УДК 615.322:615.451.16:615.246 https://doi.org/10.24959/nphj.24.138

О. О. Шмалько[1], Л. А. Боднар[2]

[1] Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили Міністерства охорони здоров'я України
[2] Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемульсії для застосування в педіатрії

Метою роботи були дослідження з обґрунтування складу та параметрів технологічного процесу отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були експериментальні зразки емульсії з такими компонентами: ефірна олія фенхелю звичайного плодів (активний фармацевтичний інгредієнт), акація, ксантанова та гуарова камеді, соєвий лецитин, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-100 стеарат, гліцерину моностеарат, полісорбат–80 (емульгатори) та вода очищена. Використовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, реологічні та фармакотехнологічні методи дослідження. Реологічні параметри визначали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Reotest-2» (Німеччина), pH – потенціометрично на pH-метрі pH-150 МИ (Хімтест Україна+), термостабільність – у шафі сушильній СП50, мікроскопічні дослідження експериментальних зразків емульсії проводили за допомогою мікроскопа Granum з відеокамерою Toupcam UCMOS. Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007.

Результати та їх обговорення. Експериментально обґрунтовано склад та технологію отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки для використання у педіатрії. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування і оформлення препарату до відпуску. Виготовляють препарат в асептичних умовах. Проведено стандартизацію отриманого препарату: опис, термо- та колоїдна стабільність, показник pH, в'язкість, однорідність маси доз, витягуваних із багатодозових контейнерів, маса вмісту контейнера, методом ТШХ доведено наявність анетолу та терпеноїдів.

Висновки. На сучасному рівні розвитку фармацевтичної галузі удосконалення забезпечення споживачів якісними ліками реалізують, зокрема, вибором оптимальної лікарської форми, складом допоміжних речовин, раціональною технологією та використанням сучасного устаткування.

Ключові слова: *мікроемульсія; ефірна олія фенхелю звичайного плодів; склад; раціональна технологія; кишкова колька; педіатрія*

O. O. Shmalko[1], L. A. Bodnar[2]

[1] Medical Institute of BSNU named after Petro Mohyla
[2] National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The substantiation of the composition and technology of obtaining a microemulsion in laboratory conditions for pediatric use

Aim. To substantiate the composition and parameters of the technological process of obtaining a microemulsion with the essential oil of common fennel fruit for pediatric use.

Materials and methods. The study objects were experimental samples of an emulsion with fennel essential oil (active pharmaceutical ingredient), acacia, xanthan and guar gums, soy lecithin, PEG-40 hydrogenated castor oil, PEG-100 stearate, glycerin monostearate, polysorbate-80 (emulsifiers) and purified water. Information-search, information-analytical, organoleptic, physicochemical, rheological and pharmacotechnological research methods were used. The rheological parameters were determined on a "Reotest-2" rotary viscometer (Germany) with coaxial cylinders, pH was measured potentiometrically on a pH–150 MI pH-meter (Khimtest Ukraine+), thermal stability was determined in a SP50 drying cabinet. The microscopic studies of experimental emulsion samples were carried out using a Granum microscope with a Toupcam UCMOS video camera. The statistical processing of the data obtained was performed using Microsoft Excel 2007 spreadsheets.

Results and discussion. The composition and technology of obtaining a microemulsion with the essential oil of fennel fruit in the conditions of a pharmacy for pediatric use were experimentally substantiated. The technological process consisted of the following stages: preparatory work, weighing of ingredients, mixing of ingredients, packaging, and registration of the drug for dispensing. The drug was manufactured in aseptic conditions. Standardization of the drug obtained was carried out: description, thermal and colloidal stability, pH value, viscosity, uniformity of the mass of doses extracted from multi-dose containers, mass of the contents of the container. The presence of anethole and terpenoids was proven by TLC method.

Conclusions. At the current level of development of the pharmaceutical industry, the improvement of providing consumers with high-quality medicines is implemented by choosing the optimal dosage form, the composition of excipients, rational technology, and the use of modern equipment.

Keywords: *microemulsion; essential oil of common fennel fruit; composition; rational technology; intestinal colic; pediatrics*

Вступ. Патологія органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності дітей раннього віку, серед яких кишкові кольки, регургітація, функціональний закреп є найбільш поширеними. Вони погіршують стан здоров'я та якість життя дитини, досить часто мають довготривалі негативні наслідки, зокрема формування хронічної органічної патології ШКТ, нервової системи, порушень психоемоційного статусу. У значної частини дітей, особливо немовлят перших місяців життя, клінічним проявом патології ШКТ є метеоризм – патологічний стан, що характеризується накопиченням газів у ШКТ внаслідок підвищеного газоутворення та / або недостатнього їх виділення. Клінічними проявами метеоризму є здуття та бурчання живота, збільшення його в об'ємі, дискомфорт, посилена флатуленція, абдомінальний біль тощо [1-3]. Численні дослідження вітчизняних і зарубіжних учених довели, що кишкові кольки мають тривалі негативні наслідки. Насамперед це стосується порушення тривалості сну дитини (зменшення загальної тривалості сну протягом доби та часті пробудження дитини) і негативного впливу на стан нервової системи дитини (під час обстеження неврологом у дітей частіше виявляють синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції) [4]. У дітей, які мали тривалі та інтенсивні кольки в ранньому віці, порушення сну зберігаються і в більш старшому віці. Так, наприклад, у віці 3 років серед дітей, які мали малюкові кольки, порушення сну (труднощі із засинанням, часті пробудження тощо) бувають в 3 рази частіше, ніж у групі контролю, а негативні варіанти поведінки, агресія, порушення харчової поведінки – у 6 разів частіше, ніж у групі контролю [2-5].

Лікування спастичних станів у педіатрії має 2 напрями: фізіотерапія та фармакотерапія. За результатами досліджень, проведених низкою авторів [4, 6, 7], остеопатія та мануальна терапія не змогли скоротити тривалість плачу та збільшити тривалість сну в немовлят із дитячими кольками, якщо порівнювати з відсутністю додаткового втручання. Патогенез спастичних станів, зокрема і метеоризму, характеризується багатофакторним механізмом, у якому беруть участь аліментарні, дигестивні, дисбіотичні, динамічні, психогенні чинники, хоча на практиці найчастіше фіксують їх поєднання [2, 4, 8]. З метою лікування метеоризму та кишкових кольок у новонароджених та дітей раннього віку традиційно широко використовують фітотерапію (трав'яні чаї на основі ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перцевої тощо). Найбільш ефективними серед лікарських рослин вважають кріп та фенхель, які володіють вітрогінною, спазмолітичною, заспокійливою дією на ШКТ, покращують процеси травлення, чинять м'який послаблювальний ефект. Експериментальними дослідженнями на мишах та щурах засвідчено, що внутрішньошлункове введення екстракту фенхелю чинило виражену спазмолітичну дію (його активність становила 26 % від активності папаверину), вірогідно зменшувало відчуття болю та піреxсію за результатами тесту (hot plate), стимулювало знижену моторику шлунка. Також в експерименті на мишах виявлено седативний ефект ефірної олії фенхелю (збільшення тривалості сну та зменшення рухової активності) [9, 10].

In vitro доведено, що компоненти фенхелю та кропу мають антибактеріальні властивості щодо Staphylococcus aureus, патогенних E. coli, Lentinus lepideus, Lenzites trabea, Polyporus versicolor, Ps. aeruginosa, пригнічують *in vitro* зростання H. pylori, чинять антагоністичну дію щодо широкого спектра грибкової флори (C. albicans, As. flavus, A. nidulans, A. niger, Cladosporium herbarum тощо). Це обґрунтовує доцільність застосування цих лікарських рослин у дітей у періоді формування мікробіоценозу кишечника (період новонародженості та перші 2-3 місяці життя) [9].

Проте застосування фіточаїв має свої недоліки: неможливість точного дозування, необхідність регулярного приготування, недостатня чистота лікарської рослинної сировини (ЛРС), що підвищує ризик інфікування, виникнення алергічних або інших негативних реакцій організму дитини. Тому перевагу, особливо для застосування дітьми раннього віку, віддають медикаментозним засобам на основі ЛРС, що мають гарантовану концентрацію біологічно активних речовин (БАР) та високий рівень контролю якості. Одним із таких препаратів є кропова вода [11]. Вона має тривалу історію застосування, використовують її для виведення газів і нормалізації роботи кишківника. Кропову воду призначають у перші місяці життя новонародженим у разі кишкових кольок, які виявляються сильним газоутворенням, що призводить до больових відчуттів. Однак гетерогенність системи (ефірна олія фенхелю звичайного плодів та вода очищена) призводить до нерівномірного розподілу діючої речовини у воді очищеній, тобто унеможливлює точне дозування препарату [12].

Особливе місце посідає екстемпоральне виготовлення ліків в аптеках, яке персоніфікує лікувальний процес, охоплюючи різні категорії хворих [13]. Екстемпоральне виготовлення ліків може дозволити виключити з необхідного для конкретного хворого лікарського засобу у зручній для застосування лікарській формі допоміжну речовину, що може зашкодити здоров'ю особи, або ж виготовити ліки за фармакопейним прописом зовсім без додавання новітніх хімічних речовин, у такий спосіб зробивши їх безпечними завдяки зменшенню терміну придатності. Також можливим є добір натуральних емульгаторів, стабілізаторів і коригентів смаку, що покращують органолептичні властивості твердих і рідких лікарських форм для внутрішнього вживання, не надаючи їм надмірних алергізувальних властивостей [14].

Розвиваючи концепцію «персональних ліків», можна ефективно впливати на фармакокінетичні та фармакодинамічні аспекти використання ліків, зокрема суттєво покращуючи точність дозування. Індивідуалізація фармакотерапії особливо необхідна новонародженим, немовлятам і дітям, бо для них терапевтичні дози часто є близькими до токсичних [13, 14].

Виготовлення лікарських препаратів із високою біодоступністю та мінімальними побічними ефектами базується на біофармацевтичних дослідженнях, що охоплюють, крім іншого, такі фармацевтичні чинники, як фізико-хімічні властивості і тип активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), технологію виробництва, вид лікарської форми (ЛФ) [12, 13]. Зручна для пацієнта лікарська форма покращує якість життя пацієнта, спонукає його до дотримання режиму дозування, прописаного лікарем, та значно підвищує комплаєнс. Індивідуалізація кількісного і якісного складу та виду лікарської форми – шлях до розвитку концепції «персональних ліків» [14].

У сучасній лікувальній практиці емульсійні ЛФ мають широке застосування завдяки низці переваг перед іншими, а саме: зручність вживання (зокрема дітьми, які не можуть ковтати таблетки чи капсули), відносна стабільність та певна пролонгована дія проти інших рідких ЛФ, можливість поєднувати незмішувані рідини, маскувати неприємний смак, що важливо для розробки препаратів для орального і назального застосування, регулювати біодоступність АФІ за рахунок способу їх уведення, зміни вмісту емульгаторів, можливість усунення подразливої дії на шкіру чи слизові тощо [12, 15].

Отже, розроблення складу та технології мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів екстемпорального виготовлення від кишкової кольки для застосування в педіатрії є актуальним для фармації та медицини.

З огляду на це **метою роботи** стали дослідження з обґрунтування складу та параметрів технологічного процесу отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були експериментальні зразки емульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів (активний фармацевтичний інгредієнт), олією персиковою, акацієвою, ксантановою та гуаровою камедями, соєвим лецитином, ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією, ПЕГ-100 стеаратом, гліцерину моностеаратом, полісорбатом-80 (емульгатори) та водою очищеною стерильною.

Використовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, реологічні та фармакотехнологічні методи дослідження. Реологічні параметри визначали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Reotest-2» (Німеччина), pH – потенціометрично на pH-метрі pH-150 МИ (Хімтест Україна+), колоїдну стабільність – з використанням клінічної центрифуги DM0412, термостабільність – у шафі сушильній СП50, мікроскопічні дослідження експериментальних зразків емульсії проводили за допомогою мікроскопа Granum з відеокамерою Toupcam UCMOS. Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007.

Результати та їх обговорення. АФІ емульсії є ефірна олія фенхелю звичайного плодів, яка містить такі БАР, як анетол, лімонен, фенхон, пінени, ліналоол, метилхавікол, феландрен, міристицин, завдяки яким володіє бактеріостатичним, бактерицидним, протизапальним, жовчогінним, сечогінним, вітрогінним ефектами, потенціює роботу ШКТ, покращує обмін речовин, стимулює лімфогемодинаміку [10, 16, 17]. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» визначає склад кропової води з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для дітей у кількості 0,05 г на 1000 мл води очищеної стерильної [11]. Саме у такій концентрації ми використовували ефірну олію фенхелю звичайного плодів для отримання експериментальних зразків мікроемульсії.

Для розроблення оптимального складу емульсії, зокрема її основи, було виготовлено експериментальні зразки. Під час вибору емульгаторів для фармацевтичних емульсій рекомендовано враховувати величину pH, механізм їх стабілізації, токсичність, хімічну сумісність з іншими інгредієнтами. Підвищення стабільності емульсій реалізується переважно за допомогою використання комплексу поверхнево-активних речовин (ПАР). З огляду на те, що ми розробляємо емульсію для внутрішнього застосування, та ще й в педіатрії, необхідно було використовувати емульгатори, які не мають неприємного смаку (це обмежує застосування більшості синтетичних ПАР) [18].

Ми виготовляли експериментальні зразки емульсій першого роду. З метою вибору оптимальної концентрації емульгаторів використовували їх у концентрації від 1 % (акацієва та гуарова камеді) до 10 % – соєвий лецитин. Кількісний вміст допоміжних речовин обґрунтовано оглядом наукових друкованих праць інших авторів та здійсненням власних експериментальних досліджень [18] (табл. 1). Виготовляли зразки із застосуванням лабораторного гомогенізатора, використовуючи інгредієнти у такій послідовності: емульгатор змішували з олійною фазою, додавали частинами воду, емульгували.

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій наведено в табл. 2.

За результатами табл. 2 в подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії №№ 1, 2, 3, 5.

Результати термо- та колоїдної стабільності [19] експериментальних зразків емульсії наведено в табл. 3.

Отже, враховуючи результати досліджень термо- та колоїдної стабільності, у подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії під № 1, 3, 5, які дослідили під мікроскопом за збільшення ×10 (рис. 1-3).

Як видно з рис. 1-3, мікросвітлини отриманих емульсій свідчать про те, що у зразка № 5 краплі олійної фази найбільш рівномірно розподілені і є значно дрібнішими, тобто його структура найбільш гомогенна. За розмірами крапель зразок № 5 належить до мікроемульсій. З огляду на вищезазначене в подальшій роботі ми використовували саме цей зразок.

Таблиця 1

Склад експериментальних зразків емульсії

Інгредієнт	Склад, №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ефірна олія фенхелю звичайного плодів, г	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Олія персикова, г	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	40,0
Акацієва камедь, г		5,0						
Гуарова камедь, г	1,0							
Ксантанова камедь, г			1,0					
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, г						4,0		
ПЕГ-100 стеарат, г				6,0				
Соєвий лецитин, г					10,0			
Полісорбат-80, г							2,0	
Гліцерину моностеарат, г								5,0
Вода очищена, мл	89,0	85,0	89,0	84,0	80,0	86,0	88,0	55,0

Таблиця 2

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій

№ з/п	Склад, г	Спостереження
1	Олія персикова 5,0 Гуарова камедь 0,5 Вода очищена до 50,0	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
2	Олія персикова 5,0 Акацієва камедь 2,5 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий з сірим відтінком
3	Олія персикова 5,0 Ксантанова камедь 0,5 Вода очищена до 50,0	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
4	Олія персикова 5,0 ПЕГ-100 стеарат 3,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий. Але щоб емульсія була належної якості, емульгатор потрібно додавати до гарячої олії, а потім гарячу воду (для ЛЗ з ефірною олією така технологія не підходить)
5	Олія персикова 5,0 Соєвий лецитин 5,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, смак приємний, з легким характерним присмаком лецитину, колір кремовий
6	Олія персикова 5,0 ПЕГ-40 ГРО 2,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія не смачна, у подальших дослідженнях не використовували
7	Олія персикова 5,0 Полісорбат-80 1,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія не смачна, у подальших дослідженнях не використовували
8	Олія персикова 20,0 Гліцерину моностеарат 2,5 Вода очищена до 50,0	Зразок дуже густий, навіть за використання великої кількості олії. Емульгатор утворює емульсію другого роду

Таблиця 3

Результати досліджень термо- та колоїдної стабільності експериментальних зразків емульсії

Показник	№ зразка			
	1	2	3	5
Термостабільність	Стабільний	Нестабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний

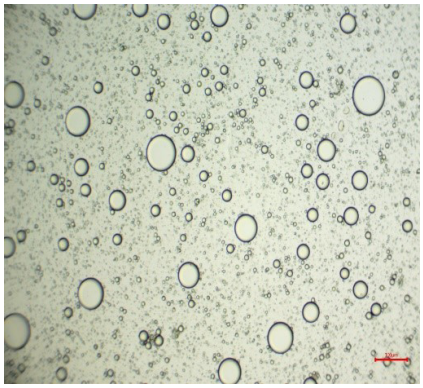

Рис. 1. Мікросвітлина зразка № 1

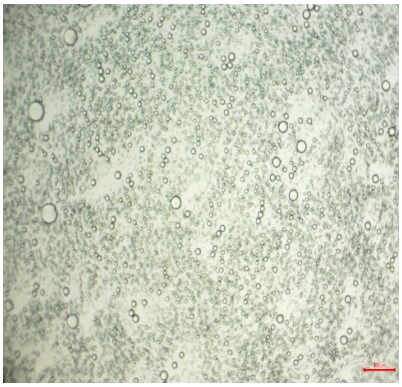

Рис. 2. Мікросвітлина зразка № 3

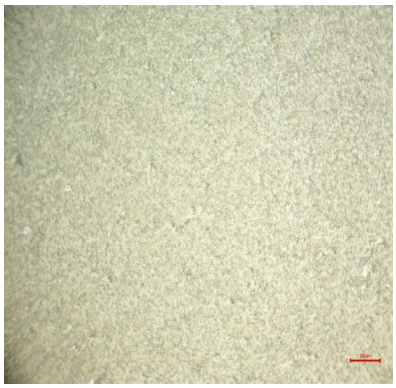

Рис. 3. Мікросвітлина зразка № 5

Підвищення стабільності емульсій, окрім експериментального вибору комплексу ПАР, досягають також завдяки добору певних температурних режимів і порядку змішування інгредієнтів, а також використанню сучасного устаткування. Наразі вітчизняні аптеки з екстемпоральним виготовленням ліків оснащені засобами механізації, що дозволяє підвищити продуктивність праці та отримувати препарати високої якості.

За опрацьованою рецептурою розроблено технологію виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування і оформлення препарату до відпуску. Контроль препарату під час відпуску. Виготовлення препарату проводять в асептичних умовах.

Підготовчі роботи. Протирають робочий стіл і ваги дезінфікувальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином пероксиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1 : 1).

Відважування інгредієнтів. На лабораторних електронних вагах (Axis, модель BTU 210) (за кімнатної температури) зважують ефірну олію фенхелю звичайного плодів, олію персикову, соєвий лецитин та воду очищену.

Змішування інгредієнтів. Відважену персикову олію поміщають до контейнера гомогенізатора, додають соєвий лецитин та перемішують 1-2 хв до однорідності; додають воду очищену і продовжують процес гомогенізації протягом 15 хв за швидкості обертів 2000 об./хв.

Фасування мікроемульсії в контейнер для відпуску. Після отримання позитивних результатів мікроемульсію переливають у контейнер для відпуску з темного скла з кришкою, що загвинчується.

Оформлення мікроемульсії до відпуску. На етикетці зазначають назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування.

Контроль якості мікроемульсії під час відпуску проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фізико-хімічними і технологічними показниками: опис, стабільність, pH, кількісне визначення ефірної олії. Оформлення і пакування відповідають наказу.

Технологічну схему отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки наведено на рис. 4.

Контроль якості досліджуваних модельних зразків проводили відповідно до рекомендацій і методик, наведених у ДФУ (2 вид., том 1, стаття «Рідкі лікарські засоби для орального застосування», с. 1118), через 24 год після повного структурування системи. Результати проведених досліджень обробляли статистично на підставі трьох паралельних визначень [17].

Опис. Під час експерименту проводили контроль зовнішнього вигляду, органолептичних властивостей експериментального зразка (колір, запах та консистенція). Визначали, розглядаючи краплю розчину, яку нанесли на предметне скло. Досліджувані зразки перевіряли візуально на наявність або ознаки фізичної нестабільності (агрегативної і седиментаційної), наявність осаду.

Мікроемульсія кремового кольору, однорідної консистенції, з ледь відчутним характерним запахом лецитину.

Визначали pH розчину потенціометричним методом (ДФУ 2.0, 2.2.3) [17], pH мікроемульсії становить 6,5 ± 0,1 (P = 0,95).

Термостабільність мікроемульсії визначали за допомогою спостережень схильності емульсій до розділення фаз під впливом температури. Мікроемульсія є термостабільною [19].

Колоїдна стабільність. Мікроемульсія є стабільною в результаті проведення досліджень на колоїдну стабільність [19].

Визначали в'язкість мікроемульсії за ДФУ (2.0, 2.2.8) [17]. В'язкість мікроемульсії становить 30-40 mPas за швидкості 200 об./хв за температури 21,1-21,4 °C.

Однорідність маси доз, витягуваних із багатодозових контейнерів (ДФУ 2.0, 2.9.27) [17]. Рідкі лікарські засоби для орального застосування в багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що їх витягають із багатодозових контейнерів.

Зважували окремо 20 довільно відібраних доз і розраховували середню масу. Жодна індивідуальна маса доз не відхилялася від середньої маси більше як на 10 %.

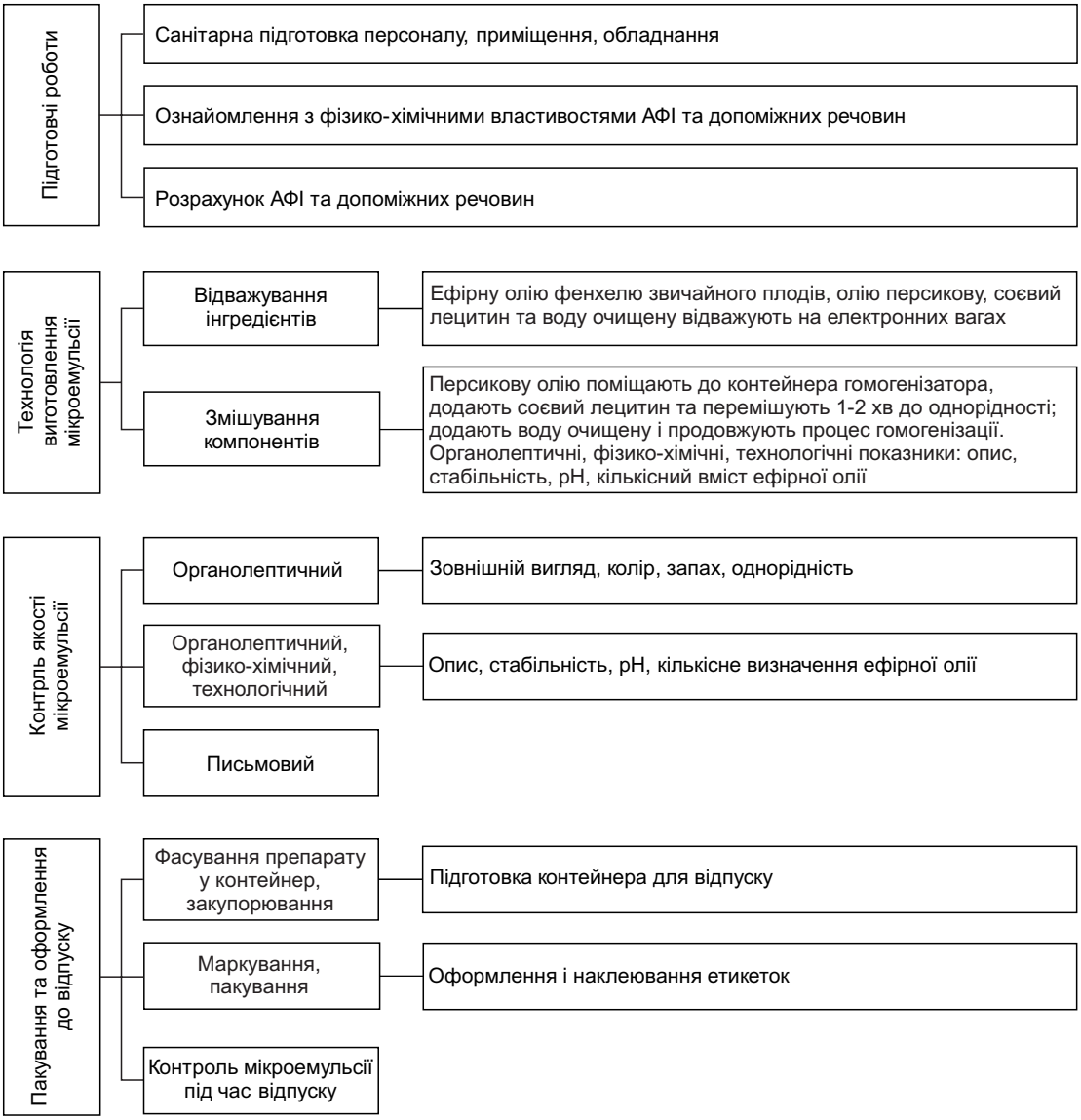

Рис. 4. Технологічна схема виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки

Визначали масу вмісту упакування за методикою ДФУ [17]. Маса вмісту мікроемульсії має бути від 97,0 до 103,0 г.

Визначали герметичність контейнера за методикою ДФУ [17].

Кількісне визначення вмісту ефірної олії в експериментальному зразку мікроемульсії проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль/л розчином натрію гідроксиду в присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну [11].

Кількісний вміст ефірної олії має бути не менше 0,004 % [11].

Мікробіологічну чистоту мікроемульсії визначали за методикою ДФУ (ДФУ 2.0 п. 2.6.12. 2.6.13). У препараті допущено загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів – не більше 10 КУО/г. Недопущенною є наявність S. aureus та Ps. aeruginosa в 1,0 г препарату [17].

Для вивчення якісного складу розробленої мікроемульсії використовували методику ТШХ [17] (рис. 5).

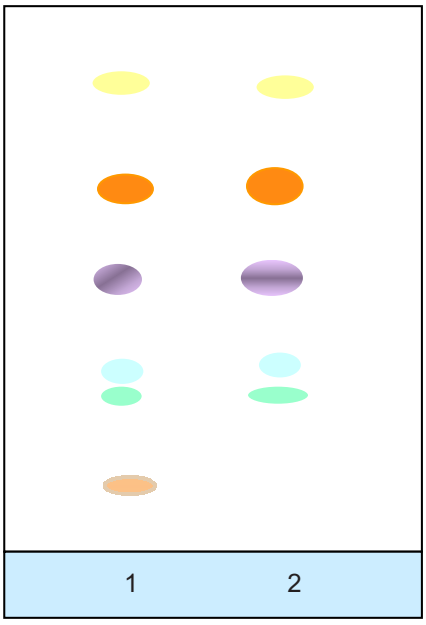

Рис. 5. Схема хроматограми експериментального зразка мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів: 1 – зразок № 5 та 2 – ефірна олія фенхелю

Як видно з рис. 5, у центральній частині пластини в усіх зразках проявилися зони фіолетового кольору – анетол, трохи вище – червоно-коричневого кольору – терпеноїди. На схемі хроматограми можна побачити й інші плями. Тобто можемо констатувати, що методом ТШХ доведено наявність у модельних зразках розробленої емульсії анетолу і терпеноїдів.

Отже, у результаті проведених експериментальних досліджень було розроблено препарат у формі мікроемульсії з необхідними технологічними властивостями (ефірна олія фенхелю звичайного плодів 0,005, олія персикова 10,0, соєвий лецитин 10,0, вода очищена до 100,0).

За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії в умовах аптеки.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Наведено експериментальне обґрунтування складу та технології отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для використання в педіатрії. Проведено стандартизацію отриманого препарату: опис, термо- та колоїдна стабільність, показник pH, однорідність маси доз, витягуваних із багатодозових контейнерів, маса вмісту контейнера, методом ТШХ доведено наявність анетолу та терпеноїдів. Подальша робота полягатиме в проведенні фармакологічних досліджень розробленої мікроемульсії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevska L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech*. 2020. Vol. 13, № 11. P. 5431-5437. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8.
2. Белоусова О. Метеоризм у детей и подростков (функциональное гастроинтестинальное расстройство или симптом органической патологии). *З турботою про дитину*. 2018. № 3. С. 6-10.
3. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / О. Г. Шадрін та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1 (65). С. 104-111.
4. Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Голод А. С. Сучасний стан і перспективи лікування кишкової коліки у немовлят. *Запорожский медицинский журнал.* 2012. № 4. С. 101-103. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2012_4_32.
5. Степанов Ю. М., Сімонова О. В. Характеристика ендоскопічної картини товстої кишки у хворих на неспецифічний виразковий коліт залежно від гендерних і вікових особливостей. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23, № 2 (1) С. 118.
6. Systematic review and meta-analysis showed that complementary and alternative medicines were not effective for infantile colic / S. Cabanillas-Barea et al. *Acta Paediatr*. 2023. Vol. 112, № 7. P. 1378-1388. DOI: 10.1111/apa.16807.
7. Сучасні підходи до корекції метеоризму в дітей раннього віку / О. Г. Шадрін та ін. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13, № 2. С. 38-45.
8. Шойржонович Махаматов Уміджон, Абдулхамідовна Хабібуллаєва Мохічехра. Метеоризм у дітей і підлітків і його профілактика. *Європейський журнал інновацій у неформальній освіті*. 2022. № 2.1. С. 83-85.
9. WHO Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2010. 455 p.
10. Pharmacological, nutraceutical, functional and therapeutic properties of fennel (foeniculum vulgare) / S. Noreen et al. *International Journal of Food Properties.* 2023. Vol. 26, № 1. P. 915-927.
11. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Київ: МОЗ України, 2015. 109 с.
12. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevska L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline.* 2021. Vol. 3. P. 1256-1264. http://pharmacologyonline.silae.it.
13. Cleary E., Jackson M. J., Ledley F. Government as the First Investor in Biopharmaceutical Innovation: Evidence From New Drug Approvals 2010-2019. *Institute for New Economic Thinking Working Paper Series*. 2020. № 133. P. 33.
14. Кривов'яз О. В., Голод А. С. «Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстемпоральної рецептури в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2011. Вип. 24, № 2. С. 81-83. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2011_24_2_25.
15. Кривов'яз О. В., Голод А. С. Обґрунтування складу і раціональної технології дитячих емульсій. *Фармацевтичний журнал.* 2011. № 3. С. 38-42. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_3_9.
16. Comparative analysis of antioxidant activities of essential oils and extracts of fennel (Foeniculum vulgare Mill.) seeds from Egypt and China / Ahmed A. F. et al. *Food Science and Human Wellness.* 2019. Vol. 8, № 1. P. 67-72. DOI: 10.1016/j.fshw.2019.03.004.
17. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
18. Боднар Л. А., Половко Н. П. Дослідження з розробки складу самоемульгувальних композицій з симвастатином. *Вісник фармації.* 2023. № 1 (105). С. 32-37. DOI: 10.24959/nphj.23.104.
19. ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови». Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 12 с.

REFERENCES

1. Shmalko, O. O., Pestun, I. V., Vyshnevska, L. I. (2020). Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech, 13, 11,* 5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8.
2. Belousova, O. (2018). Meteoryzm u detey y podrostkov (funktsyonal′noe hast-royntestynal′noe rasstroystvo yly symptom orhanycheskoy patolohyy). *Z turbotoyu pro dytynu, 3,* 6-10.

3. Shadrin, O. H., Marushko, T. L., Radushynska, T. Yu., Marushko, R. V., Fysun, V. M., Kovalchuk, A. A. ta in. (2016). Kharchova neperenosymist′ u patohenezi funktsional′nykh zakhvoryuvan′ shlu-nkovo-kyshkovoho traktu v ditey rann′oho viku: pidkhody do diahnostyky ta likuvannya. *Perynatolohyya y pedyatryya, 1 (65),* 104-111.
4. Kryvov″yaz, O. V., Tomashevs′ka, Yu. O., Holod, A. S. (2012). Suchasnyy stan i perspektyvy likuvannya kyshkovoyi koliky u nemovlyat. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal, 4,* 101-103. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2012_4_32.
5. Stepanov, Yu. M., Simonova, O. V. (2018). Kharakterystyka endoskopichnoyi kartyny tovstoyi kyshky u khvorykh na nespetsyfichnyy vyrazkovyy kolit zalezhno vid hendernykh i vikovykh osoblyvostey. *Medychni perspektyvy, 23, 2 (1),* 118.
6. Cabanillas-Barea, S., Jiménez-Del-Barrio, S., Carrasco-Uribarren, A., Ortega-Martínez, A., Pérez-Guillén, S., Ceballos-Laita L. 2023. Systematic review and meta-analysis showed that complementary and alterna-tive medicines were not effective for infantile colic. *Acta Paediatr,* 112 (7), 1378-1388. doi: 10.1111/apa.16807.
7. Shadrin, O. H., Marushko, T. L., Radushynska, T. Yu., Marushko, R. V., Fysun, V. M. (2018). Suchasni pidkhody do korektsiyi meteoryzmu v ditey rann′oho viku. *Zdorov'e rebenka, 13, 2,* 38-45.
8. Shoyrzhonovych Makhamatov Umidzhon, Abdulkhamidovna Khabibullayeva Mokhi-chekhra. (2022). Meteoryzm u ditey i pidlitkiv i yoho profilaktyka. *Yevropeys'kyy zhurnal innovatsiy u neformal'niy osviti, 2.1,* 83-85.
9. WHO Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) (2010). / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 455.
10. Noreen, S., Tufail, T., Badar, H., Godswill Awuchi, C. (2023). Pharmacological, nutraceutical, functional and therapeutic properties of fennel (foeniculum vulgare). *International Journal of Food Properties, 26, 1,* 915-927.
11. Nastanova «Vymohy do vyhotovlennya nesteryl′nykh likars′kykh zasobiv v umovakh aptek» ST-N MOZU 42-4.5:2015. Kyiv.
12. Fylypiuk, O., Shmalko, O., Vyshnevska, L. (2021). Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline, 3,* 1256-1264. http://pharmacologyonline.silae.it.
13. Cleary, E., Jackson, M. J., Ledley, F. (2020). Government as the First Investor in Biopharmaceutical Innovation: Evidence From New Drug Approvals 2010–2019. *Institute for New Economic Thinking Working Paper Series, 133,* 33.
14. Kryvov'yaz, O. V., Holod, A. S. (2011). «Personal′ni liky» yak ratsional′nyy shlyakh vidrodzhennya ekstemporal′noyi retseptury v Ukrayini. *Aktual′ni pytannya farmatsevtychnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky, 24, 2,* 81-83. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2011_24_2_25.
15. Kryvov'yaz, O. V., Holod, A. S. (2011). Obhruntuvannya skladu i ratsional′noyi tekhno-lohiyi dytyachykh emul′siy. *Farmatsevtychnyy zhurnal, 3,* 38-42. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_3_9.
16. Ahmed, A. F., Mengjin Shi, Liu, C., Kang, W. (2019). Comparative analysis of antioxidant activities of essential oils and extracts of fennel (Foeniculum vulgare Mill.) seeds from Egypt and China. *Food Science and Human Wellnes, 8, 1,* 67-72. doi: 10.1016/j.fshw.2019.03.004.
17. Derzhavna farmakopeya Ukrayiny (2015). / DP «Ukrayins′kyy naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars′kykh zasobiv». 2 vyd. Kharkiv.
18. Bodnar, L. A., Polovko, N. P. (2023). Doslidzhennya z rozrobky skladu samoemul′-huval′nykh kompozytsiy z symvastatynom. Visnyk Farmatsiyi, 1 (105), 32-37. doi: 10.24959/nphj.23.104.
19. DSTU 4765:2007 «Kremy kosmetychni. Zahal′ni tekhnichni umovy». (2008). Kyiv.

Відомості про авторів:
Шмалько О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили. E-mail: shmalko.a@gmail.com. ORCID: http://orcid.org/ 0000-0002-5777-0896
Боднар Л. А., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони України. E-mail: bodnar_la@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3268-0683
Information about authors:
Shmalko O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of BSNU named after Petro Mohyla. E-mail: shmalko.a@gmail.com. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5777-0896
Bodnar L. A., postgraduate student of the Department of Pharmacy Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: bodnar_la@ukr.net. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3268-0683

Надійшла до редакції 16.01.2024 р.