

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНОГО  
ГЕЛЯ С ЭКСТРАКТОМ ЧЕРНИКИ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования  
группы Фм18(4,10д) i-12  
специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация  
Мохаммед ХБАЛИ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования  
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н., доцент  
Галина СЛИПЧЕНКО

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования  
кафедры технологий фармацевтических препаратов,  
к.фарм.н., доцент Александр МАНСКИЙ

**Харьков – 2023 год**

## **АННОТАЦИЯ**

Общий объем работы составляет 40 страниц, количество таблиц – 6, рисунков – 8, источников литературы – 30, приложения.

Выпускная квалификационная магистерская работа: посвящена изучению ассортимента пероральных гелей и вспомогательных веществ для создания нового препарата. В качестве действующего вещества выбран черники экстракт сухой для создания нового препарата для нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта.

В работе автором изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства действующего вещества, использованы современные методы исследования с целью определения оптимального состава перорального геля.

Ключевые слова: густой экстракт, черника, вспомогательные вещества, пероральный гель, структурно-механические свойства.

## **ANOTATION**

The total volume of work is 40 pages, the number of tables - 6, figures - 8, sources of literature - 30, applications.

Graduation qualification master's work is devoted to the study of the assortment of oral gels and excipients to create a new drug. Dry bilberry extract was chosen as an active ingredient for creation of a new drug for normalization of gastrointestinal tract activity.

In the work the author studied physicochemical and pharmacotechnological properties of the active substance, used modern methods of research to determine the optimal composition of the oral gel.

Key words: dense extract, blueberry, excipients, oral gel, structural and mechanical properties.

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	
ВВЕДЕНИЕ	6
РАЗДЕЛ 1. ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ НА РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ	8
1.1. Популярность пероральных гелей и их ассортимент	8
1.2. Используемые гелеобразователи при получении пероральных гелей	11
1.3. Корригенты и способы определения вкусовых характеристик	14
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1	17
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	18
2.1. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований.	18
2.2. Методы исследования	21
2.3. Определение физико-химических и структурно-механических характеристик геля	21
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2	22
РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ЧЕРНИКИ СУХОГО ЭКСТРАКТА	23
3.1. Исследование физико-химических и технологических свойств черники экстракта сухого	23
3.2. Выбор вспомогательных веществ при разработке состава перорального геля	25
3.2.1. Выбор корригента вкуса перорального геля	32
3.3. Краткое описание технологии получения перорального геля	35
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3	39

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	41
ПРИЛОЖЕНИЕ	45

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАВ	- Биологически активное вещество
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ЕФ	– Европейская фармакопея
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
ЛП	– лекарственный препарат
МЛФ	– мягкая лекарственная форма

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Лечение лекарственными растениями заболеваний желудочно-кишечного тракта имеет многовековую историю и широкое применение. Это объясняется простотой их использования и возможностью непосредственного влиять на орган (желудок, кишечник). Несомненно, популярным способом введения препаратов для лечения, является пероральный. В последнее время привлекает к себе использование пероральных гелей. Это вызвано как более удобным способом применения, так и биодоступностью. Особенно это касается пациентов с нарушением функционирования нервно-мышечного аппарата, который принимает участие в акте глотания. В таких ситуациях необходим постоянный контроль приема препарата или поиск альтернативных лекарственных форм.

В связи с этим, разработка нового лекарственного препарата в форме геля, тем более на основе растительного сырья, не случайна.

Черника - настоящий «витаминный бум». В составе находятся: магний, кальций, марганец, витамины А, В и С и, конечно же, антоцианы, которые и придают синий оттенок чернике. Она считается рекордсменом среди других продуктов по количеству антиоксидантов. Перспективным является создания перорального геля на основе черники экстракта сухого.

**Цель исследования.** Нами были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ для разработки пероральных гелей на основе черники экстракта сухого.

**Задачи исследования.** Для выполнения поставленной цели необходимо было:

- провести анализ современного состояния создания пероральных гелей и изучить их ассортимент;
- провести исследование физико-химических и фармако-технологических свойств черники экстракта сухого с целью введения его в основу и выбора гелеобразователя;

- обосновать состав и выбрать рациональную технологию производства перорального геля.

**Объект исследования.** Черники сухой экстракт, вспомогательные вещества, экспериментальные образцы гелей, готовые гели.

**Предмет исследования.** Выбор состава и технологии производства перорального геля на основе черники экстракта.

**Методы исследования.** При решении поставленных задач в работе использовали: физическо-химические, технологические методы, структурно-механические свойства полученного геля.

**Апробация результатов исследования и публикации.** Результаты исследований отображены в материалах конференции: Науково-практична конференція з міжнародною участю, залученням молодих вчених, студентів, яка приурочена 160 – річчю від дня народження академіка В.І.Вернадського: «МІСЦЕ І РОЛЬ ЛЮДИНИ У ПРИРОДІ ».

**Структура и объем квалификационной работы.** Работа состоит из введения, трех глав, выводов и общих выводов, списка используемой литературы, дополнений. Содержание работы освящено на 40 страницах основного текста и содержит 6 таблицы и 9 рисунков.

## РАЗДЕЛ 1

### ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ НА РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Гели характеризуют как структурированные системы с жидкой дисперсионной средой, в которых частицы дисперсной фазы образуют пространственную сетку. Они представляют собой твердообразные тела, способные сохранять форму, обладающие эластичностью и пластичностью [2].

Физико-химические свойства гелей позволяют рассматривать их как перспективную форму для перорального применения. Гели для приема внутрь сочетают преимущества твердых и жидких пероральных лекарственных форм (ЛФ). Одним из их достоинств является большая биологическая доступность по сравнению с твердыми ЛФ [6].

Следует отметить удобство приема и возможность коррекции вкуса, что позволяет использовать ЛП в форме гелей для приема внутрь в детской и гериатрической практике.

Кроме ЛП, на рынке Украины существуют еще диетические добавки, специализированные пищевые продукты и продукты функционального питания в форме гелей для приема внутрь [4].

#### 1.1. Популярность пероральных гелей и их ассортимент

Интерес к данной ЛФ все больше возрастает и проводятся разработки составов и технологий пероральных гелей, содержащие лекарственные вещества из разных фармакологических групп. На фармацевтическом рынке пероральные гели содержат: нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, парацетамол, нимесулид), гипогликемические (метформин), противорвотные (домперидон), тиазидные диуретики (трихлорметиазид), антигистаминные (терфенадин), витамины и витаминopodobные средства (бенфотиамин; комплекс, содержащий витамины А, С, D, Е и группы В),

противоподагрические (аллопуринол), противопаркинсонические (леводопа) и др. [4]. Гелевая форма позволяет разрабатывать составы с модифицированным высвобождением ЛП [7].

Согласно перечню среди гелей, выделяют две формы для перорального приема: гель для приема внутрь (как правило, гидрофильный) и гель для приготовления суспензии для приема внутрь (путем диспергирования в соответствующем растворителе) [8].

В Европейской и Британской фармакопеях требования к лекарственным формам для наружного применения описаны в статье «Semi-solid preparations for cutaneous application» [3, 26]. В Фармакопее США в статье 1151 «Pharmaceutical dosage forms» формы Gels (гели) и Jellies (желе) упоминаются как синонимы [11].

В Японской Фармакопее приведена характеристика пероральной формы «Jellies for Oral Administration» – «желе для приема внутрь», которая описана как гелеобразный препарат с формой, определяемой упаковкой, и предназначенный для приема внутрь. Для данной ЛФ определяют однородность, а также проводят контроль по тестам растворения или распадаемости.

Таким образом, требования к гелям для приема внутрь должны включать общие показатели качества для пероральных ЛФ и специфические, обусловленные гелевой структурой: описание (органолептические показатели); подлинность; рН; объем упаковки; однородность; однородность дозирования (в случае использования одно- или многодозовых упаковок); количественное определение; микробиологическая чистота.

Анализ ассортимента препаратов, представленных в табл. 1, свидетельствует о том, что ЛП в форме геля для приема внутрь, используются при нарушениях функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Помимо основного фармакологического эффекта, такие ЛП оказывают благоприятное действие на слизистую ЖКТ за счет гелевой структуры, что особенно актуально для антацидов и энтеросорбентов.

Однако перечень их узконаправлен, что побуждает к созданию препарата на растительной основе [10].

### Ассортимент препаратов для лечения ЖКТ

№ п\п	Наименование, форма выпуска	Фармакотерапевтическая группа	Применение	Производитель
1	«Пепсан-Р», саше	ветрогонное средство	лечение нарушений функций кишечника	«Лаборатории Роза-Фитофарма», Франция
2	«Трансулоза», банки	лактолоза, в комбинации с другими препаратами	слабительное средство	«Майоли Спиндлер Лабораториз», Франция
	«Фосфалюгель», саше	препараты для лечения кислотозависимых заболеваний. Антациды. Алюминия фосфат.	антацидное средство	Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды
	«Энтеросгель», пакеты	энтеросорбент	адсорбирующие кишечные препараты	ПрАТ «ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ», Украина
	Атоксил, гель	энтеросорбент	адсорбирующие кишечные препараты	Орисил-Фарм, Украина
	Сорбенто-гель	энтеросорбент	энтеросорбент	ФФ «Здоровье», Украина
	Силицеа, гель	Сорбент	растройства ЖКТ	ГмбХ Арцнаймиттель, Германия

В форме гелей были так же изучены диетические добавки. Наиболее используемые компоненты приведены на рис.1

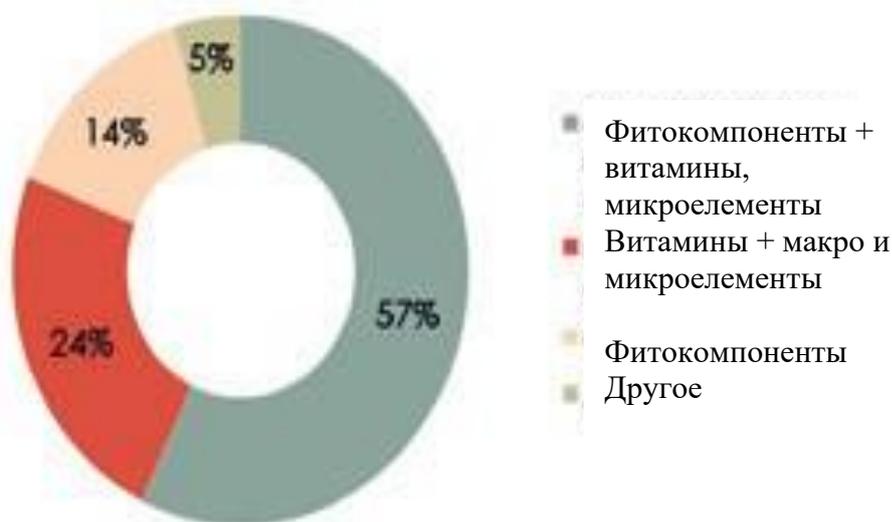


Рисунок 1. Компоненты, используемые в диетических добавках

В состав пероральных гелей могут входить компоненты, полученные из растительного сырья (плоды вишни, винограда, граната, голубики и др.) [9], предназначенные также и для коррекции вкуса.

В некоторых случаях в состав БАД к пище в форме гелей для приема внутрь входят индивидуальные соединения: L-тирозин, L-метионин, глицин, гамма-аминомасляная кислота, хондроитина сульфат, лецитин и др. [5, 12].

## 1.2. Используемые гелеобразователи при получении пероральных гелей

В качестве гелеобразователей в составе пероральных гелей используют пектины, агар-агар, каррагинаны, альгинаты, ксантановую и гуаровую камеди, карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу [8].

Самым распространенным гелеобразователем в технологии МЛФ являются производные кислоты акриловой. Акрилаты позволяют обеспечить полное высвобождение лекарственных веществ из лекарственной формы они обладают адсорбционными свойствами и хорошо сочетаются с лекарственными

## Характеристика гелеобразователей в составе пероральных гелей

№п/п	Название	Описание	Химическая природа	Разновидности	Характеристика
1	Агар-агар (получают экстракцией из водорослей рода <i>Gracilaria</i> (97%), <i>Gelidium Ahnfeltia</i> )	Порошок от белого до кремового цвета без постороннего запаха и остаточных красящих веществ	Смесь сложных эфиров сульфатов кальция, натрия галактозы и 3,6-сополимеров ангидрогалактозы	Деление на основе желирующих свойств (например, агар 700, 900 и 1000)	Обладает желирующими и загущающими свойствами, высокой влагоабсорбирующей способностью. Нерастворим в холодной воде, при температуре от 95–100°C растворяется полностью. Горячий раствор является прозрачным, при его охлаждении до 35–40°C образуется гель. Свойства гелей на основе агар-агара зависят от вида водорослей, времени их сбора и качества подготовки сырья
2	Пектины (экстракция из плодов цитрусовых и яблок)	Порошки без запаха от светло-кремового до коричневого цвета	Смесь пектовых, пектиновых кислот и их солей	НМ – высокоэтерифицированные, LM – низкоэтерифицированные, LMA – низкоэтерифицированные амидированные	Высокоэтерифицированные пектины образуют термически необратимые гели в кислой среде, низкоэтерифицированные (LM и LMA) – под действием ионов двухвалентных металлов (обычно для этих целей используют ионы кальция), их гели термообратимы. НМ-пектины стандартизуют по прочности студня, LM- и LMA-пектины – по активности реакции с ионами кальция. В зависимости от скорости и температуры начала гелеобразования НМ-пектины делят на быстрой и медленно желирующие. Первые имеют более высокую степень этерификации и образуют гели при более высоких значениях pH
3	Каррагинан [экстракция из красных водорослей, в основном рода <i>Furcellaria</i> ( <i>Furcellaria fastigata</i> )]	Порошок от белого до светло-коричневого цвета со слабым запахом	Линейный полимер сульфатированной галактозы, фрагменты которого связаны $\alpha$ -1,3- и $\beta$ -1,4-связями	В зависимости от степени полимеризации и этерификации выделяют каррагинаны каппа, йота, лямбда	<b>Каппа.</b> Нерастворим в холодной воде; в сочетании с ионами натрия даёт термически обратимые высокопрочные гели. <b>Йота.</b> Образует гель средней прочности и высокой эластичности. Применяется для разжижения гелей, суспензий. <b>Лямбда.</b> Образует растворы высокой вязкости, обладающие свойством псевдопластичности. Подходит для создания пен, эмульсий и суспензий в условиях температурных скачков

1	2	3	4	5	6
4	Ксантановая камедь (получают ферментацией культуры <i>Xanthomonas campestris</i> )	Белый или серовато-белый сыпучий порошок без запаха и вкуса	Полисахарид с пируватными и ацетильными функциональными группами	—	Используется в качестве загустителя, гелеобразователя и стабилизатора. Хорошо набухает в горячей и холодной воде. Растворы ксантановой камеди стабильны при температуре 100–110°C изначениях pH 2–12
5	Гуаровая камедь (получают экстракцией из семян растения <i>Cyamopsis tetraganloba</i> )	Порошок белого цвета без запаха	Высокоэтерифицированный галактозно-маннозный полимер	—	Используется в качестве загустителя, стабилизатора и гелеобразователя. Хорошо растворяется в холодной воде с образованием вязких растворов или гелей в зависимости от концентрации
6	Альгинаты	Желтовато-белый, иногда с сероватым оттенком, волокнистый порошок, гранулы	Натриевые, калиевые соли альгиновых кислот (состоят из остатков D-маннуриновых и L-глюкуроновых кислот)	Категорию присваивают в зависимости от вязкости (например, альгинаты натрия 300, 550 и 1000)	В воде образуют вязкие растворы или гели, применяются как загустители, стабилизаторы, эмульгаторы и гелеобразователи. При взаимодействии с ионами кальция образуют нерастворимые соли. Нерастворимы в кислой среде (при pH < 3). Гели на основе альгинатов являются термически необратимыми
7	Гуммиарабик	Белый кристаллический порошок	Смесь калиевых, кальциевых и магниевых солей арабиновой кислоты	—	Медленно растворим в холодной воде, хорошо растворим в теплой воде с образованием слабокислого раствора
8	Натрий карбоксиметилцеллюлоза	Белый кристаллический порошок	Натриевая соль целлюлозогликолевой кислоты	—	Растворима в горячей и холодной воде, растворима в спирте этилового 50%. В водных растворах является полиэлектролитом и обладает свойствами защитных коллоидов. Гели Na-КМЦ прозрачны, без вкуса и запаха, устойчивы при хранении; pH от 6,5 до 8

веществами, инкорпорируют липофильные и гидрофильные вещества. Также используются часто карбопопы (карбомеры). Основные гелеобразователи приведены в табл. 2.

### **1.3. Корригенты и способы определения вкусовых характеристик**

Значимую роль имеет запах и вкус препаратов. Некоторые пациенты, имеющие серьезные заболевания, самовольно прекращали прием препарата из-за неприятного запаха или вкуса.

Корригирование - изменение смеси ощущений вкуса, обоняния, осязания, внешнего вида, что в комбинации называют восприятием вещества. Корригирование можно осуществлять по нескольким направлениям, самый признанный и перспективный из них - использование корригирующих веществ.

Вкусовые качества пероральных ЛП определяют согласно нескольким методикам, которые базируются на разнообразной оценке вкуса препарата группой добровольцев с последующей обработкой полученных результатов. Один - метод пороговых концентраций. При определении вкуса ЛП данным методом готовят 10 концентраций препарата в соотношении в каждой последующей, как 1:1,5. Предельное значение вкуса определяют в водной среде с корригирующими веществами. Разница между значениями предельного вкуса характеризуют значения маскирующей ценности корригента. Второй - метод определения числовых индексов. Данный метод характеризуется основным вкусом веществ. Оценивают основной вкус в баллах от 0 до 5.

Третий метод - органолептический (предложенный А. И. Тенцовой). Оценка испытуемого ЛП проводится в группе лиц (20 человек) по пятибальной системе. Из данных, которые получили, выводят индекс вкуса как среднее арифметическое значение от полученных результатов. Чем больше числовой индекс, тем выше маскирующий потенциал корригента. В трех методах для оценки вкуса используется балльная градация.

Приведенные методы позволяют количественно оценить интенсивность

только основного вкуса. Только двойная оценка интенсивности вкуса и восприятия ощущений обеспечивает детальный подход к выбору корригента [1].

Метод оценки вкуса с использованием буквенных и числовых индексов (И. А. Егорова). Основа метода заключается в составлении специфической «формулы вкуса» для каждого ЛП с помощью букв и цифр. Исследуемые вкусовые ощущения обозначаются большими буквами условно: «К», «О», «Г», «С» для кислого, сладкого, горького и соленого соответственно. В данном методе предусмотрены обозначения для привкусов, оттенков основного вкуса, например «кисло–сладкий» (КО), где первая буква указывает на преобладающий вкус. Данный метод используется для оценки сложных вкусов, где кроме буквенных характеристик вкуса предусматривается еще и числовые оценки. Пороговые

вкусовые впечатления по методу Егорова обозначаются индексами: 1- «безвкусный», где эталон является вода очищенная; 2 - слабые вкусовые оттенки. Для определения готовят эталонные растворы: Г2 – 0,0002% водному раствору хинина гидрохлорида; К2 – 0,02% водному раствору лимонной кислоты; С2 – 0,1% водному раствору натрия хлорида и О2–0,38% раствору сахарозы. Таким образом, индекс 3 указывает на нормальный вкус, привычный для человека в повседневной жизни; 4 – перенасыщенный вкус, который вызывает раздражение [15].

Добавление корригентов - ароматизаторов, заменителей сахара, кислых аминокислот, липидов или поверхностно-активных веществ, который является наиболее распространенным путем исправления неприятного вкуса ЛС.

Все корригирующие вещества можно разделить на две группы: вещества, исправляющие вкус и запах (первая группа) и вещества, исправляющие цвет (вторая группа).

К первой группе относятся : сахар свекловичный, фруктово-ягодные сиропы, сироп сахарный, мед, сахар молочный, глюкоза, сахарин, дульцин,

глицирризиновая кислота и ее соли и другие "сладкие" вещества. Сюда же относят сложные эфиры ("фруктовые") - ананасный, яблочный, грушевый и т.д., различные эфирные масла - розовое, апельсиновое, бергамотовое и т.д., а также пряности - продукты гвоздики, имбиря, ванили и т.д. и вещества, снижающие вкусовые ощущения.

Ко второй группе корректирующих веществ принадлежат различные окрашенные сиропы - малиновый, вишневый и т.д., природные красители - каротин, крутин, шафран и т.д. Значительно реже в этой группе используют синтетические красители. Применение корректирующих веществ требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным влиянием этих вспомогательных веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность.

В настоящее время синтезировано большое количество органических соединений интенсивного сладкого вкуса, представляющих собой низкоэнергетические сенсорные добавки, не содержащих углеводородного фрагмента. Среди них наибольшее распространение получили индивидуальные подсластители - аспартам (под торговой маркой NutrasweetR, Nu-trasweet Company, Deerfield, Illinois) и калия ацесульфам, обладающие высоким коэффициентом сладости и приближенным к сахару профилем вкуса, а также смесевые подсластители, приготовленные на их основе.

Аспартам ( $C_{14}H_{18}N_2O_5$ ) состоит из двух аминокислот: L - аспаратиновой и L - фенилаланина.

Калия ацесульфам (E 950) - кристаллическое, термически и химически устойчивое вещество хорошо растворимое в воде. Отличается быстро наступающим приятным, но малоустойчивым сладким вкусом, сахарный эквивалент составляет около 200 ед.

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1**

1. Проведен анализ литературы и рассмотрен ассортимент современных препаратов в форме пероральных гелей для лечения желудочно-кишечного тракта и их преимущества.
2. Изучены гелеобразователи применяемые для создания пероральных гелей.
3. Рассмотрены коригенты вкуса и методики его определения.

## РАЗДЕЛ 2

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В квалификационной магистерской работе представлены объекты и методы исследований, которые отражают суть и характер работы по выполнению поставленных задач.

#### **2.1. Характеристика действующих и вспомогательных веществ как объектов исследований.**

Объектом исследований был выбран черники экстракт сухой, образцы гелей и готовые гели [13, 14].

Черники экстракт сухой – мелкодисперсный порошок от фиолетового до темного фиолетово-красного или почти черно-фиолетового цвета. Малорастворим в воде.

Главное богатство черники – это антиоксиданты. Как известно, они связывают свободные электроны (радикалы) и этим самым не дают образовываться недоброкачественным опухолям, воздействуя на организм на клеточном уровне. Таким образом, черника является хорошим средством для профилактики раковых заболеваний. Черничные антиоксиданты называются антоцианинами. Они есть в редисе, ежевике, яблоках, красной капусте и темном винограде. Однако рекорд по содержанию антиоксидантов, несомненно, принадлежит чернике. Она содержит значительные количества красителя антоциана. Он уменьшает риск многих заболеваний: сердца, кровеносной системы, глаз и онкозаболеваний [16-18].

Кроме антоцианина, в чернике содержатся протоантоцианиды, флавоноиды и таннины, которые действуют как антиоксиданты, уменьшающие воспаления. Черника особенно богата углеводами, она собрала в себе огромное количество полезных для нашего организма веществ.

В состав черники входят незаменимые органические кислоты. Такие как, лимонная кислота, молочная кислота, хинная кислота, щавелевая кислота, яблочная и янтарная кислоты. Именно такой уникальный кислотный состав, во многом, определяет ее уникальные лечебные свойства. Кроме того, в состав черники входят многие, необходимые нам для нормальной жизнедеятельности, минералы [19-21].

Кроме того, в чернике присутствуют: каротин (витамин А), витамины группы В, витамины С и РР. Так же в чернике имеются дубильные вещества, спирты и эфирное масло.

Черника богата пектинами, которые способны вычищать кишечник от продуктов разложения, шлаков и даже солей тяжелых металлов.

Экстракт черники применяется при заболеваниях глаз, желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета и в геронтологии, сердечнососудистых заболеваниях, лечит заболевания глаз, а также местно при лечении ожогов и язв, стоматитов и гингивитов [22-25].

Одно из самых важных полезных свойств экстракта черники - это ее благоприятное воздействие на нашу пищеварительную систему. Черника помогает нормализовать пищеварение. Именно поэтому, экстракт используют при гастритах, энтероколитах, а также как при поносах, так и при запорах. К тому же, черничный экстракт обладает бактерицидным действием. Фитонциды, содержащиеся в экстракте черники, очень эффективны при лечении дизентерийной палочки, стафилококка, возбудителей дифтерии и даже такого заболевания, как брюшной тиф [27-30].

Используют экстракт черники при острых и хронических желудочно-кишечных расстройствах, особенно у детей. Микроклизмы помогают при геморроидальном кровотечении.

Для создания пероральных гелей с черники экстрактом сухим использовали следующие вспомогательные вещества (табл. 3):

**Вспомогательные вещества, использованные в работе**

Наименование ингредиента	Назначение ингредиента
1	2
Карбопол – EDT2020	Структурообразующий компонент
Карбопол 971NF`	Структурообразующий компонент
Сукралоза	Регулятор вкуса
Натрия сахаринат	Регулятор вкуса
Фруктоза	Регулятор вкуса
Maltisorb P 90 – Maltitol	Регулятор вкуса
Ароматизатор «Банан»	Ароматизатор
Ароматизатор «Малина»	Ароматизатор
Ароматизатор «Вишня»	Ароматизатор
Na-КМЦ	Структурообразующий компонент
Пектин яблочный	Структурообразующий компонент
Агар-агар	Структурообразующий компонент
Камедь	Структурообразующий компонент
Сорбитол	Консервант
Твин-80	Стабилизатор, эмульгатор
Кислота сорбиновая	Консервант
Кислота аскорбиновая	Консервант
Вода очищенная	Растворитель

## **2.2. Методы исследования**

### *2.2.1. Методики определения размера частиц черники сухого экстракта*

Определение размера и формы частиц проводили, измеряя размеры частиц и подсчитывая их число, используя оптический микроскоп.

### *2.2.2. Изучение растворимости выбранного экстракта*

Растворимость экстракта оценивали, используя методику приведеную в ДФУ. Как растворитель использовали спирт этиловый, воду очищенную и пропиленгликоль.

## **2.3. Определение физико-химических и структурно-механических характеристик геля**

### *Исследование органолептических свойств полученного геля*

Определение внешнего вида, цвета, запаха и однородности геля определяют органолептическим методом. Для этого исследуемый гель наносят ровным слоем (1-2 мм) на предметное стекло и оценивают внешний вид и цвет, легким растиранием исследуемый гель оценивают на отсутствие или наличие комков (однородность).

### *Определение структурно-механических свойств исследуемых гелей.*

При изучении структурно-механических свойств с черники экстрактом сухим были использованы реологические методы исследования (ротационный вискозиметр).

### *Определение значения рН перорального геля*

Определение значения рН геля проводили потенциометрически согласно требованиям ДФУ. Для этого использовали рН метр.

## **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2**

1. В качестве растительной субстанции при разработке перорального геля был выбран черники экстракт сухой, а также рассмотрены вспомогательные вещества, которые использовали в процессе работы.

2. В процессе работы были спользованы химические, физико-химические, реологические методы анализа при исследовании полученных составов, оценке качества и стабильности полученного геля.

### РАЗДЕЛ 3.

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ЧЕРНИКИ СУХОГО ЭКСТРАКТА

Пероральные гели совмещают преимущества твердых и жидких пероральных лекарственных форм [16] и характеризуются минимальными побочными эффектами, особенно в случае, если гелеобразующая основа не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Создание современных, высокоэффективных гелей возможно с учетом физико-химических свойств вспомогательных веществ, оценки их влияния на терапевтическую эффективность, стабильность и фармакокинетику лекарственных веществ. Кроме того, с учетом многообразия функций и большого ассортимента вспомогательных веществ возможен их оптимальный выбор для рационального сочетания с активными фармацевтическими субстанция.

Актуальным является создание перорального геля на основе растительной субстанции – черники экстракта сухого. Черника нормализует обменные процессы организма, обладает мягкими вяжущими свойствами. Оказывает антиоксидантное действие (замедляет окислительные процессы и защищает организм от образования шлаков и токсинов). Обладает ангиопротекторными (регуляторное сосудистое) действием. Является эффективным средством в комплексных программах оздоровления и для профилактики заболеваний органов зрения. Также применяют при острых и хронических желудочно-кишечных расстройствах, особенно у детей.

### **3.1. Исследование физико-химических и технологических свойств черники экстракта сухого**

Размер и форма экстракта сухого оказывает прямое влияние на растворимость, стабильность, однородность и эффективность лекарственной

формы.

Были проведены исследования формы и размера частиц с помощью микроскопа (рис.2).

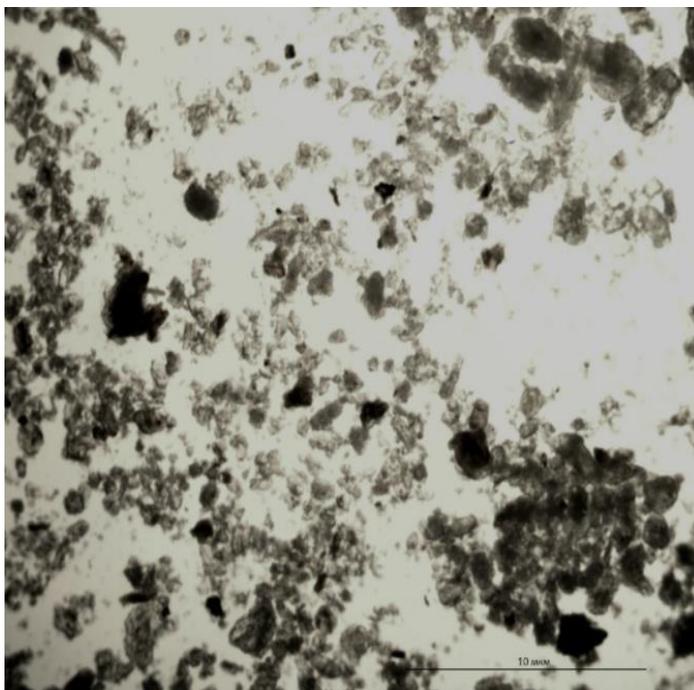


Рисунок 2 Микрофотография частиц черники экстракта сухого

Исследования показали, что частицы черники экстракта сухого легко подвергаются агломерации и представляют собой объемные соединения. Размеры частиц варьируют от 10 до 250 мкм.

Следующим этапом необходимо было исследовать растворимость экстракта.

### **3.1.1. Изучение растворимости черники экстракта сухого**

Для выбора растворителя с целью оптимального введения черники сухого экстракта в основу и для достижения биодоступности изучалась его растворимость. Учитывая, что порошок черники хорошо растворим в спирте, в качестве растворителей использовали: воду очищенную, полиэтиленоксид 400, пропиленгликоль. Результаты представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что сухой экстракт слабо растворим в воде и совсем не растворим в ПЭГ 400 и пропиленгликоле.

Таблица 4

**Растворимость черники экстракта сухого в различных растворителях**

Растворитель	Температура, °С	Растворимость сухого экстракта спирулины
Вода очищенная	20	слабо растворим
ПЭГ 400	20	не растворим
Пропиленгликоль	20	не растворим

Поэтому для сухого экстракта черники выбрана вода очищенная (20°С), однако растворять нужно порциями.

### **3.2. Выбор вспомогательных веществ при разработке состава перорального геля**

Среди желирующих агентов, наиболее часто включаемых в пероральные гели, выбирают следующие: КМЦ, Na-КМЦ, карбомер, агар, яблочный пектин, ксантановая камедь и их различные комбинации. Введение в состав гуммиарабика позволяет значительно улучшить текстурные свойства гелевой матрицы, повысить текучесть вязких гелей, способствовать загущению маловязких систем. В тех случаях, когда в компонент пектинового геля вводится агар, он помогает добиться максимально нежной текстуры.

В большинстве случаев оральные гелевые композиции включают сорбиновую кислоту, бензойную кислоту или их соли в качестве консерванта. Сорбиновая кислота является хорошо изученным консервантом, который уже давно широко используется в пероральных препаратах и пищевых продуктах. В литературе содержится адекватная информация о его пероральной безопасности. Сорбиновая кислота обладает высокой активностью в отношении



Таблица 6

**Характеристика составов пероральных гелей**

Номер состава	Описание	pH водного извлечения	Динамическая вязкость, мПа·с
1	Желто-зеленая, однородная, прозрачная вязкая гелеобразная масса	4,8±0,2	7110±450
2	Коричневато-зеленая, однородная, слегка непрозрачная, подвижная гелеобразная масса.	4,6±0,2	6230±390
3	Желто-зеленая, однородная, прозрачная, вязкая гелеобразная масса	4,8±0,1	2300±280
4	Прозрачная однородная, слегка опалесцирующая неподвижная гелеобразная масса зелёного цвета	4,9±0,2	2540±250
5	Однородная вязкая непрозрачная гелеобразная масса зеленого цвета	4,7±0,1	2520±180
6	Неоднородная, слегка опалесцирующего вида гелеобразная подвижная масса с вкраплениями темно-зеленого цвета	4,2±0,2	2100±260
7	Непрозрачная, вязкая, непрозрачная масса, с характерным запахом пектина яблочно-зеленого цвета.	3,1±0,2	10530±520
8	Однородная, вязкая малотекучая гелеобразная масса	3,4±0,1	4400±450
9	Прозрачная однородная текучая гелеобразная масса зеленого цвета	7,0±0,1	1735±30
10	Однородная непрозрачная вязкая гелеобразная масса, зеленовато-коричневого цвета	4,6±0,2	2880±300

Исследованиями установлено, что в образцах 2, 4, 6, 7, 8 и 10 были признаки расслоения, в образцах 6 и 8, содержащих 0,1% агара наблюдалось наличие жидкой фазой. В связи с этим указанные гелевые образцы были исключены из дальнейшего исследования. Для дальнейшего изучения были отобраны препараты 1, 3, 5, 9.

Изучение структурно-механических свойств геля помогает прогнозировать особенности производственного процесса, а также во многом определяет выбор упаковки и удобство использования.

Значение вязкости системы при температуре производства является важным технологическим показателем. Исследуемые образцы были получены при разных температурах, и сравнивали реологические свойства гелей в одинаковых температурных условиях. В связи с этим была выбрана температура 20°C, попадающая в диапазон температур, соответствующих условиям хранения всех гелевых образцов, и для оценки расходных характеристик геля. Указанный температурный режим используется при исследовании реологических свойств для гелей. Кривые вязкости гелевых образцов представлены на рис. 3.

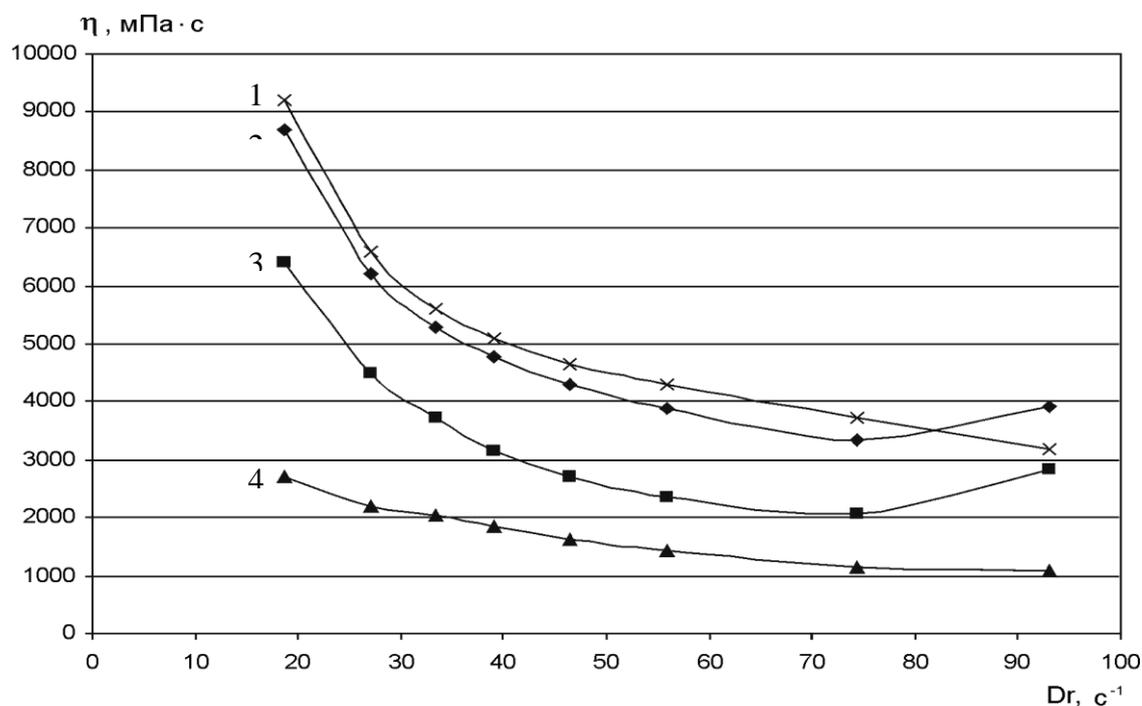


Рисунок 3. Кривые вязкости гелевых образцов:

1- Образец 7; 2- образец 5; 3- образец 1; 4- образец 9

Анализ представленных данных (рис. 3) показывает, что значения вязкости образцов зависели от скорости сдвига: с ее увеличением вязкость уменьшалась. Образцы 7, 3 и 1, которые содержат Na-КМЦ, КМЦ и ксантановую камедь, восстанавливали вязкость после приложенного усилия в диапазоне скоростей сдвига  $10\text{--}200\text{ с}^{-1}$  и  $200\text{--}10\text{ с}^{-1}$ . Образец 9 содержит карбомер, в котором наблюдается структурное изменение под действием приложенной силы сдвига, при этом значения вязкости восстанавливаются после снятия силы напряжения, но имеет более плотную структуру. Следующим этапом необходимо было исследовать зависимость структурной вязкости от температуры. Полученные данные приведены на рис. 4.

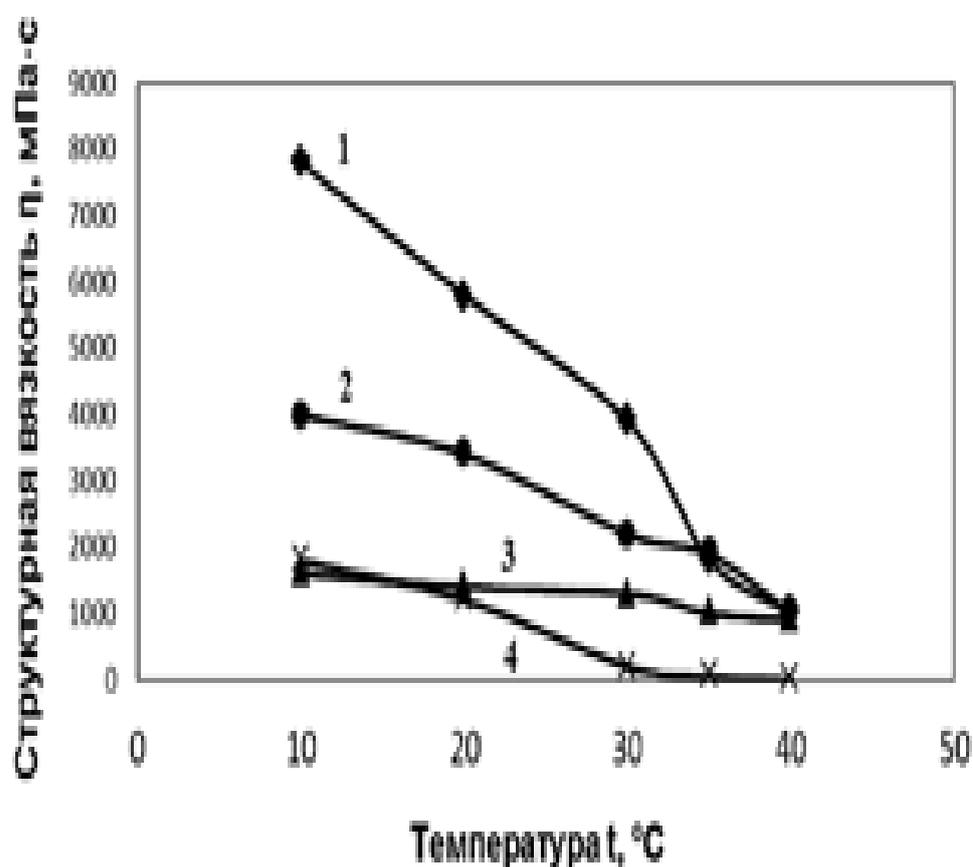


Рисунок 4. Зависимость структурной вязкости гелевых основ от температуры

1 – КМЦ, 2 – Na-КМЦ, 3 – ксантановую камедь, 4 – карбопол

Исследования показали, что наибольшее значение структурной вязкости при температуре  $13^\circ\text{C}$  имеют гели на основе КМЦ. Однако при  $20^\circ\text{C}$  структурная вязкость

этих основ резко снижается, а при более высокой температуре (34°C) уменьшается практически в 2 раза. Гелевая основа с Na-КМЦ в интервале от 13°C до 34°C практически не теряет своих вязкостных характеристик.

Влияние температуры на прочностные и вязкость гелевых основ можно объяснить изменением скорости броуновского движения компонентов дисперсной системы, влияющего на возможность межмолекулярных взаимодействий за счет вандерваальсовых сил, которые способствуют образованию коагуляционных структур.

На COMPLAINTность пероральных форм влияют органолептические свойства.

Вкус пероральных гелей в значительной степени зависит от вкусовых характеристик гелеобразователя [3].

Для определения характеристик вкуса и запаха гелевых образцов нами использован метод оценки с использованием буквенных и числовых индексов И. А. Егорова и профильный метод органолептической оценки. Профильный метода использовали по 5 - бальной шкале: 0 – вкус отсутствует; 1 – узнаваемый или ощущаемый; 2 – интенсивность слабая; 3 – интенсивность умеренная; 4 – интенсивный вкус; 5 – очень сильный. Оценка по методу И. А. Егорова проводилась с помощью буквенного индекса вкуса: К (кислый), С (сладкий), Г (горький) – и индексы числовые: 1 – отсутствует; 2 – выражен слабо; 3 – нормальная интенсивность; 4 – выражен очень сильно.

Профиль вкуса представлен на рис. 5. Анализ вкуса (рис. 5) показывает, что все исследуемые образцы имеют специфический вкус и слабокислое послевкусие, свойственное данному растительному сырью, что обуславливает необходимость коррегирования вкусовых свойств гелевых основ.

Анализируя составы, необходимо отметить характерный вкус гелевой основы у некоторых образцов. Так по вкусу отличается состав 7, который имеет выраженный кислый и слабо сладкий вкус. Также отмечено, что

характерный вкус яблочного пектина усиливает растительный вкус данного образца. Образец 5 имеет характерный вкус гелеобразователя средней интенсивности.

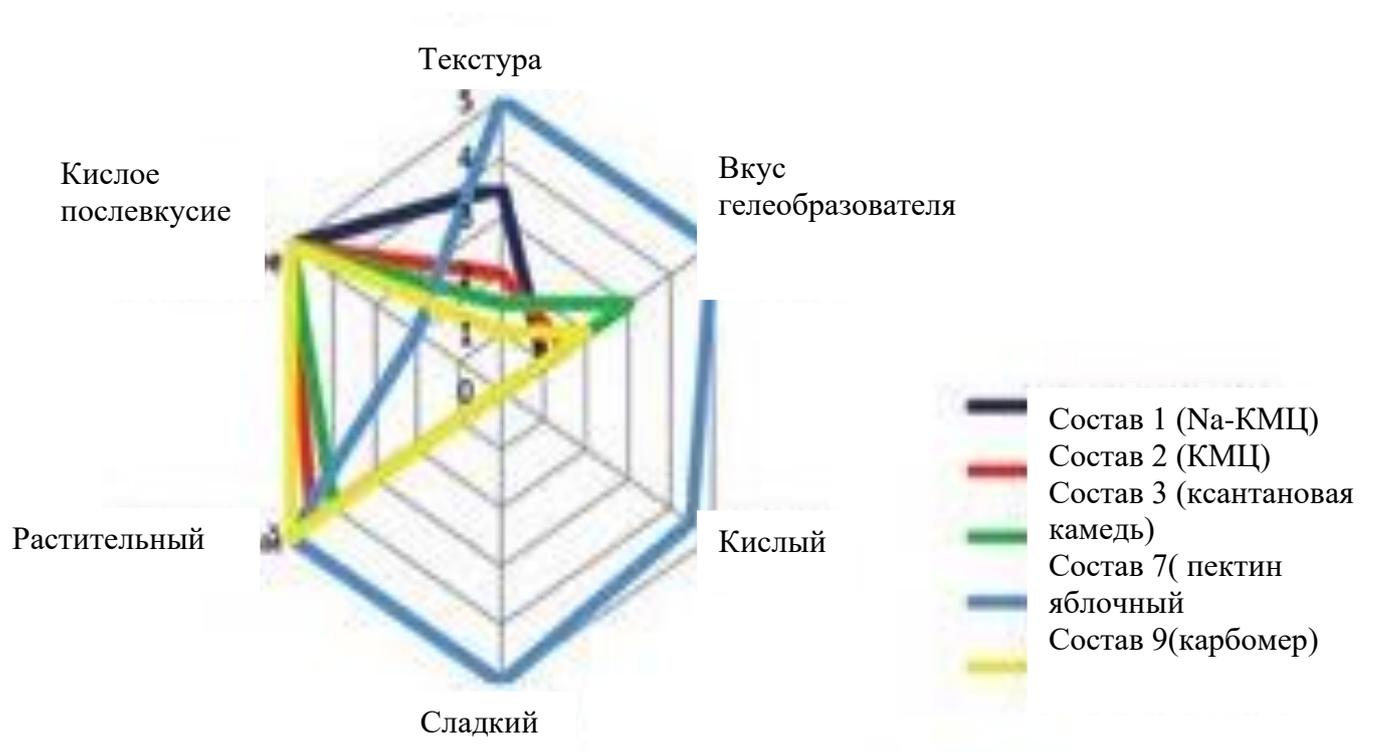


Рисунок 5. Вкусовой профиль гелевых образцов

Таким образом для образцов 5 и 7 необходима дополнительная вещества для корригирования вкуса. Образец 9 имел слабый, невыраженный вкус гелеобразователя. Гель на основе карбомеров чувствителен к сдвигам pH, что может требовать дополнительной стабилизации.

Нейтральный вкус и менее выраженный наблюдался у образцов 1 и 3 (Na-КМЦ и КМЦ). Вкусовые характеристики двух образцов очень похожи, однако образец 1 имеет несколько более плотную систему.

Оценка устойчивости, реологических характеристик и органолептических свойств гелевых образцов показала, что для разработки перорального геля на основе черники сухого экстракта можно использовать гелеобразователи составов 1, 3, 5, 7, 9.

Следует отметить, что гели на основе Na-КМЦ отличаются более простой технологией, стабильность в широком диапазоне температур и интервале значений pH 4–11. При использовании данного гелеобразователя отсутствует необходимость введения регулятора pH, загустителя и т. д. Поэтому для дальнейших исследований выбран образец на основе Na-КМЦ.

### **3.2.1. Выбор корригента вкуса перорального геля**

Для улучшения вкусовых характеристик разрабатываемого перорального геля является коррекция специфического растительного вкуса и кислого послевкуся, обусловленных данным растительным сырьем, что может быть сбалансировано введением подсластителей, ароматизаторов [ ]. Выбор веществ с целью маскировки вкусовых свойств проводили, учитывая способность корригентов вкуса и запаха взаимодействовать между собой и их способность снижать нежелательные вкусовые ощущения.

Были изучены возможности применения таких ароматизаторов: малинового, бананового и вишневого в диапазоне рекомендуемых к применению 0,30–0,01%.

Проведенные исследования показали, что специфический растительный вкус геля снижается при использовании исследуемых ароматизаторов. При этом банановый и малиновый ароматизаторы маскируют кислый привкус в концентрации 0,01%. Однако малиновый корригент придаёт лекарственной форме ярко выраженный аромат, в то время как банановый ароматизатор выражен в геле умеренно. В данном случае умеренная вкусоароматическая характеристика является более предпочтительной, поэтому в качестве

ароматизатора для разрабатываемого геля выбран банановый ароматизатор.

Второй, не менее важной задачей, является улучшение вкуса перорального геля и выбор подсластителя. Существует широкий ассортимент подсластителей и их комбинаций, выбранных с учётом количественного и качественного синергизма степени сладости различных веществ [10].

С этой целью были изучены доступные подсластители: натрия сахаринат (состав 1), фруктоза и натрия сахаринат (состав 2), стевии экстракт (состав 3), сукралоза (состав 4), стевия и сукралоза (состав 5). Проведенные исследования позволили оценить следующее: составы 1 и 2 придают пероральному гелю сладкий вкус, незначительно увеличивая при этом его кислый привкус. Состав 3 и 5 усиливали кислый привкус и в различной мере специфический растительный вкус полученного геля. При исследовании состава 4 получили гель сладкого вкуса от выраженного до слабого, при этом кислое послевкусие исчезло.

В качестве подсластителя был выбран состав 4, содержащий сукралозу. Экспериментально подобранная концентрация составила – 0,15%, гелю умеренный сладкий вкус.

Зависят вкусовые ощущения от сочетания основных его вкусов. Для улучшения вкусовых характеристик перорального геля может быть достигнуто сочетанием сладкого вкуса и кислого. Таким образом не целесообразно введение дополнительное вещества, обладающего кислым вкусом.

Комплексный вкус перорального геля приведен на рис. 6.

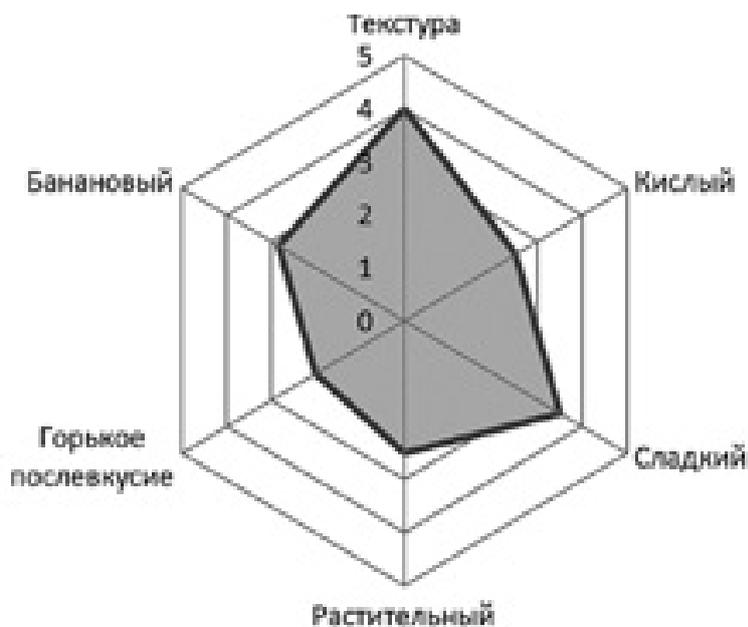


Рисунок 6. График вкуса перорального геля черники

Полученный пероральный гель представлял собой однородную гелеобразную массу фиолетово-коричневого цвета. Гель имел мягкую текстуру с ароматом банана, умеренными сладким, кислым и специфическим растительным вкусом с незначительным кислым послевкусием.

Значение рН для 5% водного извлечения перорального геля -  $4,6 \pm 0,2$ . Данное значение рН находится в пределах рабочего диапазона антимикробного действия сорбиновой кислоты на многие виды микроорганизмов.

Также проведены исследования реологических свойств перорального геля на основе черники экстракта сухого. Вязкость геля определяли в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 200  $\text{с}^{-1}$  и от 200 до 10  $\text{с}^{-1}$ . Полученные данные изображены на рис. 7.

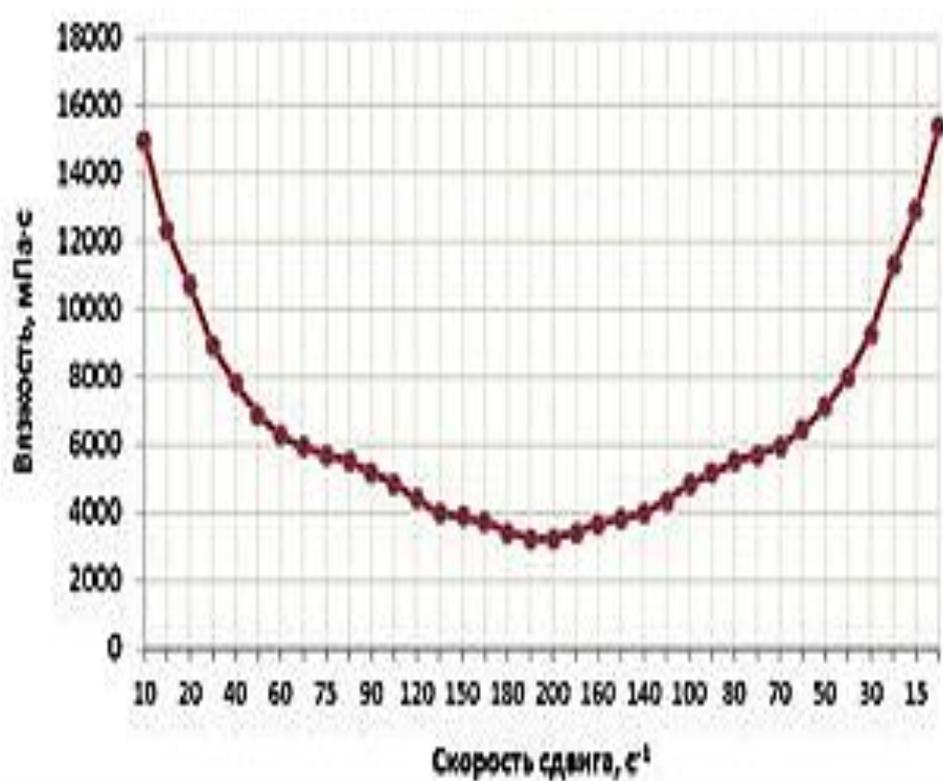


Рисунок 7. Реология полученного перорального геля

При исследовании реологических характеристик готового перорального геля установлено, что данные значения динамической вязкости после приложенного напряжения восстанавливаются до исходных значений. Следовательно, полученные при исследовании структурно-механические свойства перорального геля показывают о возможности обеспечить его удобство приёма, потребительские свойства, фасовку и транспортировку.

Результаты проведённых исследований позволили получить следующий состав перорального геля на основе черники экстракта сухого:

Черники экстракт сухой	10,0 г
Na-КМЦ	2,0 г
Сукралоза	0,15 г
Лимонная кислота	0,03
Ароматизатор банан	0,01
Твин 80	0,25
Вода очищенная	до 100 г

### 3.3. Краткое описание технологии получения перорального геля

Процесс технологии производства перорального геля черники сухого экстракта состоит из семи последовательных стадий (рис.8):

Технологическая схема производства включает подготовительный этап и процесс изготовления перорального геля на основе черники экстракта сухого.

Первый этап производства состоит из подготовки производственных помещений, персонала, оборудования, и упаковки (бушоны).

Получение перорального геля начинают с подготовки вспомогательных материалов и приготовления основы. Черники экстракт должен отвечать требованиям нормативного документа. Приготовление перорального геля на Na-КМЦ заключается в следующем: в подготовленную заранее емкость отмеривают рассчитанное количество воды очищенной. Порошок Na-КМЦ оставляют для набухания (2-х часов), затем готовую систему перемешивают с помощью мешалки со скоростью 100 об/мин. до получения однородного гомогенного геля. Затем добавляют суспензию экстракта, сукралозу и ароматизатор. Проводят тщательно гомогенизацию, со скоростью 150 об/мин в течение 10–12 мин, получая готовый однородный гель.

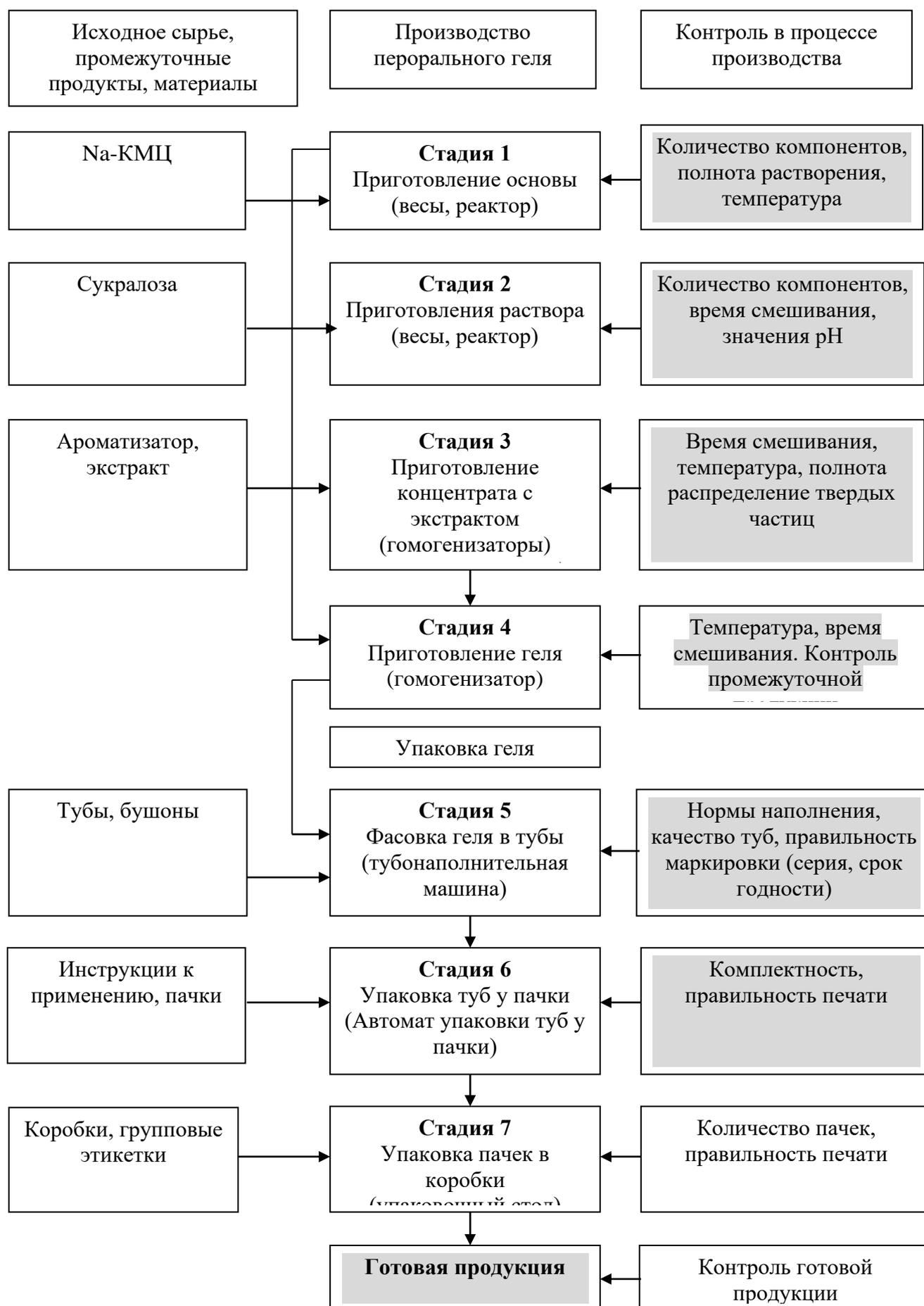


Рисунок 8. Технологическая схема производства перорального геля

Полученный гель фасуют по 15 г в алюминиевые тубы.

Значение рН перорального геля измеряют на рН-метре. Ингредиенты тщательно перемешивают, используя высокодисперсную мешалку, со скоростью 150 об/мин. Полученный пероральный гель оставляют до полного завершения гелеобразования на протяжении 2 часов.

Схема с изображением оборудования приведена на рис. 9.

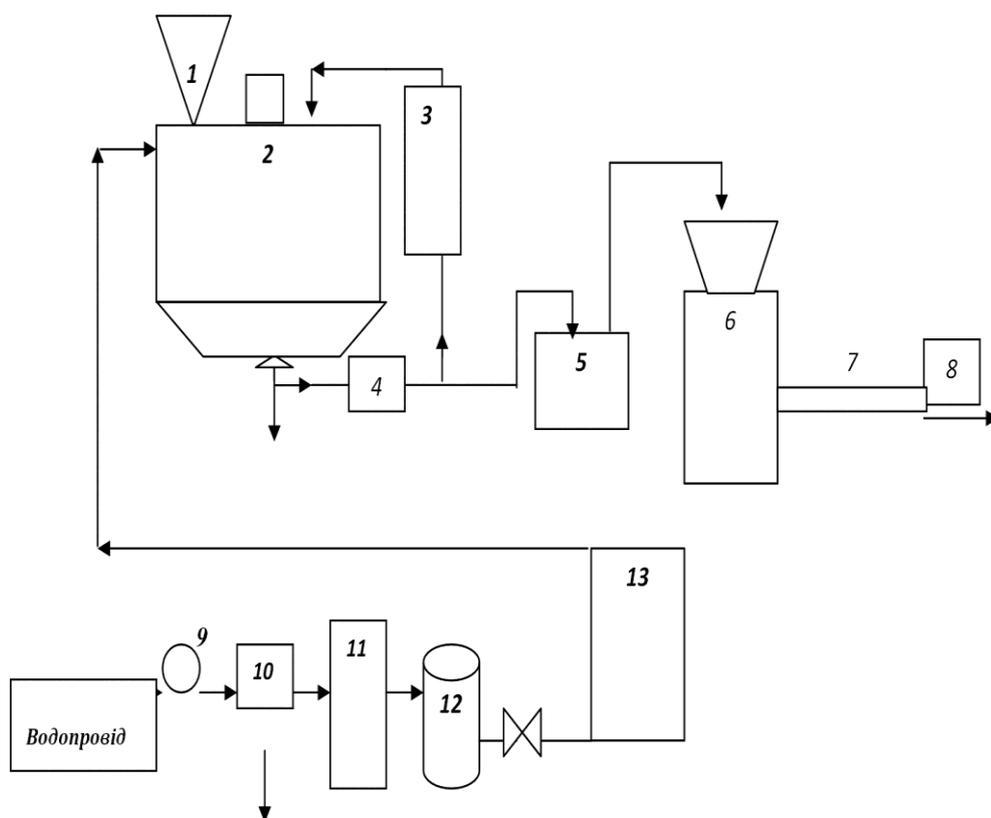


Рисунок 9. Аппаратурная схема получения перорального геля

- 1 – бункер; 2 – аппарат (реактор); 3 – гомогенизатор (гидродинамичний генератор); 4 – насос роторний; 5 – емкость для продукта; 6 – полуавтомат для фасовки продукта; 7 – упаковочный стол; 8 – емкость с тарой; 9 – счетчик воды; 10 – фильтр очистки воды; 11 – дистиллятор; 12 – емкость для дистиллированной воды; 13 – емкость для водной фазы

### **ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3**

1. На основании проведенного литературного обзора подтверждена актуальность разработки перорального геля для лечения желудочно-кишечного тракта на основе черники экстракта сухого.

2. Изучены физико-химические характеристики экстракта сухого и определены оптимальные условия его растворения и введения в основу.

3. Разработан состав, и технология получения перорального геля и исследованы его реологические характеристики.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализа данных литературы распространения и преимуществ в области создания пероральных гелей. Обоснован выбор действующего вещества – черники экстракта сухого с целью создания перрорального геля.
2. Теоретически и экспериментально исследованы составы и технология разрабатываемого перорального геля. В качестве гелеобразователя выбран Na-КМЦ.
3. Исследования позволили выбрать оптимальные корригенты, провести анализ коригирования и провести реологические исследования экспериментальных образцов геля.
4. Изучена стабильность в процессе хранения выбранных составов перорального геля по следующим показателям: внешний вид, значение рН, однородность.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Обеспечение качества лекарственных средств растительного происхождения: состояние и перспективы. Фармацевтический журнал. 2017. №2. С.79-78.
2. Буцька В. Є. Технологія та фізико-хімічна стабільність лікарських гелів на основі поліметилси- локсану: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук (спеціальність 15.00.01 – технологія ліків та промислова фармація). КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2000.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
4. Державний формуляр лікарських засобів України / Державний експертний центр МОЗ України [Електронна версія]. – 2014. – Вип. 8.
5. Дмитрієвський Д. І., Немятих О. Д., Осолодченко Т. П. Дослідження активності антимікробних консервантів у дитячому желе з ехінацеєю пурпуровою // Вісник фармації. 2010. № 3(63). С. 26–29.
6. Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова. Разработка экспериментально обоснованного состава перорального пролонгированного геля нимесулида на основе сополимера метакриловой кислоты // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 2 (11). С. 80–83.
7. Загоруйко Е. Ю., Теслев А. А. Гели для приема внутрь. Часть 1. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 3(20). С. 42–48.
8. Запорожська С. М., Баранова І. І., Грубник І. М. Розробка складу і технології вітамінного гелю для дітей // Вісник фармації. Технологія лікарських препаратів. 2009. № 1(59). С. 27–29.
9. Компендіум [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://compendium.com.ua/>.

10. Кузнецова О. В., Джан Т. В., Клименко С. В. Дослідження противіразкової активності екстрактів листя айви. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів у м. Тернопіль. – Укрмедкнига, 2013. – С. 368–369.
11. Материалы презентации дистрибьютора компании Lubrizol, Фармацевтические полимеры для жидких и полужидких лекарственных форм [Электронный ресурс], 2011. Режим доступа: <http://www.lubrizol.com>
12. Харченко Н. В., Опанасюк Н. Д., Токарь Д. В. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 89–93.
13. Annika Behrends and Fabian Weber . Influence of Different Fermentation Strategies on the Phenolic Profile of Bilberry Wine (*Vaccinium myrtillus* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017, 65 (34) , 7483-7490.
14. Benvenuti S, Brighenti V, Pellati F. High-performance liquid chromatography for the analytical characterization of anthocyanins in *Vaccinium myrtillus* L. (bilberry) fruit and food products. *Anal Bioanal Chem.* 2018 Jun;410(15):3559-3571.
15. Ganbolor Jargalsaikhan, Jin-Yi Wu, Yen-Chou Chen, Ling-Ling Yang, Ming-Shun Wu. Comparison of the Phytochemical Properties, Antioxidant Activity and Cytotoxic Effect on HepG2 Cells in Mongolian and Taiwanese Rhubarb Species. *Molecules* 2021, 26 (5) , 1217
16. Gloryon. URL: <https://www.gloryon.com/ruCY/info>
17. Grabovskyi, V., & Dzendzelyuk, O. (2012). Seasonal changes of <sup>137</sup>Cs content in some medical herbs and berry plants from western Ukraine. *Visnyk of the Lviv University. Series Biology*, 58, 175–184.
18. Javad Shokri Application of Cellulose and Cellulose Derivatives in Pharmaceutical Industries / Javad Shokri and Khosro Adibkia. Vol.3. - iss.2. - 2013. - pp.58-63.
19. Krasnov, V. P., Orlov, O. O., Zborovska, O. V., Zhukovsky, O. V., Kurbet, T. V., & Shelest, Z. M. (2018). <sup>137</sup>Cs content in European blueberry (*Vaccinium*

- Myrtillus L.) in forests of Ukrainian Polissia in different periods after the accident at ChNPP. *Journal of Nuclear Physics and Energy*, 19(4), 383–391.
20. Liancai Zhu, Xi Liu, Jun Tan, and Bochu Wang . Influence of Harvest Season on Antioxidant Activity and Constituents of Rabbiteye Blueberry (*Vaccinium ashei*) Leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2013, 61 (47) , 11477-11483
  21. Marta Guimarães, Nuno Mateus, Victor de Freitas, Luís Cruz. Improvement of the Color Stability of Cyanidin-3-glucoside by Fatty Acid Enzymatic Acylation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2018, 66 (38) , 10003-10010.
  22. Moze S, Polak T, Gasperlin L, et al. Phenolics in Slovenian bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) and blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.). *J Agric Food Chem* 2011;59(13):6998-7004.
  23. Rada Dinkova, Peter Heffels, Vasil Shikov, Fabian Weber, Andreas Schieber, Kiril Mihalev. Effect of enzyme-assisted extraction on the chilled storage stability of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) anthocyanins in skin extracts and freshly pressed juices. *Food Research International* 2014, 65 , 35-41
  24. Rima Klimaviciute, Vesta Navikaite, Valdas Jakstas, Liudas Ivanauskas. Complexes of dextran sulfate and anthocyanins from *Vaccinium myrtillus*: Formation and stability. *Carbohydrate Polymers* 2015, 129 , 70-78.
  25. Semi-solid preparations for cutaneous application // *British Pharmacopoeia* 2017. V. III. Health & Medicine, 2017.
  26. Semi-solid preparations for cutaneous application // *European Pharmacopoeia* 9.0, V. I. EDQM, 2017. P. 882–889.
  27. Semi-solid Preparations for Oral Use, Veterinary // *British Pharmacopoeia (Veterinary)* 2015. Health & Medicine, 2015. P. 134–136.
  28. Semi-solid preparations for oral use, veterinary // *European Pharmacopoeia* 9.0, V. I. EDQM, 2017. P. 890–892.
  29. Sharma A, Sharma J, Kaur R, Saini V. Development, and characterization of in situ oral gel of spiramycin. *Biomed Research International*. 2014; 2014:876182

30. T. Hanawa, M. Nakazawa, K. Mohri et al. Development of patient friendly preparations. Preparation and characterization of allopurinol gelatin gel containing polyethylene (oxide) // *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2000. V. 60(3). P. 175—182.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

**Национальный фармацевтический университет**

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

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующая кафедрой**  
**заводской технологии лекарств**  
Елена РУБАН  
«15» мая 2022 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Мохаммед ХБАЛИ**

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии перорального геля с экстрактом черники», руководитель квалификационной работы: Галина СЛИПЧЕНКО, д.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от «06» февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: активный фармацевтический ингредиент – сухой экстракт черники, гелеобразователи, готовые гели.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 6 рисунков – 9.

## 6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
I.	Галина СЛИПЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	20.05.2022	20.05.2022
II.	Галина СЛИПЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	15.12.22 - 21.01.2023	15.12.22 - 21.01.2023
III.	Галина СЛИПЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	18.02.2023	18.02.2023

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

## КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Провести литературный анализ пероральных гелей, особенности разработки состава и технологии гелей. Оформление раздела 1.	сентябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
2.	Обоснование выбора АФИ. Характеристика объектов и методов исследования. Оформление раздела 2.	октябрь 2022 г	<b>выполнено</b>
3.	Провести исследования действующего вещества и обосновать его введение в основу. Обосновать выбор гелеобразователя и изучить реологические показатели. Оформление раздела 3.	ноябрь-март 2023 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Мохаммед ХБАЛИ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Галина СЛИПЧЕНКО

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

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

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи		Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
<b>• по кафедрі заводської технології ліків</b>				
Хбалі Мохаммед	Розробка складу та технології перорального гелю з екстрактом чорниці	Development of composition and technology of oral gel with blueberry extract	доц. Сліпченко Г.Д.	доц. Манський О.А

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



## ВИСНОВОК

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

№ 112825 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Хбалі Мохаммед, 5 курсу, 6 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології перорального гелю з екстрактом чорниці / Development of composition and technology of oral gel with blueberry extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**4%**

**23%**

**ОТЗЫВ**

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

**Мохаммед ХБАЛИ**

**на тему: «Разработка состава и технологии перорального геля с экстрактом черники»**

**Актуальность темы.** Физико-химические свойства гелей позволяют рассматривать их как перспективную форму для перорального применения. Гели для приема внутрь сочетают преимущества твердых и жидких пероральных лекарственных форм. В связи с этим, считаю, что магистерская работа Мохаммед ХБАЛИ по созданию перорального геля на основе сухого экстракта черники является актуальной.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** На основании проведенных физико-химических, фармакотехнологических исследований автором подобран рациональный состав перорального геля с сухими экстрактом черники для лечения и профилактики желудочно-кишечного тракта. Обоснован выбор гелеобразователя и изучены реологические свойства.

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

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

Научный руководитель \_\_\_\_\_

Галина СЛИПЧЕНКО

«5» апреля 2023 г.

**РЕЦЕНЗИЯ**

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

**Мохаммед ХБАЛИ**

**на тему: «Разработка состава и технологии перорального геля с экстрактом черники»**

**Актуальность темы.** Лечение лекарственными растениями заболеваний желудочно-кишечного тракта имеет многовековую историю и широкое применение. Это объясняется простотой их использования и возможностью непосредственного влиять на орган (желудок, кишечник). Несомненно, популярным способом введения препаратов для лечения, является пероральный. В последнее время привлекает к себе использование пероральных гелей. Целью данной работы явилось создание оригинальной пероральной формы - геля.

**Теоретический уровень работы.** Мохаммед ХБАЛИ теоретически и экспериментально обосновал выбор гелеобразователя, позволяющий получить стабильный пероральный гель. Автором также проведены исследования по выбору каждого вспомогательного вещества и исследованы реологические свойства.

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

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Исследования позволили выбрать в качестве гелеобразователя Na-КМЦ и подобрать корригент вкуса.

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

**Общий вывод и оценка работы.** Квалификационная работа Мохаммед ХБАЛИ по результатам проведенных исследований и выполненному объёму эксперимента

может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент \_\_\_\_\_ доц. Александр МАНСКИЙ

«10» апреля 2023 г.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9**

«21» квітня 2023 року

м. Харків

**засідання кафедри**

заводської технології ліків

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

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

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

**СЛУХАЛИ:** здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,10д)і-12 Мохаммед ХБАЛІ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та технології перорального гелю з з екстрактом чорниці» (Керівник: д.фарм.н., доц. Галина СЛІПЧЕНКО).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Ковалевська І.В., проф. Гриценко В.І.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фс18(4,10д)і-12 Мохаммед ХБАЛІ на тему: «Розробка складу та технології перорального гелю з з екстрактом чорниці».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ЗТЛ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Мохаммед ХБАЛІ до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Розробка складу та технології перорального гелю з з екстрактом чорниці».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Мохаммед ХБАЛІ у процесі своєї роботи розробив пероральний гель з сухими екстрактом чорниці для лікування кишково-шлункових захворювань. Технологія отримання відповідає усім вимогам ДФУ. Мохаммед ХБАЛІ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Галина СЛІПЧЕНКО

« 5 » квітня 2023 року

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри  
заводської технології ліків

\_\_\_\_\_

Олена РУБАН

« 21 » квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена  
в Экзаменационной комиссии

«\_\_\_» июня 2022 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,  
доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /