

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗУЙКІНА СВІТЛАНА СЕРГІЇВНА

УДК 615.014.2:615.454.1:615.32:618.19–002

**ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА КОМБІНОВАНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ
НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант: докторка фармацевтичних наук, професорка
ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувачка кафедри аптечної технології ліків.

Офіційні опоненти: докторка фармацевтичних наук, доцентка
БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувачка кафедри технології ліків і біофармації;

докторка фармацевтичних наук, професорка
АЛМАКАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА,
Ужгородський національний університет,
професор кафедри фармацевтичних дисциплін;

докторка фармацевтичних наук, доцентка
ФЕДОРОВСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА,
Івано-Франківський національний медичний
університет,
завідувачка кафедри організації та економіки
фармації і технології ліків.

Захист відбудеться « 28 » квітня 2021 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий « 25 » березня 2021 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
докторка фармацевтичних наук, професорка

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними ВООЗ, онкологічні захворювання є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі, розвиток яких пов'язаний із несприятливим впливом факторів зовнішнього середовища та спадковою схильністю.

Злоякісні захворювання молочних залоз у 3–5 разів частіше зустрічаються на тлі доброякісних новоутворень молочних залоз, а в 30 % випадків – на тлі вузлових форм мастопатії з явищами проліферації.

Фіброзно-кістозна мастопатія існує у двох формах: непроліферативній та проліферативній. При цьому ризик малігнізації при непроліферативній формі становить 0,86 %, при помірній проліферації – 2,34 %, при різко вираженій проліферації – 31,4 %.

У цілому ці захворювання діагностують у 40–80 % жінок, а з певними їх проявами впродовж життя стикається майже кожна жінка, причому у 60,0 % – віком до 40 років, 65,0 % – від 41 до 50 років.

За останні 20 років показник захворюваності на рак молочної залози виріс у середньому на 40 %, і патологія стала найбільш поширеним онкологічним захворюванням, що вражає протягом життя кожену десяту жінку віком від 13 до 90 років.

Останнім часом поступово змінюється підхід до лікування передракових захворювань, що обумовлено виникненням нового унікального і перспективного напрямку – «таргетної терапії», заснованого на принципах цільового впливу на фундаментальні молекулярні механізми, що лежать в основі того чи іншого захворювання. З огляду на поліетиологічність захворювання схема фаракокорекції мастопатії потребує комплексного підходу з використанням ліків комбінованої дії: гормональної корекції, застосування протизапальних засобів, засобів розсмоктувальної дії, гепатопротекторів, седативних та елімінативних ЛЗ синтетичного та природного походження.

Через це, збільшилася частота використання ЛП рослинного походження – особливо із вмістом фітоестрогенів, які згодом стали розглядатися як засіб профілактики гормонозалежних пухлин, зокрема, раку молочної залози.

Створення комбінованих фітопрепаратів із заданими, клінічно підтвердженими і відтворюваними властивостями, безумовно, значно збагатило б арсенал терапевтичних засобів для комплексної терапії мастопатії, застосування яких зменшило б ризик виникнення онкологічних захворювань молочної залози та сприяло збереженню репродуктивної функції і здоров'я жінки.

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 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 4 від 21.12.2015 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягає у теоретичному й експериментальному обґрунтуванні методологічних підходів щодо фармацевтичної розробки вітчизняних комбінованих ЛП на основі АФІ рослинного походження проти запальної, гормонорегулювальної, розсмоктувальної, протинабрякової, репаративної,

протимікробної дії для застосування в схемі комплексного лікування мастопатії та опрацюванні НТД на розроблені ЛЗ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо напрямів концепції комплексної терапії різних форм мастопатії та шляхів попередження злоякісних новоутворень у тканинах молочної залози;
- провести маркетинговий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку щодо асортименту ЛП для лікування різних форм мастопатії та дослідити доцільність виведення на нього нових оригінальних вітчизняних препаратів з АФІ природного походження;
- опрацювати методологію створення ЛП на основі системного підходу до фармацевтичної розробки, який використовує наукову інформацію, планування експерименту, результати власних досліджень;
- теоретично та експериментально, відповідно до механізмів розвитку мастопатії, обґрунтувати вибір АФІ, зокрема, і ЛРС, ЛФ, та підхід і технологічні прийоми щодо розробки ЛП у вигляді бігелю комплексної дії, мазі на основі фітоолій та багатокомпонентного збору;
- провести комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень бігелю комплексної дії під умовною назвою «Мастонорм», мазі на основі фітоолій під умовною назвою «Фітолан» та багатокомпонентного збору під умовною назвою «Маммофіт» з метою наукового обґрунтування їх оптимального складу та раціональної технології;
- провести біофармацевтичні дослідження препаратів та розробити методики контролю їх якості;
- розробити проекти технологічних регламентів промислового виробництва бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан» та багатокомпонентного збору «Маммофіт»;
- вивчити стабільність розроблених препаратів, визначити пакування, терміни і умови зберігання та розробити на їх основі МКЯ;
- розробити екстемпоральну суспензію для лікування мастопатії та проекти монографій «Ланолін» і «Ланолін водний» з метою уведення їх у ДФУ.

Об'єкти дослідження: індометацин, калію йодид, магнію сульфат, хмелю звичайного шишки, петрушки посівної листя, стевії медової трава, кропиви дводомної листя, журавлини звичайної плоди, шипшини собачої плоди, кукурудзи стовпчики з приймочками, хвоща польового трава; жирна олія насіння петрушки посівної, насіння амаранту червонолистого, плодів обліпихи крушиноподібної, ефірна олія чайного дерева; карбопол, гідроксіетилцелюлоза, аеросил, Span 60 гелеві основи; ланолін безводний; ніпагін, ніпазол, калію сорбат, кислота сорбінова, кислота бензойна, бігель комплексної дії «Мастонорм», мазь на основі фітоолій «Фітолан», багатокомпонентний збір «Маммофіт», екстемпоральна суспензія для комплексної терапії мастопатії.

Предмет дослідження: наукове обґрунтування методологічних підходів щодо розробки складу, технології та аналізу бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан», багатокомпонентного збору «Маммофіт», екстемпоральної суспензії.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у роботі були використані: органолептичні (зовнішній вигляд, запах, колір), фармакотехнологічні (вміст вологи, фракційний склад ЛРС, плинність, об'ємна та насипна густина, дисперсність емульсійних та суспензійних систем, колоїдна та термостабільність, структурно-механічні властивості, текстурний аналіз та ін.), фізико-хімічні (розчинність, відносна густина, рН, сухий залишок, УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія та ін.), біофармацевтичні (вивільнення біологічно активних речовин з м'яких ЛФ *in vitro*), мікробіологічні (ефективність антимікробних консервантів, мікробіологічна чистота експериментальних зразків), фармакологічні (специфічна фармакологічна дія і токсикологічні показники безпеки фармацевтичних розробок) та математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень, математичне планування експерименту, що дають змогу об'єктивно і повно оцінити показники якості розроблених ЛЗ і контролювати критичні параметри технологічного процесу.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше обґрунтовано методологічний підхід до фармацевтичної розробки комбінованих ЛП на основі ЛРС для застосування в схемі комплексної терапії мастопатії.

Уперше у результаті бібліосемантичного аналізу, вивчення перспектив сировинного забезпечення і на підставі результатів попереднього віртуального скринінгу, фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень розроблено оптимальний склад бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан» та багатокомпонентного збору «Маммофіт».

У результаті проведених фармакотехнологічних, реологічних, біофармацевтичних досліджень розроблено промислову технологію оригінальних ЛЗ: бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан» та багатокомпонентного збору «Маммофіт».

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено показники якості ЛЗ в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка». Із використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості розроблених препаратів, запропоновано методики якісного та кількісного аналізу АФІ в складі розроблених препаратів. Отримано позитивний висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи на мазь під умовною назвою «Фітолан» від 03.03.2017 р.

Теоретично обґрунтовано і гармонізовано з ЄФ основні положення з питань виготовлення екстемпоральних ЛФ та вимог до якості субстанцій. Розроблено та запропоновано ввести до складу ДФУ монографії «Ланолін» та «Ланолін водний». Нововведення дозволить контролювати якість як окремих компонентів, так і екстемпоральних мазей у цілому, що зробить препарати аптечного виробництва затребуваними та конкурентоспроможними на фармацевтичному ринку України.

Уперше створено файл на екстемпоральний ЛП «Екстемпоральна суспензія для лікування мастопатії». Проведено валідацію технологічного процесу та аналітичних методик розробленого препарату на базі аптеки № 6 «Леда», м. Харків (акт апробації технології від 21.09.2020 р.).

Новизна досліджень захищена патентом України на винахід (№ 117292 «Фітозбір для лікування і профілактики мастопатії» та двома патентами України на

корисні моделі: № 116141 «Фітозбір для лікування та профілактики мастопатії» та № 141404 «Мазь «Фітолан» проти тріщин сосків та для профілактики мастопатії». Розроблено та видано методичні рекомендації «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби». Отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 71034 «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації».

Практичне значення одержаних результатів. На підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень із залученням методів математичного планування експерименту обґрунтовано склад і розроблено оптимальну технологію бігелю «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан», лікарського рослинного збору «Маммофіт» та екстемпоральної суспензії для застосування у схемі комплексного лікування мастопатії. Технологію промислового виробництва мазі «Фітолан» апробовано в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (акт апробації технології промислового виробництва від 13.11.2018 р.). Отримано позитивний висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи на мазь під умовною назвою «Фітолан» від 03.03.2017 р.

Технологія виготовлення бігелю комплексної дії та мазі на основі фітоолій для комплексної терапії мастопатії апробована в умовах навчально-виробничої аптеки № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 10.05.2020 р.).

Розроблено технологічну інструкцію на мазь на основі фітоолій «Фітолан» та апробовано в умовах аптечного виробництва на базі аптеки № 195 (акт апробації технології від 11.09.2020 р.) й аптеки № 6 ТОВ «Леда» (акт апробації технології від 21.09.2020 р.) м. Харкова та на базі аптеки ТОВ «Центорія» м. Івано-Франківська (акт апробації технології від 20.05.2020 р.).

Розроблено технологічну інструкцію на бігель комплексної дії «Мастонорм» та апробовано в умовах аптечного виробництва на базі аптеки № 195 (акт апробації від 11.09.2020 р.) та аптеки № 6 ТОВ «Леда» (акт апробації технології від 21.09.2020 р.) м. Харкова та на базі аптеки ТОВ «Центорія» м. Івано-Франківська (акт апробації від 20.05.2020 р.).

Розроблено технологічну інструкцію на лікарський рослинний збір «Маммофіт» та апробовано в умовах аптечного виробництва на базі аптеки № 195 (акт апробації від 10.09.2020 р.) й аптеки № 6 ТОВ «Леда» (акт апробації технології від 23.09.2020 р.) м. Харкова.

Окремі фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес кафедр заводської технології ліків (акт впровадження від 10.05.2020 р.), кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою (акт впровадження від 17.06.2020 р.), кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 17.09.2019 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 04.02.2019 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 07.11.2020 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 09.06.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. У комплексних дослідженнях, проведених колективом співавторів публікацій, особисто дисертантом здійснено: науковий аналіз та інтерпретацію даних інформаційних джерел з дослідження розповсюдженості, ризиків та фармакологічних підходів до лікування мастопатії, обґрунтування шляхів та механізмів комплексної терапії захворювання; постанову цілей і завдань досліджень, а також планування усіх експериментальних робіт; технологічні експерименти за темою дисертації; науковий аналіз результатів експериментальних досліджень; теоретичне обґрунтування методології і критеріїв стандартизації складу і технології ЛП комбінованої дії на основі рослинної сировини; наукове обґрунтування і оформлення фармацевтичної розробки і технологічної документації на розроблені ЛЗ; наукове забезпечення розробки методик якісного та кількісного визначення АФІ і допоміжних речовин у розроблених ЛЗ; а також встановлено терміни їх придатності.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами (Л. І. Вишневською, Л. С. Стрельниковим, Г. П. Кухтенко, О. П. Стрілець, Н. Ю. Бевз, Л. Ф. Сілаєвою, Н. В. Сидорою) вказано у тексті дисертації та 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; Стрельников Л. С. «Технологічні і біофармацевтичні аспекти створення ліпосомальних препаратів на основі біологічно активних дисперсійних середовищ», Кухтенко Г. П. «Розробка складу та технології крему з метилпреднізолону ацепонатом», Харків, 2013; Стрілець О. П. «Наукове і експериментальне обґрунтування складу і технології комбінованих таблетованих лікарських форм антигіпертензивної дії», Харків, 2013; Бевз Н. Ю. «4-карбоксихениламіды мановой кислоты и их биологическая активность», Харків, 1993; Сілаєва Л. Ф. «Эктерицид как биологически активный растворитель кислотоустойчивых антибиотиков», Москва, 1991; Сидора Н. В. «Фармакогносичне дослідження представників підродини Amygdaloideae родини Rosaceae L. та створення лікарських засобів на їх основі», Харків, 2020.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені на таких науково-практичних конференціях та зі'здах: VII науково-практичній Інтернет-конференції «Фармакоэкономика в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, 2014); Международной научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2014); науково-практичній Internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014); 4-ой Международной научно-практической конференции «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (Білгород, 2014); Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Аналитична хімія у фармації» (Харків, 2015); Международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных БГМУ «Инновации в медицине и фармации» (Мінськ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини : теорія і практика» (Одеса, 2015); научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абали ибн Сино с международным участием «Внедрение достижений

медицинской науки в клиническую практику» (Душанбе, 2015); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016); Республіканської науково-практичної конференції с міжнародним участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016); V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології», (Харків, 2016); 6-й Международной научно-практической телеконференции «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (Білгород, 2016); III Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017); Міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (Люблін, 2017); VI научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2017); дистанційної науково-практичної конференції студентів і молодих учених БГМУ «Інновації в медицині і фармации – 2017» (Мінськ, 2017); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології» (Одеса, 2018); Proceedings of articles the international scientific conference «Advances of science» (Київ, Карлови Вари, 2018); International Scientific-Practical Conference «Pharmacy Sciens and Practice 2019» (Каунас, 2019); Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Вітебськ, 2019); VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (Харків, 2020); щорічній XIV науково-практичній конференції «Управління якістю у фармації» (Харків, 2020); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 67 наукових праць, а саме: 24 статті у наукових фахових виданнях (із них 8 у закордонних виданнях), 15 статей в інших виданнях, патент України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, методичні рекомендації, свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір, 23 тези доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 476 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), восьми розділів експериментальної частини (розділи 2–8), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 326 сторінок. Робота ілюстрована 102 таблицями та 100 рисунками. Бібліографія містить 333 джерела літератури, з них 144 – латинськими літерами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи розкрито актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено відомості про упровадження й апробацію результатів досліджень, а також описано структуру роботи.

У першому розділі **«Сучасні аспекти створення лікарських препаратів на основі рослинної сировини. Сучасні підходи до фармакокорекції мастопатії»** досліджено етіологію, розповсюдженість мастопатії у світі, підходи до її класифікації. Окреслений порівняльний аналіз діагностичних ознак вузлової та дифузної мастопатії, стратегічні напрями фармакокорекції.

Наведено результати аналізу літературного пошуку щодо АФІ, зокрема лікарських рослин, що містять фітогормони. Теоретично обгрунтовано доцільність використання природних джерел фітоестрогенів, вітамінів, амінокислот у комплексній терапії мастопатії.

У другому розділі **«Обгрунтування загальної концепції створення комбінованих лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини для терапії мастопатії. Об'єкти і методи дослідження»** наведено методологічний підхід з вибору складу та розроблення технології препаратів для фармакотерапії мастопатії, який складається з низки етапів. У розділі також наведено характеристику АФІ, допоміжних речовин, об'єктів і методів досліджень.

У третьому розділі **«Обгрунтування перспективності розробки та виведення на ринок вітчизняного комплексного фітопрепарату для лікування мастопатії»** проведено маркетинговий аналіз ринку, досліджено перспективність виведення на вітчизняний фармацевтичний ринок оригінальних ЛП комбінованої дії на основі ЛРС. Для досягнення мети дослідження використано системний і структурно-логічний аналіз, порівняльний аналіз та графічні методи узагальнення даних.

За результатами проведених маркетингових досліджень доведено, що під час розробки та виведенні на ринок оригінального комбінованого вітчизняного препарату на основі ЛРС комплексної дії для лікування мастопатії необхідно враховувати: рекламу та ціну ЛЗ, наявність побічних ефектів, якість, походження ЛП, імідж фірми-виробника і ЛФ, можливість комбінування з іншими ЛЗ та використання в домашніх умовах, широкий спектр терапевтично активних інгредієнтів у складі ЛРС.

На сьогодні асортимент ліків для лікування мастопатії представлений, здебільшого, препаратами закордонних виробників, які наразі не є економічно доступними для широких верств населення України.

На рис. 1 наведено структуру асортименту препаратів, які застосовуються в терапії мастопатії і зареєстровані в Україні (за даними Держреєстру ЛЗ України).

Незважаючи на значну кількість сучасних досліджень фармацевтичного ринку, комплексне вивчення асортименту препаратів різних фармакологічних груп, які застосовуються для лікування мастопатії, не проводилося, що обумовлює актуальність досліджень за обраною тематикою.

У четвертому розділі **«Фармацевтична розробка бігелю комплексної дії на основі індометацину та лікарської рослинної сировини для застосування в терапії мастопатії»** наведено результати щодо алгоритму методологічного підходу до розробки складу бігелю для комплексної терапії мастопатії. Розробку та дослідження фракцій бігелю (гідро- та олеогелю) проводили окремо.

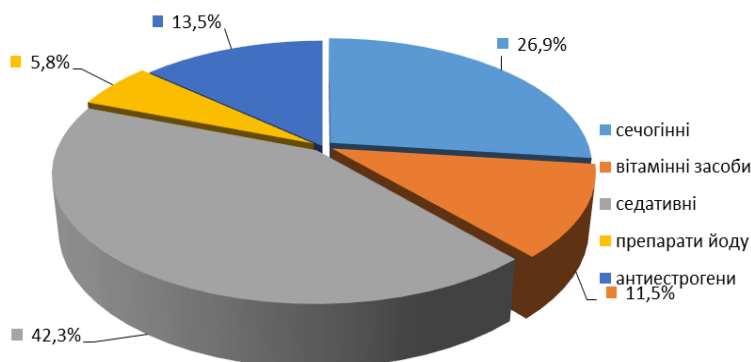


Рис. 1 Структура асортименту лікарських препаратів, які застосовуються в терапії мастопатії

Із метою вибору гелеутворювача для фракції гідрогелю використовували ГЕЦ марки Natrosol 250 L, карбопол марки Ultres 21, натрію альгінат «Sodium alginate» виробництва фірми «Hairhang Co.,Ltd.». Склади експериментальних зразків наведено в табл. 1.

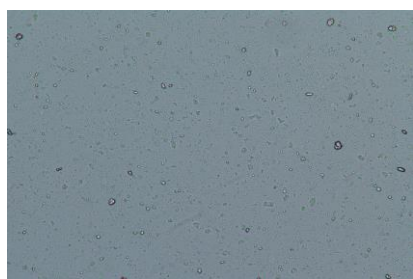
Таблиця 1

Склади експериментальних зразків основи гідрогелю

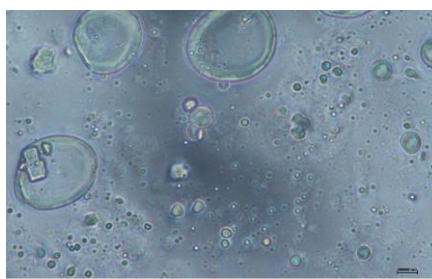
№ зразка	ГЕЦ Natrosol 250 L, г	Карбопол Ultres 21, г	Натрію альгінат Hairhang Co., Ltd, г	Трометамол, г	Вода очищена, г
1	2,0	–	–	–	до 100,0
2	2,5	–	–	–	
3	3,0	–	–	–	
4	–	0,5	–	0,5	
5	–	1,0	–	1,0	
6	–	1,5	–	1,5	
7	–	–	5,0	–	
8	–	–	7,5	–	
9	–	–	10,0	–	

Було досліджено їх органолептичні (однорідність, щільність, прозорість, жельованість) та мікроскопічні характеристики. Результати досліджень мікроструктури експериментальних зразків наведено на рис. 2.

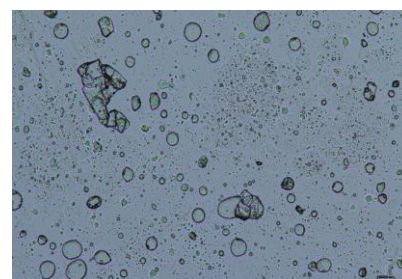
З огляду на результати аналізу органолептичних показників (зовнішній вигляд, щільність, ступінь жельованості), мікроскопічних (однорідність) та реологічних (в'язкість) досліджень подальшим дослідженням піддавали зразки гелів на основі ГЕЦ Natrosol 250 L та карбополу Ultres 21: вивчали їх текстуру. За допомогою комп'ютерної програми Exponent були виміряні параметри текстури: сила деформації зразка (максимальна сила) і напруга зсуву (площа під кривими). Для проведення експерименту використовували конусоподібний зонд. Обрані параметри: глибина – 15 мм, швидкість – 3,0 мм / с. Кожен тест повторювали 3 рази, знаходили середнє значення та обчислювали стандартне відхилення. Дослідження виконувались на базі лабораторії кафедри аптечної технології ліків і соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас) під керівництвом проф. Юрге Бернатоніне.



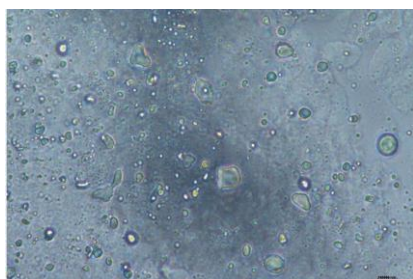
Експериментальний зразок № 1



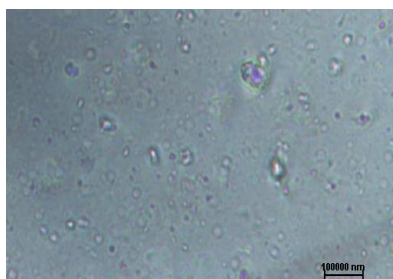
Експериментальний зразок № 2



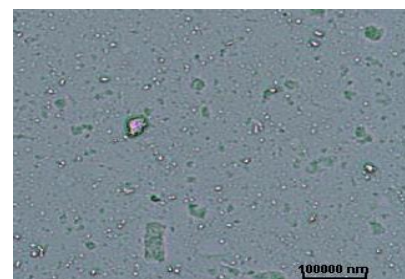
Експериментальний зразок № 3



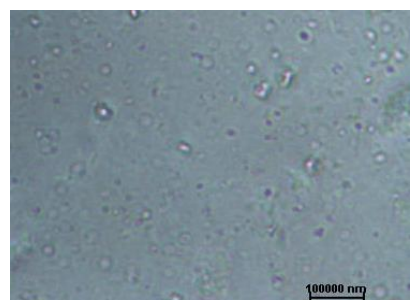
Експериментальний зразок № 4



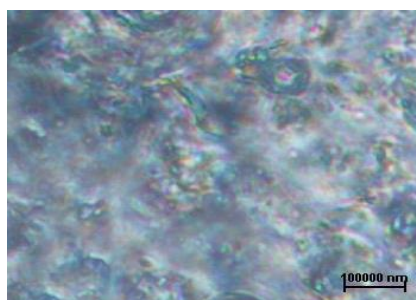
Експериментальний зразок № 5



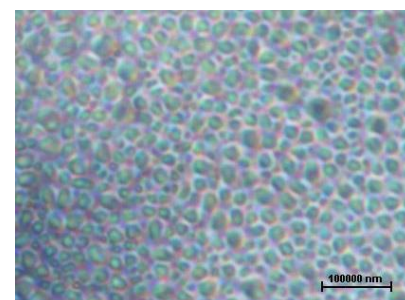
Експериментальний зразок № 6



Експериментальний зразок № 7



Експериментальний зразок № 8

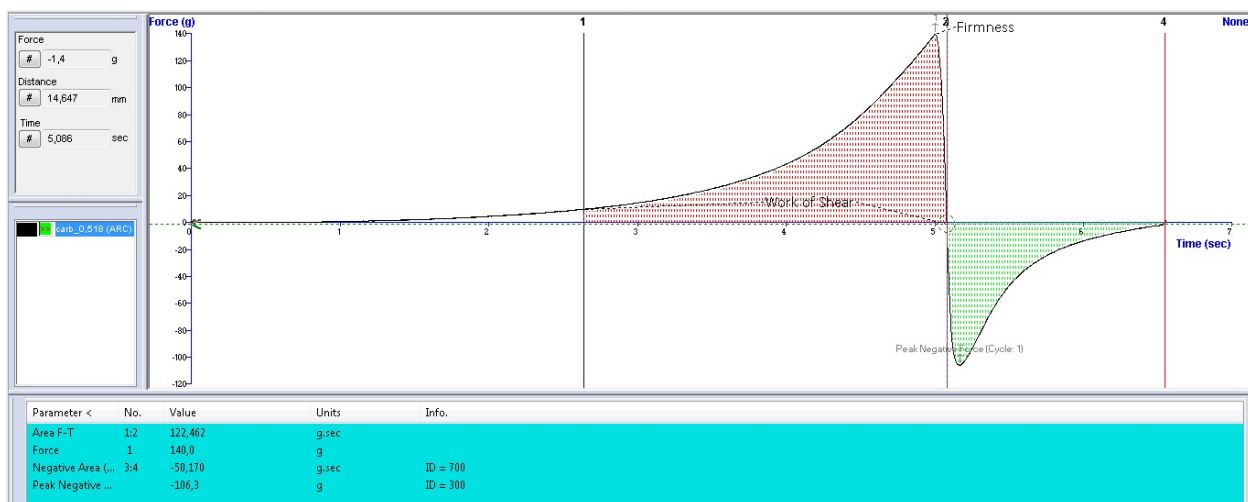


Експериментальний зразок № 9

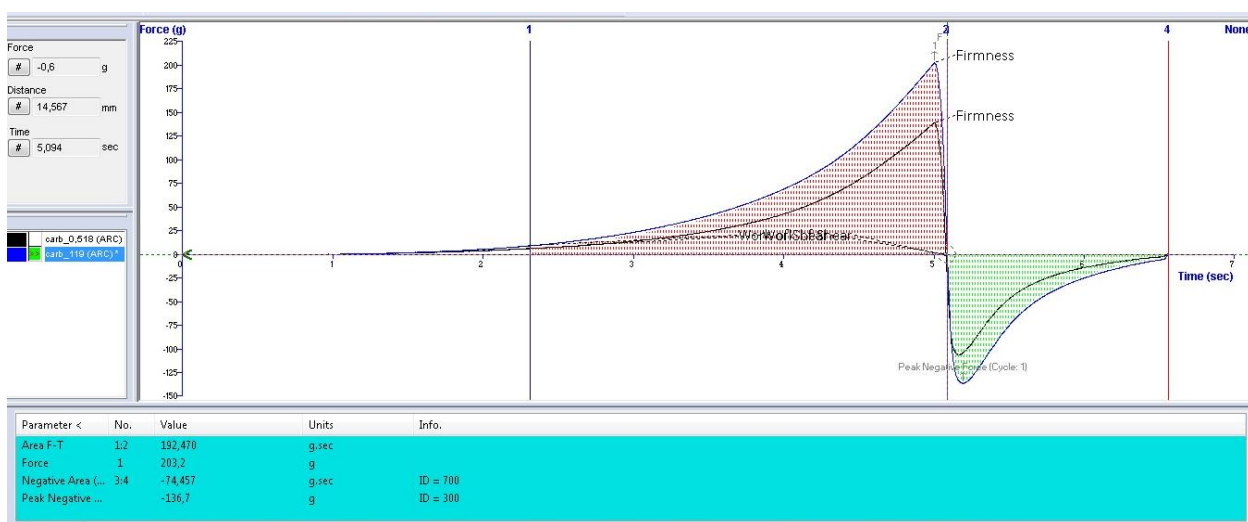
Рис. 2 Мікросвітлини експериментальних зразків основи № 1–9 гідрофільної фракції бігелю

За результатами аналізу текстури (рис. 3–4), можна стверджувати, що зразки на основі карбополу мають більший показник адгезивності, є більш липкими, тому як гелеутворювач ми обрали ГЕЦ Natrosol 250 L. За результатами дослідження органолептичних, мікроскопічних і текстурних характеристик та параметрів в'язкості, концентрація гелеутворювача склала 2 %.

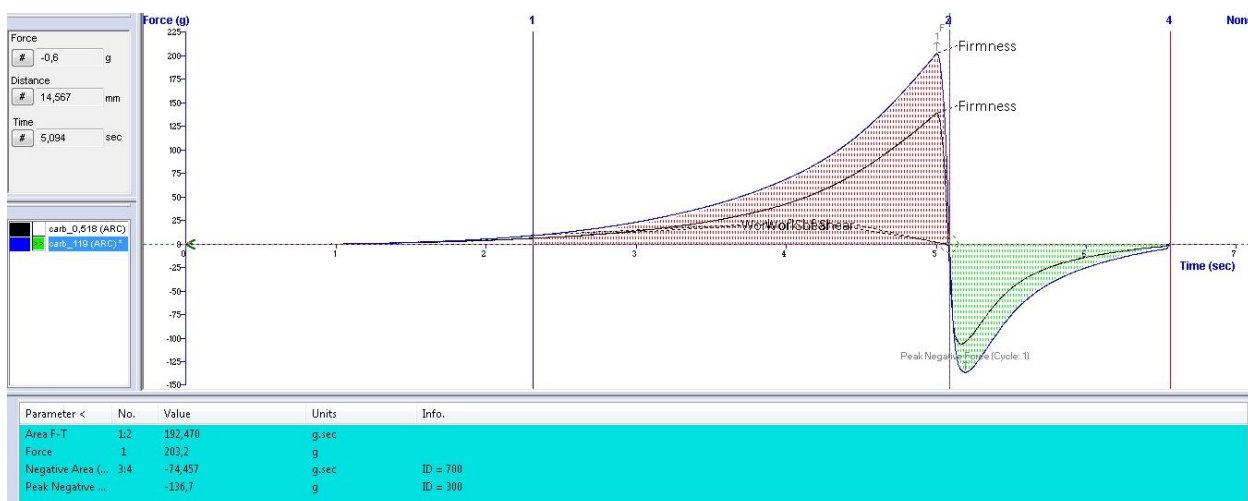
Виходячи з особливостей перебігу мастопатії, що супроводжується набряком тканин молочної залози, для кращої біодоступності АФІ в лікарському засобі зі стабільними консистентними властивостями до основи гелю вводили низку гідрофільних неводних розчинників: гліцерол та пропіленгліколь у концентрації від 5 до 12,5 % (з кроком 2,5 %), етанол у концентрації від 4 до 8 % (з кроком 1 %). Зразки з максимальною концентрацією ГНР мали незадовільні органолептичні та реологічні властивості (розшаровувались, мали низькі показники в'язкості), тому були виключені з експерименту.



Зразок гелю з концентрацією карбополу марки Ultres 21 0,5 %

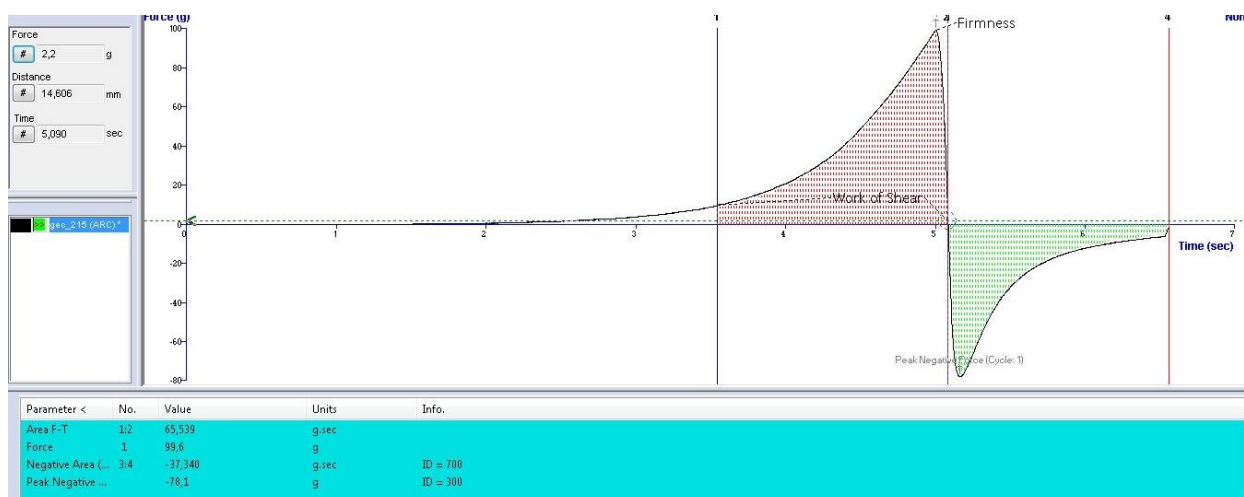


Зразок гелю з концентрацією карбополу марки Ultres 21 1 %

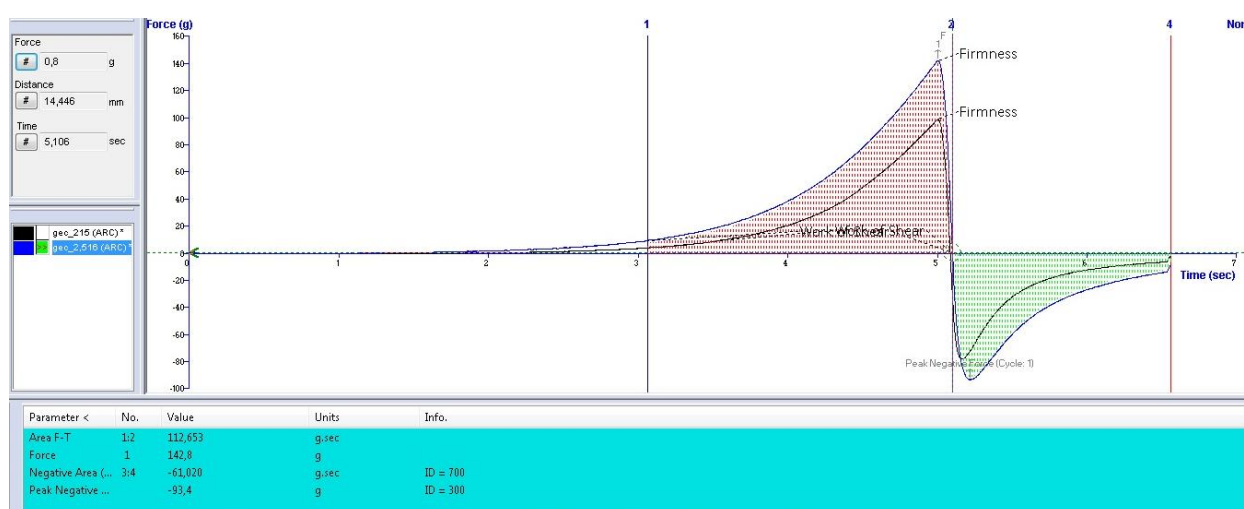


Зразок гелю з концентрацією карбополу марки Ultres 21 1,5 %

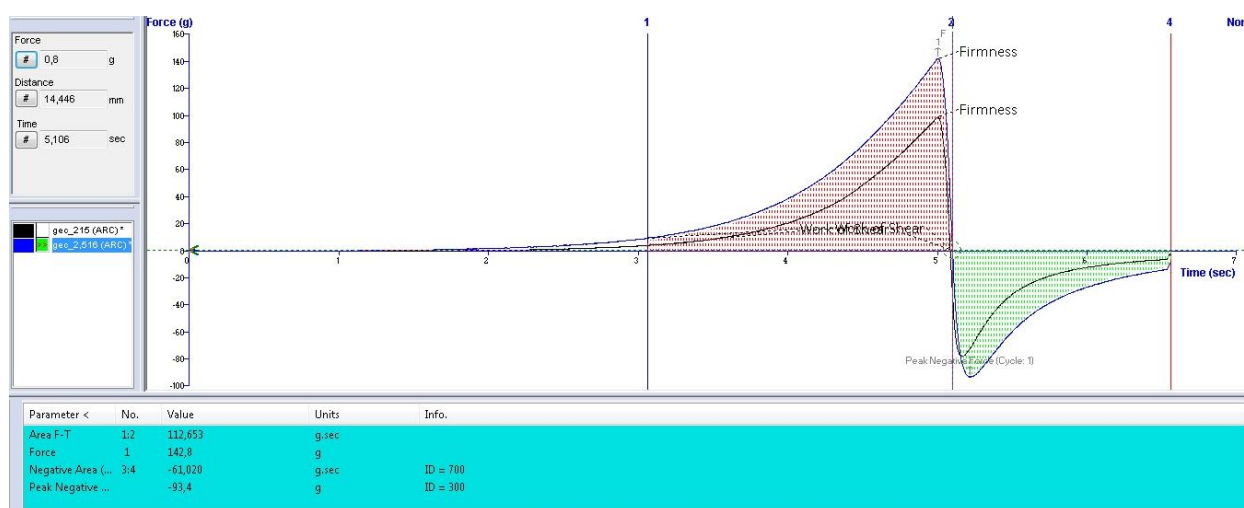
Рис. 3 Визначення текстури експериментальних зразків гідрогелю карбополу Ultres 21



Зразок гелю гідроксіетилцелюлози марки Natrosol 250 L із концентрацією 2 %



Зразок гелю гідроксіетилцелюлози марки Natrosol 250 L із концентрацією 2,5 %



Зразок гелю гідроксіетилцелюлози марки Natrosol 250 L із концентрацією 3 %

Рис. 4 Визначення текстури експериментальних зразків гідрогелю гідроксіетилцелюлози марки Natrosol 250 L

Результати абсорбційної здатності експериментальних зразків гелю у часі залежно від ГНР та його концентрації наведено на рис. 5.

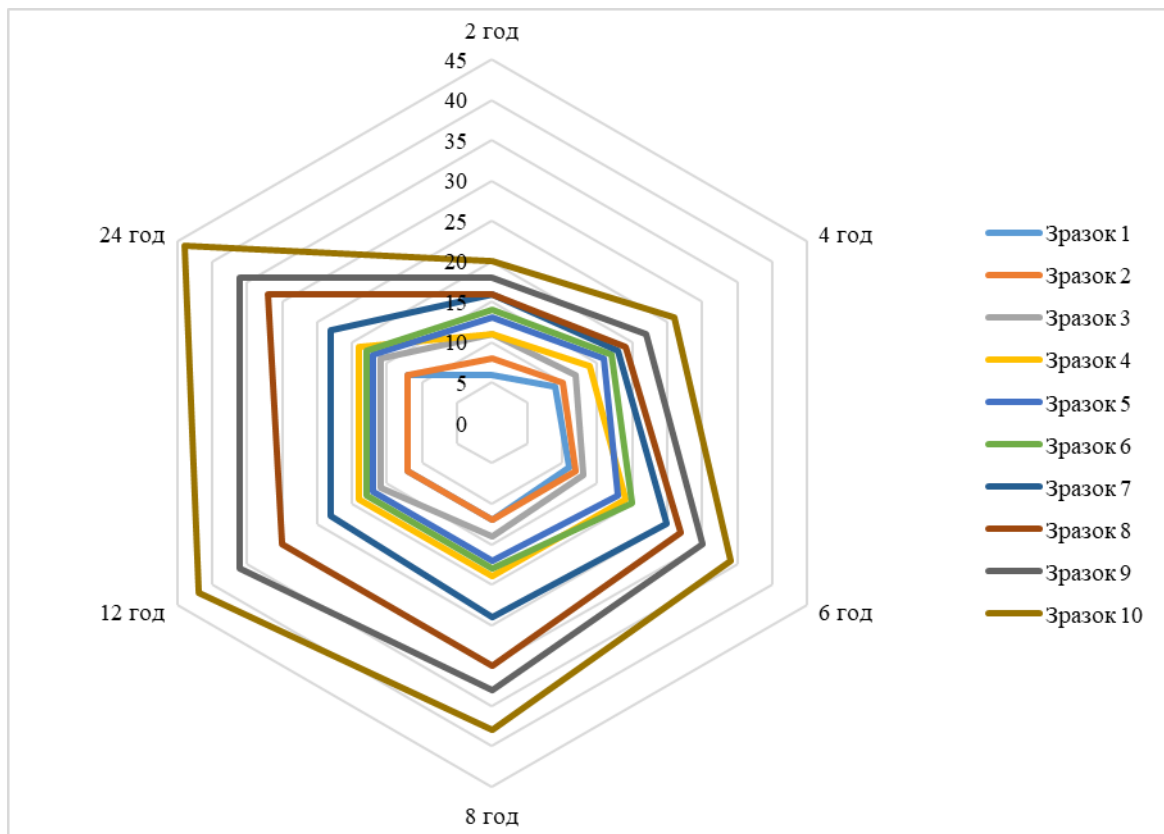


Рис. 5 Діаграма абсорбційної здатності зразків гелю залежно від ГНР та його концентрації у часі

Як видно з діаграми (рис. 5), введення до складу основи ГНР значно збільшує адсорбційну здатність отриманих зразків гелів. Найбільший вплив на осмотичну активність має пропіленгліколь у концентрації 7,5 і 10 %, гліцерол у концентрації 10 % та етанол у концентрації 6 %. Через використання етанолу 96 % як розчинника для одного з АФІ – індометацину – та досить високі показники осмотичної активності в концентрації 6 % його і було обрано як ГНР для розробки складу основи гідрофільної фракції бігелю.

Через наявність у симптомокомплексі мастопатії запальних процесів із вираженим набряком, проліферацією та ущільненням тканин молочної залози необхідно застосування НПЗЗ. Враховуючи високий рівень антипроліферативної активності, ми обрали індометацин. Встановлено, що похідні індолу блокують розвиток гіперпластичних процесів у гормональнозалежних тканинах, сприяють посиленню експресії ізоформи цитохрому P450-CYP1A1, що, зі свого боку, гідроксилюється з утворенням гідроксіестрону, який володіє антипроліферативною (антиестрогенною) активністю.

Ми розробили експериментальні зразки гелю з концентрацією індометацину від 2,5 до 5,5 % з інтервалом його концентрації у дослідних зразках 0,5 %, зважаючи на результати експериментальних досліджень із визначення лікувальної дози субстанції інших науковців (проф. С. М. Дроговоз, проф. К. Г. Щокіна, R. Neus та ін.). Із метою попереднього вибору концентрації були проведені біофармацевтичні дослідження з вивчення ступеня вивільнення його із розробленої гелевої основи з використанням методу агарових пластин та діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Кількісний вміст індометацину визначали титриметричним методом згідно з вимогами ДФУ. Кінетичні криві вивільнення індометацину з експериментальних зразків протягом 24 год наведено на рис. 6.

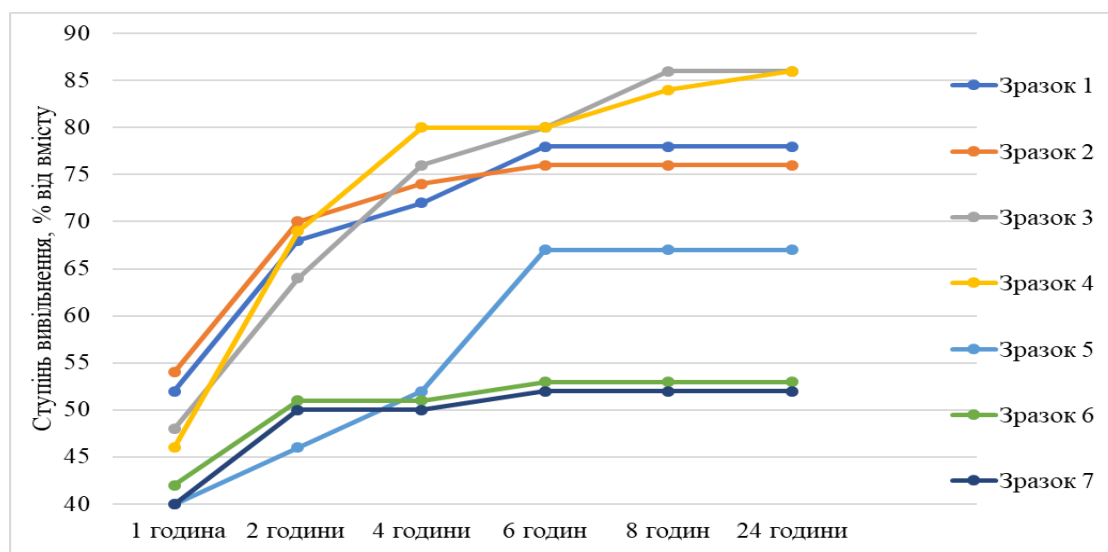


Рис. 6 Кінетика вивільнення індометацину з експериментальних зразків гелю

Як свідчать отримані експериментальні дані (рис. 6), динаміка вивільнення індометацину зі зразка № 4 майже не поступається такій зі зразка № 3, не дуже відрізняється від такої зі зразка № 2, тоді як рівень вивільнення індометацину зі зразків № 6 та 7 значно менший, ніж зі зразка № 4. Це можна пояснити погіршенням розчинності індометацину в компонентах основи зі збільшенням його концентрації. Більш рівномірна динаміка його вивільнення зі зразка № 4 (4 % індометацину) забезпечить пролонговану дію препарату.

На тлі гормонозалежної природи мастопатії для нормалізації рівня гормонів у тканинах молочної залози застосовували хмелю шишок екстракт рідкий (1 : 2) у концентрації 5 %.

Із метою досягнення розсмоктувального та протинабрякового ефекту, регулювання концентрації йоду в тканинах молочної залози до складу бігелю вводили калію йодид. Концентрацію АФІ визначали за даними літературних джерел, виходячи з підтримки необхідної концентрації йоду в тканинах молочної залози та результатів досліджень токсичності калію йодиду за місцевого нанесення, яка складає 1 %.

Для зменшення набряків у зоні запалення застосовували магнію сульфат. Концентрацію речовини визначали за результатами дослідження осмотичної активності експериментальних зразків гідрогелю із вмістом магнію сульфату в концентрації від 1 до 6 %, калію йодиду (1 %) та індометацину (4 %). Осмотичну активність розроблених експериментальних зразків оцінювали за ступенем адсорбції рідини крізь напівпроникну мембрану в модельний зразок через рівні проміжки часу від 1,0 до 24,0 год. Результати дослідження наведено на рис. 7.

Уведення магнію сульфату до складу бігелю у концентрації 4 % відповідає медико-біологічним вимогам щодо його застосування – сприятиме поступовому м'якому зменшенню набряку та розсмоктуванню ущільнень тканин молочної залози.

Через гормонозалежність мастопатія зазвичай супроводжується низкою гінекологічних патологій: порушенням нормального функціонування яєчників,

змінами в структурі та функції тканин матки, порушенням менструального циклу та ін. Потужним джерелом гормонів природного походження є петрушка посівна, що дозволяє використовувати її як перспективну базу для створення оригінальних ЛП для застосування в гінекології, а саме комплексній терапії мастопатії. Як АФІ у складі олеогелю використовували жирну олію плодів петрушки.

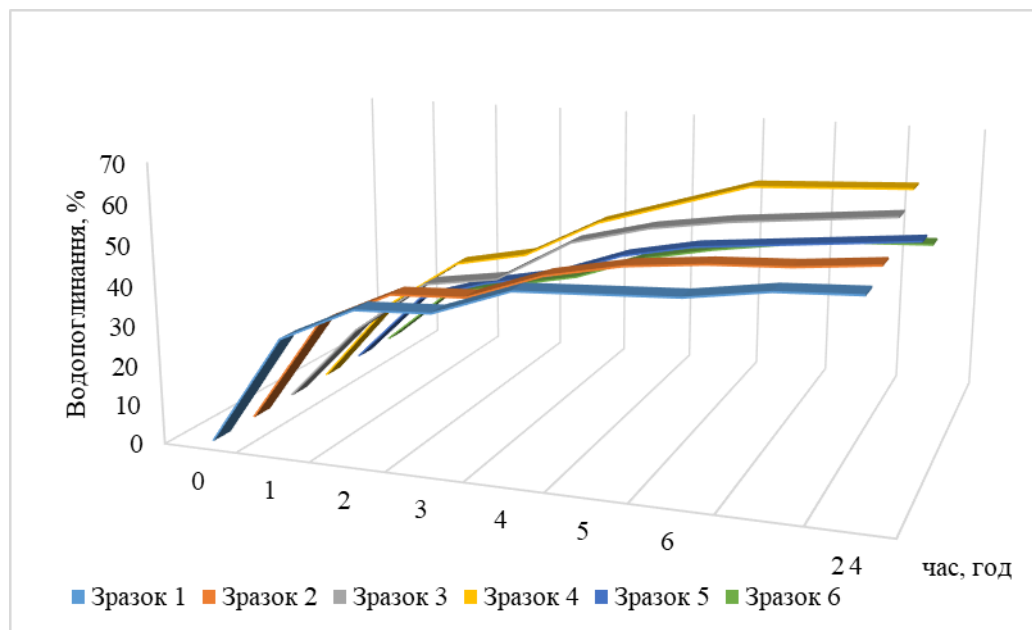


Рис. 7 Результати досліджень осмотичної активності експериментальних зразків гідрогелю № 1–6 з концентрацією магнію сульфату 1, 2, 3, 4, 5 та 6 % відповідно

Як олеогелеутворювачі було досліджено Spen 60 (сорбітан моностеарат) та аеросил. Проводили дослідження впливу концентрації аеросилу та Spen 60 на в'язкість зразків з метою вибору загущувального агента та встановлення його концентрації для отримання олеогелю із задовільними органолептичними та реологічними параметрами. Для проведення дослідження виготовляли 7 експериментальних зразків олеогелю з концентрацією аеросилу від 3 до 9 % (табл. 2).

Таблиця 2

Співвідношення компонентів в експериментальних зразках олеогелю

Компоненти органогелю	Співвідношення, %						
	3/97	4/96	5/95	6/94	7/93	8/92	9/91
Аеросил / жирна олія насіння петрушки посівної	3/97	4/96	5/95	6/94	7/93	8/92	9/91
Spен 60 / жирна олія насіння петрушки посівної	5/95	10/90	15/85	20/80	25/75	30/70	35/65

Проводили вивчення їх органолептичних властивостей, макро-, мікросвітлин і текстурний аналіз. За отриманими результатами (показниками однорідності, щільності, жельованості, в'язкості, адгезії) як олеогелеутворювач обрали Spен 60. Співвідношення гелеутворювач : жирна олія насіння петрушки – 15 : 85 відповідно.

Із метою розробки оптимального складу бігелю та дослідження співвідношення гідрофільної фракції та фракції органогелю, що забезпечить оптимальні фармакологічні, біофармацевтичні, реологічні та споживчі характеристики препарату, що розробляється, було створено низку експериментальних зразків з різним

відсотковим співвідношенням гідро- та олеогелю і гель, виготовлений за класичною технологією (табл. 3).

Таблиця 3

Склади експериментальних зразків бігелю

Компоненти	Склад зразка, % / номер зразка							
	0-0	0	1	2	3	4	5	
Калію йодид	1							
Магнію сульфат	5							
Індометацин	4							
Етанол 95 %	4							
Шишок хмелю екстракт рідкий (1 : 2)	5							
ГЕЦ	2							
Вода очищена	До 100,0							
Ряд А								
Олеогель: Spen 60 : жирна олія насіння петрушки посівної (15 : 85)	–	10	20	25	30	35	40	
Ряд С								
Олеогель: аеросил : жирна олія насіння петрушки посівної (6 : 94)	–	10	20	25	30	35	40	
Ряд В								
Жирна олія насіння петрушки посівної	10	–						
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія	10	–						
Калію йодид	1							
Магнію сульфат	5							
Індометацин	4							
Етанол 95 %	4							
Шишок хмелю екстракт рідкий (1 : 2)	5							
ГЕЦ	2							
Вода очищена	До 100,0							

Були проведені реологічні дослідження розроблених експериментальних зразків (рис. 8–11).

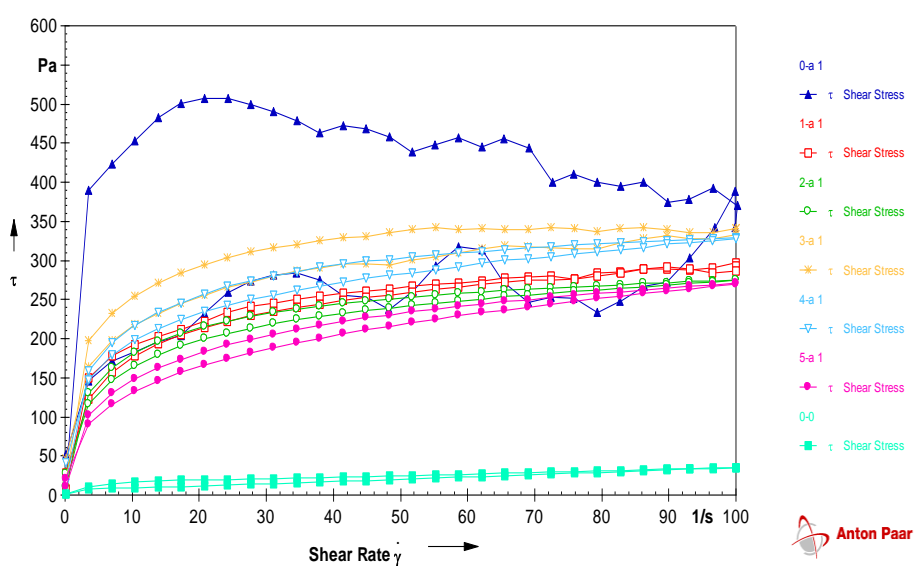


Рис. 8 Залежність напруги зсуву (τ , Па) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) модельних зразків ряду А, В

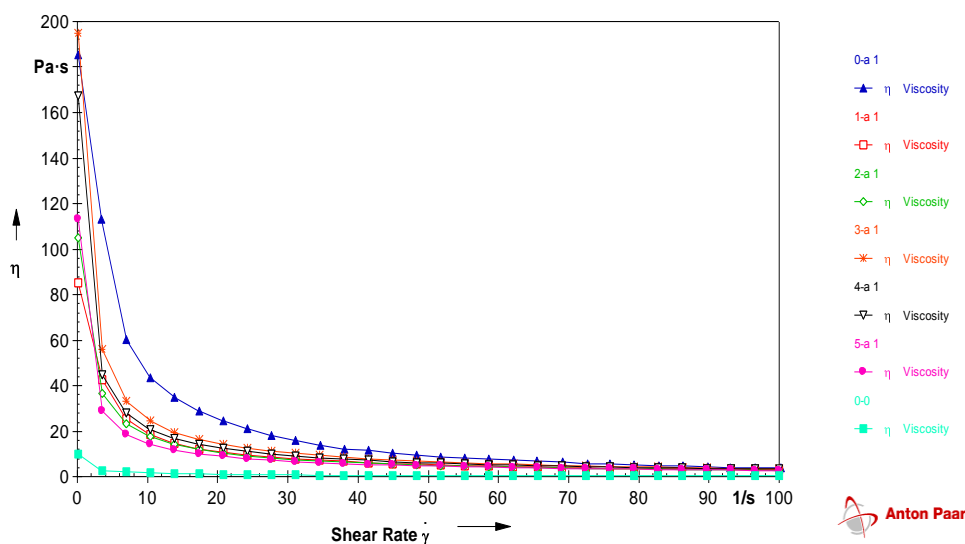


Рис. 9 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву (γ , s^{-1}) модельних зразків ряду А, В

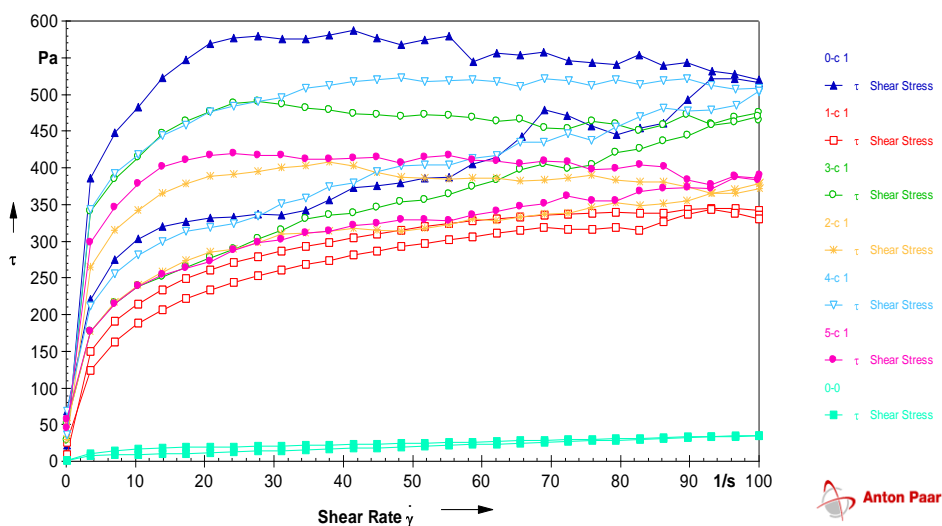


Рис. 10 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) від градієнта швидкості зсуву (γ , s^{-1}) модельних зразків ряду С, В

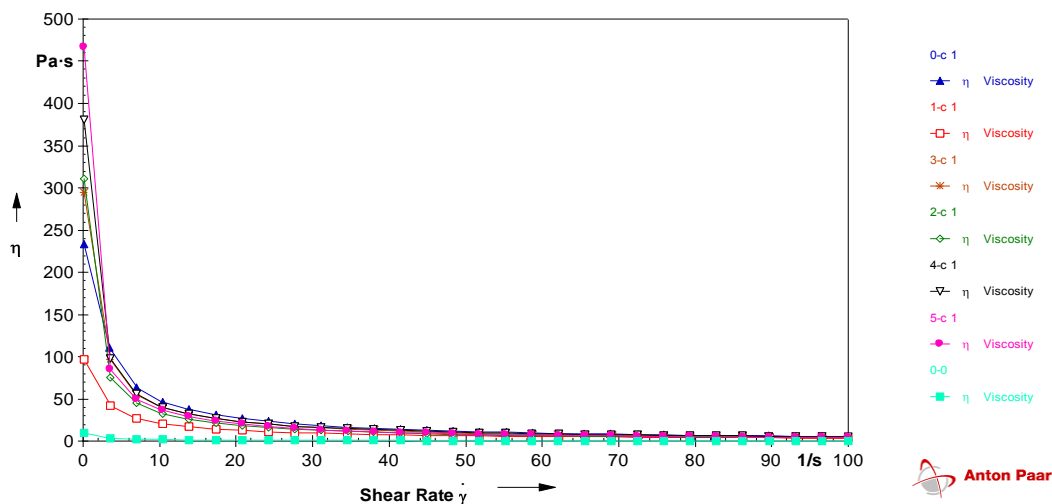


Рис. 11 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву (γ , s^{-1}) модельних зразків ряду С, В

Із рис. 8–11 видно, що усі зразки мають псевдопластичний тип течії. Для початку течії зразків необхідно прикласти деяку рушійну силу, при цьому структура зразків по різному піддається руйнуванню, що виражається у величині напруги зсуву. Зразки з більш вираженими пружними властивостями мають більше значення межі плинності, як видно із даних табл. 4, зразки ряду С мають вищий показник межі плинності порівняно зі зразками ряду А.

Наявність тиксотропних властивостей структурованих систем є гарантією відновлення частково зруйнованої структури у стані спокою. Особливого значення наявність тиксотропії набуває для характеристики поведінки гелю у процесі промислового виробництва та є гарантією якості. Про тиксотропію системи свідчить низхідна крива, яка характеризує її поведінку у зворотному напрямку, тобто швидкості зсуву від 100 до 0,1 s^{-1} , і розташована вона нижче визхідної кривої, що свідчить про реопексивні властивості.

Таблиця 4

Структурно-механічні показники модельних зразків

Показники	Номер зразка / значення розрахованого показника						
	0-0	0-А	1-А	2-А	3-А	4-А	5-А
Площа петлі гістерезису, Pa/s	410,5	18230,38	699,5	972,6	2768,6	1528,7	1125,4
Межа плинності за Кассоном τ_0, Pa	1,23	46,3	18,8	23,2	46,9	38,2	21,6
Коефіцієнт динамічного розрідження $K_{d1}, \%$	39,71	61,59	56,71	52,44	56,71	53,67	50,52
Коефіцієнт динамічного розрідження $K_{d2}, \%$	51,30	79,15	65,98	66,66	69,82	66,8	62,31
Механічна стабільність МС при $\gamma 3,4s^{-1}$	1,34	2,68	1,22	1,12	1,21	1,08	1,12
		0-С	1-С	2-С	3-С	4-С	5-С
Площа петлі гістерезису, Pa/s		14774,4	1997,9	6392,2	10623,3	10185,7	7994,6
Межа плинності за Кассоном τ_0, Pa		56,4	20,1	71,1	62,9	83,3	93,4
Коефіцієнт динамічного розрідження $K_{d1}, \%$		58,38	51,42	56,27	59,03	58,83	57,04
Коефіцієнт динамічного розрідження $K_{d2}, \%$		51,42	66,24	73,57	73,11	71,30	74,37
Механічна стабільність МС при $\gamma 3,4s^{-1}$		1,75	1,20	1,50	1,93	1,62	1,69

За даними табл. 4, усі зразки при швидкості зсуву 0,1 s^{-1} виявляють реопексивні властивості. Величина площі петлі гістерезису свідчить про швидку або повільну тиксотропію. Показник динамічного розрідження K_{d1} розраховують у проміжку швидкостей зсуву, які умовно відповідають швидкостям розподілення зразка по поверхні шкіри. Показник динамічного розрідження K_{d2} відповідає швидкостям технологічного процесу виробництва. Значення показника K_{d2} є вищими, ніж K_{d1} , оскільки структура руйнується більшою мірою за високих швидкостей зсуву, що є логічним.

Зразок ряду В 0-0, який був виготовлений без використання олеогелю, має низькі структурно-механічні показники, тип течії системи наближається до ньютонівського, що свідчить про його непридатність для використання.

Порівняльне вивчення показників структурної в'язкості експериментальних зразків від концентрації олеогелю та гелеутворювача наведено на рис. 12.

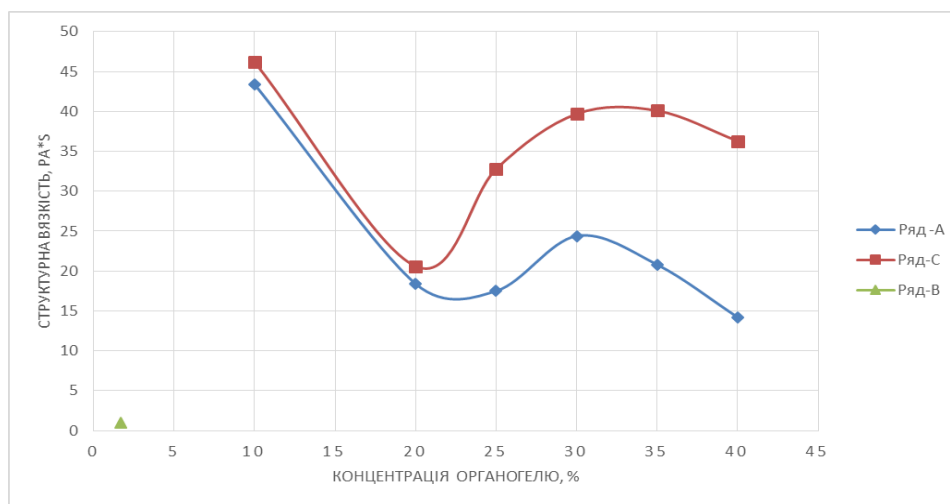


Рис. 12 Залежність структурної в'язкості модельних зразків (η , Pa·s) від концентрації олеогелю та гелеутворювача (γ 100 s⁻¹)

Залежність структурної в'язкості досліджуваних зразків від концентрації олеогелю з аеросилом та Spen 60 є однаковою, проте застосування композиції Spen 60 і жирної олії насіння петрушки (15 : 85) забезпечує вищу структурну в'язкість і загалом вищі структурно-механічні показники.

Отже, результати проведених реологічних досліджень довели переваги бігелів перед традиційними гелями за основними характеристичними показниками: адгезійністю, механічною стабільністю, структурною в'язкістю. Паралельно проводили вивчення макро- та мікросвітлин експериментальних зразків і текстурний аналіз. За результатами комплексної оцінки реологічних властивостей досліджуваних експериментальних зразків, їх текстурного аналізу та мікроскопічних досліджень, перспективними для подальших досліджень з розробки складу є зразки 3-С та 4-С, що, відповідно мають співвідношення гідро- та олеофаз 65 : 35 та 70 : 30.

Із метою остаточного вибору співвідношення гідрофільної та олеофазу у складі бігелю застосовано метод багатофакторного дисперсійного аналізу, за допомогою якого перевірялися гіпотези про значущість впливу на структурно-механічні показники двох факторів: виду гелю, який вимірювався на трьох рівнях (ряди А, В, С), і концентрації органогелю, яка мала шість рівнів (10, 20, 25, 30, 35 і 40 %). Гіпотези перевіряли за довірчої ймовірності 95 % (табл. 5).

Найбільші показники структурної в'язкості та напруги зсуву відповідали зразку 0-С (концентрація органогелю 10 %). Однак для цього зразка (як і за аналогічної концентрації у ряду А) спостерігалися помітні коливання напруги зсуву та її немонотонне зростання / зменшення у разі зростання / зменшення швидкості зсуву. Більш монотонну поведінку показували зразки ряду С із концентрацією олеогелю від 25 до 40 %. Як оптимальний обрано склад зразка 3С зі співвідношенням гідрофільної та олеофазу 70 : 30 відповідно, що містить олеогелеутворювач Spen 60 у концентрації 15 %.

**Упорядкування експериментальних зразків
за структурною в'язкістю і напругою зсуву**

В'язкість	при нарощуванні γ :	$0-0 < 5-A < 2-A < 1-A < 4-A = 1-C < 3-A < 3-C < 5-C < 4-C = 0-A = 2-C < 0-C$
	при спаданні γ :	$0-0 < 5-A < 2-A < 1-A = 0-A = 4-A = 1-C < 3-A < 2-C < 5-C = 3-C < 4-C = 0-C$
Напруга зсуву	при нарощуванні γ :	$0-0 < 5-A < 2-A < 1-A < 4-A < 1-C < 3-A < 3-C < 5-C < 4-C < 0-A = 2-C < 0-C$
	при спаданні γ :	$0-0 < 5-A < 2-A < 1-A = 4-A = 1-C = 0-A < 3-A < 3-C = 5-C < 2-C < 4-C = 0-C$

Для вивчення сумісності компонентів бігелю, що розробляється, а також їхніх структурних характеристик і з метою визначення температурних режимів виробництва було проведено термогравіметричний аналіз експериментального зразка, на основі якого можемо стверджувати, що введення АФІ до складу бігелю можна проводити за температури не вище 92 °С.

Проведені експериментальні дослідження з вибору консервантів ніпагін / ніпазол (0,4 / 0,1 %), калію сорбат (0,2 %), кислота сорбінова (0,1 %), кислота бензойна (0,2 %) і натрію бензоат (0,25 %) у складі експериментальних зразків бігелю показали, що отримані результати для зразків із консервантами ніпагін / ніпазол (0,4 / 0,1 %), кислота сорбінова (0,1 %) і кислота бензойна (0,2 %) повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до ЛПІ для зовнішнього застосування. Однак найбільшу антимікробну ефективність показав зразок із консервантом ніпагін / ніпазол (0,4 / 0,1 %), тому його і було обрано.

На основі результатів проведених фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних, термогравіметричних, мікробіологічних досліджень визначено АФІ та допоміжні речовини бігелю під умовною назвою «Мастонорм» за такого їх співвідношення, г: індометацину – 4,00, калію йодиду – 1,00, магнію сульфату – 4,00, екстракту рідкого шишок хмелю (1 : 2) – 5,0, олії жирної насіння петрушки посівної – 30,5, ГЕЦ 2,00, Span 60 – 4,50, ніпагіну – 0,40, ніпазолу – 0,10, етанолу 96 % – 6,00, води очищеної – до 100,00.

З урахуванням фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей інгредієнтів розроблено технологічну схему промислового виробництва бігелю (рис. 13).

Для опрацювання технології гелю проводився моніторинг визначених критичних контрольних точок з метою розробки попереджувальних і коригувальних дій у разі їх виходу за межі критеріїв прийнятності.

Для оцінки управління ризиками у виробництві розробленого препарату використовували метод аналізу експлуатаційної безпеки та критичних контрольних точок (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP). Оцінювання факторів ризику проводили на основі двох показників: вірогідність виникнення фактора небезпеки та ступінь ризику, яку створює цей фактор. У процесі виробництва бігелю «досить вірогідним» є виникнення фактора ризику (фізичного фактора) на стадіях виготовлення гідро- та олеогелевої основи та бігелю безпосередньо. «Маловірогідною» є поява небезпечного фактора на таких стадіях, як відважування АФІ та допоміжних речовин, приготування розчинів і проведення вхідного контролю сировини. Визначено ступінь ризику кожного фактора, який знаходиться в межах від 2 до 7 балів, та розроблено коригувальні і попереджувальні заходи для всіх критичних контрольних точок з метою попередження ризиків щодо якості ЛЗ.

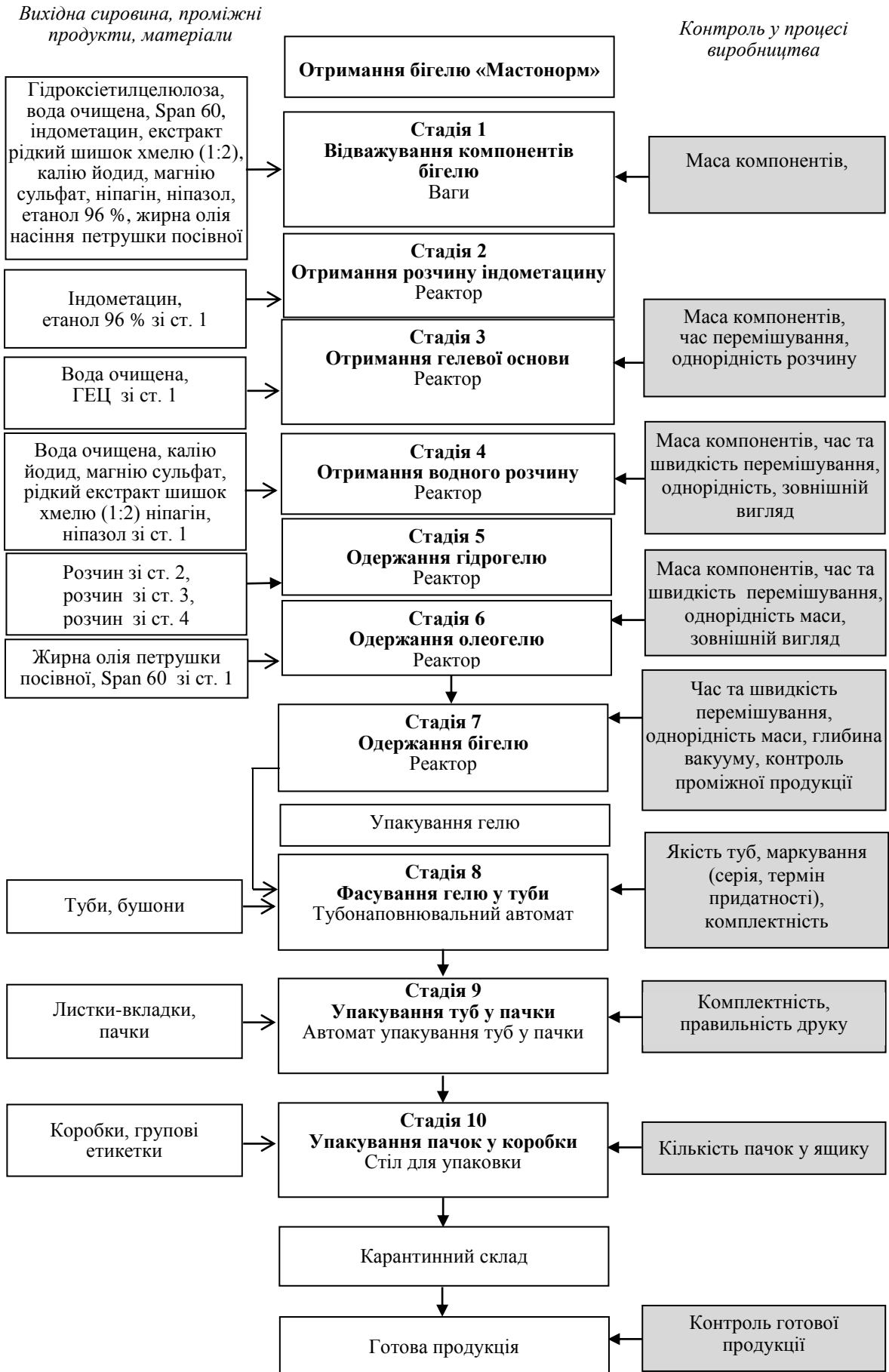


Рис. 13 Схема технологічного процесу виробництва бігелю комплексної дії

Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проєкту технологічного регламенту на комбінований гель для комплексної терапії мастопатії. Контроль розробленого бігелю відбувається за органолептичними показниками (однорідність консистенції, колір, запах), якісним та кількісним вмістом АФІ.

Для ідентифікації і кількісного визначення індометацину, апігеніну, ніпагіну, ніпазолу і хмелю шишок екстракту рідкого (1 : 2) використовували метод рідинної хроматографії. Одержані значення коефіцієнтів кореляції свідчать про те, що лінійність методики підтверджується в обраних діапазонах концентрацій і виконуються усі вимоги ДФУ щодо параметрів лінійної залежності. Прецизійність і правильність оцінювали за даними, отриманими при вивченні лінійності, й установили, що збіжність і правильність відповідають вимогам ДФУ. Кількісне визначення магнію сульфату здійснювали за вимогами ДФУ методом комплексонометричного титрування. Визначення кількісного вмісту калію йодиду проводили методом аргентометрії.

Отримані дані зі стандартизації лягли в основу проєкту МКЯ бігелю «Мастонорм» (табл. 6).

Таблиця 6

Специфікація на бігель комбінованої дії під умовною назвою «Мастонорм»

Показник	Характеристика показника якості
Опис	Однорідна непрозора гелеподібна маса світло-коричневого кольору зі специфічним запахом
Ідентифікація <i>Індометацин</i>	Рідинна хроматографія На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні індометацину, метилпарабену і пропілпарабену, гумулону час утримування основних піків має відповідати часу утримування основних піків на хроматограмі розчинів порівняння
<i>Ніпагін</i>	(довжина хвилі 255 нм);
<i>Ніпазол</i>	(довжина хвилі 320 нм);
<i>Гумулон</i>	
<i>Апігенін</i>	(довжина хвилі 335 нм)
<i>Магнію сульфат</i>	Хімічними реакціями на відповідні катіони і аніони за вимогами ДФУ
<i>Калію йодид</i>	
pH	Від 5,25 до 6,15
Однорідність	Бігель 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 мазі
Кількісне визначення	Вміст індометацину в 100,0 г бігелю має бути від 3,80 до 4,20 г (рідинна хроматографія)
	Вміст ніпагіну в 100,0 г бігелю має бути від 0,38 до 0,42 г (рідинна хроматографія)
	Вміст ніпазолу в 100,0 г бігелю має бути від 0,095 до 0,105 г (рідинна хроматографія)
	Вміст гумулону в 100,0 г бігелю має бути не менше 0,1 г (рідинна хроматографія)
	Вміст калію йодиду у 100,0 бігелю має бути від 0,95 до 1,05 г (аргентометрія)
	Вміст апігеніну у 100, 0 бігелю має бути не менше 0,15 г (рідинна хроматографія)
	Вміст магнію сульфату у 100,0 бігелю має бути від 3,80 до 4,20 г (комплексонометричне титрування)

Досліджено стабільність розробленого бігелю комплексної дії під умовною назвою «Мастонорм» у двох видах упаковки: ламінатній тубі з нагвинчуваним бушоном ТУ У 28.7-25463020-002-2003 (виробництва ТОВ «Тубний завод», м. Харків) та пластикових контейнерах за двох температурних режимів. Упродовж 27 міс. зберігання доведена відсутність будь-яких значних змін, які могли б вплинути на якість ЛЗ, на підставі чого встановлені рекомендований термін й умови зберігання – 2 роки за температури не вище 25 °С.

У п'ятому розділі «**Фармацевтична розробка мазі на основі фітоолій**» наведено фармацевтичну розробку мазі на основі рослинних олій. Композиція спрямована на догляд за шкірою молочної залози, попередження проявів мастопатії за рахунок АФІ, що входять до складу фітоолій. АФІ забезпечать гормонорегульовальну, репаративну, регенеративну, ранозагоювальну, пом'якшувальну, протизапальну дію.

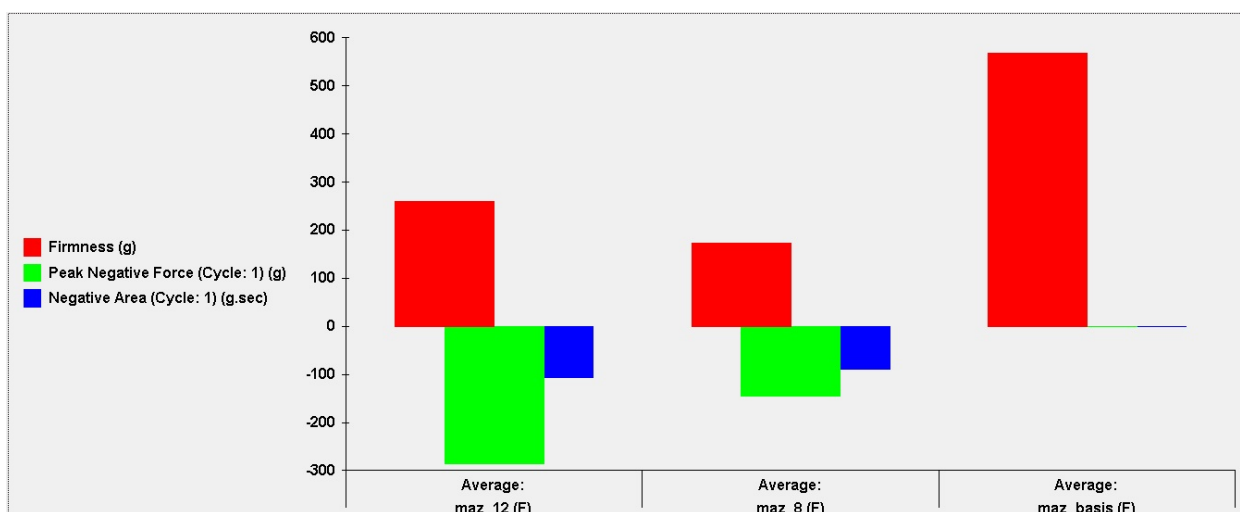
Із метою обґрунтування оптимального складу мазі на основі фітоолій було розроблено низку експериментальних зразків із різним співвідношенням АФІ та основи (табл. 7).

Таблиця 7

Експериментальні зразки мазі на основі фітоолій

АФІ	Зразок / вміст, %						
	1	2	3	4	5	6	7
Жирна олія насіння петрушки	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20,0
Жирна олія насіння амаранту	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20,0
Жирна олія плодів обліпихи	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20,0
Ефірна олія чайного дерева	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7
Ланолін	До 100,0						

За органолептичними показниками та результатами мікроскопічного аналізу, об'єктами подальших досліджень – текстурного аналізу, стали експериментальні зразки № 2, 3, 4 (рис. 14).



Графічне зображення параметрів текстури експериментальних зразків мазі № 2, 3, 4

Рис. 14 Визначення текстурних параметрів експериментальних зразків мазі на основі фітоолій № 2, 3, 4

Зазначені зразки показали задовільні текстурні характеристики і підлягали подальшим мікробіологічним дослідженням. Дослідження проводили в шестиразових повторах відносно кожної тест-культури. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за критерієм Стьюдента ($P < 0,5$).

Як свідчать результати досліджень, зони затримки росту культури *S. aureus* навколо зразків мазі № 3 та 4 складала, відповідно 15,6 мм, навколо інших культур мікроорганізмів – 12,1–12,2 мм. Відсутність різниці за спектром та рівнем антимікробної активності зразків № 3 та 4 дозволяє визначити як такий, що є оптимальним і перспективним для подальших досліджень, зразок № 3.

Отже, на основі проведених комплексних органолептичних, мікроскопічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень і текстурного аналізу розроблено склад мазі під умовною назвою «Фітолан» такого складу, г: жирної олії насіння петрушки посівної – 10,00, жирної олії плодів обліпихи крушиноподібної – 10,0, жирної олії насіння амаранту червонолистого – 10,00, ефірної олії чайного дерева – 0,3, ланоліну до 100,00. Технологічну схему виготовлення мазі наведено на рис. 15.

Для розробки методик контролю якості мазі на основі фітоолій під умовною назвою «Фітолан» ідентифікацію і кількісне визначення проводили за наявністю речовин, що відповідають за фармакологічний ефект, а саме суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин (обліпихи крушиноподібної олія жирна, амаранту червонолистого олія жирна), фенольних сполук (петрушки посівної олія жирна) та компонентів ефірної олії чайного дерева (борнеол, міристицин та терпінен-4-ол) (табл. 8). Абсорбційні спектри поглинання наведено на рис. 16.

Кількісний вміст суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин визначали у вхідному контролі обліпихи олії жирної і визначенні БАР у мазі.

Під час випробувань на чистоту мазі, що містить жирні олії та ланолін, доцільно було визначити кислотне (I_A) і перекисне (I_p) числа. Визначення проводили за методикою ДФУ. Отримані середні значення склали 5,0 та 55,0 відповідно, що задовольняє вимоги ДФУ.

Вивчення мікробіологічної чистоти зразків мазі під умовною назвою «Фітолан» проводили на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О. П. Стрілець відповідно до вимог ДФУ 2 вид. Визначення мікробіологічної чистоти зразків мазі «Фітолан» для зовнішнього наскірного застосування методом двошарового висівання показало, що загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів складає 20 КУО / г, а загальне число дріжджових і плісеневих грибів не перевищує 10 КУО / г протягом 27 міс зберігання, що відповідає вимогам ДФУ.

На основі проведених фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень розроблено специфікацію на мазь на основі фітоолій під умовною назвою «Фітолан» (табл. 8).

Вивчено стабільність розробленої мазі на основі фітоолій під умовною назвою «Фітолан» у двох видах упаковки: ламінатній тубі з нагвинчуванням бушоном ТУ У 28.7-25463020-002-2003 (виробництва ТОВ «Губний завод», м. Харків) та пластикових контейнерах за двох температурних режимів. Упродовж 27 міс зберігання доведена відсутність будь-яких значних змін, які могли б вплинути на якість ЛЗ, на підставі чого встановлено рекомендований термін і умови зберігання – 2 роки за температури не вище 25 °С.

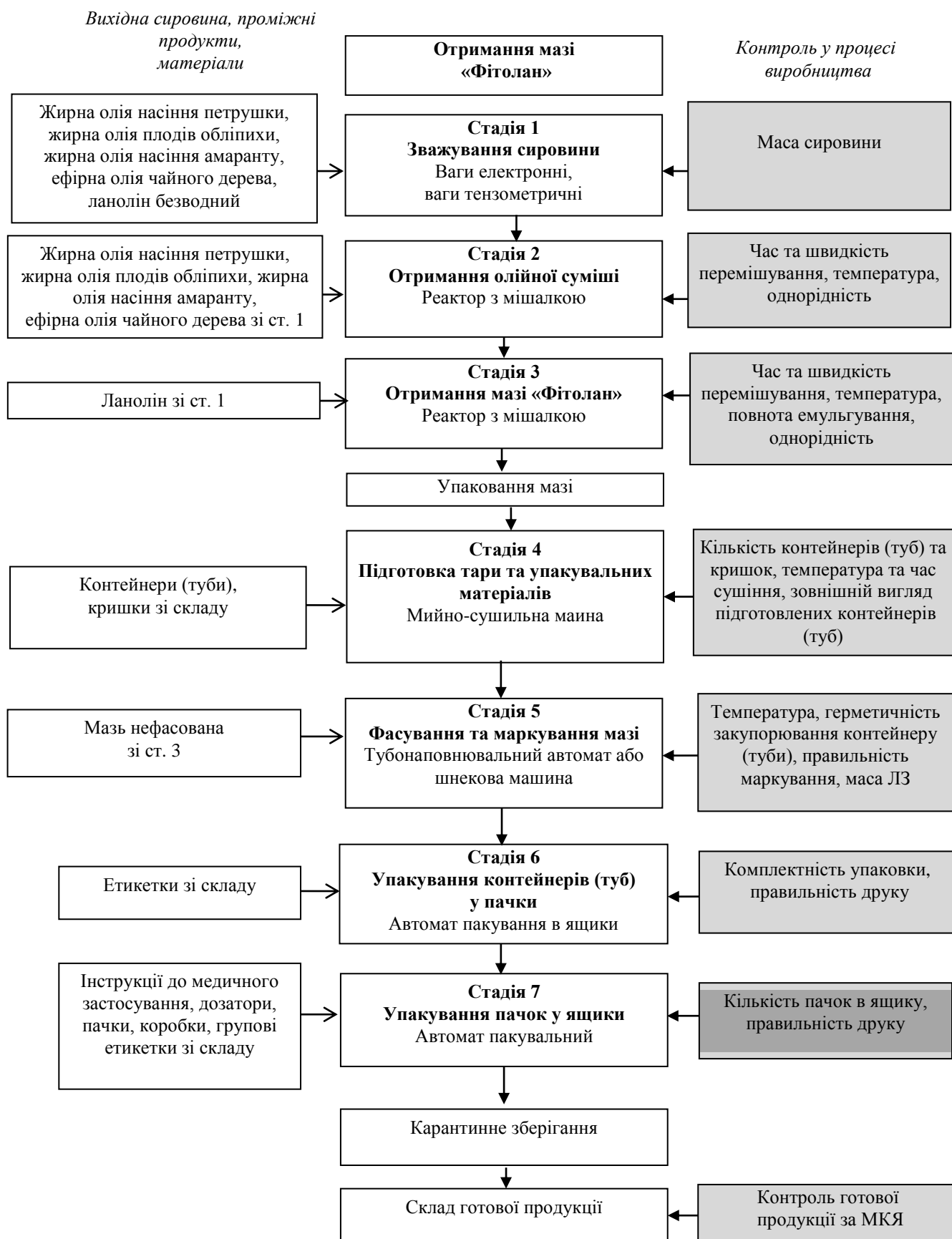


Рис. 15 Технологічна схема отримання мазі для комплексної терапії мастопатії

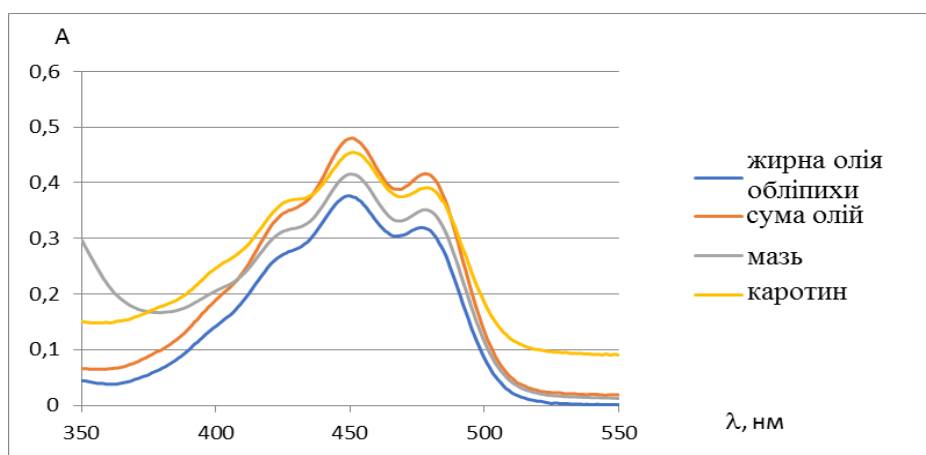


Рис. 16 Абсорбційні спектри поглинання гексанових розчинів: 1 – жирної олії обліпихи; 2 – суми олій, 3 – витяжки з мазі, 4 – С3 β-каротину

Таблиця 8

Специфікація на мазь на основі рослинних олій під умовною назвою «Фітолан»

Показник	Характеристика показника якості
Опис	Густа в'язка маса помаранчевого кольору зі специфічним запахом ефірної олії чайного дерева
Ідентифікація <i>Борнеол</i>	Тонкошарова хроматографія На хроматограмі досліджуваного розчину має проявитися пляма фіолетового кольору (борнеол)
<i>Цинеол</i>	фіолетового кольору (цинеол)
<i>Міристицин</i>	Газова хроматографія у поєднанні з полуменово-іонізаційним детектором
<i>Терпінен-4-ол</i>	Час утримування терпінен-4-олу та міристицину з випробовуваного розчину відповідають часу утримування терпінен-4-олу та міристицину зі стандартного розчину
<i>Каротиноїди</i>	Метод абсорбційної спектрофотометрії: у гексанових витяжках з мазі спостерігалися максимуми поглинання за довжин хвиль 425, 450 і 478 нм, що співпадають з максимумами поглинання С3 β-каротину
<i>Апігенін</i>	Газова хроматографія за довжини хвилі 350 нм
рН	Від 5,30 до 5,60
Кислотне число	Не більше 5,0
Перекисне число	Не більше 55,0
Важкі метали	Не більше 60 ppm
Однорідність	Мазь має бути однорідною
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 мазі
Кількісне визначення	Вміст апігеніну в 100,0 г гелю має бути не менше 0,05 % (рідинна хроматографія)
	Вміст суми каротиноїдів в 100,0 г мазі має бути не менше 9 мг (абсорбційна спектрофотометрія)
	Вміст міристицину в 100,0 г мазі має бути не менше 1,00 г (газова хроматографія у поєднанні з полуменово-іонізаційним детектором)
	Вміст терпінен-4-олу в 100,0 г мазі має бути не менше 35 мг (газова хроматографія у поєднанні з полуменово-іонізаційним детектором)

У шостому розділі «Дослідження з розробки багатокомпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії» для обґрунтування складу багатокомпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії використовували методи бібліосемантичного аналізу, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні і мікробіологічні методи.

Враховуючи гормонозалежну природу та мультисимптомність перебігу мастопатії, до складу збору доцільно увести ЛРС, що містить БАС із фітогормональною, імуномодельовальною активністю, вітаміни: петрушки посівної листя, стевії медової трава, кропиви дводомної листя, журавлини звичайної та шипшини собачої плоди. Надлишок статевих гормонів чинить негативний вплив, тому зазвичай хворим призначають гепатопротектори з метою стимуляції функції гепатоцитів і нормалізації внутрішньоклітинного обміну фосфоліпідів. Для поліпшення метаболізму гормонів у печінці використовували ЛРС, що має жовчогінну дію: кукурудзи стовпчики з приймочками, шипшини собачої плоди. З метою прискорення виведення продуктів метаболізму застосували хвоща польового трава.

Комплекс ЛРС, використаний для створення багатокомпонентного збору, за рахунок множинних механізмів, спрямованих на подолання полівалентних проявів мастопатії, забезпечить необхідні види фармакологічної дії: гормонорегулювальну, вітамінну, імуномодельовальну, буде сприяти нормалізації метаболізму гормонів у печінці та забезпечить їх елімінацію.

У подальших дослідженнях необхідно було визначити оптимальний склад лікарського рослинного збору, враховуючи характеристики виходу біологічно активних сполук у водні витяжки, виготовлені з кожного виду ЛРС та експериментальних зразків збору (табл. 9).

Таблиця 9

Кількісний склад експериментальних зразків багатокомпонентного лікарського рослинного збору

№ з/п	ЛРС у складі зразка/ кількісний вміст							
	Шипшини собачої плоди	Журавлини звичайної плоди	Кукурудзи стовпчики з приймочками	Кропиви дводомної листя	Петрушки посівної листя	Хвоща польового трава	Хмелю звичайного шишки	Стевії медової трава
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	15,0	–	–	–	–	–	–	–
2.	17,5	–	–	–	–	–	–	–
3.	20,0	–	–	–	–	–	–	–
4.	–	5,0	–	–	–	–	–	–
5.	–	7,5	–	–	–	–	–	–
6.	–	10,0	–	–	–	–	–	–
7.	–	–	3,0	–	–	–	–	–
8.	–	–	4,0	–	–	–	–	–
9.	–	–	5,0	–	–	–	–	–
10.	–	–	–	15,0	–	–	–	–
11.	–	–	–	17,5	–	–	–	–
12.	–	–	–	20,0	–	–	–	–
13.	–	–	–	–	5,0	–	–	–
14.	–	–	–	–	7,5	–	–	–
15.	–	–	–	–	10,0	–	–	–
16.	–	–	–	–	–	5,0	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9
17.	–	–	–	–	–	7,5	–	–
18.	–	–	–	–	–	10,0	–	–
19.	–	–	–	–	–	–	15,0	–
20.	–	–	–	–	–	–	17,5	–
21.	–	–	–	–	–	–	20,0	–
22.	–	–	–	–	–	–	–	5,0
23.	–	–	–	–	–	–	–	7,5
24.	–	–	–	–	–	–	–	10,0
25.	15,0	5,0	3,0	15,0	5,0	5,0	15,0	5,0
26.	17,5	7,5	4,0	17,5	7,5	7,5	17,5	7,5
27.	20,0	10,0	5,0	20,0	10,0	10,0	20,0	10,0

ЛРС, що входить до складу збору, містить суму БАР ароматичного характеру (вітаміни, поліфенольні сполуки, глікозиди, алкалоїди тощо), які поглинають світло в ультрафіолетовій ділянці спектра. Доцільно було вивчити характер абсорбційного спектра поглинання кожної зі складових збору в ділянці від 220 до 400 нм. Кількісний вміст речовин флавоноїдної будови визначали за наведеною у літературі методикою, яка базується на реакції утворення флавоноїдами комплексної сполуки з алюмінію хлоридом у кислому середовищі. Як речовини-свідки використовували рутин і лютеолін (рис. 17–18).

Враховуючи те, що максимуми абсорбційних спектрів поглинання досліджуваних водних витяжок експериментальних зразків ідентичні зі спектрами лютеоліну, стандартизацію розробленого збору доцільно проводити за вмістом речовин флавоноїдної будови, подібних за структурою лютеоліну. Оптимальним є склад збору, який містить суміш ЛРС у співвідношенні (1 : 0,5 : 1 : 2,3 : 2,3 : 1 : 1 : 2,3). Співвідношення ЛРС у зразках ґрунтується на аналізі частоти використання досліджуваної сировини у народній і традиційній медицинах.

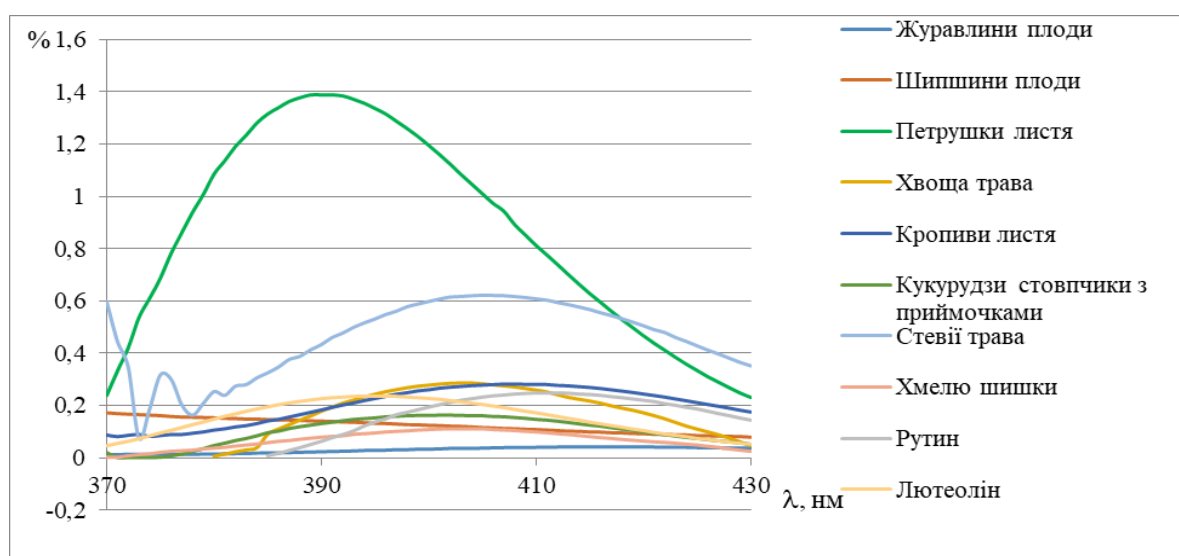


Рис. 17 Абсорбційні спектри поглинання рослинної сировини (зразки № 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23), рутину і лютеоліну після реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду

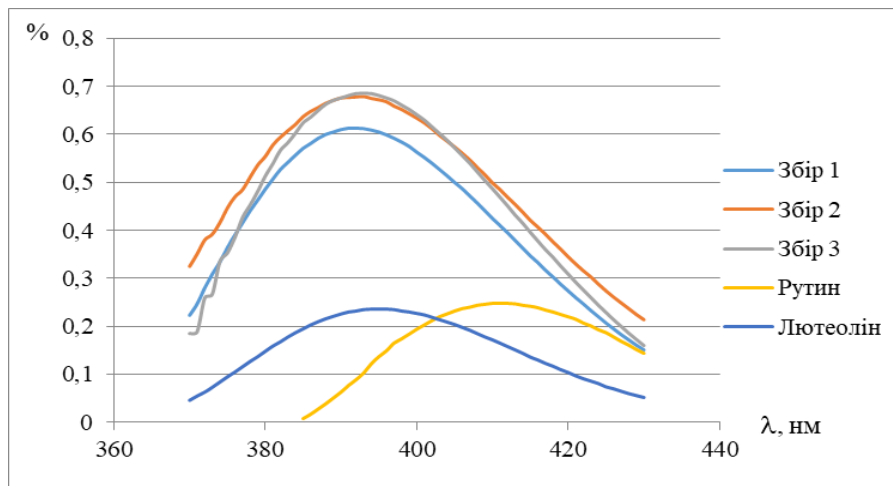


Рис. 18 Абсорбційні спектри поглинання зразків збору (зразки № 25–27), рутину і лютеоліну після реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду

На основі проведених комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень ми розробили склад і технологію багатокомпонентного збору під умовною назвою «Маммофіт» такого складу, г: шипшини собачої плоди – 20,00, хвощу польового трава – 10,00, петрушки посівної листя – 10,00, кукурудзи стовпчиків з приймочками – 5,00, журавлини звичайної плоди – 10,00, хмелю звичайного шишки – 20,00, кропиви дводомної листя – 15,00, стевії медової трава – 10,00. Загальна маса – 100, 00.

З урахуванням пористості, порізності сировини збору і показника її набухання під час настоювання, маса вмісту 1 фільтр-пакета 1,5 г визначена оптимальною. На один прийом хворі мають використовувати 2 фільтр-пакети, що відповідає терапевтичній дозі збору.

Технологічну схему виробництва багатокомпонентного збору для комплексної терапії мастопатії наведено на рис. 19.

Із метою контролю якості технологічного процесу отримання багатокомпонентного збору були визначені контрольовані параметри та критерії прийнятності.

Збори контролювали за: органолептичними (колір, запах, смак), числовими (вміст екстрактивних речовин, втрата в масі під час висушування, вміст загальної золи, вміст золи, не розчинної в хлористоводневій кислоті, вміст органічних та мінеральних домішок і ступінь подрібнення) показниками, а також зовнішніми ознаками, якісними реакціями, мікробіологічною чистотою та кількісним вмістом БАР.

Відповідно до загальних вимог ДФУ для рослинних ЛЗ, до яких перед вживанням додають киплячу воду, ми визначали такі показники: загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів у препараті (має бути не більше 10^7 бактерій), грибів – 10^5 у грамі, *Escherichia coli* – не більше 10^2 у грамі. Результати досліджень свідчать про відповідність розробленого збору вимогам ДФУ за критерієм «Мікробіологічна чистота».

На основі проведених досліджень була розроблена методика контролю якості на збір «Маммофіт» у різних видах упаковки: пакеті поліетиленовому, вкладеному в пачки з картону, та фільтр-пакетах по 1,5 г № 20.

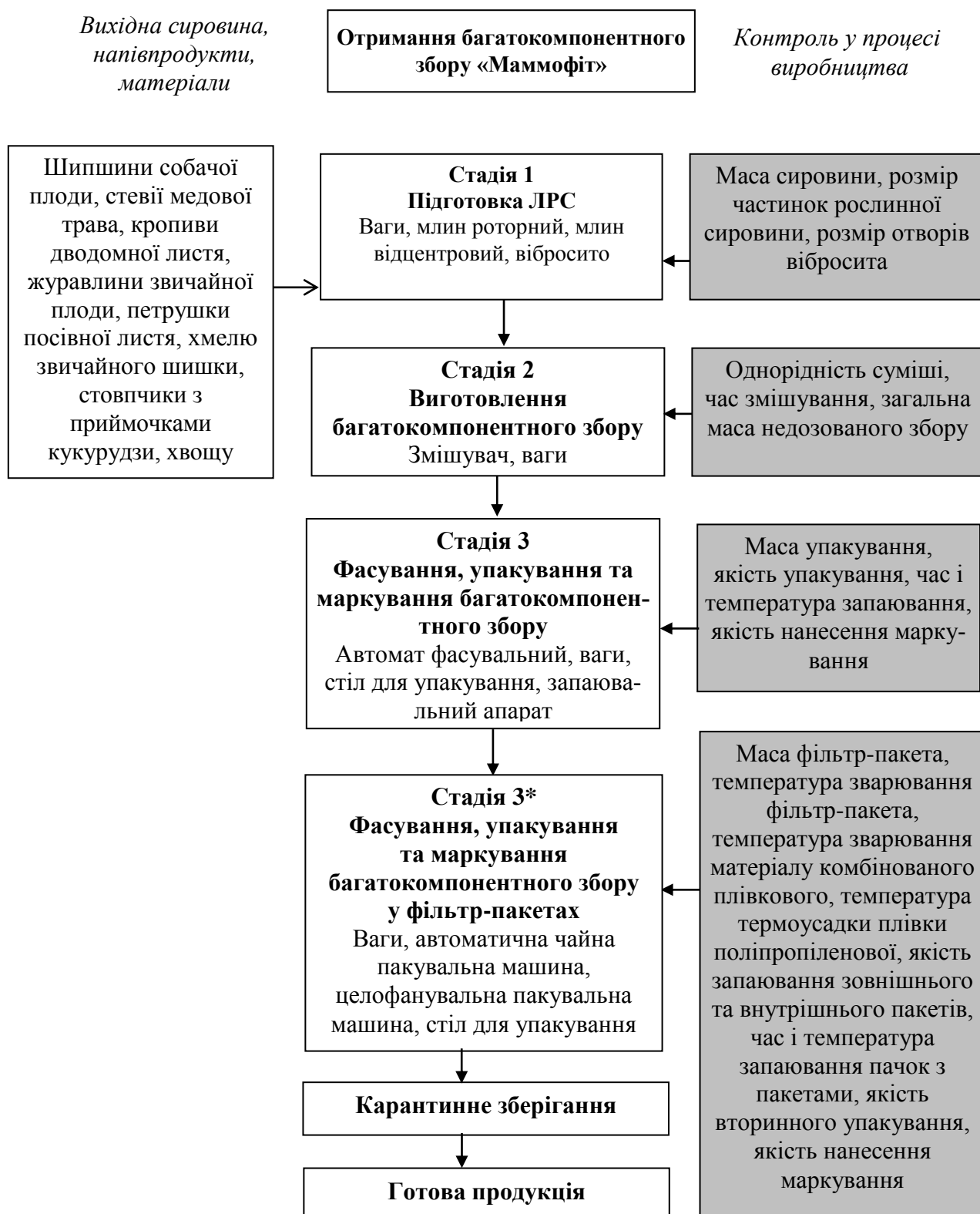


Рис. 19 Технологічна схема отримання багатокомпонентного збору в пачках та фільтр-пакетах по 1,5

Дані, отримані в результаті досліджень, лягли в основу розробки проекту МКЯ на збір «Маммофіт» (табл. 10).

Специфікація збору «Маммофіт» у різних видах упаковки

Показники якості за МКЯ	Вид упаковки	
	пакети поліетиленові, вкладені в пачки з картону	фільтр-пакети по 1,5
Опис	Суміш шматочків різної форми з домішками темно-червоного кольору різних відтінків. Запах злегка ароматний	
Втрата у масі при висушуванні, %	9,70 ± 0,19	10,86 ± 0,15
Вміст частин, що не проходять крізь сито з отворами 10 мм, %	0,62 ± 0,03	–
Вміст частин, що не проходять крізь сито з отворами 2 мм, %	–	0,54 ± 0,05
Вміст частин, що проходять крізь сито з отворами 0,16 мм, %	8,35 ± 0,22	7,05 ± 0,15
Загальна зола, %	8,37 ± 0,18	9,71 ± 0,15
Зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті, %	2,21 ± 0,04	2,75 ± 0,07
Маса вмісту упаковки, г	100,18 ± 0,77	1,45 ± 0,05
Екстрактивні речовини, що витягуються водою, %	27,43 ± 0,42	28,67 ± 0,49
Кількісне визначення флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, %	0,42 ± 0,01	0,52 ± 0,02

Примітка. n = 5.

Для вивчення стабільності розробленого збору нами проводилися дослідження показників якості його зразків фізико-хімічними, фармакогностичними, технологічними та біологічними методами у різних видах упаковки. Зберігали досліджувані зразки, згідно з вимогами Настанови 42-3.3:2004, в сухому, захищеному від світла місці, у двох температурних режимах – (5 ± 3) °С та (25 ± 2) °С, відносній вологості (60 ± 5) % протягом 27 місяців. Експериментально доведена стабільність багатокомпонентного збору протягом усього терміну зберігання за двох температурних режимів у різних видах упаковки: пакеті поліетиленовому, вкладеному в пачки з картону, та фільтр-пакетах по 1,5 г № 20, на підставі чого рекомендований термін і умови зберігання – 2 роки за температури не вище 25 °С.

Сьомий розділ «Обговорення результатів фармакологічних досліджень розроблених препаратів». Визначення параметрів гострої токсичності бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан», водної витяжки багатокомпонентного збору «Маммофіт» проводили на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом доц. Д. В. Литкіна відповідно до методичних рекомендації ДФЦ МОЗ України.

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновки, що на шкірне нанесення мазі «Фітолан» та бігелю «Мастонорм» у дозі 3000 мг / кг і внутрішньошлункове введення збору «Маммофіт» у дозі 5000 мг / кг не викликає загибелі мишей (самців). Відповідно до класифікації речовин за токсичністю досліджувані зразки можна віднести до 5 класу токсичності—практично нетоксичні речовини, у разі нашкірного нанесення (2820–22590 мг / кг) і внутрішньошлункового введення (5000–15000 мг/кг).

Хронічний або повторюваний транзиторний дисбаланс статевих гормонів є основною етіопатогенетичною причиною маніфестації клінічних проявів дифузної фіброзно-кістозної мастопатії. Значна роль у розвитку дисгормональних гіперплазій молочних залоз відводиться надмірному рівню гестагенів. У скринінгових дослідженнях на моделі експериментальної гіперпрогестеронемії у щурів було показано, що досліджувані тест-зразки вірогідно зменшують надмірний рівень прогестерону на 14,2–16,5 %, а рівень прогестерону в супернатанті гомогенату жирової тканини навколо молочних залоз – на 21,1–24,9 % порівняно з контрольною патологією. При цьому препарати не впливають на рівень прогестерону у здорових тварин, що свідчить про наявність саме моделювального впливу на обмін гормонів, а не про пригнічення біосинтезу гестагенів.

У восьмому розділі «**Розробка екстемпоральних лікарських препаратів для застосування в комплексній терапії мастопатії**» з метою розширення асортименту лікарських препаратів для комплексної терапії мастопатії наведено дослідження з розробки такого складу екстемпоральної суспензії: натрію диклофенак – 1,5 %, сірка для зовнішнього застосування – 3,00, спирт камфорний – 25,00, кислота борна – 0,50, магнію сульфат – 4,00, етанол 96 % – 25,00, вода очищена до 100,00. Запропоновано технологію та проведено валідацію технологічного процесу та аналітичних методик розробленого препарату на базі аптеки № 6 «Леда», м. Харків.

Із метою здійснення контролю якості запропонованого препарату в процесі виготовлення та зберігання нами вивчені показники якості суспензії відповідно до вимог ДФУ, наказу МОЗ України № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки», Стандарту МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015. Оцінку якості суспензії проводили за такими показниками: рН, однорідність частин дисперсної фази, час відстоювання, ресуспендованість, сухий залишок, термін зберігання.

Відсутність монографії «Ланолін» в ЄФ та ДФУ наразі унеможлиблює забезпечення контролю якості як основи, так й екстемпоральних мазей, що виготовлені з її застосуванням.

Отже, з урахуванням вищенаведеного, розроблено та запропоновано ввести у ДФУ монографії «Ланолін» і «Ланолін водний». Нововведення дозволить контролювати якість як окремих компонентів, так й екстемпоральних мазей у цілому, що зробить препарати аптечного виробництва затребуваними та конкурентоспроможними на фармацевтичному ринку України.

ВИСНОВКИ

1. Уперше на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень обґрунтовано методологію створення, розроблено, експериментально опрацьовано склад, технологію та запропоновано для практичної медицини нові оригінальні ЛП: комбінований бігель під умовною назвою «Мастонорм», мазь на основі фітоолій «Фітолан» і багатокомпонентний збір «Маммофіт» для комплексної фармакокорекції мастопатії.

2. Проаналізовано дані наукової літератури щодо етіопатогенезу, діагностики та сучасних методів фармакотерапії мастопатії. На підставі вивчення асортименту ЛПІ для лікування цієї патології на ринку України встановлено доцільність розширення асортименту препаратів для комплексного лікування мастопатії, зокрема і на основі сировини природного походження. За результатами проведених маркетингових досліджень та аналізу даних наукової літератури обґрунтовано доцільність виведення на вітчизняний фармацевтичний ринок оригінальних фітопрепаратів для її комплексної фармакокорекції.

3. Розроблено загальний алгоритм щодо розробки оптимального складу бігелю під умовною назвою «Мастонорм»:

- за результатами комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір гелеутворювачів гідрофільної та олеофракції бігелю;
- за результатами фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень до складу гелю введено ГНР етанол у концентрації 6 %;
- доведено необхідність застосування консервантів для забезпечення терміну зберігання: ніпагіну – 0,4 %, ніпазолу – 0,1 %;
- реологічними і термогравіметричними дослідженнями обґрунтовано співвідношення гідро- та олеофракцій (70 : 30 відповідно) у складі бігелю «Мастонорм»;
- із застосуванням методів математичного планування експерименту проведено обґрунтування оптимального складу бігелю;
- розроблено технологію бігелю та досліджено його стабільність у процесі зберігання.

4. Розроблено загальний алгоритм визначення оптимального складу мазі під умовною назвою «Фітолан»:

- за результатами бібліосемантичних досліджень обґрунтовано вибір фітоолій;
- за результатами комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень розроблено склад і технологію мазі на основі фітоолій під умовною назвою «Фітолан»; досліджено спектр та рівень антимікробної активності препарату;
- розроблено методики стандартизації АФІ та досліджено стабільність мазі в процесі зберігання.

5. На основі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та мікробіологічних методів досліджень розроблено оптимальний склад багатокomпонентного збору «Маммофіт», встановлено показники його якості і стабільності в процесі зберігання.

6. Розроблено проекти МКЯ і технологічних регламентів на бігель «Мастонорм», мазь «Фітолан» (апробовано в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) і збір «Маммофіт».

7. Отримано позитивний висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи на мазь під умовною назвою «Фітолан» від 03.03.2017 р.

8. Фармакологічними дослідженнями встановлено високу специфічну активність і нешкідливість розроблених препаратів порівняно з препаратами «Маммодол» та «Мастодинон».

9. Розроблено файл на екстемпоральну суспензію для комплексної терапії мастопатії. Проведено валідацію технологічного процесу та аналітичних методик розробленого препарату на базі аптеки № 6 «Леда», м. Харків (акт апробації технології від 21.09.2020 р.). Розроблено проекти монографій «Ланолін» і «Ланолін водний» з метою внесення їх у ДФУ.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Зуйкіна С. С. Дослідження екстемпоральної суспензії для лікування мастопатії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 475–480. (Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті).

2. Вишневська Л. І., Зуйкіна С. С. Маркетинговий аналіз асортименту препаратів для фармакокорекції мастопатії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 289–293. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

3. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Гормональна терапія мастопатії. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 183–188 (Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті).

4. Шехавцова К. А., Зуйкіна С. С. Мягкие лекарственные средства в комплексной терапии мастопатии. *Хабаршисы. Вестник. Республиканский научный журнал*. 2016. Т. 1, № 4 (77). С. 19–21. (Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті).

5. Шехавцова К. А., Зуйкіна С. С. Мягкие лекарственные средства в комплексной терапии мастопатии. *Хабаршисы. Вестник. Республиканский научный журнал*. 2016. Т. 1, № 4 (77). С. 19–21. (Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті).

6. Зуйкіна С. С., Бавикіна М. Л. Гомеопатические препараты в терапии мастопатии. *Хабаршисы. Вестник. Т. 1, Республиканский научный журнал*. 2017. № 3 (80). С. 26–30. (Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті).

7. Zujkina S. S., Vishnevscka L. I. The pharmacotechnological studies of the phytospecies composition for the complex therapy of mastopathy. *Вісник фармації*. 2017. № 2 (90). С. 43–47. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

8. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Дослідження впливу поведінки споживачів на доцільність виведення нового фітопрепарату на вітчизняний фармацевтичний ринок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 32. С. 285–294. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

9. Sydora N., Zuikina S., Kovalova A., Vyshnevskaya L. Technology of obtaining and investigation of chemical composition of dense extract of hawthorn fruits N. Sydora, *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 5 (15). С. 31–39. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

10. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І., Стрельников Л. С. Дослідження мікробіологічної чистоти мазі «Фітолан» в процесі зберігання. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 32–36. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

11. Zuikina S. S., Vyshnevskaya L. I., Silaeva L. F. Study of the antimicrobial activity of phytoointment for treatment of mechanical damages of dairy tissue. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 4. Р. 55–61. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

12. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Дослідження з розробки складу та стандартизації лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії. *Економіка, управління та забезпечення якості в фармації*. 2019. №4 (60). С. 21–27. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

13. Зуйкіна С. С., Вишневская Л. И. Исследование аминокислотного состава семян петрушки посевной. *Наука и инновации. Республика Таджикистан*. 2019. № 4. С. 72–78. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

14. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Методологія розробки комбінованих лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 1 (61) С. 6–13. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

15. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Обґрунтування технології гідрофільної фракції бігелю для комплексної терапії мастопатії в аспекті методологічних підходів до створення лікарського препарату. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 1. С. 31–39. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

16. Zuikina S. S., Vyshnevskaya L. I. Biopharmaceutical research on the choice of a non-steroidal anti-inflammatory agent in the development of combination gel for mastopathy therapy. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 3. Р. 41–47. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

17. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І., Стрілець О. П. Вивчення ефективності антимікробних консервантів при розробці складу бігелю для комплексної терапії мастопатії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 3 (60). С. 68–74. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

18. Зуйкіна С. С., Кухтенко Г. П., Вишневська Л. І. Реологічні дослідження з розробки складу бігелю для комплексної терапії мастопатії. *Управління, економіка*

та забезпечення якості в фармації. 2020. № 2 (62). С. 1–8. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

19. Zuikina S. S., Vyshnevskaya L. I. Development of technology of plant species for complex mastopathy therapy. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. № 1. С. 12–17. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

20. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Дослідження показників якості та стабільності збору для комплексної терапії мастопатії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 1 (62). С. 30–36. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

21. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Фармакотехнологічні дослідження з вибору гелеутворювача гідрофільної фракції бігелю для лікування мастопатії [Фармацевтичні науки] : *East European Scientific Journal*. 2020. № 2 (54). С. 48–55. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

22. Zuikina S., Vyshnevskaya L. Research on the composition development and phyto-ointment technology for complex mastopathy therapy [Pharmaceutics] : *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 40. Vol. 2, С. 49–53. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

23. Зуйкіна С. С., Вишневская Л. И., Бевз Н. Ю. Разработка методик контроля качества индометацина с целью изучения стабильности бигеля для комплексной терапии мастопатии. *Рецепт*. 2020. Т. 23, № 4. С. 512–520. (Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

24. Zuikina S., Vyshnevskaya L. Application of divisive cluster analysis in pharmaceutical development of combined medical phytopreparations for complex therapy of mastopathy [Pharmaceutics] : *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 48. Vol. 1, С. 37–42. (Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

Патенти, авторські свідоцтва

25. Фітозбір для лікування та профілактики мастопатії; заявник і патентовласник : пат. на корисну модель 116141 Україна / Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. № u 201611687 ; заявл. 21.11.2016, опубл. 10.05.2017, № 9. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).

26. Фітозбір для лікування і профілактики мастопатії; заявник і патентовласник : пат. на винахід 117292 Україна / Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. № a 201611238 ; заявл. 07.11.2016 ; опубл. 10.07.2018. Бюл. № 13. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).

27. Мазь «Фітолан» проти тріщин сосків та для профілактики мастопатії : пат. на корисну модель 141404 Україна / Вишневська Л. І., Зуйкіна С. С. № u 201908842 ; заявл. 22.07.2019 ; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7. (Особистий внесок:

планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).

28. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 71034 «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації». Дата реєстрації 22.03. 2017.

Методичні рекомендації

29. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби : метод. рек. Харків : НФаУ, 2017. 44 с. *(Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних, написання відповідних розділів методичних рекомендацій)*.

Статті в інших виданнях

30. Забара И. П., Зуйкіна С. С. Применение фитопрепаратов в терапии мастопатии. Инновации в медицине и фармации. 2015 : сб. материалов Междунар. дистанционной науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных БГМУ. Минск, 2015. С. 857–860. *(Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті)*.

31. Зуйкіна С. С., Вишневская Л. И. Перспективы использования лекарственного сырья стевии медовой при разработке состава сбора для комплексного лечения мастопатии. Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства : сб. материалов 6-й Междунар. науч.-практ. телеконф., г. Белгород, 5 окт. 2016 г. Белгород : ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2016. С. 104–106. *(Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті)*.

32. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини, що містить фітоестрогени, в терапії мастопатії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2016. С. 264–267. *(Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті)*.

33. Зуйкіна С. С., Вишневская Л. И. Разработка состава лекарственного растительного сбора для комплексной терапии мастопатии. Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации: материалы республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ташкент, 17–18 нояб. 2016 г. Ташкент, 2016. С. 222–223. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті)*.

34. Шехавцова Е. В., Зуйкіна С. С. Разработка состава экстемпоральной мази для лечения механических повреждений тканей молочной железы. Инновации в медицине и фармации : сб. материалов Междунар. дист. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных БГМУ. Минск, 2017. С. 693–697. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті)*.

35. Зуйкіна С. С., Бісага Є. І., Вишневська Л. І. Дослідження амінокислотного складу петрушки посівної з метою застосування в гінекології. Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Люблін, 28–29 квіт. 2017 р. Люблін, 2017. С. 145–149. *(Особистий вне-*

сок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).

36. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Зуйкіна С. С. Дослідження з визначення кількісного вмісту діючих речовин рідкого екстракту шишок хмелю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 19–21. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

37. Зуйкіна С. С. Розробка екстемпоральної мазі на основі фітоолій для догляду за шкірою молочної залози та профілактики мастопатії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. С. 86–89. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

38. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Створення фітопрепарату для терапії механічних пошкоджень шкіри молочних залоз та профілактики мастопатії. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2017. № 18. С. 46–49. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

39. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Обґрунтування доцільності виведення на ринок вітчизняного комплексного фітопрепарату для лікування мастопатії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. Вип. 3. С. 114–119. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

40. Зуйкіна С. С., Вишневская Л. И. Дослідження з розробки складу лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії. Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології : матеріали наук.-практ. конф., м. Одеса. 21 верес. 2018 р. Одеса : Міжнародний гуманітарний університет, 2018. С. 17–21. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

41. Зуйкіна С. С., Вишневская Л. И. Теоретическое обоснование состава комплексного растительного лекарственного сбора для терапии доброкачественных заболеваний молочной железы. Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 28 September 2018. Kyiv, 2018. P. 630–641. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

42. Зуйкіна С. С., Бавикіна М. Л. Розробка складу та технології екстемпоральної суспензії для лікування вузлової форми мастопатії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 90–93. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

43. Зуйкіна С. С., Бавикіна М. Л. Використання екстракту хмелю шишок при розробці складу комбінованого гелю для лікування мастопатії. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 7–8 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 200–205. *(Особистий внесок: літературний пошук, обробка матеріалу, написання статті).*

44. Гаркавенко О. В., Зуйкина С.С., Бавикіна М. Л. Перспективи розробки екстемпоральної фітомазі для лікування запальних гінекологічних захворювань. Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2019. Вип. 3. С. 50–54. *(Особистий внесок: літературний пошук, планування та проведення експерименту, обробка матеріалу, написання статті).*

Тези

45. Бисага Е. И., Зуйкина С. С., Вишневская Л. И. Анализ препаратов на основе *retroselinum crispum* на фармацевтическом рынке Украины. Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства : материалы 4-ой Междунар. науч.-практ. конф., г. Белгород, 9–16 апр. 2014 г. Белгород : НИУ БелГУ, 2014. С. 58–59.

46. Agaev A., Vishnevskaya L. I., Zujkina S. S. Prospects of application phytomedicines at the pharmaceutical market of Ukraine. Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали XXI Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, м. Харків, 22–23 квіт. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 85.

47. Бисага Е. И., Зуйкина С. С., Вишневская Л. И. Применение петрушки посевной в народной, традиционной медицине и косметологии. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 202.

В цілому за результатами проведених досліджень опубліковано 23 тези доповідей у збірниках конференцій, які проводились в Україні, Узбекистані, Литві, Білорусі.

АНОТАЦІЯ

Зуйкіна С. С. Теоретичне обґрунтування та розробка комбінованих лікарських препаратів для лікування мастопатії на основі лікарської рослинної сировини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація присвячена науковому обґрунтуванню складу та розробки промислової технології та стандартизації нових оригінальних лікарських препаратів: бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан», багатокомпонентного збору «Маммофіт», для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Із використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості розроблених препаратів, запропоновано методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин у них, розроблено проекти МКЯ на оригінальні ЛЗ – бігель комплексної дії «Мастонорм», мазь на основі фітоолій «Фітолан» та багатокомпонентний збір «Маммофіт», екстемпоральна суспензія.

Проведено валідацію технологічного процесу та аналітичних методик розроблених препаратів.

Ключові слова: мастопатія, бігель, мазь на основі фітоолій, лікарський рослинний збір, індометацин, хмелю звичайного шишки, петрушки посівної та кропиви дводомної листя, стевії медової трава, журавлини звичайної та шипшини собачої плоди, кукурудзи стовпчики з приймочками, хвощу польового трава, жирна олія насіння петрушки посівної та амаранту червонолистого, жирна олія плодів обліпихи крушиноподібної, ефірна олія чайного дерева, екстемпоральна суспензія.

АННОТАЦИЯ

Зуйкина С. С. Теоретическое обоснование и разработка комбинированных лекарственных препаратов для лечения мастопатии на основе лекарственного растительного сырья. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена научному обоснованию состава и разработки промышленной технологии и стандартизации новых оригинальных лекарственных препаратов: бигеля комплексного действия «Мастонорм», мази на основе фитомасел «Фитолан», многокомпонентного сбора «Маммофит», для комплексной фармакокоррекции мастопатии.

С использованием современных методов исследования изучены физико-химические свойства разработанных препаратов, предложены методики качественного и количественного анализа действующих веществ в них, разработаны проекты МКЯ на оригинальные лекарственные средства: бигель комплексного действия

«Мастонорм», мазь на основе фитомасел «Фитолан» и многокомпонентный сбор «Маммофит», экстемпоральная суспензия.

Проведена валидация технологического процесса и аналитических методик разработанных препаратов.

Ключевые слова: мастопатия, бигель, мазь на основе фитомасел, лекарственный растительный сбор, индометацин, хмеля обыкновенного шишки, петрушки посевной и крапивы двудомной листья, стевии медовой трава, клюквы обыкновенной и шиповника собачьего плоды, кукурузные рыльца, хвоща полевого трава, жирное масло семян петрушки посевной и амаранта красностлистного, жирное масло плодов облепихи крушиновидной, эфирное масло чайного дерева, экстемпоральная суспензия.

SUMMARY

Zuikina S. S. Theoretical substantiation and development of combined drugs for the treatment of mastopathy based on medicinal plant raw materials. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 – drug technology, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to the scientific substantiation of the composition and development of industrial technology and standardization of new original medicinal preparations– complex action bi-gel «Mastonorm», ointments based on phytomases «Fitolan», multicomponent collection «Mammofit» for complex pharmacological correction of mastopathy.

With the use of modern research methods, the physicochemical properties of the developed drugs were studied, methods of qualitative and quantitative analysis of the active substances in them were proposed, MLC projects were developed for original drugs– Mastonorm complex action bi-gel, ointment based on phytomases «Fitolan» and multicomponent collection «Mammofit».

For the first time the methodological approach to pharmaceutical development of combined medicines on the basis of medicinal plant raw materials for application in the scheme of complex therapy of mastopathy was substantiated. Data from the scientific literature on the etiopathogenesis, diagnosis and modern methods of pharmacotherapy of mastopathy are analyzed. Based on the study of the range of drugs for the treatment of pathology in Ukraine, the expediency of expanding the range of drugs for the comprehensive treatment of mastopathy, including on the basis of raw materials of natural origin was substantiated. Based on the results of marketing research and analysis of scientific literature, the feasibility of bringing to the domestic pharmaceutical market of original phytopreparations for complex pharmacocorrection of mastopathy was substantiated.

To solve the tasks, the work used organoleptic (appearance, odor, color), pharmacological (moisture content, fractional composition of MPRM, fluidity, bulk and bulk density, dispersion of emulsion and suspension systems, colloidal and thermal stability, structural and mechanical properties, texture analysis, etc.), physicochemical (solubility,

relative density, pH, dry residue, UV spectrophotometry, thin layer chromatography, etc.), biopharmaceutical (release of biologically active substances from soft DF «in vitro»), microbiological (effectiveness of antimicrobials)

A general algorithm for the optimal composition of the bi-gel has been developed under the conditional name «Mastonorm»: based on the results of a set of physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical studies, the choice of gel formers of the hydrophilic and hydrophobic fraction of the bi-gel was substantiated; according to the results of physico-chemical and biopharmaceutical studies, ethanol was introduced into the gel at a concentration of 6 %; the need to use preservatives to ensure the shelf life—nipagin— 0.4 %, nipazol 0.1%; rheological and thermogravimetric studies substantiate the phase ratio in the composition of the bi-gel «Mastonorm»; using the methods of mathematical planning of the experiment, the substantiation of the optimal composition of the bi-gel was carried out.

The general algorithm of definition of optimum structure of ointment under the conditional name «Phytolan» was developed:— by results of bibliosemantic researches the choice of phyto-oils was substantiated; according to the results of a complex of physico-chemical, pharmacotechnological microbiological researches the composition of ointment on the basis of phyto-oils under the conditional name «Fitolan» was established; the spectrum and level of antimicrobial activity of the drug were studied; developed methods of API standardization and studied the stability of the ointment during storage.

The technological process and analytical methods of the developed preparations were validated.

Key words: mastopathy, bi-gel, ointment based on phyto-oils, medicinal herbal collection, indomethacin, hop cone, parsley and stinging nettle leaves, stevia honey grass, common cranberry and wild rose hips, corn stigmas, horsetail of the field grass, fatty oil of seeds of parsley and of seeds of amaranth red-leaved, fatty oil of fruits of buckthorn buckthorn, essential oil of tea tree, extemporaneous suspension.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
БАС – біологічно активні сполуки
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ГНР – гідрофільний неводний розчинник
ДФУ – Державна фармакопея України
ЄФ – Європейська фармакопея
КУО – колонієутворювальні одиниці
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛФ – лікарська форма
МКЯ – методи контролю якості
МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України
НД – нормативні документи
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
НФаУ – Національний фармацевтичний університет

Підписано до друку 24.03.2021 р. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Умов. друк. арк. 1,5. Тираж 100 пр. Зам №

Національний фармацевтичний університет.

Вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідоцтво серії ДК № 3420 від 11.03.2009 р.