

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОСНОВИ ПЕРОРАЛЬНОГО
ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТАМИ ГВОЗДИКИ ТА ЕВКАЛІПТУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм18(4,6)-За спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Тетяна ІВАШКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н., професор

Інна КОВАЛЕВСЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків,

д.фарм.н., доцент Катерина СЕМЧЕНКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 59 сторінку, 9 таблиць, 12 рисунків, список джерел літератури з 44 найменувань.

Метою роботи є обґрунтування складу лікарського засобу у вигляді гелю для лікування гострих вірусних захворювань. Розглянувши етіологію і патогенез захворювань, які викликаються вірусами як АФІ обрані екстракти евкаліпту та гвоздики. На підставі проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень визначено допоміжні речовини, що входять до складу гелю перорального та встановлено їх раціональний вміст.

Ключові слова: склад, технологія, гель пероральний, екстракти евкаліпту, гвоздики

ANNOTATION

The qualification work contains 59 pages, 9 tables, 11 figures, a list of literature sources from 44 items.

The purpose of the work is to substantiate the composition of the medicinal product in the form of a gel for the treatment of acute viral diseases. Having considered the etiology and pathogenesis of diseases caused by viruses, eucalyptus and clove extracts were selected as APIs. On the basis of a complex of physical, chemical and technological studies, auxiliary substances included in the composition of the perorally gel were determined and their rational content was established.

Key words: composition, technology, oral gel, eucalyptus extracts, cloves

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП

РОЗДІЛ 1 РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ЛЮДИНИ СУЧАСНИЙ СТАН	6
1.1 Соціально-економічне значення респіраторних вірусних інфекцій	6
1.2 Віруси, що викликають респіраторні інфекції	8
1.3 Рослини з противірусною дією	13
Висновки розділу 1	15
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН	16
2.1 Перспектива використання препаратів евкалипта у терапії ГРЗ	16
2.2 Характеристика терапевтичних властивостей гвоздики	26
Висновки розділу 2	42
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ЕКСТРАКТІВ ЕВКАЛІПТУ ТА ГВОЗДИКИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	43
3.1 Визначення розчинності екстрактів гвоздики та евкалипту	35
3.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості гелю з сумішшю екстрактів евкалипту та гвоздики	45
Висновки до розділу 3	48
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60
ДОДАТКИ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОА – антиоксидантна активність

АФІ – активна фармацевтична інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

БАД – біологічно активна добавка

БКС – біофармацевтична класифікаційна система

ВР – допоміжні речовини

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МКБ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МНН – Міжнародне непатентоване найменування

ВСТУП

Актуальність теми. Респіраторні вірусні інфекції є основною причиною пандемій з високою смертністю. Вони впливають на соціально-економічний розвиток і систему охорони здоров'я в усьому світі. Отже, існує нагальна потреба у нових стратегіях лікування для боротьби з цими новими респіраторними вірусними інфекціями.

Мета дослідження. Метою роботи є визначення складу допоміжних речовин при розробці гелю перорального з екстрактами евкаліпту та гвоздики.

Завдання дослідження:

1. Провести скринінг АФІ для подальшого включення у склад лікарського засобу з протівірусною та протизапальною активностями.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей екстрактів евкаліпту та глоду, визначити допоміжні речовини для одержання суміші з обраними АФІ.
3. Розробити склад отримання вмісту гелю перорального з обраними АФІ.

Об'єкт дослідження – екстракти евкаліпту та гвоздики, гелеутворювачі коригенти смаку, запаху, гель пероральний.

Предмет дослідження – вибір активних компонентів та допоміжних речовин до складу гелю з протизапальною та протівірусною активністю; проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень з метою розробки складу і технології лікарського засобу у вигляді гелю перорального.

Методи дослідження. В процесі роботи проведено: аналіз даних літератури, мікроскопічний аналіз, фармакотехнологічні випробування зразків з різними наповнювачами та зв'язувальними речовинами, фізико-хімічні дослідження, статистичний аналіз.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені у роботі VII міжнародної науково-практичної конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських

препаратів різної направленості дії», яка відбулася 24-25 листопада 2022 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) в онлайн режимі.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел літератури. Основна частина містить 66 сторінку, бібліографія включає 42 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ЛЮДИНИ: СУЧАСНИЙ СТАН

1.1 Соціально-економічне значення респіраторних вірусних інфекцій
Респіраторні вірусні інфекції є основною причиною пандемій з високою смертністю. Вони впливають на соціально-економічний розвиток і систему охорони здоров'я в усьому світі. Ці нові смертоносні респіраторні віруси розвивають нові стратегії виживання, щоб жити в клітинах господаря та обманювати імунну систему. Наразі медичні заклади, терапевтичні та науково-дослідні групи в кожній країні схилиють коліна перед новим коронавірусом (SARS-CoV-2), який забрав приблизно 2 828 629 життів на сьогоднішній день. Таким чином, існує нагальна потреба у нових стратегіях лікування для боротьби з цими новими респіраторними вірусними інфекціями.

Інфекційні захворювання викликаються багатьма збудниками, такими як віруси, бактерії, паразити та грибки, що є причиною понад 17 мільйонів смертей у всьому світі [1]. В даний час спостерігається спалах захворювань викликаних вірусами [2]. Серед них респіраторно-вірусні респіраторні віруси, грип, риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус людини (HRSV), вірус парагрипу людини (HPIV), метанеумовірус людини, респіраторний аденовірус, баковірус людини, вірус Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) і вірус важкого гострого респіраторного синдрому. (SARS), що є причиною 3 мільйонів смертей і є основною причиною респіраторних інфекцій. За останні десять десятиліть респіраторні вірусні інфекції створюють серйозні глобальні проблеми зі здоров'ям, вражаючи мільйони людей і викликаючи гостру соціально-економічну кризу в усьому світі. Таким чином, необхідно детально розглянути такі респіраторні інфекції, щоб сформулювати правильну стратегію майбутнього відкриття та розробки ліків для вирішення таких ситуацій.

Постійна поява нових видів респіраторних вірусів, різноманітні стратегії виживання та розмноження в господарі, поява стійкості до противірусних препаратів і новомодні респіраторні вірусні інфекції викликають проблеми для існуючої противірусної терапії. Наприклад, новий коронавірус і стійкі до ліків види вірусів грипу довели, що існує потреба в новій противірусній терапії [12]. Крім того, більшість противірусних засобів демонструють низьку розчинність, меншу стабільність, високий потенціал взаємодії між ліками, високу частоту побічних ефектів або токсичності, низьку концентрацію у місці інфікування, короткий період напіврозпаду, та розвиток стійкості до ліків. Тому існує нагальна потреба в розробці більш ефективних нових систем доставки ліків для лікування респіраторних вірусних інфекцій.

Поява нових систем доставки ліків (NDDS) пододала більшість обмежень звичайних лікарських форм. У порівнянні з традиційними системами доставки ліків NDDS пропонує численні переваги, а саме високе навантаження ліків або інкапсуляція, доставка нерозчинних ліків, цілеспрямована доставка та регульований поверхневий заряд (покращене проникнення всередину клітин). Крім того, вони володіють біоміметичними властивостями, що призводить до притаманної противірусної властивості (дендримери, вуглецеві нанотрубки та наночастинки срібла).

1.2 Віруси, що викликають респіраторні інфекції

Вірус грипу відноситься до сімейства вірусів Orthomyxoviridae . Чотири роди вірусу грипу: віруси грипу А, В, С і D. Природним резервуаром вірусу грипу А (IAV) є морські птахи, тоді як вірус грипу В (IBV) є головним збудником людини. Віруси грипу С і D виявляють властивість зоонозів, однак викликають незначні респіраторні інфекції. Інфекція грипу, широко відома як грип, — це заразна вірусна інфекція, яка здебільшого викликається вірусом грипу А та В. Він значною мірою впливає на верхні дихальні шляхи (тобто на горло, ніс, бронхи та легені), а отже, на інші органи, такі як серце, мозок і м'язи. Важкі ускладнення грипу призводять до пневмонії, міокардиту, перикардиту.

Вірус грипу являє собою оболонковий, плеоморфний або сферичний віріон (діаметром 80–120 нм), що містить одноланцюгову РНК (ssRNA) і глікопротеїди. Зовнішній шар вірусу покритий двома важливими глікопротеїнами, тобто гемаглютиніном (HA) і нейрамінідазою (NA), які кодуєть антигенність. Гемаглютинін відповідає за зв'язування рецепторів хазяїна та інвазію клітини, тоді як нейрамінідаза відповідає за руйнування рецепторного комплексу гемаглютиніну та вивільнення нових частинок. Пандемії грипу здебільшого викликані перетвореннями в ділянках нейрамінідази вірусу грипу А та В. У 2009 році новий вид вірусу грипу А H1N1 з'явився, ймовірно, від свиней. Це стало причиною глобального зараження [16].

Риновірус людини (HRVs) є членом сімейства вірусів Picornaviridae . Два штами ВСР: А, В, і був відкритий новий штам С. Здебільшого вони викликають респіраторні інфекції у людей, а також відповідальні за застуду. Риновірус людини також пов'язаний із загостреннями хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ), хронічного бронхіту, астми та респіраторних інфекцій немовлят та імунодефіциту. Вірус є без оболонковим і ікосаедричним віріоном (~30 нм в діаметрі), що містить одноланцюгову РНК. Він містить білки 2А-С і 3А-Д і капсидний білок VP1. Це основний збудник гострих респіраторних інфекцій у всьому світі. Це є причиною приблизно 50% респіраторних інфекцій у дітей у тропічній зоні та 80% у дорослих людей у Сполучених Штатах [18].

Респіраторно-синцитіальний вірус людини (HRSV) належить до сімейства вірусів Paramyxoviridae і роду Pneumovirus. Це один із найпоширеніших патогенів, що спричиняє інфекцію у дітей у всьому світі, і все більше визнається важливим патогеном у дорослих, особливо літнього віку. Він відповідає за інфекції верхніх дихальних шляхів, зазвичай викликає інфекцію у дітей, інфекцію нижніх дихальних шляхів із блокадою дихальних шляхів, бронхів і рідко може призвести до апное, дихальної недостатності, пневмонії та смерті.

Респіраторно-синцитіальний вірус людини — це оболонковий сферичний або ниткоподібний віріон діаметром 100–200 нм, що складається з РНК. Ця РНК приєднана до ліпідного подвійного шару, що містить глікопротеїди G (зв'язування з рецептором) і F (злиття мембрани). Крім того, він складається з неструктурних білків (NS1, NS2 і M2), фосфопротеїну (P) і РНК-залежної РНК-полімерази (L) [1]. Вірус HRSV має дві лінії (A і B) на основі глікопротеїду прикріплення G. Повідомлялося, що HRSV є причиною 33 мільйонів випадків респіраторних інфекцій, 3 мільйонів госпіталізацій і є причиною 199 000 дитячих смертей [20].

Віруси парагрипу людини (ВПЛ) належать до родини Paramyxoviridae. Вони класифікуються на чотири штами 1, 2, 3 і 4 на основі антигенності. Крім того, HPIV-4 має підвиди А і В і викликає повторювані інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей і немовлят у всьому світі. Вони мають оболонковий, плеоморфний і сферичний віріон (діаметр 300–500 нм), що містить одноланцюговий геном РНК у спіральному нуклеокапсиді. Цей вірус зливається з клітиною шляхом взаємодії між сіаловою кислотою, присутньою на поверхні клітини, та глікопротеїдами нейрамінідазою, гемаглютинінастеразою та гемаглютиніном [21]. Крім того, також присутні глікозильований рецептор-зв'язуючий білок (RBP) і глікозильований злитий білок (F). ВПЛ 1 є поширеною причиною ларинготрахеобронхіту, переважно у немовлят (від 0,5 до 3 років). Симптомами є звичайна застуда, що супроводжується лихоманкою, кашлем і хрипотою. Дихальна недостатність внаслідок обструкції верхніх дихальних шляхів не є звичайним, але, можливо, серйозним ускладненням. Проте ВПЛ-2 може спричинити подібні інфекції, але ускладнення менш серйозні, а ВПЛ-3 може спричинити бронхіт і пневмонію у немовлят і хворих із ослабленим імунітетом.

Метаневмовірус людини (HMPV) належить до сімейства вірусів Paramyxoviridae і роду Metapneumovirus . HMPV класифікується на дві лінії, А і В, і кожна група складається не менше ніж з двох підвидів (А1, А2, В1 і В2) [22]. Це оболонкові, ниткоподібні частинки або сферичні, плеоморфні

(діаметр ~ 209 нм) з одноланцюговим геномом РНК. Це поширена причина поширення респіраторних інфекцій серед дорослих і молоді. НМРV відповідає за задишку, закладеність носа, кашель і лихоманку, а клінічно інфекція призводить до пневмонії та бронхіту.

Респіраторний аденовірус належить до роду Mastadenovirus родини Adenoviridae. Вони поділяються на шість груп (А, В, С, D, Е, F і G), а на сьогодні визначено ще 100 типів. Ознаки інфекції бувають різних типів, починаючи від респіраторних захворювань і закінчуючи діареєю. Аденовіруси — це ікосаедричні віріони без оболонки (діаметром від 70 до 90 нм), що містять дволанцюгову ДНК (dsDNA). Цей ікосаедричний віріон, покритий волокнами, що розповсюджуються від кожного з 12-пентонних базових капсомерів. Ці волокна мають вузлики, які допомагають вірусу прикріплюватися до клітин хазяїна, білків-кофакторів і хемоаттрактантного білка моноцитів (CD46 і MCP), а також рецепторів Коксакі та аденовірусу (CAR-рецептори) [23]. Переважно респіраторний аденовірус використовує тільки один тип рецепторів; однак тип вірусу підвиду D використовує обидва рецептори одночасно. Аденовіруси найчастіше викликають застуду, що призводить до крупу, бронхіту та пневмонії.

Баковірус людини (HBOV) належить до сімейства Parvoviridae, роду Bocavirus і підродина Parvovirina. Віріони HBOV являють собою частинки без оболонки та ікосаедри (діаметр ~ 25 нм). Капсид включає геном одноланцюгової ДНК (ssDNA) і містить два білки капсида (VP1 і VP2) з двома неструктурними білками (NP1 і NS1) [24]. Поширеність HBOV була виявлена у всьому світі та викликає інфекції респіраторного, кишкового епітелію та лімфоїдних органів дітей, а також дорослих в Азії, Америці, Європі, Австралії та Африці [25].

Коронавірус Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) і Коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) є членами родини Coronaviridae. Вони являють собою оболонкові сферичні віріони розміром 120–160 нм, що складаються з одно ланцюгової РНК. Крім того,

наявність довгих виступів із тримерного глікозильованого спайкового білка, який сприяє злиттю з мембраною та зв'язуванню з рецептором. Усі коронавіруси мають спільні риси, а саме глікопротеїни оболонки (E), нуклеокапсид і білок мембрани (M). SARS-COV викликав глобальний спалах у 2003 році. Інфекція поширилася на більш ніж два десятки країн Азії, Північної Америки, Європи та Південної Америки. Спалах MERS-COV стався в Саудівській Аравії в 2012 році та в Республіці Корея в 2015 році [26].

Новий коронавірус (SARS-CoV-2) також належить до родини Coronaviridae. SARS-CoV-2 — це сферичний або плеоморфний віріон з оболонкою, що містить одно ланцюгову РНК зі спайковими глікопротеїнами на поверхні. Коронавіруси мають чотири підвиди, такі як альфа, бета, гамма та дельта коронавірус. Він демонструє кілька білків, а саме спайковий білок (S), мембранний білок (M), оболонковий білок (E), нуклеокапсидний білок (N). Крім того, також присутні поліпротеїни PP1a, протеази PP1ab і неструктурні білки (NSP1-NSP16). Коронавірус є зоонозом і виявляється у кішок, свиней, собак і птахів [27]. Було виявлено перший позитивний випадок SARS-CoV-2 і виділено вірус у хворого на пневмонію з Уханя, Китай, у листопаді 2019 року. Клінічні симптоми SARS-CoV-2 різноманітні, від безсимптомного до симптоматичного, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром та поліорганна недостатність. На даний момент ВООЗ повідомила про ~129 619 536 підтверджених випадків COVID-19, включаючи 2 827 610 смертей [28].

Геном, родина, підтипи та структурні особливості респіраторних вірусів, проілюстровані у табл. 1.1 .

Респіраторні віруси та їх геном, родина та особливості будови

Геном	Сім'я	Вірус	Підтипи	Форма і розмір (нм)
Одно ланцюгова РНК	<i>Orthomyxoviridae</i>	Грип	А, В, С і D	Сферичний (80–120 нм)
	<i>Picornaviridae</i>	Риновірус людини	А, В і С зі 100 стереотипами	Ікосаедричні (~30)
	<i>Paramyxoviridae</i>	Респіраторно-синцитіальний вірус людини	Група А і Б	Кулясті або ниткоподібні (100-200)
		Вірус парагрипу людини	1, 2, 3 і 4	Сферичний. Плеоморфний (300–500 нм)
		Метаневмовірус людини	Групи А і Б	Сферичні або ниткоподібні (209)
	<i>Coronaviridae</i>	Коронавірус SARS і MERS	1 вид	Сферична (120–160)
		SARS-CoV-2	Типи OC43, 229E, NL(NH), HKU1	Сферична (120–140)
Дволанцюгова ДНК	<i>Adenoviridae</i>	Респіраторний аденовірус	51 стереотип	Ікосаедр (70–90)
Одно ланцюгова ДНК	<i>Parvoviridae</i>	Баксовірус людини	2 лінії	Ікосаедр (25)

1.3 Рослини з противірусною дією

Через токсичність і нездатність лікувати вірусну/резистентну вірусну інфекцію зростає потреба в новій антивірусній молекулі. Природні ресурси мають потенціал, щоб задовольнити потреби завдяки наявності в них безлічі структурно різноманітних і складних хімічних речовин із широким спектром біологічної активності. Лікарська рослинна сировина постійно досліджується в пошуках нової хімічної речовини з противірусною дією. Повідомлялося, що ряд натуральних продуктів рослинного, мікробного та тваринного походження мають противірусну дію. Повідомлялося, що різні хімічні класи вторинних метаболітів рослин, включаючи флавоноїди, терпени, алколоїди, лігнани, глікозиди, полісахариди, поліфеноли, сапоніни, хінони, проантоціанідини,

аналоги нуклеозидів, фенольні речовини, дубильні речовини, стероїди, тіосульфати та кумарини містять противірусні сполуки [10]. Багато імуномодуляторів також використовувалися через їх непряму противірусну дію, за винятком пацієнтів з ослабленим імунітетом через захворювання (ВІЛ тощо) або медикаментозну терапію (після трансплантації органів тощо) [17]. У період після COVID 19 було розпочато багато нових доклінічних і клінічних досліджень натуральних продуктів у пошуках нових молекул/комбінацій із потенціалом для лікування, профілактики та ад'ювантної терапії.

Існує ряд натуральних продуктів, які проходять клінічні випробування для лікування вірусних захворювань, як комбінація ефірних олій, що містять рослини *Thymbra capitata* (L.) Cav., *Salvia fruticosa* Mill і *Origanum dictamnus* L., як повідомляється, інгібують штами вірусу грипу A/H1N1, грипу B і риновірусу людини 14 (HRV14), значною мірою інгібуючи цикл реплікації, продукцію потомства вірусу та викликаючи дефекти в передачі нуклеопротеїну грипу A [17]. Багато сполук, отриманих із рослин, які інгібують респіраторні віруси, такі як аментофлавіон (*Torreya nucifera*), пригнічують SARS-CoV шляхом інгібування SARS-CoV 3CL протеази, лікорину (*Lycoris squamigera*) і дигоксин (*Digitalis purpurea*) інгібували MERS-CoV, SARS-CoV шляхом інгібування СРЕ [173], ксантони (*Polygala karensium*) інгібували вірус грипу А шляхом інгібування нейрамінідази грипу А, циміцифугін (*Cimicifuga foetida* L.) інгібував респіраторно-синцитіальний вірус шляхом інгібування приєднання вірусу, інтерналізація та стимуляція секреції INF-бета [176].

Однак багато досліджень знаходяться на попередньому етапі, тому подальші дослідження з ізольованими сполуками, відповідальними за активність, вивчення взаємодії додаткових сполук (присутніх у тому самому екстракті чи іншому природному продукті) на наявність будь-якої синергії, характеристика механізму та токсичності, а також ко-активність із доступними на даний момент перспективними препаратами або терапією. Крім того, наукове співтовариство значною мірою вірить у те, що природні продукти

мають потенціал для подальшого вивчення та, безсумнівно, можуть виробляти більш точні та специфічні молекули, які використовуватимуться як противірусні терапевтичні засоби.

Висновки до розділу 1

Тривожне зростання респіраторних вірусних інфекцій, стійких до ліків штамів вірусів і високий рівень зоонозів породжує потребу в новітніх технологічних рішеннях у галузі медицини, і нині пандемія COVID-19 це доводить. Ці респіраторні вірусні інфекції впливають на соціально-економічний стан та утворюють серйозну кризу в галузі охорони здоров'я в усьому світі.

Сьогодні вимагає розробки нових противірусних терапевтичних засобів для боротьби з цими смертоносними вірусами.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН

2.1 Перспектива використання препаратів евкаліпта у терапії ГРЗ

Багато видів рослин виробляють ефірні олії (ЕО). Ці речовини відіграють важливу роль у природі та використовуються людством для різних цілей, таких як фармацевтика, агрохімікати, ароматерапія та харчові ароматизатори. У літературі повідомляється про понад 3000 ЕО, з яких приблизно 300 комерційно використовуються, включаючи ЕО з видів евкаліпта. Більшість ЕО з евкаліпта багаті монотерпенами, і багато з них знайшли застосування у фармацевтиці, агрохімікатах, харчових ароматизаторах і парфумерії. Таке застосування пов'язано з їх різноманітними біологічними та органолептичними властивостями.

Природа є цінним резервуаром речовин, які можна досліджувати для розробки нових фармацевтичних препаратів. Велика кількість препаратів для лікування різноманітних захворювань було виявлено шляхом скринінгу природних сполук, отриманих із тварин, мікроорганізмів та рослин. Ці препарати можуть бути натуральними продуктами як такими або напівсинтетичними аналогами, отриманими з активного природного продукту. Крім того, вони можуть бути повністю синтетичними сполуками, розробленими з використанням натуральних продуктів як моделей [18].

Хоча існує велика кількість видів рослин, лише приблизно 10% виробляють суміші пахучих і летких сполук, які спільно називаються ефірними або леткими оліями [14]. Такі ефірні олії (ЕО) можна виробляти з усіх частин рослин (бруньки, ясен, квітки, квіти, листя, стебла, гілки, насіння, плоди, коріння, деревина або кора). ЕО зберігаються у кількох секреторних структурах, таких як епідермічні клітини, секреторні волоски, секреторні протоки, секреторні порожнини, залозисті трихоми або смоляні аддукти [15]. ЕО, як правило, є гідрофобними рідинами і розчинними в спирті, неполярних

або слабо полярних розчинниках, воску та маслах. Вони малорозчинні у воді і зазвичай безбарвні або блідо-жовті [16]. З хімічної точки зору вони зазвичай складаються з вуглеводнів і насичених киснем монотерпенів, сесквітерпенів і дитерпенів, ароматичних сполук (сполуки C6-C3 і C6-C1) і низькомолекулярних аліфатичних сполук.

Деякі ЕО відіграють важливу роль у захисті рослин від нападу комах, грибків, бактерій і вірусів, а також можуть бути важливими факторами стримування травоядних тварин [17]. Також відомо, що ЕО беруть участь в алопатичних взаємодіях, що пригнічують проростання насіння та ріст рослин [18]. Ці властивості були досліджені для розробки гербіцидів [19]. У цьому контексті та з огляду на сприятливу біодеградацію компонентів ефірної олії, їх можна вважати привабливими альтернативними інструментами для контролю росту бур'янів [32]. ЕО з різних рослин також наділені антибактеріальною активністю [33], а також протизапальними та антиоксидантними властивостями [34].

Згідно аналізу літератури описано понад 3000 ЕО, з яких приблизно 300 комерційно використовуються, включно з різними видами евкаліпта. Рід евкаліпт представлений 900 видами і підвидами. На основі морфологічних і молекулярних характеристик евкаліпт був пере класифікований у 1995 році Хіллом і Джонсоном [40]. Згідно з цими авторами, *Corymbia*, раніше класифікована як підрід *Eucalyptus*, була зведена до рангу окремого роду з 113 відомими видами *Corymbia*. Серед них, найбільш відомі *Corymbia citriodora*, *C. maculata*, *C. ficifolia*, *C. ptychocarpa* і *C. torelliana*.

Евкаліпт відповідає одному з основних родів сімейства миртових, що походить з Австралії та культивується по всьому світу. Деревя евкаліпта мають багаторічне листя, яке пахуче через наявність ЕО, які виробляються та зберігаються в секреторних клітинах. Ці ЕО є ароматичними, пряними та безбарвними або блідо-жовтими, хоча є дослідження, які повідомляють про коричневий або зеленуватий колір [44].

ЕО, отримані з евкаліпта, зазвичай багаті монотерпенами і в деяких випадках сесквітерпенами. Багато таких ЕО використовуються у фармацевтичних цілях і в парфумерії. Евкаліптові ЕО, які використовуються як фармацевтичні препарати, багаті 1,8-цинеолом, тоді як ті, що використовуються в парфумерії, багаті цитронелалом, цитралем і геранілацетатом [46].

Незважаючи на те, що ЕО містяться в листях більш ніж 300 видів евкаліпта, тільки 20 видів були комерційно досліджені для виробництва ЕО. За хімічним складом ці ЕО представляють собою складні суміші речовин, що містять загалом від 20 до 80 сполук, що відрізняються за концентрацією. Терпени та терпеноїди є основними компонентами, які містяться в ЕО, отриманих з листя евкаліпта, як показано на рис. 2.1.

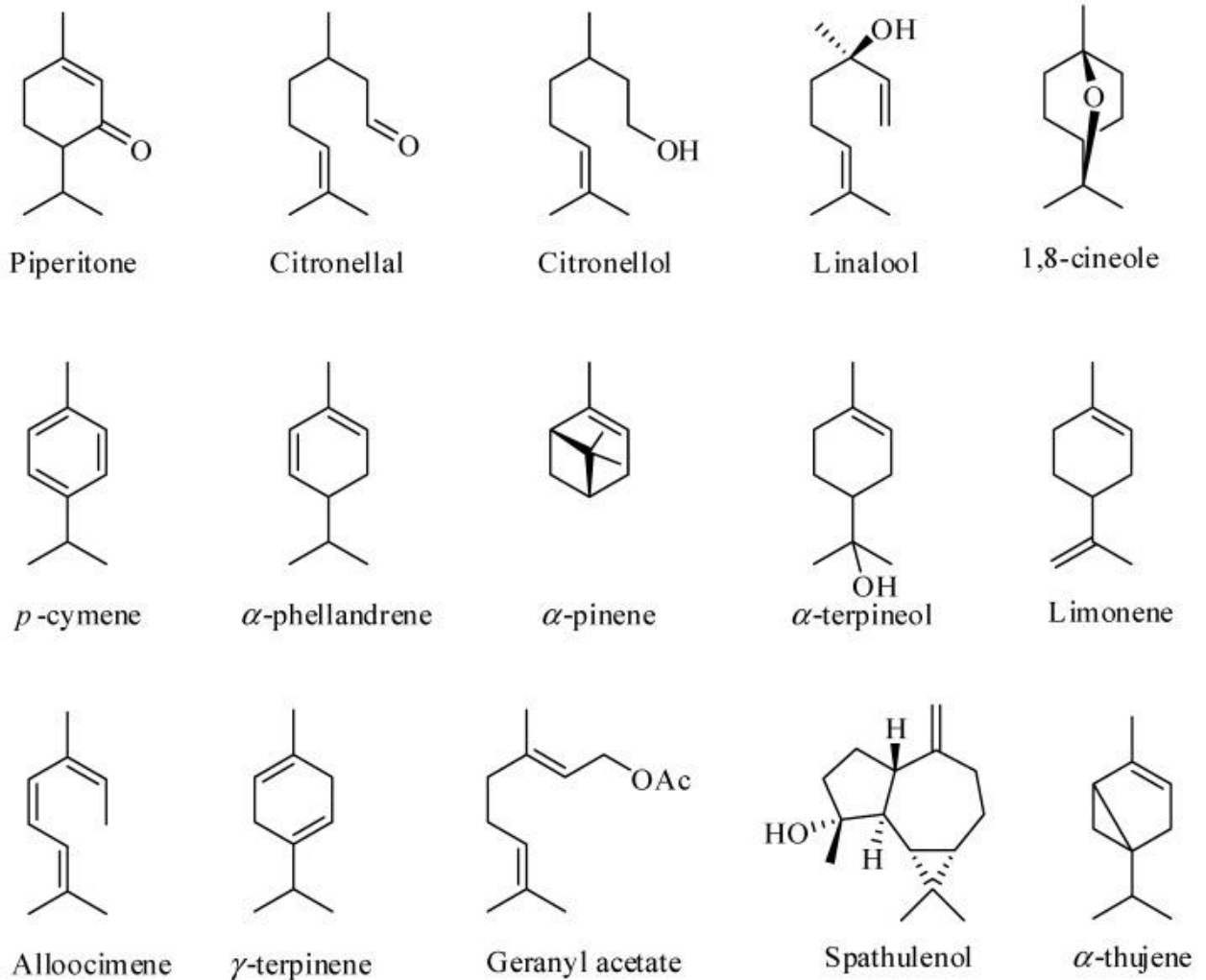


Рисунок 2.1 Основні компоненти ефірних олій листя евкаліпта

Міжнародна організація стандартів (ISO) визначає ЕО як продукти, отримані з частин рослин за допомогою гідродистиляції, дистиляції з водяною парою або сухої дистиляції, а також продукти, отримані відповідним механічним процесом (для цитрусових). Визначення ефірної олії виключає інші ароматичні або леткі продукти, отримані різними методами екстракції, такими як екстракція розчинниками (конкрети, абсолюти), екстракція надкритичною рідиною та екстракція за допомогою мікрохвиль.

Склад ЕО може змінюватися залежно від методу та умов сушіння, застосованих до рослинного матеріалу перед екстракцією, а також відповідно до умов зберігання. Метод вибору для конкретного застосування залежить від матеріалу, з якого мають бути вилучені ЕО, а також типу самого застосування.

Що стосується екстракції ЕО з евкالیпта, гідродистиляція зазвичай є методом вибору. Вихід екстракції коливається від 0,06% до 7%, а хімічний склад отриманих ЕО залежить від виду та сорту рослини. У межах одного сорту склад ефірної олії може змінюватися залежно від географічного регіону.

Характеристика різних видів евкالیпту

У більшості ЕО *E. camaldulensis* основним компонентом є 1,8-цинеол, який зазвичай міститься в кількостях понад 50% в ЕО, отриманих із рослин, культивованих у Єгипті, Демократичній Республіці Конго, Нігерії, Бразилії, та Ірану. Різні хемотипи *E. camaldulensis* були ідентифіковані для рослин, культивованих в Іспанії та на Тайвані. Рослини з Іспанії показали спатуленол і с-цимен як основні компоненти, тоді як для видів з Тайваню основними складовими були α -пінен, р-цимен і α -фелландрен.

Листя *E. cinerea* мають великий потенціал для виробництва ЕО та використовуються в декоративних цілях. Є дані літератури про його використання в народній медицині. Серед усіх описаних тут видів евкالیпта *E. cinerea* є тим, що має найбільшу кількість ЕО, про що свідчать рослини, культивовані в Аргентині, які забезпечують 2,48%, і рослини зі штату Парана в Бразилії з 6,07%.

ЕО, отримані з *E. citriodora*, є найважливішими з точки зору світового обсягу торгівлі. Цей вид є найбагатшим і економічним відомим джерелом цитронеллалу, речовини, яка широко використовується у виробництві косметики та ароматизації засобів для чищення, таких як мило та миючі засоби. Ця сполука також має антисептичні властивості, що виправдовує її використання як миючого та дезінфікуючого засобу. З точки зору хімічного складу, ЕО з *E. citriodora*, є найбільш широко дослідженими серед усіх видів евкалиптів. Загалом цей вид дає високі врожаї ЕО в Індії і в Беніні (вихід 4,8% і 4,6% відповідно).

Основним комерційним джерелом 1,8-цинеолу є ЕО, яка міститься у *E. globulus*. Серйозним обмеженням у кількох дослідженнях з ЕО *E. globulus* є відсутність інформації щодо виходу екстракції. Цей факт не дозволяє нам оцінити потенційне комерційне застосування таких рослин як джерела 1,8-цинеолу. Таким чином, рослини, які виробляють ЕО з високим вмістом 1,8-цинеолу, повинні бути додатково досліджені більш детально у випадку комерційного інтересу.

Як описано для інших видів евкалипта, різні хемотипи також були зареєстровані для *E. grandis*. Таким чином, рослини, культивовані в штаті Гояс (Бразилія), є репрезентативними хемотипами з γ -терпеном, α -цименом і β -піненом як основними компонентами їх ЕО. В іншому дослідженні, проведеному в Ботукату (штат Сан-Паулу, Бразилія), ідентифікований хемотип характеризувався великою кількістю α -пінену, γ -терпінену та p -цимену. Основними компонентами в ЕО з рослин, знайдених у хемотипі Тайваню, були 1,8-цинеол, α -терпінілацетат і α -пінен, тоді як ті самі хемотипи культивуються в Аргентині показали наявність 52,7% α -пінену, 18,4% 1,8-цинеолу та 8,7% p -цимолу.

У Бразилії *E. grandis* широко культивується та використовується для виробництва целюлози та паперу. Оскільки його листя має високий вміст ЕО (2,0%), подальше дослідження для оцінки використання таких промислових

залишків для виробництва ЕО може стати хорошою бізнес-можливістю для залучених компаній.

Останніми роками було опубліковано декілька досліджень щодо антиоксидантної та антимікробної активності ЕО з евкаліпта. Також були виявлені інсектицидні, антибактеріальні та фунгіцидні властивості. Така різна біологічна активність залежить від хімічного складу ЕО.

За даними літератури ЕО евкаліпта оцінювали проти кількох грампозитивних і грамнегативних бактеріальних штамів (табл 2.1), а також проти різних видів грибів (табл. 2.2). ЕО продемонстрували різний ступінь ефективності проти досліджуваних видів. Серед штамів бактерій патогенний грампозитивний *Staphylococcus aureus* був найбільш чутливим до ЕО, отриманих з кількох видів евкаліпта. За наявними даними, *Pseudomonas aeruginosa* відповідав найбільш стійким видам бактерій. Вид дріжджів *Candida albicans* також виявляв високу чутливість до ЕО.

Таблиця 2.1

Антибактеріальна дія ефірної олії евкаліпту

<i>Eucalyptus</i>	Види
<i>E. alba</i>	<i>Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. astringens</i>	<i>Bacillus cereus, Escherichia coli, Listeria ivanovii</i>
<i>E. bicostata</i>	<i>Bacillus cereus, Listeria ivanovii, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae</i>
<i>E. botryoides</i>	<i>Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. camaldulensis</i>	<i>Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. cinerea</i>	<i>Bacillus cereus, Escherichia coli, Listeria ivanovii, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes</i>
<i>E. citriodora</i>	<i>Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella choleraesuis, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus</i>

Продовж. табл.2.1

<i>E. cloeziana</i>	<i>Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. crebra</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. deglupta</i>	<i>Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. diversifolia</i>	<i>Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. пірнає</i>	<i>Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Pseudomonas fragi, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. globulus</i>	<i>Acinetobacter baumannii, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Fusobacterium nucleatum, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Porphyromonas gingivalis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Salmonella paratyphi, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Shigella, Staphylococcus aureus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus warneri, Streptococcus pyogenes</i>
<i>E. gracilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes</i>
<i>E. grandis</i>	<i>Escherichia coli, Salmonella choleraesuis, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. lehmannii</i>	<i>Bacillus cereus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. leucoxydon</i>	<i>Bacillus cereus, Escherichia coli</i>
<i>E. maidenii</i>	<i>Bacillus cereus, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Listeria ivanovii, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. меланофля</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. мікрокорис</i>	Золотистий стафілокок
<i>E. мікроотека</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. odorata</i>	<i>Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes</i>
<i>E. oleosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes</i>
<i>E. radiata</i>	<i>Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium</i>
<i>E. robusta</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. saligna</i>	<i>Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella choleraesuis, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. olida</i>	Золотистий стафілокок

Продовж. табл. 2.1

<i>E. ovata</i>	<i>Кишкова паличка</i>
<i>E. pellita</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. качкодзьоб</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. propinqua</i>	<i>Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. radiata</i>	<i>Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. salmonophloia</i>	<i>Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes</i>
<i>E. salubris</i>	<i>Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes</i>
<i>E. sargentii</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis</i>
<i>E. sideroxyton</i>	<i>Bacillus cereus, Listeria ivanovii</i>
<i>E. staigeriana</i>	<i>Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus</i>
<i>E. tereticornis</i>	<i>Bacillus subtilis, Citrobacter diversus, Corynebacteriaceae spp., Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri</i>
<i>E. urophylla</i>	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae</i>

Таблиця 2.2

Протигрибкова дія ефірної олії евкаліпту

<i>Eucalyptus spp.</i>	Цільові види
<i>E. astringens</i>	<i>Candida albicans, Microsporum canis</i>
<i>E. bicostata</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>E. camaldulensis</i>	<i>Alternaria alternata, Aspergillus clavatus, Aspergillus niger, Candida albicans, Chaetomium globosum, Cladosporium cladosporioides, Lenzites sulphureus, Myrothecium verrucaria, Penicillium citrinum, Phanerochaete chrysosporium, Phaeolus schweintizii, Rhizopus veride, Traesmet soladerima color</i>
<i>E. cinerea</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>E. citriodora</i>	<i>Aspergillus clavatus, Aspergillus niger, Aspergillus spp., Botrytis cinerea, Chaetomium globosum, Cladosporium cladosporioides, Colletotrichum gloeosporioides, Colletotrichum musae, Cryphonectria parasitica, Fusarium oxysporum, Lenzites sulphureus, Myrothecium verrucaria, Penicillium citrinum, Phaeolus schweintizii, Phanerochaete chrysosporium, Phytophthora cactorum, Pyricularia grisea, Pythium ultimum, Rhizoctonia solani, Rhizopus solani, Trametes versicolor, Trichoderma viride</i>

Як видно з таблиці 2.1 *E. globulus* показав високу антимікробну активність проти всіх досліджуваних мікроорганізмів. За допомогою методу дифузії в агарі ЕО *E. staigeriana* показав найвищу активність проти *S. aureus* з діаметром зони інгібування (izd) понад 90 мм (ріст мікроорганізмів пригнічувався по всій чашці Петрі). Це значення у чотири рази перевищувало діаметр зони інгібування, спричинений хлорамфеніколом, комерційним антибіотиком, який використовується як позитивний контроль у біологічних аналізах. У цьому ж дослідженні було продемонстровано, що ЕО *E. dives* також були дуже ефективними проти *S. aureus* (52,3 мм у діаметрі, значення приблизно в два рази вище, ніж izd, спостережене для хлорамфеніколу).

Доведено ефективність ЕО *E. globulus* проти грамнегативних *E. coli* та грампозитивних *S. aureus* і *S. intermedius*. Виявлено, що ЕО *E. globulus* показали чудову активність щодо *E. coli* в аналізі дифузії диска з агаром (izd = 48,15 мм) порівняно з *S. aureus* (izd = 13,5 мм) і *S. intermedius* (izd = 10,26). Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для *E. coli* відповідала 0,15 мг/мл, тоді як для *S. aureus* і *S. intermedius* значення відповідали 0,75 мг/мл і 1,08 мг/мл відповідно.

ЕО з *E. samaldulensis* було протестовано на панелі з 12 штамів бактерій, і найбільш чутливим мікроорганізмом був *B. subtilis*. Для цього мікроорганізму ЕО викликали виділення в діапазоні від 19,3 мм до 29,3 мм при різних об'ємах (20, 30, 40, 50 і 100 мкл) методом дифузії в агарі. При випробуванні проти *L. monocytogenes* і *S. aureus*, ЕО спричинила значне пригнічення росту мікроорганізмів, що підтверджується відповідними izds в діапазоні від 14,6 до 25,0 мм [70].

Біологічні дослідження, проведені з ЕО *E. odorata*, показали найкращі результати проти *S. aureus* (izd = 27,4 мм), що визначено методом дифузії в агарі, за яким йдуть *S. agalactiae* (izd = 19,4 мм), *H. influenzae* (izd = 19,2 мм), *S. pyogenes* (изд = 19,0 мм) і *S. pneumoniae* (изд = 17,4 мм). Крім того, *E. maidenii* продемонстрував високу активність проти *S. aureus* (izd = 22,8 мм).

За даними літератури встановлено дію ЕО проти резистентних штамів бактерій. Наприклад, *P. aeruginosa* відома своєю високою стійкістю до антибіотиків. Цей факт пояснюється дуже обмежувальним зовнішнім мембранним бар'єром бактерій, які є високо стійкими навіть до синтетичних препаратів. ЕО *E. camaldulensis* і *E. tereticornis* виявляли відповідну активність проти *P. aeruginosa* (ізд ~ 16,0 мм). ЕО з *E. cinerea* були менш активними (ізд = 7,0 мм) при тестуванні проти *P. aeruginosa*.

Загалом, штами грам позитивних бактерій більш чутливі до ЕО евкаліпта, ніж грам негативні. Це можна пояснити наявністю у грам негативних бактерій ліпополісахаридних мембран, які обмежують дифузію гідрофобних сполук. Крім того, прямий контакт між гідрофобними компонентами ЕО та фосфоліпідним подвійним шаром клітинної мембрани може відбуватися у грам позитивних бактерій. Як наслідок, компоненти проявляють такі ефекти, як збільшення проникності для іонів, витік життєво важливих внутрішньоклітинних компонентів або компрометація бактеріальних ферментів.

Ефірні олії евкаліпта також спричиняють пригнічення росту деяких видів грибів (табл. 2.2), як у випадку *S. albicans*. Відомо, що ЕО *E. globulus* були вдвічі ефективнішими (ізд = 14–46 мм), ніж ністатин, препарат, який використовується для лікування грибкових інфекцій шкіри, ротової порожнини, піхви та кишкового тракту. Цей ефект автори пояснюють високим вмістом 1,8-цинеолу в ЕО *E. globulus* (85,8%). Цю інформацію слід сприймати з обережністю, оскільки в іншому дослідженні кореляція між вмістом 1,8-цинеолу та протигрибковою активністю не була підтверджена. Відомо про вплив *E. staigeriana* (ізд = 26,7 мм), *E. dives* (ізд = 15,4 мм) та *E. olida* (ізд = 12,6 мм) ЕО на *S. albicans*. У цьому дослідженні вищу протигрибкову активність ЕО *E. staigeriana* пояснювали наявністю 1,8-цинеолу (34,8%). Низька активність проти *S. albicans* спостерігалася для ЕО, екстрагованих з *E. robusta* та *E. saligna*, обидва без 1,8-цинеолу. Слід зазначити, що у вищезазначених дослідженнях не проводились біотести з чистим 1,8-цинеолом, які могли б

оцінити, чи 1,8-цинеол має синергічний чи антагоністичний ефект з іншими компонентами ЕО.

Досліджено вплив ЕО *E. globulus* на кілька видів грибів і повідомили про значення МІК від 2,25 до 9 мг/мл. Перевищене граничне значення спостерігалось для *P. digitatum* і *A. niger*. Для *A. flavus*, *R. nigricans* і *F. oxysporum* було виявлено МІК 4,5 мг/мл, тоді як для *Mucor spp.* і *S. albicans* повідомлялося про МІК 2,25 мг/мл.

Оцінка протигрибкової активності ЕР *E. citriodora* в концентрації 10 мг/диск виявила, що ці ЕО повністю пригнічують ріст *S. cladosporioide*, *M. verrucaria* і *T. viride*. Навпаки, ріст *A. clavatus*, *A. niger* і *P. citrinum* був частково пригнічений (90,7%, 54,6% і 86,0% відповідно). Така протигрибкова активність була приписана основним компонентам *E. citriodora* ЕОs, а саме цитронеллалу (49,5%) і цитронеллолу (11,9%).

Інфекції, спричинені грибами та бактеріями, є важливою проблемою через розвиток видів, стійких до добре відомих фунгіцидів та антибіотиків. Враховуючи наявну в літературі відповідну інформацію щодо антимікробної активності евкаліптових ЕО, використання таких можна також вважати життєздатною альтернативою для подолання проблеми резистентності.

У світовому виробництві та торгівлі ЕО з кількох видів *Eucalyptus* домінує Китай, який є найбільшим виробником ЕО, багатих на 1,8-цинеол. Інші важливі виробники включають Південну Африку, Португалію, Іспанію, Бразилію, Австралію, Чилі та Свазіленд. Існують важливі аспекти, які слід враховувати щодо вирощування евкаліпту спрямований на виробництво ЕО, таких як екологічні, генетичні варіації та тип листя.

Встановлено, що більшість ЕО, що містяться у евкаліпті, багаті на монотерпени. Для медичних цілей цінність евкаліптових ЕО безпосередньо пов'язана з вмістом у ньому 1,8-цинеолу, який має становити не менше 70% за масою. Слід зазначити, що лікарські ЕО позначають за вмістом 1,8-цинеолу.

У деяких випадках, згідно з джерелами літератури, після екстракції певні неочищені ЕО повинні бути ректифіковані, щоб збільшити відсоток 1,8-цинеолу, необхідного для медичних цілей.

2.2 Характеристика терапевтичних властивостей гвоздики

Гвоздика (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae) — це ароматична рослина, яка широко культивується в тропічних і субтропічних країнах, багата леткими сполуками та антиоксидантами, такими як евгенол, β -каріофілен і α -гумулен. Ефірна олія гвоздики викликала значний інтерес завдяки її широкому застосуванню в парфумерній, косметичній, медичній, смаковій та харчовій промисловості. Ефірна олія гвоздики має біологічну активність, важливу для здоров'я людини, включаючи антимикробну, антиоксидантну та інсектицидну дію.

Syzygium aromaticum L. належить до сімейства миртових, яке налічує понад 3000 видів і 130–150 родів, таких як родини миртових, евкаліптових, гвоздикових і гуавових. Гвоздика — це ароматична квітка, яка культивується на Мадагаскарі, Шрі-Ланці, Індонезії та Китаї. Відомо, що *S. aromaticum* L. містить приблизно 15–20% мас. Її ефірна олія містить велику кількість фенольних сполук з кількома біологічними властивостями, включаючи антибактеріальні, протигрибкові, інсектицидні та антиоксидантні властивості. FDA класифікує гвоздику як загальноновизнану безпечну (GRAS); з цієї причини він використовується в парфумерії, косметиці, санітарно-гігієнічних виробках, ліках і харчових продуктах.

Щонайменше 30 сполук були ідентифіковані у цій рослині; евгенол є основною сполукою, що становить щонайменше 50%. Решта 10–40% складають евгенілацетат, β -каріофілен і α -гумулен (рис. 2.2). Менше 10% відповідають незначним або слідовим компонентам, таким як діетилфталат, каріофіленоксид, кадинен, α -копаен, 4-(2-пропеніл)-фенол, хавікол і α -кубебен.

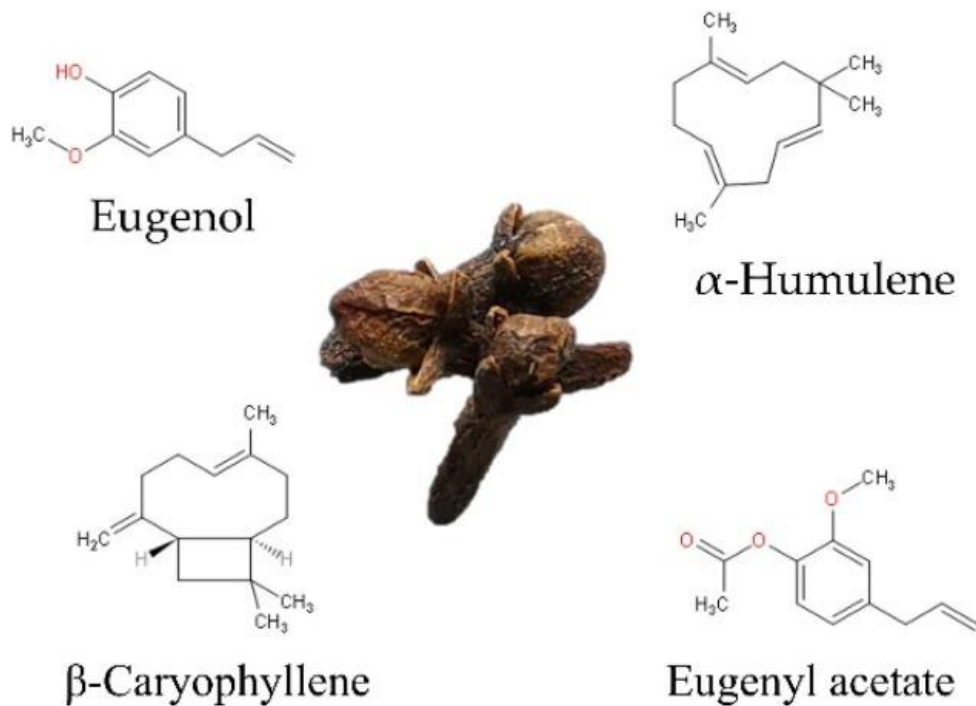


Рисунок 2.2 Основні сполуки олії гвоздики

Евгенол є фенілпропаноїдною сполукою, знайденою в *S. aromaticum* L., *Cinnamomum* spp., *P. nigrum*, *Zingiber officinale*, *Origanum vulgare* і *T. vulgaris*. Евгенол — це летюча сполука, яка змінюється від безбарвної до світло-жовтої, має низьку розчинність у воді (приблизно 2460 мг/л при 25 °С), сильний запах і інтенсивний смак. Серед зареєстрованих біологічних ефектів евгенолу є інсектицидна, протимікробна, протизапальна, протівірусна, антиоксидантна та протипухлинна.

Доведено протизапальну та ранозагоювальну здатність емульсії гвоздикової олії в експериментах на мишах. Шкіра, оброблена евгенолом, показала повторне загоєння через 20 днів після рани. Цей результат був подібний до гелю диклофенаку та крему з неоміцину, які зараз використовуються для контролю запалення та загоєння ран. Інші дослідження показали, що евгенол не змінює рівні інтерлейкіну 8 (IL-8) у клітинах шкіри людини (HaCat), а натомість націлений на інші протизапальні цитокіни. Інгібування Na⁺ каналів модулює знеболювальну дію евгенолу. Евгенол

індукує активацію катіонного каналу транзиторного рецепторного потенціалу V1 (TRPV 1), ефект подібний до місцевих анестетиків, таких як лідокаїн.

Евгенол має потенційну протиракову активність проти раку товстої кишки, шлунку, молочної залози, простати та шкіри, а також меланоми та лейкомії. Евгенол пригнічує проліферацію та утворення пухлин, збільшує активні форми кисню (АФК), викликає апоптоз і має генотоксичну дію на різні ракові клітини. Встановлено, що евгенол досягає плазми та крові за період напіврозпаду 14–18 годин. Він також продемонстрував кумулятивний ефект при лікуванні нейропатичного болю. Хоча Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) підтвердило безпеку гвоздики, як харчової добавки, останнім часом велика увага приділяється його токсичності через цитотоксичну активність проти фібробластів і ендотеліальних клітин людини. Вони також повідомили, що евгенол продемонстрував сперміцидний ефект *in vitro* та алергічну ефективність при використанні в стоматології.

Евгенілацетат є фенілпропаноїдною похідною евгенолу, яка виявляє антибактеріальну, протипухлинну, антимуtagenну, антиоксидантну та противірусну активність. Він показав інгібування на 94,5, 92,1 і 100% при 200 мкг/мл проти *Fusarium moniliforme*, *Harpophora oryzae* і *Rhizoctonia solani* відповідно. Евгенілацетат був описаний як потужний антиоксидант; він має 90,30% поглинання вільних радикалів DPPH при 35 мкг/мл і 89,30% поглинання вільних радикалів NO при 60 мкг/мл. Він також продемонстрував потенційну протигрибкову активність проти *Candida*. Евгенілацетат також показав 100% токсичність проти *Artemia salina* при 0,3 мкг/мл. Низькі летальні концентрації, отримані для евгенілацетату, також можуть вказувати на токсичність для інших організмів, таких як личинки комах-переносників. Евгенілацетат мав LC 50 0,1 мг/мл проти *Aedes aegypti*, демонструючи потенційну корисність як ларвіцид. Ларвіцидна дія зумовлена в основному впливом на октопамінергічну систему. Антиоксидантні, протимікробні, протипухлинні та ларвіцидні властивості підвищили попит на гвоздику в харчовій та косметичній промисловості.

β -Каріофілен — це сесквітерпен, який міститься в гвоздиці (*S. aromaticum* L.), коноплі (*Cannabis sativa* L.), чорному перці (*P. nigrum* L.), *Eugenia cuspidifolia*, *Eugenia taracumensis* і листі гуави (*Psidium cattleianum* Sabine). β -Каріофілен нерозчинний у воді, але розчинний в етанолі. Він має антимікробну, антиканцерогенну, протизапальну, антиоксидантну, анксиолітичну та місцеву анестезуючу дію та протипухлинні властивості, у тому числі проти простати, молочної залози, підшлункової залози, шкіри, лейкемії, лімфатичної та раку шийки матки. Ці дослідження показують, що β -каріофілен зменшує ріст і проліферацію клітин при раку товстої кишки, перешкоджаючи стадіям розвитку пухлини та знижуючи активність металопротеїназ позаклітинного матриксу. β -Каріофілен може діяти як хемосенсибілізатор, підвищуючи ефективність ліків проти пухлинних клітин. Він також ефективний проти *Anopheles subpictus* (LC 50 = 41,66 мкг/мл), *Aedes albopictus* (LC 50 = 44,77 мкг/мл) і *Culex tritaeniorhynchus* (LC 50 = 48,17 мкг/мл). Визначено, що здатність β -каріофілену поглинати радикали становила приблизно 1,25 і 3,23 мкМ за методами поглинання DPPH і FRAP відповідно. Ці результати вказують на те, що β -каріофілен має високу антиоксидантну активність.

α -Гумулен є сесквітерпеном, який міститься в *S. aromaticum* L., *Senecio brasiliensis*, *Humulus lupulus* L. і *Salvia officinalis* L. Ця сполука виявила протизапальну та протипухлинну дію при раку легенів, товстої кишки, простати та молочної залози. Деякі дослідження показали, що α -гумулен продемонстрував антипроліферативну активність і зміну мітохондріальної клітинної мембрани в клітинах раку товстої кишки. Це також може покращити антипроліферативний ефект цитостатичних препаратів. Відомо, що α -гумулен пригнічує активність ферменту CYP3A, ферменту, який метаболізує лікарські засоби в мікосоммах печінки людини та щурів. Встановлено, що пероральне лікування α -гумуленом і β -каріофіленом (50 мг/кг) має протизапальну дію, порівнянну з лікуванням дексаметазоном у модельних мишей і щурів. α -Гумулен запобігає утворенню TNF α , тоді як β -каріофілен лише зменшує його

вивільнення. Крім того, вони зменшують вироблення простагландину E₂, індуковану експресію синтази оксиду азоту та циклооксигенази. α -Гумулен виявляв ларвіцидну активність проти трьох комарів-переносників, *An. Subpictus* (LC 50 = 10,26 мкг/мл), *Ae. albopictus* (LC 50 = 11,15 мкг/мл) і *Cx. tritaeniorhynchus* (LC 50 = 12,05 мкг/мл), але було показано, що він безпечний для *Gambusia affinis* (LC 50 = 1024,95 мкг/мл). Він показав ларвіцидний LC 50 20,86 мкг/мл і EC 50 77,10 мкг/мл на яйцях *Helicoverpa armigera*.

ЕО витягують із рослинної сировини звичайними методами, включаючи холодне пресування, гідродистиляцію та дистиляцію з водяною парою. Крім того, ми можемо включити інноваційні методи, такі як мікрохвильова гідродистиляція, мікрохвильова парова дистиляція та гідродистиляція за допомогою омичного нагрівання

Було показано, що гвоздика має різні переваги у терапії, в основному через вміст евгенолу. Однак інші сполуки також мають вплив на відновлення функціонування організму людини (табл 2.3).

Таблиця 2.3

Основи біологічної активності препаратів гвоздики

Лікарська форма	Активність	Механізм	Модель	доза
Ефірна олія ГВОЗДИКИ C. HD, SD	Знеболювальний	Посередництво через опіоїдергічну та холінергічну системи. Пригнічує потенціалзалежні Na ⁺ канали та активацію TRPV ₁	Дорослі самці щурів лінії Вістар Жовтохвоста рибаклоун <i>Amphiprion clarkia</i>	40–500 мкл/л
	Анестетик	Пригнічує напружозалежні Na ⁺ канали та активацію TRPV ₁ Зменшує скорочення спинного м'яза	Щури Wistar Cardinal tetra <i>Paracheirodon axelrodi</i> Морський ангел <i>Pterophyllum scalare Cherax quadricarinatus</i> Дорослий самець Tilapia del Nilo <i>Oreochromis niloticus</i>	50–500 мкл/л

Лікарська форма	Активність	Механізм	Модель	доза
	Протираковий	<p>Знижує рівень запальних біомаркерів</p> <p>Пригнічує ремоделювання тканин у білкових молекулах</p> <p>Пригнічує проти запальні гени та білки, такі як протизапальні цитокіни</p> <p>Цитотоксичний</p> <p>Генотоксичний</p> <p>Індукує апоптоз</p> <p>Пригнічення росту</p> <p>Змінює поляризацію ракових клітин</p> <p>Пригнічує протонну помпу та виробництво АТФ</p>	Дермальні фібробласти людини, клітинні лінії раку (шийки матки, печінки, молочної залози, передміхурової залози, товстої кишки, еритролейкозу, легенів)	13–127 мкг/мл
	Антикоагулянти	Затримує час згортання крові	Самці швейцарських мишей (<i>Mus musculus</i>)	0,06–25–4 мг/мл
	Протидіарейний	<p>Здатність збалансувати кишкову мікробіоту .</p> <p>Допомагає перистальтиці кишечника.</p> <p>Потенціює процес травлення завдяки своїй здатності підвищувати активність ферментів і всмоктування азоту. Регулює такі нейромедіатори, як гістамін і</p>	Самці швейцарських мишей (<i>M. musculus</i>)	50–100 мг/кг

Лікарська форма	Активність	Механізм	Модель	доза
		дофамін; Ca ₂₊ активує інгібітор каналу, викликаючи зниження перистальтики кишечника у мишей		
	Протизапальні ліки	Пригнічує вивільнення або синтез сполук, що опосередковують запалення Знижує рівень біомаркерів запалення Пригнічує білки ремоделювання тканин Пригнічує рівень експресії генів і білків, прозапальних білків, таких як цитокіни Пригнічує синтез простагландинів і хемотаксис нейтрофілів Пригнічує фактор NF-κB в активації некрозу пухлини Фактор - α (TNF - α) Пригнічує експресію циклооксигенази (ЦОГ-2)	Щури Дermalні фібробласти людини Миші BALB/c	100–250 мг/кг
	Протимікробний	Гальмує ріст Дестабілізує проникність і цілісність мембрани Розриває фосфоліпідну мембрану, що	<i>Candida albicans</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Agrobacterium tumefaciens</i> , <i>Erwinia</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Listeria innocua</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i>	1,25 – 6,25 мг/мл

Лікарська форма	Активність	Механізм	Модель	доза
		<p>призводить до пригнічення транспорту електронів, транслокації білка, фосфорилування та іншої ферментативної активності, що призводить до загибелі клітини</p>	<p><i>typhimurium</i> , <i>Lactobacillus reutophilus</i> , <i>Lactobacillus reutophilus Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Tetrahymena pyriformis</i></p>	
	<p>Антиноцицептивний</p>	<p>Пригнічує ЦОГ-2 і транзиторий ванілоїдний рецепторний потенціал (TRPV) шляхом інгібування високою напругою Ca²⁺ струмів у первинних нейронах</p>	<p>Самки щурів Вістар</p>	<p>100 мкг/кг</p>
	<p>Антиоксидант</p>	<p>Активність поглинання радикалів Пригнічує перекисне окислення ліпідів Надає електрони або атоми водню для нейтралізації вільних радикалів і блокування окисних процесів Захисний вплив на індуковані АФК біохімічні зміни та гістопатологічні пошкодження, баланс між співвідношення</p> <p>М</p>	<p>DPPH, β-каротин-лінолеат, ABTS, FRAP, Folin–Ciocalteu, флавоноли та флавоноли, флавоноїди, ТАС. Щури Wistar/крів, гістопатологічне дослідження</p>	<p>30–600 мкг/мл</p>

Лікарська форма	Активність	Механізм	Модель	доза
		оксидант/антиоксидант		
	Жарознижуючий засіб	Зменшує хемотаксис Інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Самці швейцарських мишей (<i>M. musculus</i>)	50–100 мг/кг г
	Гемолітична	Взаємодіє з клітинною мембраною	Самці швейцарських мишей (<i>M. musculus</i>)	0,62–2,5 мг/м
	Інсектицид Контактна токсичність Репелент Токсичність личинок Стимування яйцекладки	Гальмує життєвий цикл Гальмує розвиток Атакує три можливі молекулярні мішені (канали транзиторного рецепторного потенціалу (TRP), рецептори октопаміну та рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК)) Нейротоксична дія Підвищує проникність клітинної мембрани, руйнує цитоплазматичну мембрану та взаємодіє з білками Гідроксильна група, присутня в евгенолі зв'язується з білками та впливає на їхні властивості. Інгібує	<i>C tenocephalides felis felis</i> , <i>Rhopalosiphum maidis</i> , <i>Coccinellidae</i> , <i>Coleomegilla</i> <i>плямиста</i> , <i>Culex pipiens</i> , <i>Blattella germanica</i> , <i>Ae. Дж. японський</i>	4–80 мг/л

Лікарська форма	Активність	Механізм	Модель	доза
		ферменти АТФ-азу, гістидиндекарбоксілазу, амілазу та протеазу. Поглинання кутикулярними ліпідами, потім потрапляє в гемоцель та нервову систему, або трахеальну систему поглинає.		
Мікроемулсія ^{SD} nmslyyds 303 нм Montanov 202 TM Метод інверсії фази	Протизапальні ліки	Реепітелізація та формування дерми та епідермісу. Підвищує синтез колагену	Лінія клітин m5S Самці щурів Wistar	0,2 г
Наноемулсія ^C nmslyyds 6–27 нм Tween 20 і 80 Спонтанна самоемулгація	Протимікробний	Дестабілізує проникність мембран	<i>S.aureus</i>	19–24 мкг/м
	Протираковий	Антипроліферативна дія Цитотоксична активність Спричиняє некроз	Лінія клітин раку щитовидної залози	19–24 мкг/мл
Наноемулсія, 1 нм Tween-80 Спонтанна самоемулгація	Загоєння ран	Зменшує період епітелізації рани Збільшує вміст лейцину Збільшує вміст колагену Викликає неоваскуляризацію	Самки білих щурів Вістар	0,61

Гвоздика має інгібіторну активність широкого спектру проти патогенів. Антибактеріальний механізм пов'язаний з групами -ОН, розташованими в

мета- та орто-позиціях відповідно в основному хімічному складі. Ці функціональні групи можуть взаємодіяти з цитоплазматичною мембраною мікробних клітин. Компоненти гвоздики можуть проникати крізь клітинну мембрану завдяки своїм ліпофільним властивостям. Взаємодія ЕВГЕНОЛ з полісахаридами, жирними кислотами та фосфоліпідами викликає втрату цілісності клітинної мембрани, витік клітинного вмісту та перешкоджає діяльності протонної помпи, що призводить до загибелі клітин. Гвоздика може інгібувати грамнегативні бактерії (*E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Erwinia carotovora*, *Agrobacterium* і *Pseudomonas aeruginosa*) і грампозитивні бактерії (*S. aureus*, *Streptococcus* і *L. monocytogenes*), *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus* і *A. ochraceus*), *Penicillium*, *C. albicans* і дріжджі. ЕО гвоздики пригнічує грампозитивні бактерії більшою мірою, ніж грамнегативні бактерії. Це пояснюється дифузійним мукопептидним шаром у грампозитивних бактерій, який робить їх чутливими до антимікробних агентів. Навпаки, складний шар ліпополісахариду у зовнішній клітинній мембрані грамнегативних бактерій може значно зменшити швидкість дифузії ліпофільних антибактеріальних сполук через клітинну мембрану.

Гвоздика має антиоксидантні сполуки евгенол, евгенілацетат, β -каріофілен і α -гумулен, які захищають клітини від вільнорадикального окислення. Такі захворювання, як рак, артеріосклероз, хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона, пов'язані з наявністю сполук АФК. ЕВГЕНОЛ продемонстрував активність поглинання радикалів і інгібування перекисного окислення ліпідів. Гідроксильна група, наявна в евгенолі на ароматичному кільці, відповідає за антиоксидантну активність. Фенольні сполуки переносять електрони або атоми водню і нейтралізують їх до вільних радикалів, що призводить до блокування окисного процесу.

Гвоздика має вплив на біохімічні зміни та гістопатологічні ушкодження в нирках, печінці та мозку, спричинені ROS. Основними інгібованими змінами АФК були підвищення ліпідних параметрів (HDL-C, TC, LDL-C і VLDL), рівня електролітів крові (Na^+ , K^+ і Cl^-) і креатиніну в печінці, печінкових

ферментів, сечовини крові, збільшення ваги печінки та нирок, підвищення креатиніну в сироватці крові та зниження загального білка та альбуміну. Встановлено, що антиоксидантна активність гвоздики у трьох методах тестування становила 150 мг ТЕ/г ЕО для DPPH, 110 мг ТЕ/г ЕО для ABTS + і 34 мг ААЕ/г ЕО для FRAP.

Гвоздика має противірусну активність проти вірусу Ебола, вірусу грипу А і вірусу простого герпесу типів 1 і 2. Останні дослідження показали, що похідні евгенолу можуть пригнічувати активність вірусу Західного Нілу, забезпечуючи багатообіцяючу сполуку проти флавівірусів, таких як денге, Зіка та жовта лихоманка. Евгенол також вивчався як можливий інгібітор початкової стадії інфекції ВІЛ-1, оскільки він може зменшити розмноження вірусу. Так само евгенол може збільшити виробництво лімфоцитів; отже, здатність евгенолу до проліферації лімфоцитів може відповідати за його активність проти ВІЛ-1.

Гвоздика має противірусну дію проти котячого каліцивірусу, який використовується як замітник норовірусу людини. З цієї причини застосування цієї рослини в процесі миття фруктів і овочів усуває будь-яке вірусне навантаження, яке може існувати. Крім того, застосування ефірної олії в серветках дозволяє дезактивувати поверхні. Крім того, було показано, що ефірна олія підвищує стійкість рослин томатів до вірусу жовтого скручування листя томатів більше, ніж мороксидину гідрохлорид.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) є найбільш широко використовуваними препаратами для лікування запального ноцицептивного болю. Їх основним механізмом є інгібування циклооксигенази (ЦОГ), що зменшує простагландини, які викликають ноцицептивний біль. Антиноцицептивна та протизапальна активність евгенолу пов'язана з інгібуванням ЦОГ-2 і транзиторним потенціалом ванілоїдного рецептора (TRPV) шляхом інгібування високовольтного струму Ca^{2+} у первинних аферентних нейронах. Ця антиноцицептивна відповідь пов'язана з опіоїдними, холінергічними та $\alpha 2$ -адренорецептори, але не серотонінергічні рецептори.

Антиноцицептивний ефект евгенолу, ймовірно, пов'язаний з модуляцією рецептора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), оскільки введення евгенолу пригнічує потоки рецепторів ГАМК у нейронах трійчастого ганглія та пригнічує ГАМК $\alpha 1 \beta 2\gamma 2$, що експресується в цих нейронах.

Окислювальний стрес і запалення є майже пов'язаними процесами в багатьох патофізіологічних станах, таких як діабет, гіпертонія, серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання. Протизапальні властивості евгенолу можна порівняти з гелем диклофенаку, зменшуючи запалення на 60-20% через 3 години. Подібним чином індуковані рани у щурів, які отримували ефірну олію гвоздики, показали значне скорочення більш ніж на 95% протягом перших 15 днів. Ці результати демонструють, що тварини, які отримували ефірну олію, загоювалися подібно до тих, хто отримував неоміцин, який зараз використовується для контролю запалення та загоєння ран. Таким чином, хронічних і гострих побічних ефектів синтетичних антибіотиків можна уникнути. Гвоздика інгібує важливі антипроліферативні біомаркери, активність яких залежить від їх концентрації. Вона знижує рівні запальних біомаркерів, таких як VCAM-1, IP-10, I-TAC і MIG, на додаток до інгібування білкових молекул ремоделювання тканин колагену I, колагену III, M-CSF і TIMP-1. Застосування гвоздики може зменшити товщину епідермісу та кількість запальних клітин, що експресують ЦОГ-2, не впливаючи на ЦОГ-1. Механізм евгенолу, як протизапального засобу, пригнічує експресію ЦОГ-2 і зменшує продукцію медіаторів запалення. Повідомлялося також, що евгенол не змінює рівні IL-8 в кератиноцитах шкіри людини, але діє на інші прозапальні цитокіни в попередньо запалених клітинах шкіри людини. Ці результати свідчать про те, що гвоздика має протизапальну дію та сприяє загоєнню ран.

Головні болі, болі в суглобах, зубні болі та проблеми з гігієною порожнини рота традиційно лікували за допомогою ароматерапії. Евгенол є безпечним, ефективним та недорогим анальгетиком, а знеболюючий ефект евгенолу на різних моделях болю доказаний багатьма дослідженнями.

Встановлено, що анальгетичний ефект опосередковується опіоїдєргічною та холінергічною системами. Аналєзія, яку виробляє євєнол при гострому болі в рогівці, очевидно, залежить від холінергічної активності. Анальгетичну та місцеву анестезуючу дію євєнолу можна модулювати його інгібуючим ефектом на потенціалзалежні канали (Na^+ і Ca^{2+}) та активація TRPV1. Знеболуючий ефект євєнолу дуже схожий на ефект лідокаїну. Євєнол у концентраціях від 40 до 80 мкл/л мав про знеболювальний ефект у тварин, мінімізуючи вплив шкідливих подразників.

Євєнол визнаний анестетиком у низьких концентраціях (50–500 мкл/л) у хребетних і безхребетних тварин без побічних ефектів. Він швидше індукує анестезію, має коротке рефлекторне відновлення та демонструє низький рівень смертності, не впливаючи на реакцію зовнішнього стимулу. Недавні дослідження показали, що місцеве застосування євєнолу знижує чутливість рогівки у щурів подібно до лідокаїну. Максимальний рівень і тривалість анестезії залежать від концентрації та часу впливу, який різний у різних хімічних речовин. Євєнол ефективно індукує анестезію у нільської тиліпії, кардинальної тетри, кільчастої цихліди та скалярів, впливаючи на здатність до плавання та рівновагу, а також зменшуючи реакцію на зовнішні подразники до повного знерухомлення. Залежно від концентрації дози час досягнення повної анестезії зменшується. Крім того, немає побічних ефектів євєнол на основі концентрації та часу впливу під час відновлення після анестезії. Євєнол є ефективним анестетиком для червоних раків та інших ракоподібних, включаючи *Nerhpors porvegicus* трав'яні креветки. Час індукції та відновлення збільшується зі збільшенням розміру раків, оскільки це пов'язано із потребою в кисні. Поглинання та виведення євєнолу вимірюється швидкістю споживання кисню, співвідношенням між тілом і поверхнею зябер і швидкістю інфузії зябер. Розмір обернено пропорційний ефективності анестетика. Для інвазивних і болючих процедур рекомендується використання євєнолу через його кращий анестетичний ефект.

Компоненти евгенолу, α -гумулену та β -каріофілену, які мають цитотоксичну та протипухлинну дію, використовувалися як альтернативи для профілактики та спільного лікування раку. Деякі звіти показують, що ЕО зменшують побічні ефекти хіміотерапії, які включають нудоту, блювання, втрату апетиту та втрату ваги. Протиракова активність в основному пояснюється антиоксидантною та протизапальною активністю, оскільки виробництво ROS специфічне активує сигнальні шляхи та сприяє розвитку пухлин шляхом регуляції проліферації клітин, ангіогенезу та метастазування. Евгенол був протестований проти різних типів раку, наприклад товстої кишки, легень, молочної залози, підшлункової, лейкемії, шийки матки і передміхурової залози.

Протиракові властивості зумовлені наступними механізмами: активація детоксикуючих ферментів, руйнування ДНК окислювальним стресом, антиметастатична та цитотоксична активність, зниження життєздатності, зупинка клітинного циклу або апоптоз, зниження рівня експресії фосфат-Акт та MMP- 2 і витік білка. Евгенол продемонстрував низьку цитотоксичну дію на нормальні клітини, покращуючи їх антипроліферативну активність.

Отже, евгенол має антисептичну, природний стимулятор, вітрогонний, антикоагулянт, глистогінний, протиблювотний, протидіарейний, спазмолітичний, гепатопротекторний, спазмолітичний, антимуtagenний, протисудомний, антидепресант, підсилення функції нирок, жарознижуючий, нейропротекторний, антистресовий, протиалергічний, протидіабетичний та гіпохолестеринемічні ефекти. Однак, наскільки нам відомо, ці ефекти не були повністю вивчені, і вони представляють нові дослідницькі можливості для генерального директора.

Висновки до розділу 2

На хімічний склад ефірної олії гвоздики безпосередньо впливають фенологічна стадія, агроекологічні умови, попередня обробка, умови переробки та методи екстракції. Інноваційні методи дозволяють селективно виділяти біологічно активні сполуки, відповідальні за їх користь для здоров'я.

Евгенол, β -каріофілен, α -гумулен і евгенілацетат є основними леткими сполуками з антиоксидантними, протимікробними, протизапальними, болезаспокійливими, противірусними та протипухлинними властивостями. Евгенол — це харчова добавка, яку FDA загалом визнає безпечною. Незважаючи на те, що ефірна олія широко відома і застосовується, все ще є потенційні області для дослідження. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити роль основних компонентів у лікуванні різних захворювань. Крім того, необхідно визначити, чи є синергія чи антагонізм між цими компонентами. Так само необхідно вивчити застосування егенолу як антиоксиданту або протимікробного агента без негативного впливу на лікарський засіб.

Встановлено, що більшість ЕО, що містяться у евкаліпті, багаті на монотерпени. Для медичних цілей цінність евкаліптових ЕО безпосередньо пов'язана з вмістом у ньому 1,8-цинеолу, який має становити не менше 70% за масою. Слід зазначити, що лікарські ЕО позначають за вмістом 1,8-цинеолу.

У деяких випадках, згідно з джерелами літератури, після екстракції певні неочищені ЕО повинні бути ректифіковані, щоб збільшити відсоток 1,8-цинеолу, необхідного для медичних цілей.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ЕКСТРАКТІВ ЕВКАЛПТУ ТА ГВОЗДИКИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

3.1 Визначення розчинності екстрактів гвоздики та евкаліпту

Згідно аналізу даних літератури суміш екстрактів не розчиняється у водному середовищі. Тому було проведено дослідження з впливу на розчинність суміші екстрактів у неводних розчинників (рис. 3.1 – 3.4).

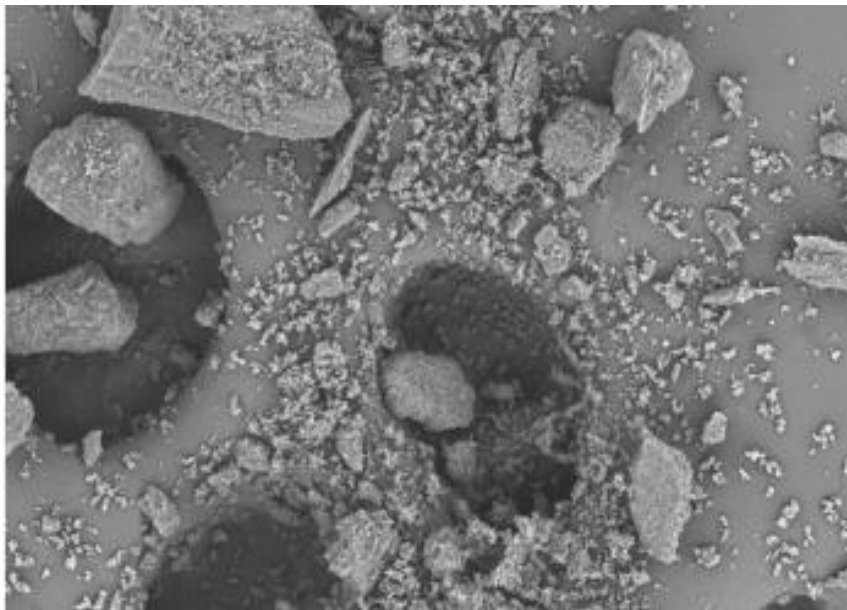


Рисунок 3.1 Фотографія суміші екстрактів

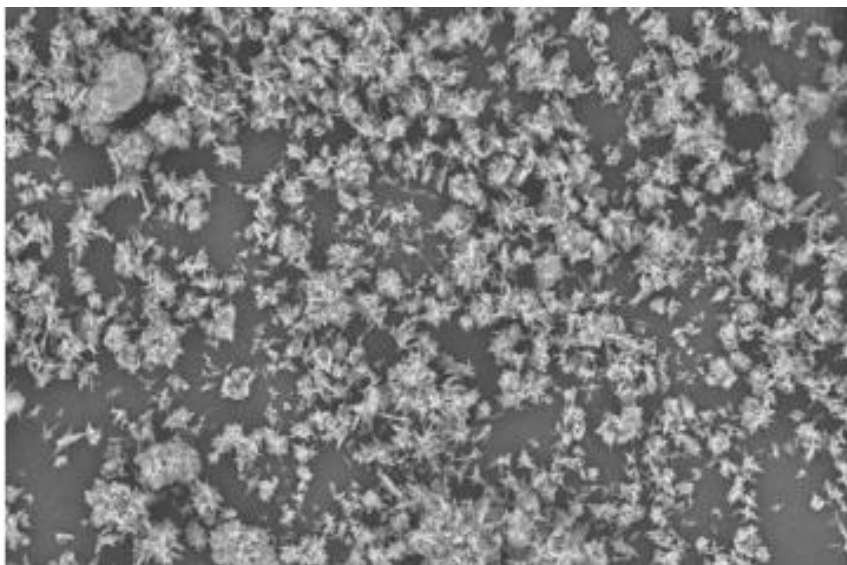


Рисунок 3.2 Фотографія суміші екстрактів та ПЕО-400

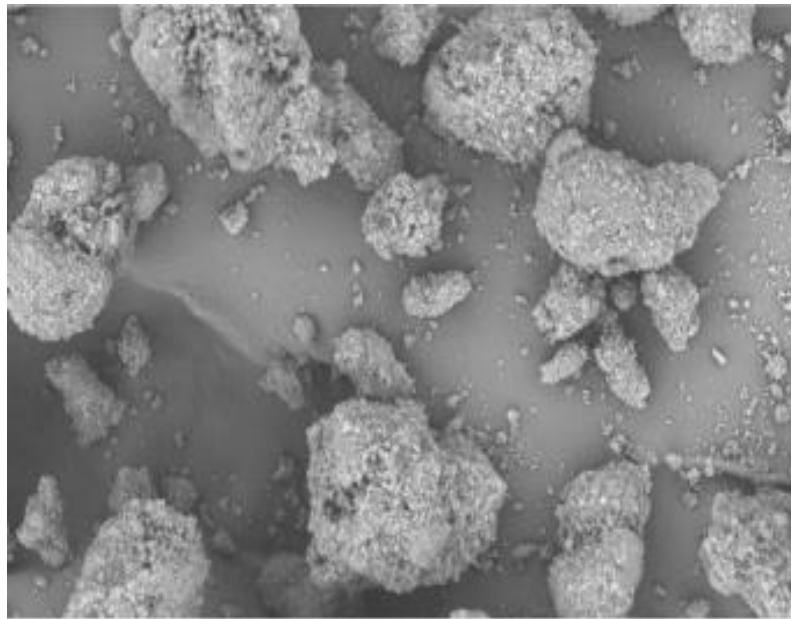


Рисунок 3.3 Фотографія суміші екстрактів та гліцерину

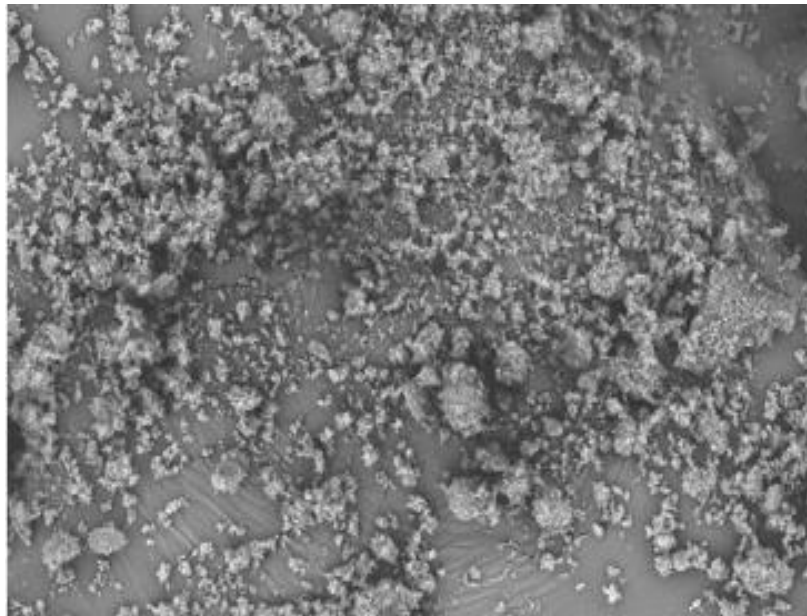


Рисунок 3.3 Фотографія суміші екстрактів та етанолу ПГ

Усі зразки суміші екстрактів евкаліпту та гвоздики з неводними розчинниками готувалися у співвідношенні 1 до 1 і фотографувалися при збільшенні у 90 разів.

Як видно з фотографій 3.1 – 3.4 найбільшу розчинність суміш екстрактів евкаліпту та гвоздики мав у пропіленгліколі та поліетиленоксиді-400. Про це свідчить зміна форми розміру та морфології частинок екстрактів евкаліпту та гвоздики. Субстанція екстрактів евкаліпту та гвоздики здатна повністю

розчинятися у етанолі, але цей процес потребує часу та більшого об'єму розчинника. При додаванні гліцерину відбувалося крайове змочування частинок екстрактів евкаліпту та гвоздики та його часткове розчинення. У полі зору зберігалися великі частинки без зміни їх лінійних розмірів, але з модифікацією поверхні.

Отже, для подальших досліджень були обрані поліетиленоксид-400 та ПГ.

3.2 Вивчення впливу допоміжних речовин на властивості гелю з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики

Для подальших досліджень були розроблено зразки гелю з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики, де в якості антиоксидантів використовувалися гідрокситолуол, натрію метабісульфіт, як гелеутворювач - полівінілпіролідон. Твін-80 було обрано на підставі його фізико-хімічних властивостей згідно рекомендованої середньої концентрації (табл. 3.1).

Зразки готувалися наступним образом: наважка екстрактів евкаліпту та гвоздики змішувалася з $\frac{1}{2}$ частиною поліетиленоксиду-400 та наважкою пропіленгліколю, ретельно перемішували, додавали емульгатор, полівінілпіролідон, антиоксидант, етанол 95% або воду очищену. Ретельно перемішували до однорідності, додавали другу половину наважки ПЕО-400, гомогенізували при швидкостях 50 об/хв, 100 об/хв, 150 об/хв.

На першому етапі зразки піддавали органолептичному контролю. Зовнішній вигляд зразків оцінювався візуально на чорному фоні на наявність механічних включень, забарвленість, прозорість. Результати досліджень свідчать, що всі зразки були безкольорові, прозорими, не мали наявності седиментації. Зразки, які були гомогенізовані при швидкості змішувача 150 об/хв мали пухирці повітря, а зразки, які були отримані за допомогою 50 об/хв мали неоднорідний розподіл допоміжних речовин у об'ємі зразку. Тому, для подальших досліджень була обрана швидкість змішувача – 100 об/хв.

Таблиця 3.1

Склад зразків гелю з суміш екстрактів евкаліпту та гвоздики

Інгредієнти, %	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11
Суміш екстрактів евкаліпту та гвоздики	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
ПВП К 30	-	-	-	-	5	5	10	-	5	5	10
ПЕО 400	45	45	75	60	55	55	50	60	55	55	50
ПГ	20	10	-	5	5	5	5	5	5	5	5
Твін-80	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ВНТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0
SBS	-	-	-	-	-	0,1	0,1	-	-	-	-
Вода	10	20	-	10	10	10	10	-	-	-	-
Етанол	-	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10
Загальна вага	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Примітка: ВНТ – гідрокситолуол, SBS – натрію метабісульфіт.

Надалі було досліджено значення водневого показника зразків гелю з сумішшю екстрактів евкالیпту та гвоздики (табл. 3.2). рН є одним з найважливіших показників якості гелю. Його значення при пероральному використанні повинно бути від 2,5 до 7,5 [15]. Водневий показник вимірювали у 10 % розчинах зразків за допомогою потенціометру.

Таблиця 3.2

Значення водневого показника зразків гелю

Зразок	Зовнішній вигляд	рН (середнє значення \pm SD)
№1	прозорий	6,02 \pm 0,21
№2	прозорий	5,96 \pm 0,15
№3	прозорий	6,13 \pm 0,15
№4	прозорий	6,06 \pm 0,15
№5	прозорий	6,11 \pm 0,17
№6	прозорий	6,00 \pm 0,17
№7	прозорий	6,10 \pm 0,20
№8	прозорий	6,01 \pm 0,14
№9	прозорий	6,15 \pm 0,20
№10	прозорий	6,11 \pm 0,13
№11	прозорий	6,10 \pm 0,17

Як видно з таблиці 3.2 водневий показник усіх зразків мав значення приблизно 6,0, що свідчить про подальше їх дослідження.

Рівномірний розподіл активного інгредієнту дуже важливий показник. Вміст екстрактів евкالیпту та гвоздики у складі зразків визначали спектрофотометрично наступним чином. 10 мг зразку вміщували в мірну колбу об'ємом 10 мл і розчиняли в 5 мл метанолу, доводили метанолом до мітки. 1 мл отриманого розчину розводили фосфатним буфером (рН 6,8). Визначення проводили за допомогою спектрофотометру (табл. 3.3).

Вміст екстрактів евкаліпту та гвоздики у складі гелю

Зразок	Вміст екстрактів евкаліпту та гвоздики (%) (середнє значення \pm SD)
№1	98,63 \pm 0,45
№2	98,94 \pm 0,37
№3	99,10 \pm 0,42
№4	99,26 \pm 0,13
№5	99,63 \pm 0,28
№6	99,76 \pm 0,12
№7	99,56 \pm 0,31
№8	99,34 \pm 0,29
№9	99,61 \pm 0,33
№10	99,17 \pm 0,17
№11	98,62 \pm 0,28

Результати, які наведені у таблиці 3.3 дозволяють зробити висновок, вміст екстрактів евкаліпту та гвоздики у складі зразків гелю перорального складу варіюється від 98,62% до 99,96 %. Це свідчить про рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнту у всьому об'ємі зразку, що в свою чергу дозволяє прогнозувати позитивний вплив допоміжних речовин на солюбілізацію екстрактів евкаліпту та гвоздики.

Отже, на підставі проведених досліджень по визначенню структурно-механічних властивостей для подальшої роботи були обрані зразки №7, №8, №9.

На наступному етапі було досліджено стабільність обраних зразків (табл. 3.5). Дослідження проводилися при кімнатній температурі 25 °С, відносній вологості 65 % в термостаті, який дозволяв підтримати задані умови. Контроль проводився кожний місяць за органолептичними показниками.

Показники в'язкості гелю з суміш екстрактів евкаліпту та гвоздики

Зразок	В'язкість (сП) (середнє значення \pm SD)
№1	62,8 \pm 0,10
№2	60,9 \pm 0,02
№3	87,8 \pm 0,06
№4	145,5 \pm 0,10
№5	89,6 \pm 0,01
№6	128,3 \pm 0,05
№7	275,5 \pm 0,01
№8	223,7 \pm 0,07
№9	280,1 \pm 0,01
№10	591,7 \pm 0,03
№11	515,5 \pm 0,02

Як свідчать дані, що наведені у табл. 3.5 зразки №8 та №9 по закінченню дослідження мали жовту опалесценцію, що можна пояснити відсутністю у складі гелю антиоксидантів. Всі зразки, крім №4, не мали осаду, розшарування.

Також було проведено дослідження з визначення показників в'язкості, рН, визначення проводилося кожні 3 місяця (рис. 3.4 -3.5).

**Результати дослідження стабільності гелю з сумішшю екстрактів
евкаліпту та гвоздики**

Зразок	Термін, місяць						
	0	1	2	3	4	5	6
№4	Прозорий, однорідний, б/к, б/о	X	X	X	X	+	+, осад
№5	Прозорий, однорідний, б/к, б/о	X	X	X	X	+	+
№5	Прозорий, однорідний, б/к, б/о	X	X	X	X	X	X
№7	Прозорий, однорідний, б/к, б/о	X	X	X	X	X	X
№8	Прозорий, однорідний, б/к, б/о	X	X	X	X	+	+
№9	Прозорий, однорідний, б/к, б/о	X	X	X	X	+	+

Примітка: б/ - без кольору, б/о – без осаду, X – без змін, + - жовта опалесценція.

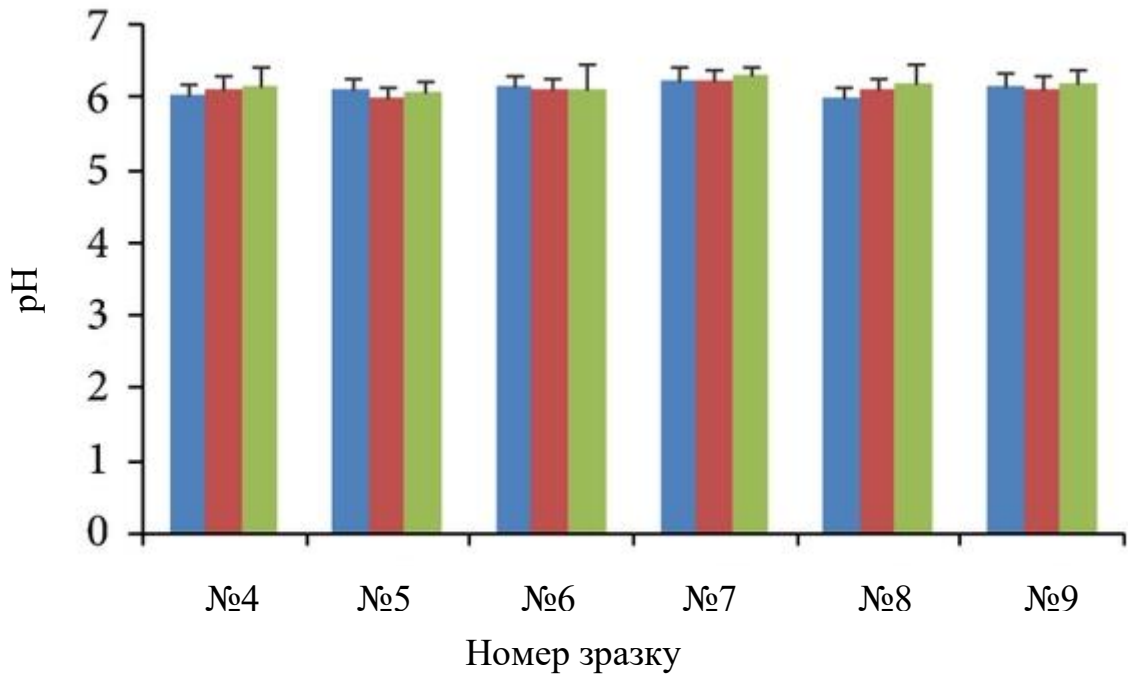


Рисунок 3.4 Значення рН зразків: блакитній – початок експерименту, червоний – 3 місяця, зелений 6 – місяців

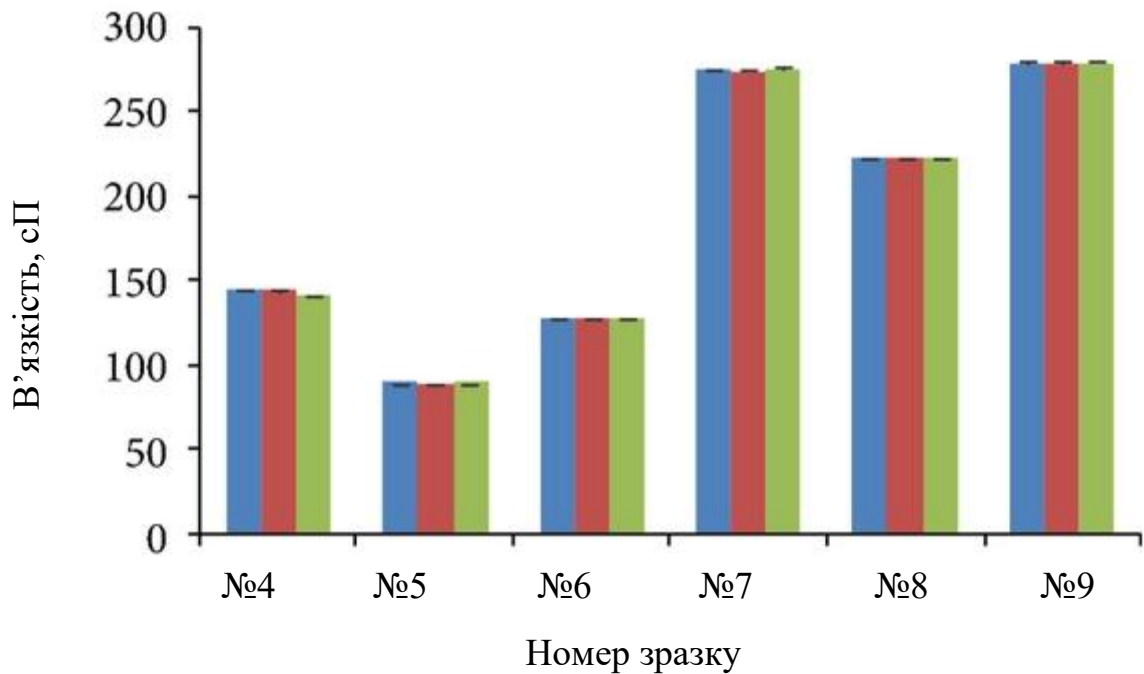


Рисунок 3.5 Значення в'язкості зразків: блакитній – початок експерименту, червоний – 3 місяця, зелений 6 – місяців

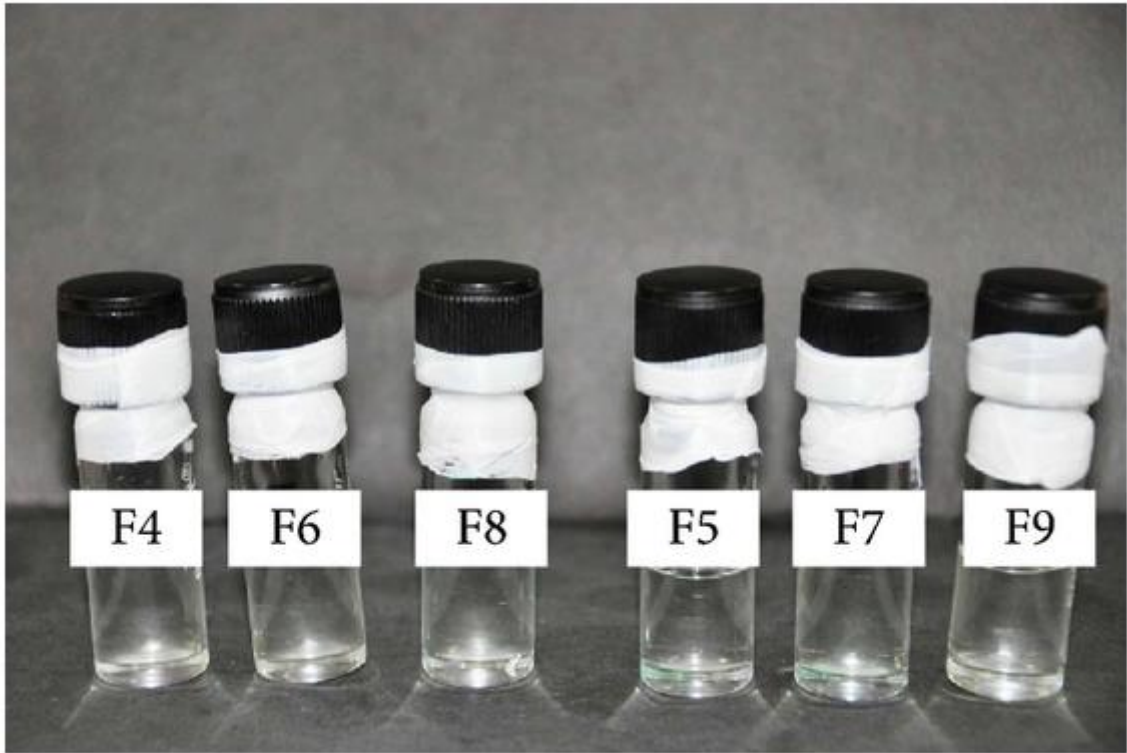


Рисунок 3.6 Фотографія зразків №4-№9 на початку експеримент (темний фон)

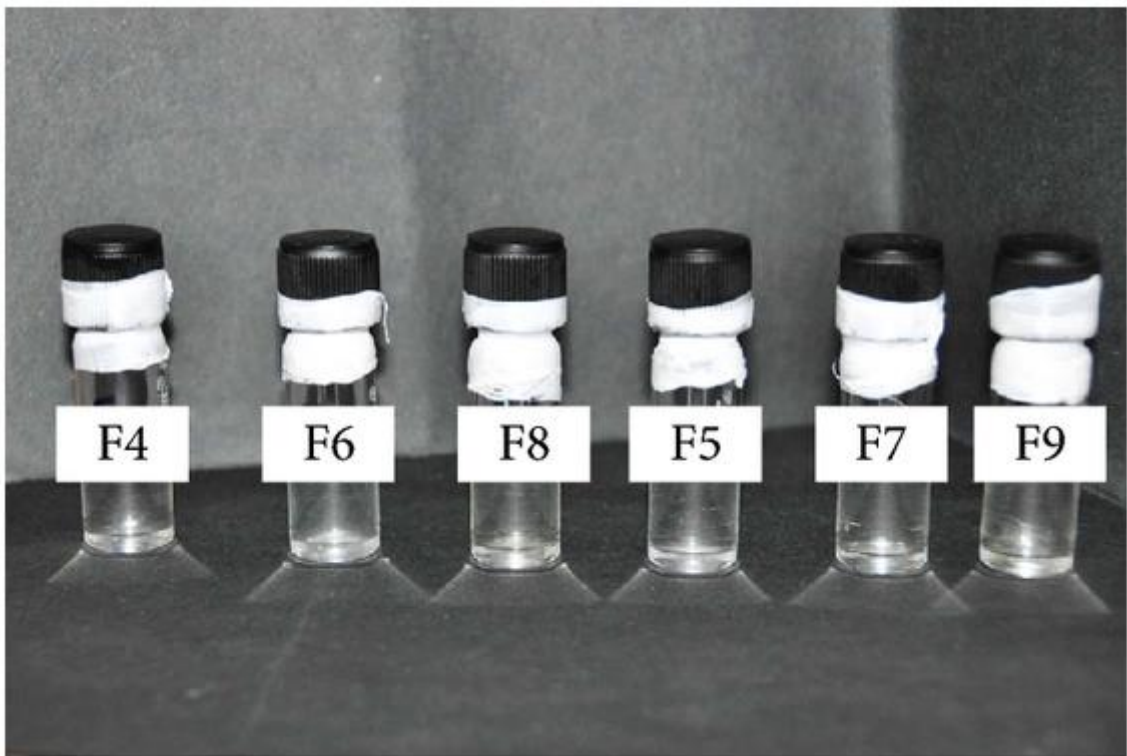


Рисунок 3.7 Фотографія зразків №4-№9 через 3 місяця експерименту (темний фон)

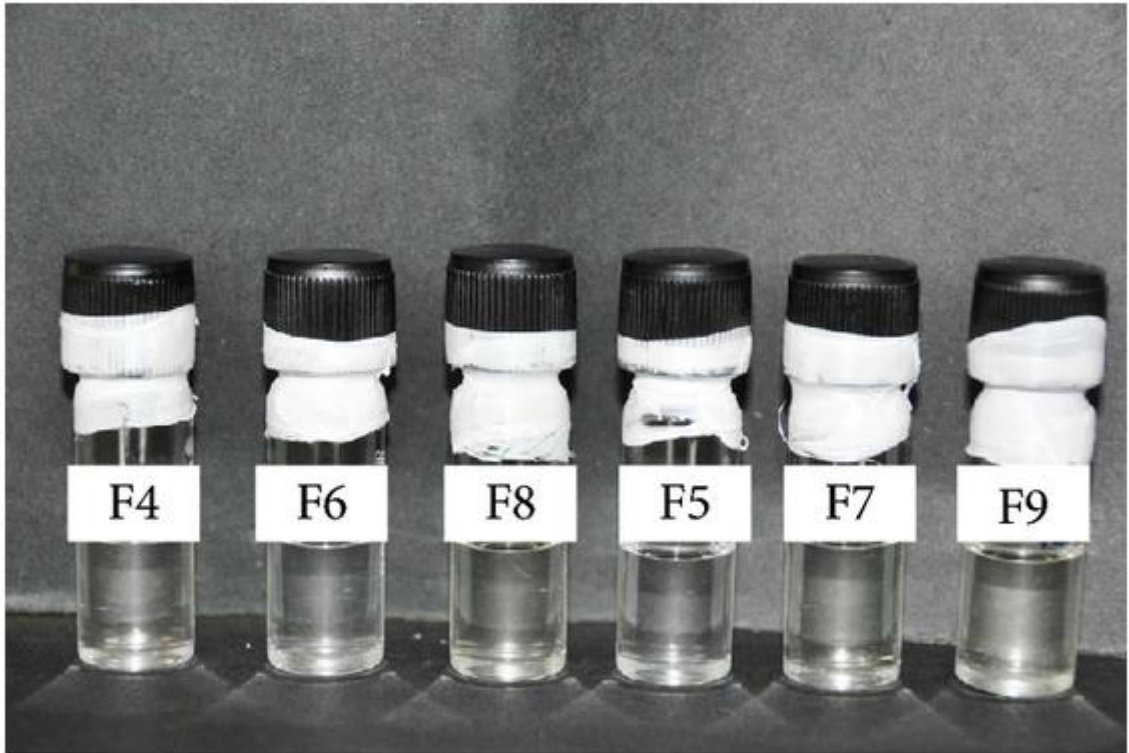


Рисунок 3.8 Фотографія зразків №4-№9 через 6 місяців експерименту (темний фон)

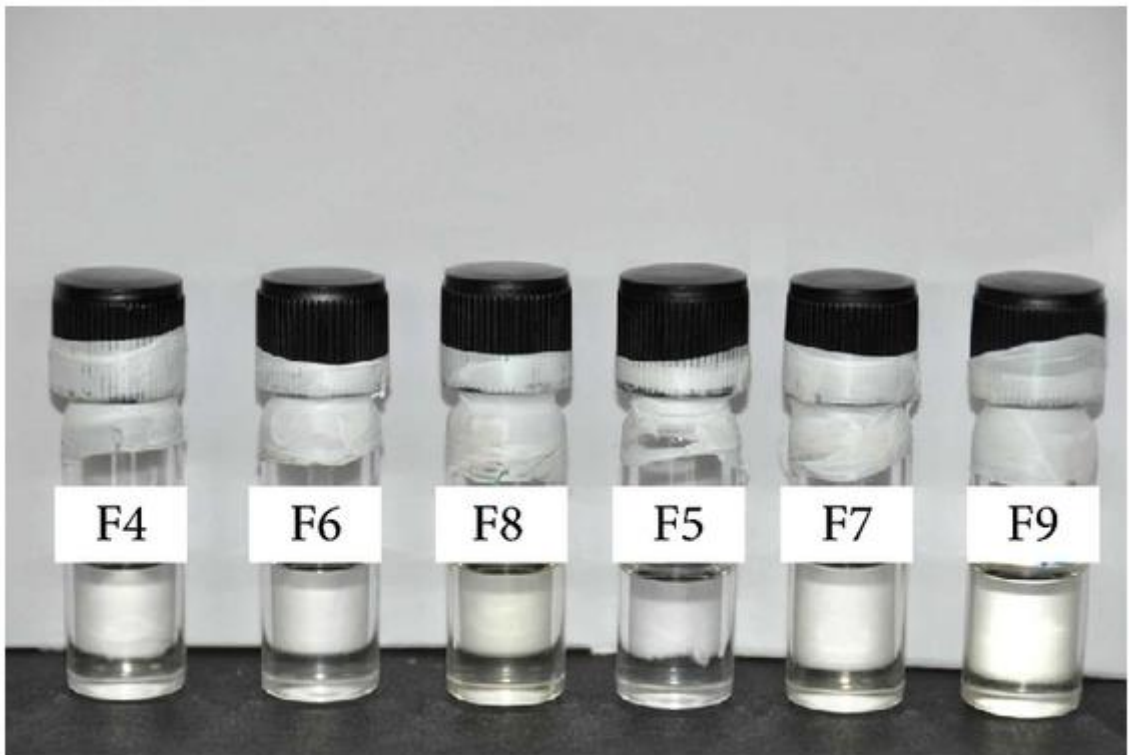


Рисунок 3.9 Фотографія зразків №4-№9 через 6 місяців експерименту (білий фон)

Смак перорального гелю із субстанцією, яка гірка на присмак має велике значення. Він впливає на комплайенс пацієнта, здатний проявляти терапевтичну активність. Для маскуванню запаху та гіркого смаку перорального гелю з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики були обрано ароматизатори зі смаком і запахом малини, банану, яблука, дині, лимону. Для визначення раціонального складу гелю з екстрактами було виготовлено 3 різних смаку зразку №7 (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Зразки гелю з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики з різними смаками

Компоненти	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3
Гель з суміш екстрактів евкаліпту та гвоздики	50 г	50 г	50 г
Смак «Малина»	10 мг	-	-
Смак «Банан»	-	-	5 мг
Смак «Диня»	-	5 мг	-
Смак «Яблуко»	50 мг	-	50 мг
Смак «Лимон»	-	-	5 мг

За участю десяти волонтерів було проведено визначення органолептичних властивостей гелю з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики (табл. 3.7).

Аналіз даних, які наведені у таблиці, дозволяє зробити висновок про доцільність додавання до складу гелю перорального з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики ароматизатору зі смаком «Диня».

Характеристика органолептичних показників зразків гелю з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики

Показник	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
Запах	Приємний, свіжий фруктовий смаком екстрактів евкаліпту та гвоздики	Запах солодкий, (суміш банана та цитрусових) приємний, маскує смак АФІ майже повністю	Запах неприємний, характерний запах АФІ маскує повністю
Смак	Приємний кислуватий, гіркий смак екстрактів евкаліпту та гвоздики не маскує	Приємний фруктовий, гіркий смак екстрактів евкаліпту та гвоздики маскує	Смак дуже солодкий, але присмак екстрактів евкаліпту та гвоздики не маскує

Отже, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що найбільший вплив на союбілізацію має вплив полівінілпіролідон, етанол 96%, пропіленгліколь. Зразки, що містили 5% ПВП мали задовільні показники. Зразки, що містили воду очищену мали найменші результати рН, розчинності.

Таким чином, згідно отриманих даних був запропоновано склад гелю перорального з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики.

Інгредієнти, %	Вміст, %
Суміш екстрактів евкаліпту та гвоздики	20
ПВП К 30	10
ПЕО 400	50
ПГ	5

Твін-80	5
Натрію метабісульфіт	0,1
Етанол 95%	10
Ароматизатор «Диня»	0,005
Загальна вага	100

Враховуючі отримані результати у ході дослідження впливу допоміжних речовин на показники гелю перорального з екстрактами була запропонована технологія отримання гелю, яка складалася з наступних стадій: підготовка сировини, отримання концентрату, отримання гелю, пакування та визначені критичні параметри (швидкість змішування, температура).

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили розробити технологію гелю перорального з сумішю екстрактів евкаліпту та гвоздики, дослідити стабільність фізико-хімічних показників гелю протягом 6 місяців.

Висновки до розділу 3

1. Досліджено розчинність екстрактів евкаліпту та гвоздики. Встановлено, що оптимальним розчинником екстрактів евкаліпту та гвоздики є поліетиленоксид-400 у суміші з пропіленгліколем.

2. Вивчено параметри в'язкості зразків гелю перорального з різною концентрацією полівінілпіролідону, поліетиленоксиду-400. Встановлено, що зміна в'язкості пов'язана зі зміною концентрації цих речовин.

3. Досліджено смакові властивості гелю перорального. Результати дослідження свідчать, гель пероральний з сумішю екстрактів евкаліпту та гвоздики гіркий на присмак в тому, доцільно додавання ароматизатору з смаком «Диня».

4. Визначено стабільність зразків гелю протягом 6 місяців, встановлено, що без додавання антиоксидантів гель з сумішю екстрактів евкаліпту та гвоздики змінює забарвлення.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Визначено класифікацію гострих вірусних захворювань. Встановлено основні клінічні симптоми та напрями фармакотерапії ГРВі.

2. За даними літератури обрані допоміжні речовини, дана характеристика евкаліпту та гвоздики, показана доцільність розробки препаратів для лікування ГРВі.

3. Досліджено розчинність екстрактів евкаліпту та гвоздики. Встановлено, що оптимальним розчинником екстрактів евкаліпту та гвоздики є поліетиленоксид-400 у суміші з пропіленгліколем.

5. Вивчено параметри в'язкості зразків гелю перорального з різною концентрацією полівінлпіролідону, поліетиленоксиду-400. Встановлено, що зміна в'язкості пов'язана зі зміною концентрації цих речовин.

6. Досліджено смакові властивості гелю перорального. Результати дослідження свідчать, гель пероральний з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики гіркий на присмак в тому, доцільно додавання ароматизатору з смаком «Диня».

7. Визначено стабільність зразків гелю протягом 6 місяців, встановлено, що без додавання антиоксидантів гель з сумішшю екстрактів евкаліпту та гвоздики змінює забарвлення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bossou A.D., Ahoussi E., Ruysbergh E., Adams A., Smaghe G., De Kimpe N., Avlessi F., Sohounhloue D.C.K., Mangelinckx S. Characterization of volatile compounds from three *Cymbopogon* species and *Eucalyptus citriodora* from Benin and their insecticidal activities against *Tribolium castaneum*. *Ind. Crops Prod.* 2015;76:306–317. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.06.031.
2. Gusmao N.M.S., Oliveira J.V., Navarro D.M.A.F., Dutra K.A., Silva W.A., Wanderley M.J.A. Contact and fumigant toxicity and repellency of *Eucalyptus citriodora* Hook., *Eucalyptus staigeriana* F., *Cymbopogon winterianus* Jowitt and *Foeniculum vulgare* Mill. EOs in the management of *Callosobruchus maculatus* (FABR.) (Coleoptera: Chrysomelidae, Bruchinae) *J. Stored Prod. Res.* 2013;54:41–47.
3. Lima J.K.A., Albuquerque E.L.D., Santos A.C.C., Oliveira A.P., Araujo A.P.A., Blank A.F., Arrigoni-Blank M.F., Alves P.B., Santos D.A., Bacci L. Biotoxicity of some plant EOs against the termite *Nasutitermes corniger* (Isoptera: Termitidae) *Ind. Crops Prod.* 2013;47:246–251. doi: 10.1016/j.indcrop.2013.03.018.
4. Ribeiro J.C., Ribeiro W.L.C., Camurça-Vasconcelos A.L.F., Macedo I.T.F., Santos J.M.L., Paula H.C.B., Araujo Filho J.V., Magalhães R.D., Bevilaqua C.M.L. Efficacy of free and nanoencapsulated *Eucalyptus citriodora* EOs on sheep gastrointestinal nematodes and toxicity for mice. *Vet. Parasitol.* 2014;204:243–248. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.05.026.
5. Aguiar R.W.S., Ootani M.A., Ascencio S.D., Ferreira T.P.S., Santos M.M., Santos G.R. Fumigant antifungal activity of *Corymbia citriodora* and *Cymbopogon nardus* EOs and citronellal against three fungal species. *Sci. World J.* 2014;2014:149–168. doi: 10.1155/2014/492138.

6. Tomaz M.A., Costa A.V., Rodrigues W.N., Pinheiro P.F., Parreira L.A., Rinaldo D., Queiroz V.T. Chemical composition and allelopathic activity of the *Eucalyptus* essential oil. *Biosci. J.* 2014;30:475–483.
7. Vera S.S., Zambrano D.F., Méndez-Sánchez S.C., Rodríguez-Sanabria F., Stashenko E.E., Luna J.E.D. EOs with insecticidal activity against larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) *Parasitol. Res.* 2014;113:2647–2654. doi: 10.1007/s00436-014-3917-6.
8. Olivero-Verbel J., Tirado-Ballestas I., Caballero-Gallardo K., Stashenko E.E. EOs applied to the food act as repellents toward *Tribolium castaneum*. *J. Stored Prod. Res.* 2013;55:145–147. doi: 10.1016/j.jspr.2013.09.003.
9. Harkat-Madouri L., Asma B., Madani K., Said Z.B.S., Rigou P., Grenier D., Allalou H., Remini H., Adjaoud A., Boulekbache-Makhlouf L. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria. *Ind. Crops Prod.* 2015;78:148–153. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.10.015.
10. Russo S., Cabrera N., Chludil H., Yaber-Grass M., Leicach S. Insecticidal activity of young and mature leaves essential oil from *Eucalyptus globulus* Labill. against *Tribolium confusum* Jacquelin du Val (Coleoptera: Tenebrionidae) *Chil. J. Agric. Res.* 2015;75:375–379. doi: 10.4067/S0718-58392015000400015.
11. Yones D.A., Bakir H.Y., Bayoumi S.A.L. Chemical composition and efficacy of some selected plant oils against *Pediculus humanus capitis* in vitro. *Parasitol. Res.* 2016;115:3209–3218. doi: 10.1007/s00436-016-5083-5.
12. Mekonnen A., Yitayew B., Tesema A., Taddese S. In Vitro Antimicrobial activity of essential oil of *Thymus schimperi*, *Matricaria chamomilla*, *Eucalyptus globulus*, and *Rosmarinus officinalis*. *Int. J. Microbiol.* 2016;2016:9545693. doi: 10.1155/2016/9545693.
13. Pandey A., Chattopadhyay P., Banerjee S., Pakshirajan K., Singh L. Antitermitic activity of plant EOs and their major constituents against

termite *Odontotermes assamensis* Holmgren (Isoptera: Termitidae) of North East India. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2012;75:63–67. doi: 10.1016/j.ibiod.2012.09.004.

14. Pant M., Dubey S., Patanjali P.K., Naik S.N., Sharma S. Insecticidal activity of *Eucalyptus* oil nanoemulsion with karanja and jatropa aqueous filtrates. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2014;91:119–127. doi: 10.1016/j.ibiod.2013.11.019.

15. Kumar P., Mishra S., Malik A., Satya S. Compositional analysis and insecticidal activity of *Eucalyptus globulus* (family: Myrtaceae) essential oil against housefly (*Musca domestica*) *Acta Trop.* 2012;122:212–218. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.01.015.

16. Golestani M.R., Rad M., Bassami M., Afkhami-Goli A. Analysis and evaluation of antibacterial effects of new herbal formulas, AP-001 and AP-002, against *Escherichia coli* O157:H7. *Life Sci.* 2015;135:22–26. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.007.

17. Fratini F., Casella S., Leonardi M., Pisseri F., Ebani V.V., Pistelli L., Pistelli L. Antibacterial activity of EOs, their blends and mixtures of their main constituents against some strains supporting livestock mastitis. *Fitoterapia.* 2014;96:1–7. doi: 10.1016/j.fitote.2014.04.003.

18. Luis A., Duarte A., Gominho J., Domingues F., Duarte A.P. Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorumsensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Ind. Crops Prod.* 2016;79:274–282. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.10.055.

19. Bett P.K., Deng A.L., Ogendob J.O., Kariuki S.T., Kamatenesi-Mugisha M., Mihale J.M., Torto B. Chemical composition of *Cupressus lusitanica* and *Eucalyptus saligna* leaf essential oils and bioactivity against major insect pests of stored food grains. *Ind. Crops Prod.* 2016;82:51–62. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.12.009.

20. Silva S.M., Abe S.Y., Bueno F.G., Lopes N.P., Mello J.C.P., Nakashima T. Direct proof by ¹³C-nuclear magnetic resonance of semi-purified

extract and isolation of *ent*-Catechin from leaves of *Eucalyptus cinerea*. *Pharmacogn. Mag.* 2014;10:191–194.

21. Bayala B., Bassole I.H.N., Gnoula C., Nebie R., Yonli A., Morel L., Figueredo G., Nikiema J., Lobaccaro J.A., Simpore J. Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and anti-proliferative activities of EOs of plants from Burkina Faso. *PLoS ONE*. 2014;9:e92122. doi: 10.1371/journal.pone.0092122.

22. Bugarin D., Grbovic S., Orcic D., Mitic-Culafic D., Knezevic-Vukcevic J., Mimica-Dukic N. Essential oil of *Eucalyptus gunnii* Hook. as a novel source of antioxidant, antimutagenic and antibacterial agents. *Molecules*. 2014;19:19007–19020. doi: 10.3390/molecules191119007.

23. Elaissi A., Rouis Z., Salem N.A.B., Mabrouk S., Salem Y.B., Salah K.B.H., Aouni M., Farhat F., Chemli R., Harzallah-Skhiri F., et al. Chemical composition of 8 *Eucalyptus* species' EOs and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *Complement. Altern. Med.* 2012;12:81. doi: 10.1186/1472-6882-12-81.

24. Elaissi A., Rouis Z., Mabrouk S., Salah K.B.H., Aouni M., Khouja M.L., Farhat F., Chemli R., Harzallah-Skhiri F. Correlation between chemical composition and antibacterial activity of EOs from fifteen *Eucalyptus* species. Growing in the Korbous and Jbel Abderrahman Arboreta (North East Tunisia) *Molecules*. 2012;17:3044–3057. doi: 10.3390/molecules17033044.

25. Marzoug H.N.B., Bouajila J., Ennajar M., Lebrihi A., Mathieu F., Couderc F., Abderraba M., Romdhane M. *Eucalyptus* (*gracilis*, *oleosa*, *salubris*, and *salmonophloia*) EOs: Their chemical composition and antioxidant and antimicrobial activities. *J. Med. Food*. 2010;13:1005–1012. doi: 10.1089/jmf.2009.0153.

26. Proenza Y.G., Álvarez R.Q., Tamayo Y.V., Saavedra M.A., García Y.S., Espinosa R.H. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil from *Eucalyptus pellita* F. Muell. *J. Med. Plants Res.* 2013;7:1979–1983.

27. Ghnaya A.B., Hanana M., Amri I., Balti H., Gargouri S., Jamoussi B., Hamrouni L. Chemical composition of *Eucalyptus erythrocorys* EOs and evaluation

of their herbicidal and antifungal activities. *J. Pest Sci.* 2013;86:571–577. doi: 10.1007/s10340-013-0501-2.

28. Baptista E.B., Zimmermann-Franco D.C., Lataliza A.A.B., Raposo N.R.B. Chemical composition and antifungal activity of essential oil from *Eucalyptus smithii* against dermatophytes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015;48:746–752.

29. Ye C.L., Dai D.H., Hu W.L. Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil from onion (*Allium cepa* L.) *Food Control.* 2013;30:48–53. doi: 10.1016/j.foodcont.2012.07.033.

30. Roh H.S., Lee B.H., Park C.G. Acaricidal and repellent effects of myrtacean EOs and their major constituents against *Tetranychus urticae* (Tetranychidae) *J. Asia-Pac. Entomol.* 2013;16:245–249. doi: 10.1016/j.aspen.2013.03.001.

31. Tennyson S., Ravindran J., Eapen A., Willian J. Repellent activity of *Ageratum houstonianum* Mill. (Asteraceae) leaf extracts against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2012;6:478–480. doi: 10.1016/S2222-1808(12)60104-2.

32. Gokulakrishnan J., Kuppusamy E., Shanmugam D., Appavu A., Kaliyamoorthi K. Pupicidal and repellent activities of *Pogostemon cablin* essential oil chemical compounds against medically important human vector mosquitoes. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2013;3:26–31. doi: 10.1016/S2222-1808(13)60006-7.

33. Krishnappa K., Elumalai K. Toxicity of *Aristolochia bracteata* methanol leaf extract against selected medically important vector mosquitoes (Diptera: Culicidae) *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2012;2:S553–S557. doi: 10.1016/S2222-1808(12)60219-9.

34. Govindarajan M., Sivakumar R. Repellent properties of *Cardiospermum halicacabum* Linn. (Family: Sapindaceae) plant leaf extracts against three important vector mosquitoes. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012;8:602–607. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60105-1.

35. Ali A., Murphy C.C., Demirci B., Wedge D.W., Sampson B.J., Khan I.A., Baser K.H.C., Tabanca N. Insecticidal and biting deterrent activity of rose-scented geranium (*Pelargonium* spp.) EOs and individual compounds against *Stephanitis pyrioides* and *Aedes aegypti*. *Pest Manag. Sci.* 2013;69:1385–1392. doi: 10.1002/ps.3518.
36. Ali A., Tabanca N., Demirci B., Baser K.H.C., Ellis J., Gray S., Lackey B.R., Murphy C., Khan I.A., Wedge D.E. Composition, mosquito larvicidal, biting deterrent and antifungal activity of EOs of different plant parts of *Cupressus arizonica* var. *glabra* ('Carolina Sapphire') *Nat. Prod. Commun.* 2013;8:257–260.
37. Nascimento J.C., David J.M., Barbosa L.C.A., Paula V.F., Demuner A.J., David J.P., Conserva L.M., Ferreira J.C., Guimarães E.F. Larvicidal activities and chemical composition of essential oils from *Piper klotzschianum* (Kunth) C. DC. (Piperaceae) *Pest Manag. Sci.* 2013;69:1267–1271.
38. Tabanca N., Bernier U.R., Ali A., Wang M., Demirci B., Blythe E.K., Khan S.I., Baser K.H.C., Khan I.A. Bioassay-guided investigation of two *Monarda* EOs as repellents of yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. *J. Agric. Food Chem.* 2013;61:8573–8580. doi: 10.1021/jf402182h.
39. Hamdi S.H., Hedjal-Chebheb M., Kellouche A., Khouja M.L., Boudabous A., Jemaa J.M.B. Management of three pests' population strains from Tunisia and Algeria using *Eucalyptus* essential oils. *Ind. Crops Prod.* 2015;74:551–556. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.05.072.
40. Juan L., Lucia A., Zerba E., Harrand L., Marco M., Masuh H. Chemical composition and fumigant toxicity of the EOs from 16 species of *Eucalyptus* against *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae) adults. *J. Econ. Entomol.* 2011;104:1087–1092. doi: 10.1603/EC09431.
41. Lucia A., Juan L.W., Zerba E.N., Harrand L., Marcó M., Masuh H.M. Validation of models to estimate the fumigant and larvicidal activity of *Eucalyptus* EOs against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) *Parasitol. Res.* 2012;110:1675–1686. doi: 10.1007/s00436-011-2685-9.

42. Aref S.P., Valizadegan O., Farashiani M.E. *Eucalyptus dundasii* Maiden essential oil, chemical composition and insecticidal values against *Rhyzopertha dominica* (F.) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) *J. Plant Prot. Res.* 2015;55:35–41. doi: 10.1515/jppr-2015-0005.

43. Aref S.P., Valizadegan O., Farashiani M.E. The insecticidal effect of essential oil of *Eucalyptus floribundi* against two major stored product insect pests; *Rhyzoperth dominica* (F.) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) *J. Essent. Oil Bear. Plants.* 2016;19:820–831. doi: 10.1080/0972060X.2014.958569.

44. Varejao E.V.V., Demuner A.J., Barbosa L.C.A., Barreto R.W. The search for new natural herbicides—Strategic approaches for discovering fungal phytotoxins. *Crop Prot.* 2013;48:41–50. doi: 10.1016/j.cropro.2013.02.008.

ДОДАТКИ

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



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

**ДОЦІЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТАМИ
ГВОЗДИКИ ТА ЕВКАЛІПТУ**

Ковалевська І.В., Іванко Т.М.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Традиційно одна з форм гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) — гостре інфекційне ураження лімфоїдної тканини мигдаликів або гострий тонзиліт (ангіна) в силу її анатомо-функціональних особливостей, відсутності високої контагіозності, специфічності ускладнень, значної поширеності розглядається як окрема нозологічна одиниця. У патогенезі велике значення має клітинний імунітет, певні недоліки якого часто приводять до персистенції збудників захворювання, особливо у дітей. Тому для лікування цієї форми ГРЗ доцільно використовувати препарати з лікарської рослинної сировини.

Останнім часом в Україні спостерігається розширення номенклатури лікарських засобів для лікування ГРЗ. В даній час традиційно популярним залишається пероральний спосіб введення препаратів, основна частина яких представляє собою таблетки. Деякі категорії пацієнтів, які страждають на дисфагію різної етіології, можуть зазнавати труднощів з ковтанням, тому змушені приймати їх з великою кількістю рідини. Дана проблема особливо актуальна в педіатричній і геріатричній практиці. Щоб уникнути труднощів при ковтанні при пероральному прийомі, а також підвищити зручність застосування, можливо використовувати м'які лікарські засоби – гелі. Їх використання замість традиційних твердих лікарських форм дозволяє збільшити біодоступність активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), за рахунок того, що він знаходиться в тонко диспергованому або розчиненому стані.

Мета дослідження. Провести огляд літератури щодо доцільності створення перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту.

Матеріали і методи. При дослідженні використовували аналітичний метод обробки даних літератури щодо застосування рослин м'якої для лікування запальних захворювань шлунка.

Результати та їх обговорення. Як об'єкти дослідження нами були обрані екстракти гвоздики та евкаліпту. На фармацевтичному ринку України є препарати на їх основі у вигляді льодяників або таблеток, які можуть завдавати труднощів при застосуванні. Також є настоянки, але вони містять етанол, який має антипротипрокопастивний. Альтернативи цим засобам у вигляді іншої лікарської форми за даними Державного реєстру лікарських засобів України на фармацевтичному ринку нашої країни не має. Використання м'якої лікарської форми для лікування ГРЗ дозволяє вирішити проблему комплаєнсу у пацієнтів з дисфагією. Проблема добування перорального гелю вирішується пакуванням у однодозові туби.

Висновок. Отже, пероральний гель з екстрактами евкаліпту та гвоздики допоможе забезпечити ефективну терапію хворих на гострі респіраторні захворювання, які страждають на дисфагію різної етіології.

Міністерство охорони здоров'я України
Ministry of Health of Ukraine
Національний фармацевтичний університет
National University of Pharmacy
Кафедра заводської технології ліків
Industrial Technology of Drugs department
Кафедра технології ліків
Technology of Drugs department



СЕРТИФІКАТ CERTIFICATE

№ 113

Цим засвідчується, що
This is to certify that

Івашко Т. М.

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної
науково-практичної Інтернет-конференції
*participated in the VII International scientific and
practical Internet conference*

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ

*TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE
CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION*

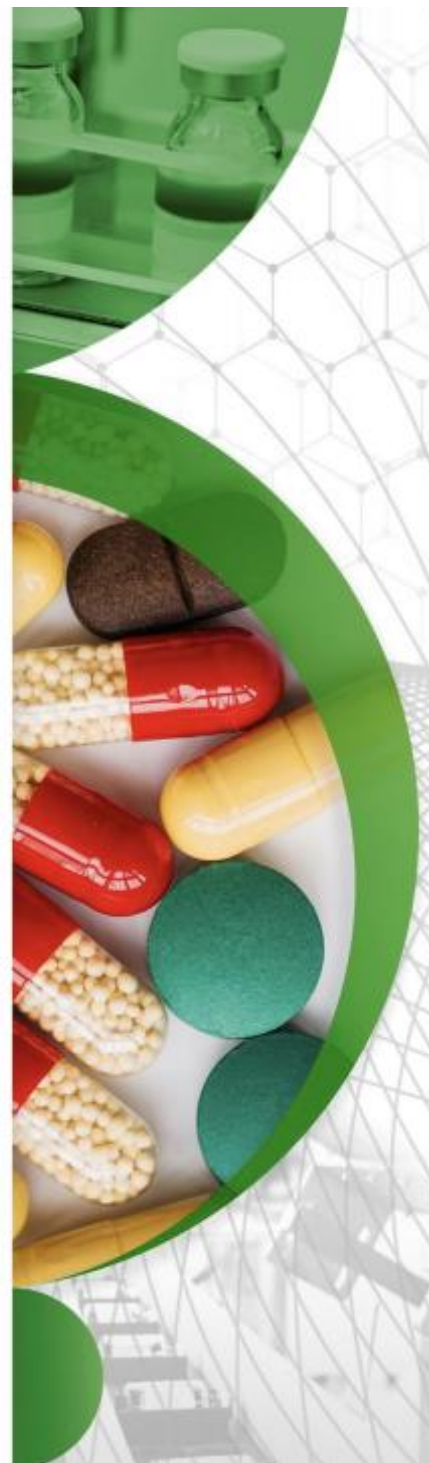
24-25 листопада 2022 року, м. Харків
November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НФаУ,
проф.
*Rector of
prof.*



Алла КОТВИЦЬКА

Alla KOTVITSKA



Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН
«29» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Тетяна ІВАШКО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту», керівник кваліфікаційної роботи Інна КОВАЛЕВСЬКА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активний фармацевтичний інгредієнт - сухі екстракти гвоздики та евкаліпту, зразки гелю.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 6 таблиць, 7 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Етіопатогенез, причини та класифікація гострої вірусної інфекції. Сучасні допоміжні речовини. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
3.	Дослідження фармако-технологічних характеристик сухих екстрактів. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі гелю. Розробка складу гелю для лікування гострої вірусної інфекції. Оформлення розділу 3.	листопад 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Тетяня ІВАШКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Інна КОВАЛЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Івашко Тетяна Миколаївна	Обґрунтування вибору основи перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту	Justification of a choice of oral gel base with clove and eucalyptus extracts	доц. Ковалевська І. В.	доц. Семченко К. В.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 110653 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Івашко Тетяни Миколаївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту / Justification of a choice of oral gel base with clove and eucalyptus extracts», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

ВІДГУК

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

Тетяни ІВАШКО

на тему: «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з
екстрактами гвоздики та евкالیпту»

Актуальність теми. Кашель, нежить, першіння в горлі – це симптоми гострих респіраторних інфекцій, що часто зустрічаються в осінньо-зимовий період. Більшість людей хворіють на ГРВІ 2–4 рази на рік. У дітей молодшого віку респіраторні інфекції можуть виникати до 6–8 разів на рік. Це пов'язано з тим, що імунна система дитини розвинена ще не повністю.

Найчастіше ГРВІ протікає досить легко. Однак ігнорувати хворобу не варто. Без належного лікування вона іноді призводить до серйозних наслідків, а самолікування, наприклад, безконтрольний прийом антибіотиків, може стати причиною розвитку стійкості до них. Тому дану тему вважаємо актуальною. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу гелю з сухими екстрактами.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії вище зазначеного захворювання, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі гелю. Експериментально обґрунтований склад м'якого лікарського засобу з сухими екстрактами.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Тетяни ІВАШКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Інна КОВАЛЕВСЬКА

«7» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Тетяни ІВАШКО

**на тему: «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з
екстрактами гвоздики та евкالیпту».**

Актуальність теми. Застуда, грип та ГРВІ у дітей та дорослих – найчастіші причини звернення до дільничних лікарів. Для цих захворювань характерні спалахи в холодну пору року (переважно восени і взимку). Найбільше випадків простуд припадає саме на вірус грипу (понад 50% випадків) ГРВІ.

До інших збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій належать вірус парагрипу та аденовіруси – вони виявляються приблизно у 10% обстежених. Риновірусна інфекція діагностується в середньому в кожного п'ятого пацієнта (частіше у дорослих), а респіраторно – синцитіальна – в одного з десяти хворих.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії лікарського засобу у формі гелю до складу яких входять сухі екстракти, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухі гвоздики та евкالیпту, які чинить комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати їх у складі перорального гелю, що підвищить комплаєнс пацієнта.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Тетяни ІВАШКО за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Катерина СЕМЧЕНКО

«15» грудня 2022 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4

«21» грудня 2022 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,6)-3а Тетяну ІВАШКО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту». (Керівник: д.фарм.н., професор Інна В'ячеславівна).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Криклива І.О., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,6)-3а Тетяни ІВАШКО «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Тетяна ІВАШКО до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування вибору основи перорального гелю з екстрактами гвоздики та евкаліпту»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Тетяна ІВАШКО в процесі роботи встановила загальні напрямки профілактики та лікування гострої вірусної інфекції, обґрунтувала доцільність створення та застосування перорального гелю на основі ЛРС. Автором був обґрунтований оптимальний склад гелю з сухими екстрактами гвоздики та евкаліпту. Здобувач вищої освіти Тетяна ІВАШКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Інна КОВАЛЕВСЬКА

_____ /
«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Тетяна ІВАШКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

_____ /
«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 10 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/