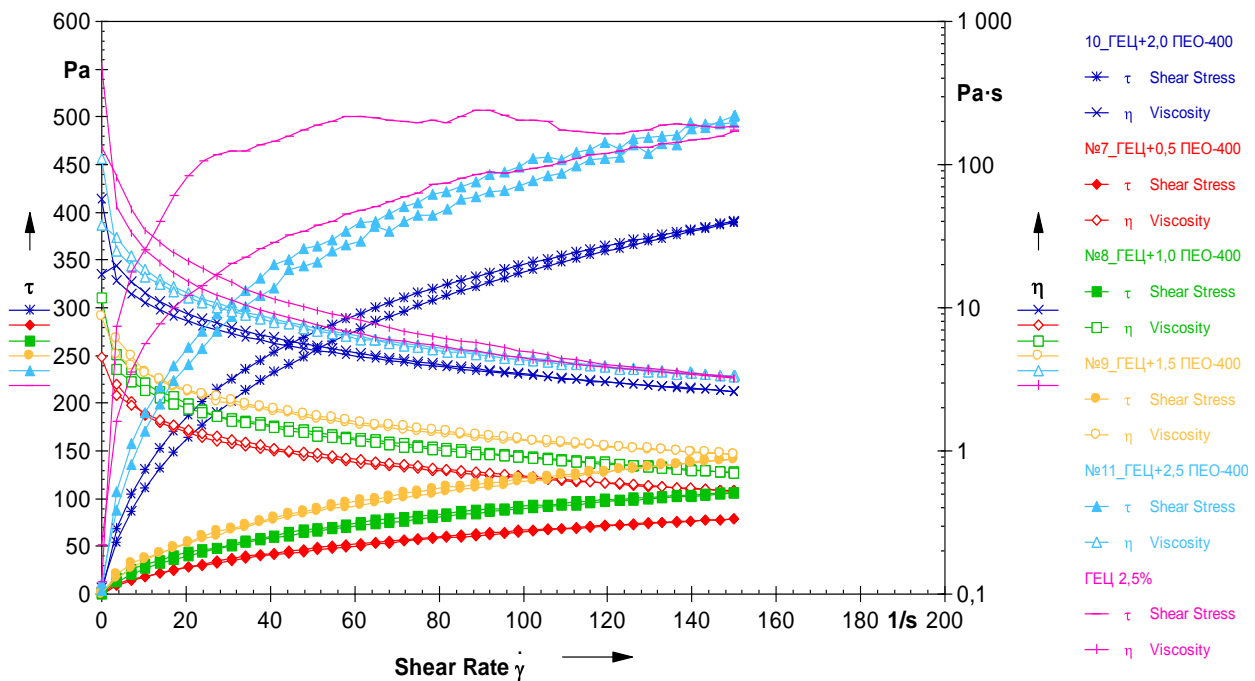


Рис. 3 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелів ГЕЦ із вмістом ПЕО-40 від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) та структурної (динамічної) в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву (τ , Pa)

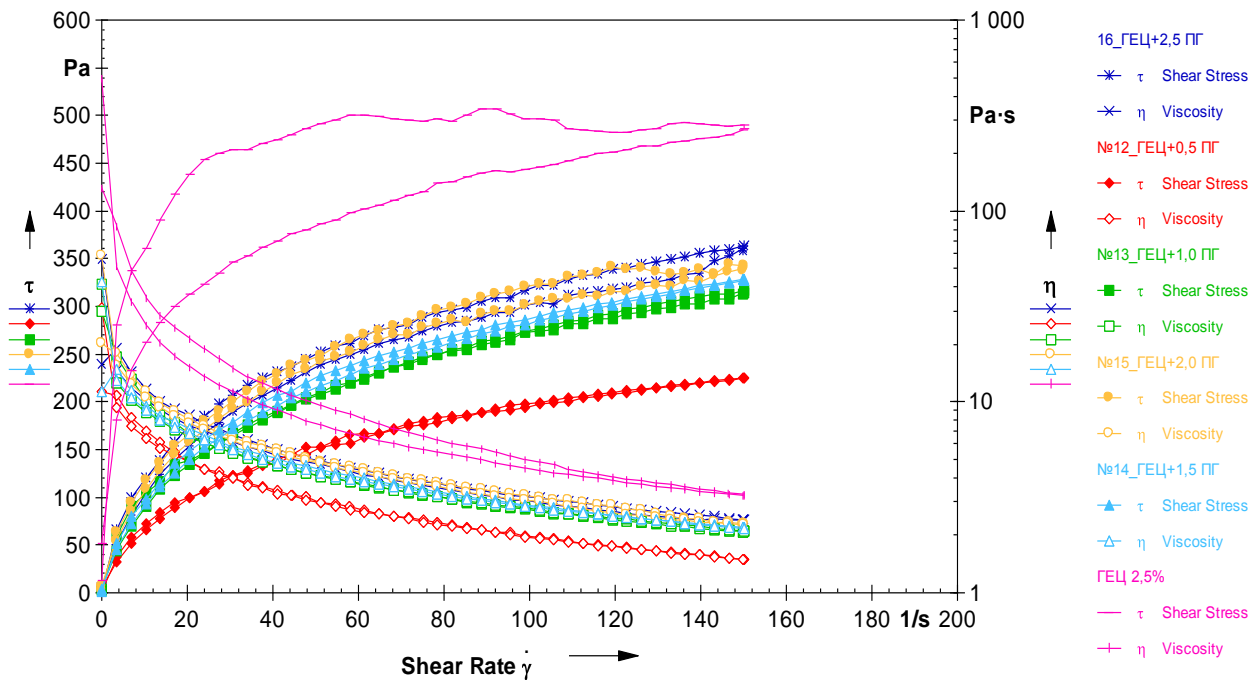


Рис. 4 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелів ГЕЦ із вмістом ПГ від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) та структурної (динамічної) в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву (τ , Pa)

Натомість уведення до 2,5 % гелю ГЕЦ поліетиленоксиду-400 та пропіленгліколю (рис. 3 і 4), навпаки, зменшує межу плинності, структурну в'язкість та площу петлі гістерезису. Судячи зі значень коефіцієнтів динамічного розрідження, ці структуровані системи є механічно стабільними. Уведення в гель ГЕЦ пропіленгліколю у кількості від 1,0 % до 2,5 % однаковою мірою змінює реологічні властивості гелю, отримані значення знаходяться у межах допустимої похибки вимірювального приладу.

При введенні в гель ГЕЦ поліетиленоксиду-400 можна простежити залежність збільшення реологічних параметрів від збільшення вмісту цієї речовини. Для зразків гелю як із пропіленгліколем, так і з поліетиленоксидом-400 зберігається реоексія при низьких швидкостях зсуву. Отже, шляхом експериментальних досліджень, враховуючи результати реологічних досліджень, було обгрунтовано використання 2,0 % ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії для забезпечення необхідних реологічних, споживчих властивостей гелевої структури.

Із метою оптимізації вибору концентрації пенетратора ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії було проведено планування повного двофакторного експерименту з варіюванням факторів на трьох рівнях (табл. 3 і 4).

Таблиця 3

Рівні факторів при плануванні експерименту

Фактор	Рівень		
	нижній (-)	основний (0)	верхній (+)
x_1	1	2	3
x_2	0,5	1,5	2,5

Як видно з даних табл. 3, фактор x_1 (ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія) набрав мінімального та максимального значень – 3 %; фактор x_2 (ГЕЦ) – змінювався від 0,5 % до 2,5 % (табл. 4).

Матриця планування експерименту типу 2-го порядку і його результати

№ досліду	x_1	x_2	Y^*
1	3	2,5	2,53
2	1	0,5	2,87
3	3	0,5	7,73
4	1	2,5	2,1
5	2	2,5	0,75
6	3	1,5	5,89
7	2	0,5	18,6
8	1	1,5	2

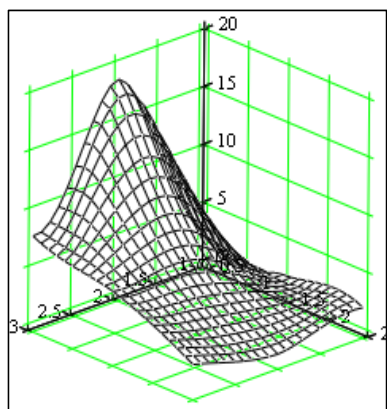
Примітка: * y – структурна в'язкість (η , Pa·s).

Нелінійний характер експериментальної залежності, як і передбачалось, наочно видно з рис. 5.

Математична обробка результатів проведеного експерименту дозволяє отримати рівняння регресії як 2-го, так і 3-го порядків. Пошук коефіцієнтів поліному 2-го ступеня проводили за допомогою математичного пакета Matchad 15 із використанням вбудованої функції regress. Отримана теоретична залежність не є адекватною моделлю для опису досліджуваної залежності (рис. 6).

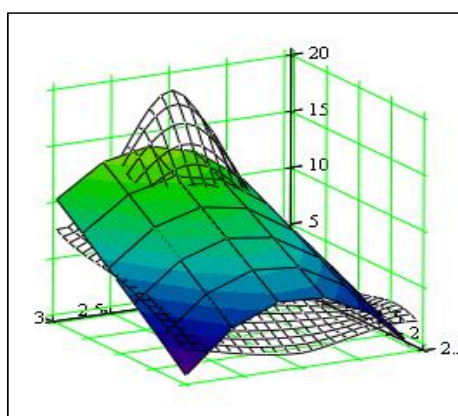
Як видно з рис. 6, похибка розрахунків за рівнянням регресії 2-го порядку суттєво перевищує допустимі 3 %.

Порівняння теоретичної поверхні й експериментальної залежності $y_1 = f(x_1, x_2)$, отриманої за рівнянням 3-го ступеня $Y_1 = f(x_1, x_2)$, наведено на рис. 7.



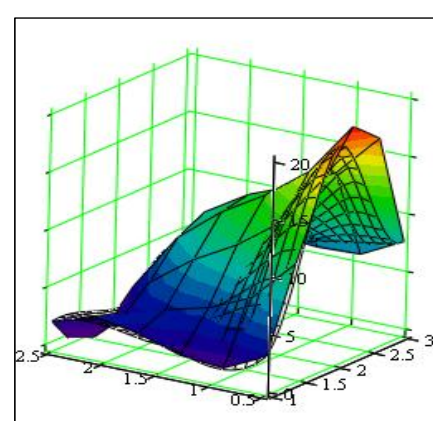
(x_1, x_2, y_1)

Рис. 5 Експериментальна залежність структурної в'язкості від складу $y_1(x_1, x_2)$



(x_1, x_2, y_1, y)

Рис. 6 Порівняння експериментальної $y_1(x_1, x_2)$ і теоретичної залежності $y(x_1, x_2)$, отриманої за рівнянням 2-го порядку



(x_1, x_2, y_1, Y_1)

Рис. 7 Порівняння експериментальної $y_1(x_1, x_2)$ і теоретичної залежності, отриманої за рівнянням 3-го порядку $Y_1(x_1, x_2)$

За результатами досліджень (рис. 7) спостерігаємо практично повну збіжність експериментальної та теоретичної площин.

Коефіцієнти рівняння 3-го ступеня визначили також за допомогою математичного пакета Matchad 15, але з використанням стандартного алгоритму методу найменших квадратів. Вид рівняння (1) такий:

$$Y_1(x_1, x_2) = -4,833 + 0 \cdot x_1 + 0 \cdot x_2 + 21,313 \cdot x_1^2 + 16,522 \cdot x_2^2 + -28,968 \cdot x_1 \cdot x_2 + -6,388 \cdot x_1^3 + -3,425 \cdot x_2^3 + 7,432 \cdot x_1^2 \cdot x_2 + -0,623 \cdot x_1 \cdot x_2^2 \quad (1)$$

$$Y_1(3, 2.5) = 2.534$$

$$Y_1(1, 0.5) = 2.871$$

$$Y_1(3, 0.5) = 7.735$$

$$Y_1(1, 2.5) = 2.105$$

$$Y_1(2, 2.5) = 0.754$$

$$Y_1(3, 1.5) = 5.894$$

$$Y_1(2, 0.5) = 18.602$$

$$Y_1(1, 1.5) = 2.001$$

Рис. 8 Розрахунки за рівнянням регресії 3-го ступеня в Matchad 15

Ми провели розрахунки середньої похибки у базових точках (рис. 8).

Як видно з рис. 8, середня похибка розрахунків за цим рівнянням у базових точках складає менше 0,13 %.

Аналіз отриманого рівняння регресії дозволяє визначити, що мінімальне значення структурної в'язкості спостерігається у композиції $x_1 = 1$ (ГЕЦ) і $x_2 = 1$ (ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія) і становить 1,03 Па·с, а максимальне – у композиції $x_1 = 2,277$ (ГЕЦ) і $x_2 = 0,5$ (ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія) і становить 19,889 Па·с.

Отримана теоретична ділянка значень структурної в'язкості в досліджуваних межах допустимих концентрацій ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії і ГЕЦ у складі основи гелю дозволяє встановити їх кількості, які зможуть забезпечити конкретне значення структурної в'язкості, а також інших фармакотехнологічних характеристик гелю. За результатами проведених досліджень спостерігаємо практично повну збіжність експериментальної та теоретичної площин, а середня похибка розрахунків за цим рівнянням складає менше 0,13 % при допустимих 3 %.

Отже, враховуючи результати реологічних досліджень та фізико-хімічні властивості АФІ, шляхом експериментальних досліджень було обґрунтовано використання 2,0 % ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії для забезпечення необхідних реологічних, споживчих властивостей гелевої структури.

На основі проведеного скринінгового дослідження з визначення концентрації АФІ на моделі гострого термічного запалення лапи у мишей доведено, що модельний зразок гелю з верби білої кори та шавлії лікарської листя екстрактами сухими (по 1,5 %) і метилсаліцилатом (1,0 %) виявляє протизапальну дію, за вираженістю якої переважає препарат порівняння крем «Пантенол».

Для дослідження можливої взаємодії АФІ гелю з основою готували модельні зразки основи і додавали до них індивідуально по 1,5 % шавлії лікарської листя і верби білої кори екстрактів сухих, а також 1,0 % метилсаліцилату. За результатами досліджень, зразки, що досліджувались, є стабільними, мають прийнятні органолептичні характеристики, легко наносяться на шкіру та рівномірно по ній розподіляються. Жодних ознак хімічної реакції (зміни забарвлення, утворення осаду, виділення газу тощо) при сумісній присутності компонентів гелю не виявлено.

Враховуючи умови транспортування, зберігання та використання гелю, а також те, що при підвищеній чи зниженій температурі можливий синерезис цієї лікарської форми, ми визначали термостабільність модельних зразків розробленого гелю при двох температурних режимах: $(+40 \pm 2)^\circ\text{C}$ та в умовах холодильника при температурі $(+5 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом 7 діб. За результатами досліджень, модельний зразок гелю є стабільним, жодних змін не спостерігається.

За результатами вивчення мікробіологічних характеристик розробленого гелю визначено, що він не є стабільним у процесі зберігання і потребує уведення консервантів. Для вивчення ефективності антимікробних консервантів досліджували модельні

зразки гелю з різними їх концентраціями (ніпагін 0,1 % та 0,2 %, бронопол 0,2 %, натрію бензоат 0,3 % та 0,5 %) і зразок без консервантів. Доведено, що стабільність лікарського препарату, що розробляється, гарантуватиметься консервантом ніпагіном у концентрації 0,2 %, антимікробна активність якого була дещо вищою і спектр антимікробної дії більш широкий, ніж інших консервантів, використаних в експерименті.

Подальшою роботою стало експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення гелевої основи та уведення в неї АФІ (метилсаліцилату, рослинних екстрактів шавлії лікарської листя і верби білої кори) та допоміжних речовин.

Гелеву основу готували за загальноприйнятою технологією. Для отримання гелевої основи гідроксіетилцелюлозу наносили на поверхню гарячої води (55 ± 5) °С, перемішували та залишали до повного набухання протягом доби, без подальшого нагрівання (за результатами наших досліджень, підвищення температури понад 60 °С призводить до крайового змочування ГЕЦ із закупорюванням пор з подальшим утворенням агломератів розміром до (1,5–5) мкм). Таким чином отримували однорідний пластичний гель із необхідними реопараметрами.

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів складових гелю (шавлії лікарської листя екстракту сухого та верби білої кори екстракту сухого) проводилися за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus» (Італія) із вбудованою цифровою камерою ScopeTek DEM35. Зроблені знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми ScopePhoto. Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли її довжину та ширину з урахуванням збільшення (рис. 9 і 10).

Як видно з рис. 9, частинки шавлії лікарської листя екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,1–1,2) мкм, що свідчить про його полідисперсність. Фактор форми становить 0,5–0,75. Поверхня нерівномірна з численними шлалочками, які здатні до агломерації. Частинки екстракту верби білої (рис. 10) мають форми трикутника та прямокутника, об'ємні, лінійний розмір у максимальному вимірі від 0,2 мкм до 2,3 мкм. Фактор форми коливається від 0,33 до 0,91.

Для встановлення оптимального способу введення сухих екстрактів до складу гелю їх змішували й уводили безпосередньо в гелеву основу у вигляді порошку (зразок № 1) (рис. 11) та у вигляді водного розчину (зразок № 2) (рис. 12).

Як видно з рис. 11, при введенні у вигляді порошку екстракти нерівномірно розподіляються у полі зору із включеннями від 0,1 до 0,8 мкм, зразок неоднорідний за текстурою та кольором, що в процесі зберігання може призвести до розшарування. Уведення екстракту у вигляді водного розчину (зразок № 2) (рис. 12) сприяє утворенню однорідної системи, про що свідчить рівномірний колір та однаковий розмір частинок дисперсійного середовища (0,01 мкм).

Дослідження з визначення температурного режиму гелеутворення для розробки основи гелю проводили при температурі 50 °С, 60 °С, 70 °С та 80 °С (рис. 13).

Як видно з рис. 13, підвищення температури понад 60 °С призводить до крайового змочування ГЕЦ із закупорюванням пор із подальшим утворенням агломератів розміром до (1,5–5) мкм, для яких потрібен буде додатковий час для розчинення, це доводить, що процес набухання має відбуватися при температурі не вище 60 °С.

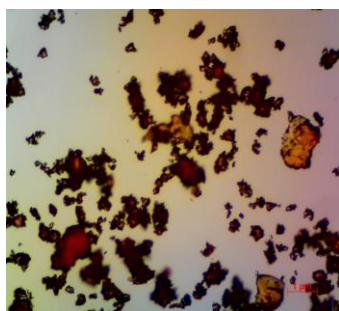


Рис. 9 Мікросвітлина шавлії лікарської листя екстракту сухого

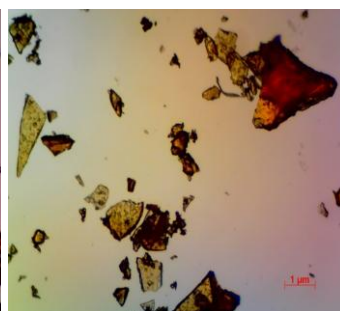


Рис. 10 Мікросвітлина верби білої кори екстракту сухого

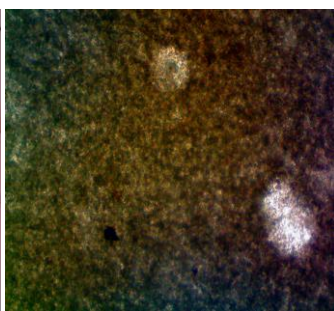


Рис. 11 Мікросвітлина гелю з екстрактами сухими шавлії лікарської листя та верби білої кори

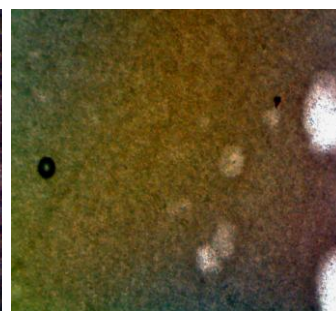
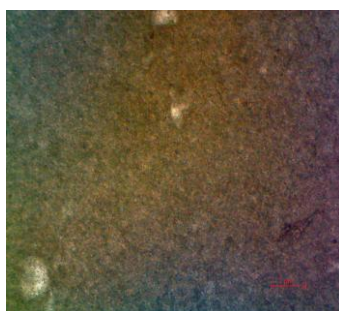
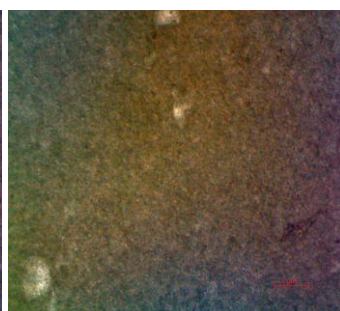


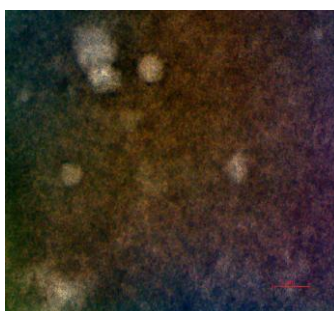
Рис. 12 Мікросвітлина гелю з розчинами екстрактів сухих шавлії лікарської листя та верби білої кори



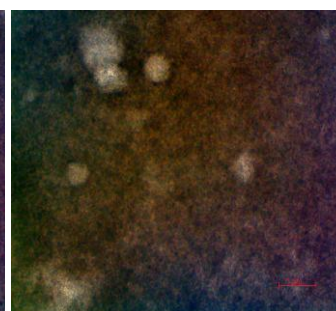
t = 50 °C



t = 60 °C



t = 70 °C



t = 80 °C

Рис. 13 Мікросвітлини основ гелю, виготовлених за різних температурних режимів гелеутворення

Із метою визначення раціонального уведення гідрофобної речовини метилсаліцилату до гідрофільної основи гелю виготовили його модельні зразки з етанолом 95 % та ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією за різною технологією: метилсаліцилат змішали з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією, перенесли в 2,5 % розчин ГЕЦ, перемішали (зразок 1); метилсаліцилат змішали з однаковою кількістю етанолу 95 %, потім ще з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією, перенесли в 2,5 % розчин ГЕЦ, перемішали (зразок 2); метилсаліцилат змішали з однаковою кількістю етанолу 95 %, перенесли в 2,5 % розчин ГЕЦ з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією, перемішали; 2,5 % розчин ГЕЦ (зразок 4) і зробили їх мікросвітлини. Етанол використовували в однаковій кількості, оскільки менша його кількість не забезпечувала рівномірний розподіл метилсаліцилату як жиророзчинної речовини у гідрофільній основі, а збільшення вмісту етанолу призведе до зниження в'язкості гелю. За результатами експерименту, у зразку № 1 частинки метилсаліцилату є прозорими, пласкими. Кількість частинок розміром до 0,5 мкм значно менша, ніж у зразку 2. У зразку № 2 в полі зору мікроскопа знаходяться нерозчинені частинки речовини з лінійним розміром (0,01–0,45) мкм, добре змочені, рівномірно розподілені. У зразку № 3 спостерігається повністю структурована гелева система без частинок нерозчиненої речовини та гелеутворювача. Тобто можна зробити висновок про кращу розчинність метилсаліцилату в модельному зразку гелю № 3. Тому метилсаліцилат змішували з однаковою кількістю етанолу 95 %, після чого додавали до основи (гель ГЕЦ з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією) у реакторі з паровою оболонкою при температурі (50 ± 5) °C.

Наступним етапом при розробці технології гелю був вибір режиму перемішування. Дослідження проводили при 100 об/хв, 200 об/хв, 250 об/хв та 350 об/хв. Результати досліджень наведено на рис. 14–17.

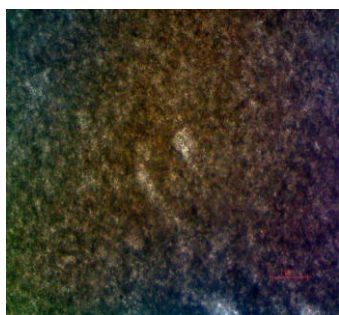


Рис. 14 Мікросвітлина гелю, отриманого при перемішуванні компонентів зі швидкістю 100 об/хв

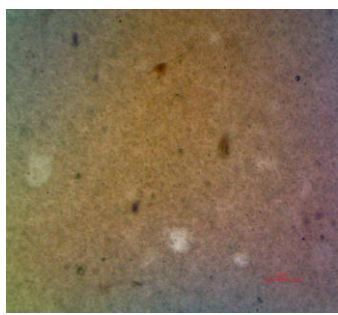


Рис. 15 Мікросвітлина гелю, отриманого при перемішуванні компонентів зі швидкістю 200 об/хв

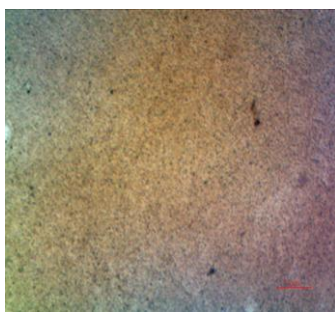


Рис. 16 Мікросвітлина гелю, отриманого при перемішуванні компонентів зі швидкістю 250 об/хв

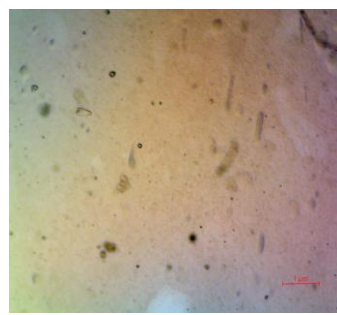


Рис. 17 Мікросвітлина гелю, отриманого при перемішуванні компонентів зі швидкістю 350 об/хв

Як видно з рис. 14–17, додавання діючих речовин при 100 об/хв та 200 об/хв не сприяє утворенню однорідної системи гелю, спостерігається нерівномірний розподіл екстрактів та гелеутворювача у полі зору. Лінійні розміри агломератів ГЕЦ знаходяться в межах (0,3–1,5) мкм, що свідчить про можливість розшарування системи протягом часу. При збільшенні швидкості до 250 об/хв модельний зразок гелю стає однорідним за кольором та розміром частинок дисперсної фази, лінійний розмір яких не перевищує 0,01 мкм. Перемішування при 350 об/хв сприяє більшому диспергуванню, зменшенню частинок дисперсної фази, що призводить до коалесценції та розшарування гелевої системи, про що свідчить наявність у полі зору крапель метилсаліцилату розміром (0,1–0,5) мкм. Отже, у результаті експериментальних досліджень визначено технологію отримання комбінованого гелю: змішують метилсаліцилат та етанол 95 %. У гарячу воду (50 ± 5) °С додають ГЕЦ при перемішуванні зі швидкістю 250 об/хв, залишають до повного набухання протягом доби, додають ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію та солубілізований розчин метилсаліцилату. У частині води очищеної розчиняють верби білої екстракт сухий, шавлії лікарської екстракт сухий та ніпагін і переносять розчин у реактор з гелевою основою, перемішують. Таким чином отримували комбінований гель однорідної, в'язкої консистенції, коричневого кольору зі специфічним запахом метилсаліцилату.

На підставі проведених експериментальних досліджень було запропоновано склад комбінованого гелю під умовною назвою «Салікс гель», мас. %:

верби білої кори екстракту сухого	1,50
шавлії лікарської листя екстракту сухого	1,50
метилсаліцилату	1,00
ГЕЦ	2,50
ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії	2,00
ніпагіну	0,20
етанолу 95 %	1,00
води очищеної	до 100,00.

З урахуванням фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей інгредієнтів розроблено технологічну схему промислового виробництва комбінованого Салікс гелю (рис. 18), а також технологію виготовлення його в умовах аптек. Установлено контрольні параметри технологічного процесу виготовлення гелю.

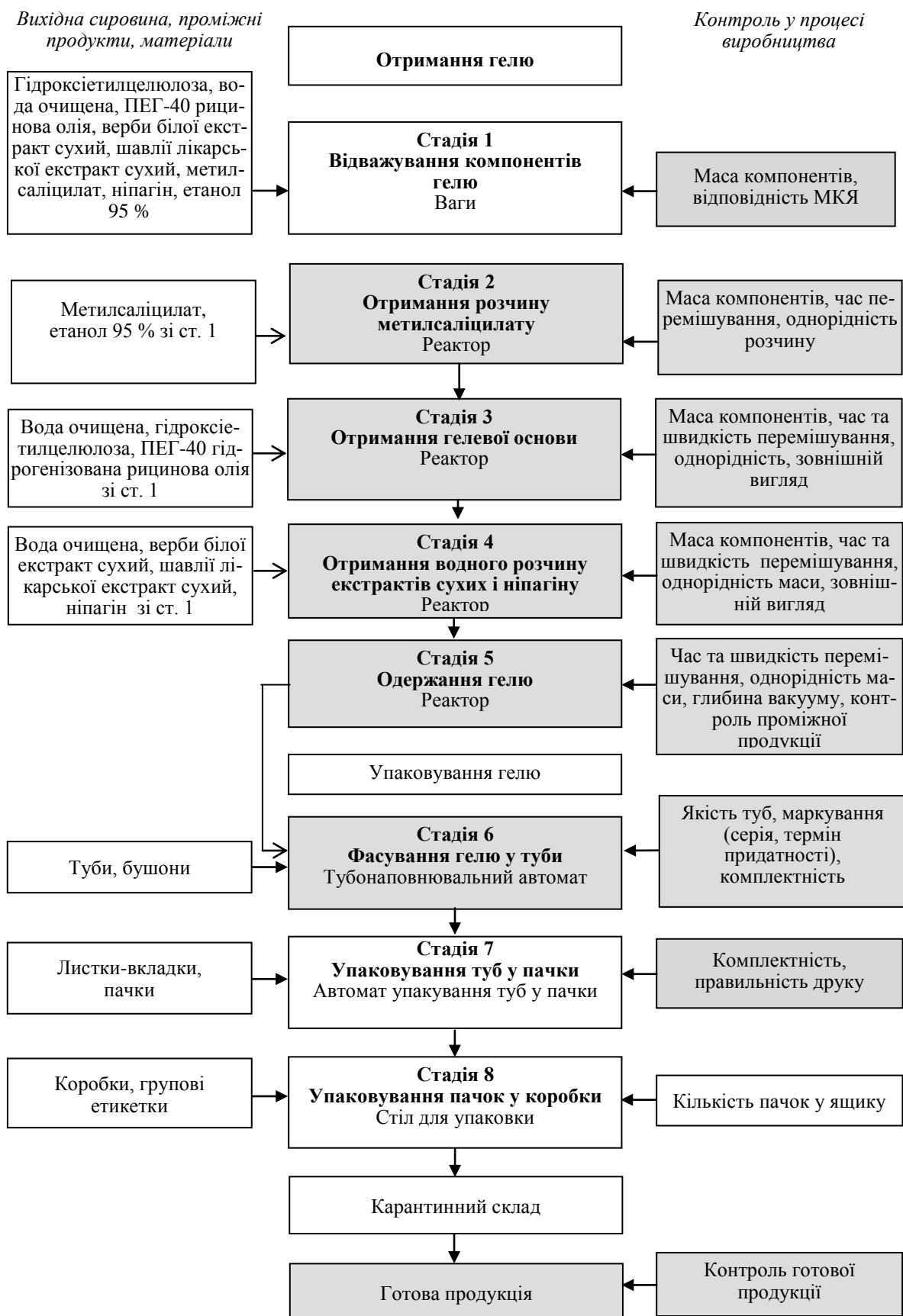


Рис. 18 Схеми технологічного процесу виробництва Салікс гелю

На основі розробленої технології створено проект промислового регламенту виробництва Салікс гелю. Технологію розробленого гелю апробовано в цеху м'яких лікарських форм ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»» (м. Житомир).

Дослідження пластично-в'язко-пружних властивостей розробленого гелю проводили на віскозиметрі RheolabQC SN81184989; FW1.26 (USA).

У результаті проведених реологічних досліджень отримано значення граничної напруги зсуву (дотичної напруги) й ефективної в'язкості та побудовано реограми модельної композиції розробленого комбінованого Салікс гелю. Результати досліджень наведено на рис. 19.

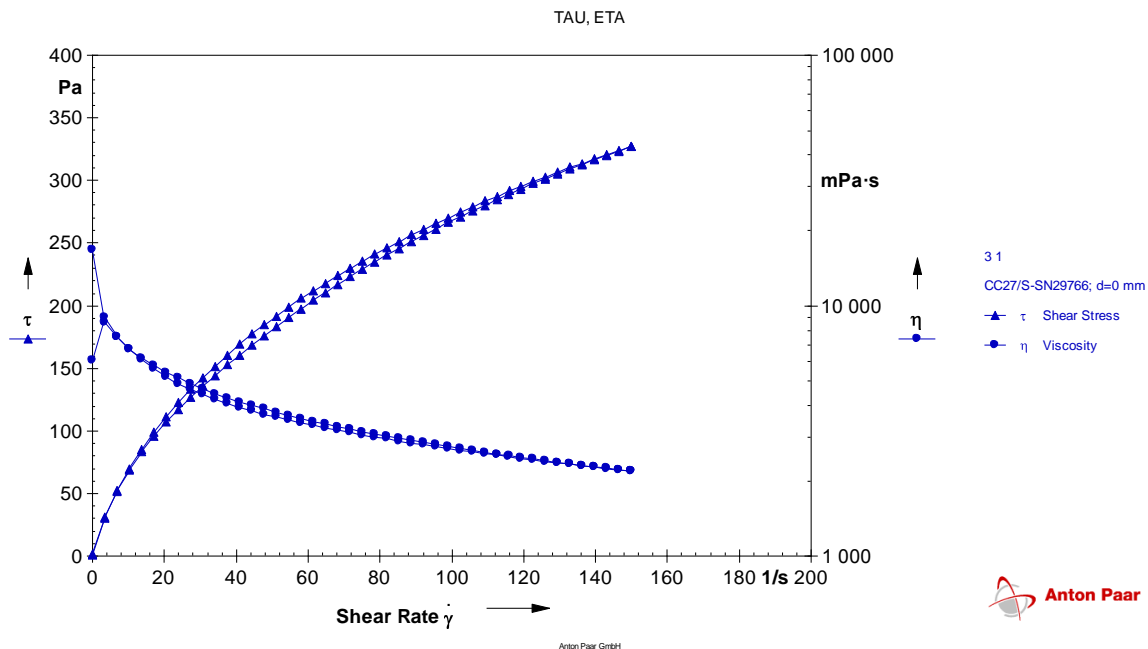


Рис. 19 Реограма плину модельного зразка комбінованого Салікс гелю (1) та графік залежності структурної в'язкості гелю від градієнта швидкості зсуву (2)

Установлена залежність величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для модельного зразка комбінованого гелю (рис. 19): в'язкість композиції зменшується зі збільшенням швидкості зсуву. Така залежність свідчить про структурованість системи гелю, що вивчається. Характерним для гелів похідних целюлози є те, що вони не мають межі плину, тобто піддаються самовільному плину з часом. Свідченням цього є висхідні та низхідні криві плину зразка, початок та кінець плину яких практично збігається із точкою перетину осей координат.

Отже, розроблений Салікс гель для терапії гострих та хронічних запальних захворювань суглобів є тиксотропною пластичною системою, здатною видавлюватися із туб та забезпечувати необхідну стабільність у процесі технологічних операцій.

У четвертому розділі «Дослідження з розробки методик контролю якості та вивчення стабільності комбінованого препарату «Салікс гель» наведено дослідження з визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин дослідних зразків розробленого комбінованого гелю, що проводили на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом завідувачки кафедри фармацевтичної хімії проф. В. А. Георгіянц, які покладено в основу проєкту МКЯ на розроблений препарат.

Для розробленого Салікс гелю, враховуючи фармакопейні вимоги до АФІ і ДР та лікарської форми, були обрані такі показники якості: опис, однорідність, ідентифікація, рН (5,8–6,8), об'єм вмісту упаковки (не менше 100,0 г), мікробіологічна чистота, кількісне визначення, для яких були встановлені критерії прийнятності.

Хімічними реакціями зі спиртовим розчином калію гідроксиду, кислотою сульфатною концентрованою та розчином заліза (III) хлориду, а також методом ТШХ, порівнюючи зі стандартними зразками саліцином та лютеоліном, доведено наявність похідних саліцилової кислоти, схожих за будовою із саліцином (червоно-фіолетове забарвлення), речовин поліфенольної природи та флавоноїдної структури, схожих за будовою з лютеоліном (жовто-коричнєве забарвлення). Наявність метилсаліцилату доведено хімічною реакцією із заліза (III) хлоридом (фіолетове забарвлення) та методом ТШХ (спостерігається зона сіро-блакитного кольору, що флуоресціює), а ніпагіну – методом ТШХ (спостерігається зона коричневатого кольору, що флуоресціює).

Розроблено методики кількісного вмісту саліцину (рідинна хроматографія) (не менше 0,075 %), суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці) (не менше 0,10 %), метилсаліцилату (рідинна хроматографія) (не менше 0,95 г у 100,0 г гелю) і ніпагіну (рідинна хроматографія) (не менше 0,19 г у 100,0 г гелю). Вивчено основні валідаційні характеристики випробування для кількісного визначення, а саме: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

Мікробіологічні дослідження проводились на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О. П. Стрілець. За рівнем мікробної контамінації досліджуваний препарат відповідає вимогам ДФУ.

Дослідження стабільності зразків Салікс гелю проводили при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ по 100,0 г у тубах алюмінієвих за показниками проєкту МКЯ. Протягом усього терміну зберігання (27 міс.) за зовнішніми ознаками та запахом дослідні зразки відповідають початковому показнику і вимогам МКЯ. Показники, одержані у процесі досліджень, відповідають вимогам до МЛФ і в процесі зберігання майже не змінюються, що свідчить про стабільність розробленого комбінованого гелю протягом усього терміну спостереження. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проєкт МКЯ на комбінований Салікс гель, до якого, згідно із вимогами ДФУ, внесені показники якості та встановлено критерії прийнятності (табл. 5). Вивчення структурно-механічних властивостей Салікс гелю після 27 місяців зберігання свідчить про збереження його пластично-пружних і тиксотропних властивостей.

Таблиця 5

Специфікація на лікарський засіб «Салікс гель»

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	Гель коричневого кольору, однорідної консистенції, зі специфічним запахом метилсаліцилату
Ідентифікація <i>Саліцин</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину має проявитися пляма червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (саліцин).
<i>Флавоноїди</i> <i>Метилсаліцилат</i> <i>Ніпагін</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями жовтувато-коричневого кольору (лютеолін); жовтуватого кольору (рутин); сіро-блакитного кольору (метилсаліцилат); коричневатого кольору (ніпагін) на рівні відповідних плям такого самого кольору хроматограми розчинів порівняння
<i>Метилсаліцилат</i>	Хімічна реакція із заліза (III) хлоридом (фіолетове забарвлення)
pH	Від 5,80 до 6,80

1	2
Однорідність	Гель має бути однорідним
Маса вмісту контейнера	Від 97,0 до 103,0 г при пакуванні по 100,0 г
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 КУО (бактерій і грибів сумарно) в 1,0 г. Не допускається наявність бактерій <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> та <i>C. albicans</i> в 1,0 г гелю
Кількісне визначення	Вміст суми речовин флавоноїдної природи в 100,0 г гелю в перерахунку на лютеолін має бути не менше 0,10 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)
	Вміст саліцину в 100,0 г гелю має бути не менше 0,075 % (рідинна хроматографія)
	Вміст метилсаліцилату в 100,0 г гелю має бути не менше 0,95 г (рідинна хроматографія)
	Вміст ніпагіну в 100,0 г гелю має бути не менше 0,19 г (рідинна хроматографія)

П'ятий розділ «**Біофармацевтичні дослідження та обговорення результатів біологічних випробувань комбінованого препарату «Салікс гель»**». Біофармацевтичними дослідженнями (рис. 20) доведено, що сума флавоноїдів із розробленого Салікс гелю активно дифундує протягом перших 3 год, потім повільно, ще протягом 3 год, що забезпечує пролонговану дію гелю. Отже, за результатами досліджень встановлено, що обраний склад основи забезпечує повноту вивільнення діючих речовин та їх тривалу дію на запалення завдяки повільному, поступовому вивільненню АФІ (від 45 % до майже 80 % протягом доби).

Осмотичну активність розробленого гелю оцінювали за ступенем адсорбції рідини крізь напівпроникну мембрану в модельний зразок через рівні проміжки часу від 1,0 год до 24,0 год (рис. 21). Як препарат порівняння використовували гель «Диклофенак натрію 5 %» («Фармак», Україна), виготовлений на карбомерній основі.

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що обраний склад розробленого комбінованого гелю забезпечує помірний рівень осмотичної активності на рівні препарату порівняння, що відповідає медико-біологічним вимогам щодо його застосування (сприяє зменшенню набряку як одного з етапів протизапальної дії).

Біологічні дослідження гелю проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом с. н. с., к. ф. н. О. Ю. Кошової. Результати проведених досліджень на моделях гострого та хронічного запалення свідчать, що Салікс гель виявляє виражену протизапальну та імуномодулювальну дію. Доведено, що за умови хронічного запалення на моделі ад'ювантного артриту у щурів розроблений комбінований гель на основі рослинних екстрактів виявляє виражену протизапальну дію за більшістю досліджуваних показників, порівняну з дією гелю «Диклофенак натрію 5 %», поступаючи йому лише за антиексудативною активністю. Установлено імуномодулювальну активність нового комбінованого гелю за рахунок гальмування автоімунних процесів та підвищення активності клітинної ланки неспецифічного імунітету тварин, який суттєво пригнічується при такій патології.

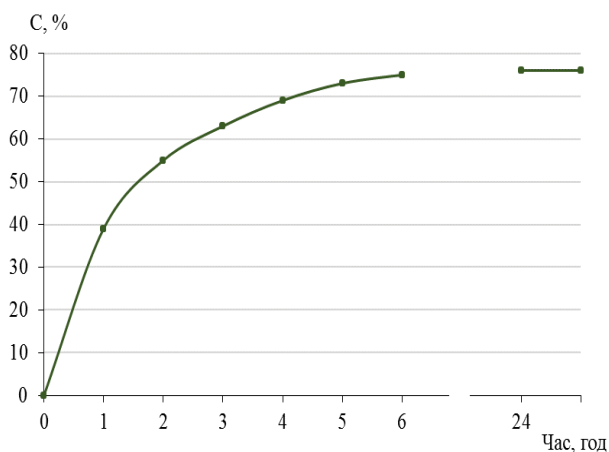
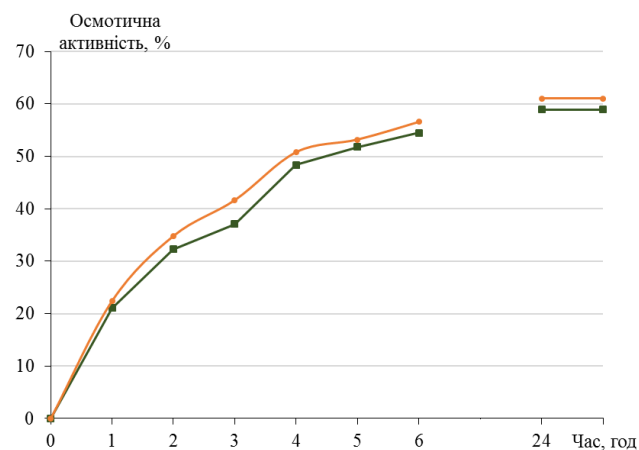


Рис. 20 Кінетика вивільнення суми флавоноїдів із Салікс гелю у перерахунку на лютеолін



— Салікс гель;
— гель Диклофенаку натрію 5 %

Рис. 21 Результати досліджень осмотичної активності Салікс гелю та гелю «Диклофенак натрію 5 %»

ВИСНОВКИ

1. Уперше на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень розроблено, науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію і запропоновано для практичної медицини новий комбінований лікарський препарат у вигляді гелю із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя і метилсаліцилатом під умовною назвою «Салікс гель» для лікування запальних захворювань суглобів.

2. Проаналізовано дані наукової літератури щодо етіопатогенезу та сучасних методів фармакотерапії запальних захворювань суглобів. На підставі вивчення асортименту лікарських препаратів для лікування цієї патології в Україні встановлено доцільність розширення асортименту гелів для місцевого лікування запальних захворювань суглобів на основі сировини природного походження. За результатами проведених досліджень та аналізу даних наукової літератури обґрунтовано доцільність застосування фітокомпозиції сухих екстрактів верби білої кори та шавлії лікарської листя і метилсаліцилату як АФІ при створенні оригінального препарату.

3. Досліджено фізико-хімічні властивості обраних АФІ з метою обґрунтування способу їх уведення до складу лікарського препарату. Фармакотехнологічними та біологічними дослідженнями теоретично та експериментально обґрунтовано склад і концентрацію діючих речовин в гелі (сухі екстракти верби білої кори та шавлії лікарської листя – по 1,5 % і метилсаліцилат – 1,0 %).

4. Комплексними фармакотехнологічними, біофармацевтичними та мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано тип основи-носія та кількісний вміст допоміжних речовин (ГЕЦ – 2,5 %, ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії – 2,0 %, ніпагіну – 0,2 %, етанолу – 1,0 %, води очищеної – до 100,0 %).

5. На підставі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень розроблено та обґрунтовано технологію виготовлення Салікс гелю. Обґрунтовано спосіб уведення діючих речовин в основу, визначено критичні пара-

метри процесу виробництва препарату (час перемішування – 30 хв, режим роботи мішалки – 250 об/хв).

6. Визначено органолептичні та фізико-хімічні властивості розробленого гелю, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих компонентів консерванта в ньому. Визначено основні показники якості гелю та розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво Салікс гелю, які апробовано в промислових умовах на базі ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир (акт апробації від 21.01.2020 р.).

7. Біофармацевтичними дослідженнями доведено забезпечення обраним складом розробленого комбінованого гелю помірної осмотичної активності на рівні препарату порівняння, що відповідає медико-біологічним вимогам щодо його застосування, і тривалого вивільнення АФІ (активно протягом перших 3 год, потім повільно ще протягом 3 год), що забезпечить пролонгований лікувальний ефект препарату.

8. Розроблено й упроваджено у роботу низки аптек інформаційний лист з технології розробленого гелю в аптечних умовах. Доведено стабільність розробленого Салікс гелю й встановлено термін та умови його придатності – протягом 2-х років зберігання в алюмінієвих тубах при температурі не вище 25 °С.

9. Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну, антиексудативну та імуномодулювальну активність нового комбінованого гелю за рахунок гальмування автоімунних процесів та підвищення активності клітинної ланки неспецифічного імунітету, а також його нешкідливість.

10. Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. Vyshnevskaya L., Strilets O., Postoy V. Studies on the design of a composition of gel for the treatment of inflammatory diseases of the joints. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 6 (16). P. 4–8. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, в обробці одержаних даних, написання статті).

2. Postoy V. V., Vyshnevskaya L. I. The marketing research of the Ukrainian market of drugs for the treatment of arthritis. *Вісник фармації*. 2018. № 1. С. 38–42. (Особистий внесок: проведення маркетингового дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

3. Вишневіська Л. І., Постой В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 1 (57). С. 4–10. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

4. Vyshnevskaya L. I., Postoy V. V. The study of the quantitative determination of active ingredients in the combined gel with plant extracts. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2019. Т. 14, № 1. С. 53–59. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

5. Постой В. В., Кошова О. Ю., Вишневіська Л. І. Протизапальна активність комбінованого гелю на основі рослинних компонентів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 48–54. (Осо-

бистий внесок: участь у плануванні дослідження та в обговоренні одержаних даних, написанні статті).

6. Postoy V. V., Kukhtenko H. P., Vyshnevskaya L. I., Gladukh I. V. Study of rheological behaviour of hydroxyethyl cellulose gels in the development of the composition and technology of the medicine with anti-inflammatory activity. *Pharmacia*. 2019. № 66(4). P. 187–192. (Особистий внесок: участь у плануванні та проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті) (Scopus).

Статті в інших виданнях

7. Postoy V. V., Mykhailik D. O. Research about development of drugs from white willow bark and sage. *Collective monograph «Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium»*. Stalowa Wola, 2018. P. 228–245. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

8. Вишневська Л. І., Кошова О. Ю., Постой В. В. Дослідження протизапальної активності гелю з екстрактом шавлії та верби білої на моделі гострого термічного запалення у мишей. *Сучасні досягнення фарм. технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 74–78. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, в обробці одержаних даних, написання статті).

9. Постой В. В., Вишневська Л. І., Бавикіна М. Л. Щодо розробки екстемпорального гелю для терапії гострих запалень суглобів. *Сучасні досягнення фарм. технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 195–198. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Патенти

10. Патент на корисну модель № UA 139047 (Україна). МПК А61К 36/76, А61К 36/536, А61К 9/10, А61Р 19/02. «Гель комбінованого складу для лікування та профілактики гострих та хронічних захворювань суглобів» / Л. І. Вишневська, В. В. Постой та ін.; № UA 139047 ; заявл. 18.02.2019 ; опубл. 26.12.2019 р. ; Бюл. № 24. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології комбінованого гелю, участь у підготовці опису до патенту).

Інформаційні листи

11. Вишневська Л. І., Постой В. В. Склад та технологія виготовлення в умовах аптеки комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів : інформ. лист. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2018. № 383-2018. 4 с.

12. Вишневська Л. І., Постой В. В. Контроль якості комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів в умовах контрольних-аналітичних лабораторій та аптек : інформ. лист. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2019. № 135-2019. 4 с.

Тези

13. Postoy V., Vishnevskaya L., Mikhailik D. Application of medicinal plant raw material in arthritis therapy. The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice, Kaunas, 15 December 2017. Kaunas, 2017. P. 107–108.

14. Постой В. В., Волынская Е. И., Вишневская Л. И. Исследования по изучению эффективности антимикробных консервантов разработанного образца геля противовоспалительного действия. Роль и место инновационных технологий в современной медицине : материалы 66-ой годичной науч.-практ. конф. ТГМУ

им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 23 нояб. 2018 г. Душанбе, 2018. Т. II. С. 396-397.

15. Постой В. В., Вишневська Л. І. Щодо розробки методик контролю якості досліджуваного гелю. Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю від дня народж. д-ра фармац. наук, проф. О. М. Гайдукевича, 12–13 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 345.

16. Postoy V., Vishnevskaya L., Bavikina M. Research on the selection of auxiliary substances in combined gel technology. VII Scientific and Practical Conference with International Participation «Priorities of Pharmacy and Dentistry : from Theory to Practice», Алмати, 2018. P. 118-119.

17. Postoy V. V., Mykhailik D. J. Biologically active substances of Willow bark in treatment of inflammatory processes in joints. Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists And Students, Kharkiv, 18-20 April 2018. Kh.: NUPh, 2018. P. 178.

18. Postoy V., Mykhailik D., Vyshnevskaya L. Study of the antimicrobial efficacy of nipagin in the developed semi-solid dosage form. The 9th international conference of Pharmacy Science and practice / Lithuanian University of Health Sciences. Abstract book, Kaunas, 9 November 2018. Kaunas, 2018. P. 69.

19. Постой В. В., Вишневская Л. И. О перспективах разработки комбинированного геля с растительными экстрактами для лечения воспалительных заболеваний суставов. Сборник тезисов докладов LXXIII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных. Минск, 2019. С. 1546.

20. Postoy V., Mykhailik D., Vyshnevskaya L. Research about the efficiency of using white willow (*Salix alba*) and sage (*Salvia officinalis*) in medicine and pharmacy. 4th International Scientific Conference Agrobiodiversity for Improve the Nutrition, Health and Quality of Human and Bees Life : Book of abstracts, Nitra, 11–13 September 2019. Nitra, 2019. P. 126.

21. Vyshnevskaya L., Mykhailik D., Postoy V. Perspective about the efficiency of extracts of white willow bark (*Salix alba* L.) in medicine and pharmacy. 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» : Abstract book, Kaunas, 15 November 2019. Kaunas, 2019. P. 117.

Анотація

Постой В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2020.

Дисертація присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу та розробці технології оригінального лікарського засобу –комбінованого лікарського препарату з фітокомпозицією та метилсаліцилатом у формі гелю для лікування гострих та хронічних захворювань суглобів.

Теоретично обґрунтовано і комплексними фізико-хімічними, структурно-механічними, фармакотехнологічними і біологічними дослідженнями підтверджено

склад (верби білої кори та шавлії лікарської листя екстракти сухі – по 1,5 %, метилсаліцилат – 1,0 %, ГЕЦ – 2,5 %, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія – 2,0 %, ніпагін – 0,2 %, етанол – 1,0 %, вода очищена – до 100,0 %) і технологію розробленого препарату.

Розроблено проекти технологічного регламенту на виробництво Салікс гелю та методів контролю його якості.

Ключові слова: гель, фармацевтична розробка, верби білої кора, шавлії лікарської листя, метилсаліцилат, екстракт сухий, склад, технологія, стабільність, запальні захворювання суглобів.

Аннотация

Постой В. В. Разработка состава и технологии комбинированного геля для лечения воспалительных заболеваний суставов. Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2020.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и разработке технологии оригинального лекарственного средства – комбинированного лекарственного препарата с фитокомпозицией и метилсалицилатом в форме геля для лечения острых и хронических заболеваний суставов.

Теоретически обоснованы и комплексными физико-химическими, структурно-механическими, фармакотехнологическими и биологическими исследованиями подтверждены состав (ивы белой коры и шалфея лекарственного листьев экстракты сухие – по 1,5 %, метилсалицилат – 1,0 %, ГЭЦ – 2,5 %, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло – 2,0 %, нипагин – 0,2 %, этанол – 1,0 %, вода очищенная – до 100,0 %) и технология разработанного препарата.

Разработаны проекты технологического регламента на производство Саликс геля и методов контроля его качества.

Ключевые слова: гель, фармацевтическая разработка, ивы белой кора, шалфея лекарственного листья, метилсалицилат, экстракт сухой, состав, технология, стабильность, воспалительные заболевания суставов.

Summary

Postoy V.V. Development of composition and technology of combined gel for the treatment of inflammatory diseases of the joints. – Manuscript.

The thesis in candidacy of the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences, speciality 15.00.01 – Drugs technology, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2020.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition and development of the technology of the original drug – a combined drug with phytocomposition and methyl salicylate in the form of a gel for the treatment of acute and chronic joint diseases.

The data of the scientific literature on the etiopathogenesis and modern methods of pharmacotherapy of inflammatory diseases of the joints were analyzed. Based on the study of the range of drugs for the treatment of this pathology in Ukraine, the expediency of ex-

panding the range of gels for the local treatment of inflammatory diseases of the joints based on raw materials of natural origin was established. According to the results of research and analysis of scientific literature, the feasibility of using the phytocomposition of dry extracts of white willow bark and sage leaves and methyl salicylate as API in the creation of the original drug was substantiated.

The marketing analysis of the pharmaceutical market of Ukraine identified a market segment (about 60 drugs) that covers various pharmacotherapeutic groups and a wide range of countries-manufacturers and pharmaceutical companies, such as «SANDOZ» (Germany), «KRKA» (Slovenia), «Novartis AG» (Switzerland), «Berlin-Chemie AG» (Germany), «Teva» (Israel), «Gedeon Richter» (Hungary), «Darnitsa» (Ukraine), «Zdorov'ya» (Ukraine). However, the original combined gel for the treatment of inflammatory diseases of the joints of domestic production is not presented on the pharmaceutical market of Ukraine.

The physico-chemical properties of the selected APIs were studied in order to substantiate the method of their introduction into the drug. Pharmacotechnological and biological studies theoretically and experimentally substantiate the composition and concentration of active substances in the gel (dry extracts of white willow bark and sage leaves – 1,5 % and methyl salicylate – 1,0 %).

Complex pharmacotechnological, biopharmaceutical and microbiological studies substantiated the type of carrier base and the quantitative content of excipients (HEC – 2,5 %, PEG-40 hydrogenated castor oil – 2,0 %, nipagin – 0,2 %, ethanol – 1,0 %, purified water – up to 100,0 %).

On the basis of the conducted pharmacotechnological, physicochemical and rheological researches the technology of manufacturing of Salix gel is developed and proved. The method of introduction of active substances into the base was substantiated, the critical parameters of the drug production process were determined (mixing time – 30 min, the operation mode of the stirrer – 250 rpm).

The organoleptic and physicochemical properties of the developed gel were determined, the methods of identification and quantitative determination of the active components of the preservative in it were developed. The main indicators of gel quality are determined and the projects of MQC and technological regulations for the production of Salix gel were developed.

Biopharmaceutical studies have proven that selected composition of the developed combined gel has moderate osmotic activity at the level of the comparison drug, which meets the medical and biological requirements for its use, and long-term release of API (active for the first 3 hours, then slowly for another 3 hours). The stability of the developed Salix gel is proved and the term and conditions of its suitability were established – within 2 years of storage in aluminium tubes at a temperature no higher than 25 °C.

Pharmacological studies have established anti-inflammatory, anti-exudative and immunomodulatory activity of the new combined gel by inhibiting autoimmune processes and increasing the activity of the cellular component of nonspecific immunity, as well as its safety.

Key words: gel, pharmaceutical development, white willow bark, sage leaves, methyl salicylate, dry extract, composition, technology, stability, inflammatory diseases of the joints.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ГНР – гідрофільний неводний розчинник
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ДСТУ – Державний стандарт України
ДР – допоміжні речовини
ДФУ – Державна фармакопея України
ЗЗС – запальні захворювання суглобів
КМЦ – карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ – лікарські засоби
МКЯ – методи контролю якості
МЛЗ – м'які лікарські засоби
МС – механічна стабільність
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПЗА – протизапальна активність
ПГ – пропіленгліколь
ПЕО-400 – поліетиленоксид-400
РА – ревматоїдний артрит
РЗ – ревматичні захворювання
ТШХ – тонкошарова хроматографія

Підписано до друку 21.08.2020. Формат 60x84 1/16. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. № 0821/7-20.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail:bookfabrik@mail.ua