

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра косметології і ароматології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ СПРЕЮ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи

ТПКЗм19(4,10д)-02

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Технології парфумерно-косметичних  
засобів

Катерина МАРКОЗА

**Керівник:** асистентка кафедри косметології і ароматології,  
к.фарм.н.

Яна МАРЧЕНКО

**Рецензент:** професорка закладу вищої освіти кафедри  
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професорка

Наталя ПОЛОВКО

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології сучасної лікарської форми — спрею протигрибкової дії, що містить як активний компонент комплексне вилучення з кількох рослинних об'єктів. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальна частина, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 47 сторінках. Робота ілюстрована 6 таблицями, 4 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 38 джерела літератури.

*Ключові слова:* буркун лікарський, ромашки аптечної квіток, звіробою, продірявленої трави, деревію звичайної трави, полину гіркої трави, материнки звичайної трави, екстракт, лікарська рослинна сировина, показники якості.

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of a modern dosage form — an antifungal spray containing as an active component a complex extraction from several plant objects. The work contains an introduction, a review of the literature, an experimental part, conclusions, a list of used sources, appendices, laid out on 47 pages. The work is illustrated with 6 tables, 4 figures and 1 diagram. The bibliography contains 36 sources of literature.

*Key words:* burkun medicinal, chamomiles of pharmacy flowers, St. John's wort, perforated grass, yarrow of common grass, wormwood of bitter grass, motherwort of common grass, extract, medicinal plant raw materials, quality indicators

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ У ГАЛУЗІ АЕРОЗОЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ....	9
1.1 Передумови створення аерозольних лікарських форм.....	9
1.1.2 Сучасний стан досліджень лікарських аерозолів .....	10
1.1.3.Спреї: особливості понятійного апарату та термінології щодо лікарської форми.....	11
1.2 Дослідження в галузі терапії мікозів стоп. ....	13
1.3 Сучасний стан досліджень у галузі розробки фітопрепаратів, які мають протигрибкову дію.....	18
Висновок до розділу 1 .....	22
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23
2.1 Об'єкти досліджень.....	23
2.2 Методи досліджень.....	28
2.2.1 Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу.....	28
Висновки до розділу 2 .....	31
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ВИЛУЧЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ .....	32
3.1 Обґрунтування вибору рослинних об'єктів для створення фітокомпозиції .....	32
3.1.1 Визначення товарознавчих показників сировинних об'єктів .....	33
3.1.2 Дослідження щодо вибору оптимального екстрагента для отримання комплексного вилучення .....	35
3.1.3 Дослідження щодо вибору оптимального співвідношення рослинних об'єктів у зборі .....	35
3.2 Розробка складу та технологічні дослідження спрею на основі комплексного вилучення.....	38
3.3 Вибір та теоретичне обґрунтування складу спрею .....	38
3.4 Вивчення кінематичної в'язкості досліджуваних модельних складів	

спрею №4 та №6.....	41
3.5 Технологія спрею на основі комплексного вилучення.....	42
Висновки по розділу 3 .....	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	47
Додатки.....	51

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДР - допоміжні речовини

В/В - внутрішньовенне введення

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ЛР – лікарська речовина

ЛП – лікарський препарат

ЛЗ – лікарський засіб

ЛР – лікарські рослини

ЛРС - лікарська рослинна сировина

ЛФ - лікарська форма

ЗФС – загальна фармакопейна стаття

ПТС - пінні терапевтичні системи

СЗ – стандартний зразок

ФП – фітопрепарат

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Грибкові захворювання є однією з найстаріших патологій, на яку страждає людство, і кількісно ці хвороби поки не зменшуються. У той же час арсенал вітчизняних антимікотичних препаратів практично обмежений антифунгальними антибіотиками та препаратами на основі синтетичних сполук. Але використання даних лікарських препаратів супроводжується проявом цілого ряду побічних дій, що часто обмежує частоту їх застосування. При цьому, як правило, як основні побічні ефекти спостерігаються: різні алергічні реакції, зниження імунітету, порушення функціонування травної системи. У зв'язку з цим пошук нових антимікотичних засобів, особливо із сировини рослинного походження – завдання цілком актуальне. Тим більше, що лікарські препарати з рослинної сировини на сьогоднішній день посідають значне місце у номенклатурі лікарських засобів.

Багатокомпонентність лікарських фітопрепаратів не тільки розширює діапазон терапевтичної активності, а й забезпечує більш м'яку їхню дію. Серед усіх відомих дерматомікозів найбільш поширений мікоз стоп, що вимагає не тільки вибору оптимальної лікарської речовини, а й відповідної лікарської форми для забезпечення раціонального використання обраної субстанції.

З існуючих на сьогоднішній день лікарських форм найбільше для цих цілей підходять спреї, як за своїми біофармацевтичними характеристиками, так і за технологічними показниками. Проте в даний час асортимент антимікотичних спреїв обмежений і їх склад не дуже різноманітний. Виявляючи виражений терапевтичний ефект, ці лікарські засоби не позбавлені побічних ефектів і мають ряд протипоказань.

У зв'язку з цим вивчення можливості розробки протигрибкового спрею на основі фітокомпозиції - питання значуще і своєчасне.

**Мета та завдання дослідження.** Метою кваліфікаційної роботи є створення сучасної лікарської форми — спрею протигрибкової дії, що містить як активний компонент комплексне вилучення з кількох рослинних об'єктів.

**Для реалізації цієї мети необхідно вирішити такі завдання:**

- проаналізувати та узагальнити дані літературних джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів, сучасних підходів до фармакотерапії захворювань;
- розробити склад фітокомпозиції;
- провести загальне фітохімічне вивчення вихідного рослинного комплексу;
- вибрати оптимальні умови екстрагування, біологічно активних речовин із пропонованого сировинного комплексу та провести докладний аналіз отриманого комплексного вилучення;
- розробити лікарську форму - спрей на основі комплексного вилучення;

**Предмет дослідження.** Органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, дослідження лрс.

**Об'єкти дослідження.** Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина і виготовлений на її основі спрей.

**Методи дослідження.** Інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано технологію, досліджено показники якості розробленого спрею на основі лрс.

**Наукова новизна досліджень.**

*Розроблено лікарську форму - спрей для профілактики та лікування мікозів стоп. Як активний компонент вперше використовується комплексне вилучення з буркуну лікарської трави, ромашки, аптечної квіток, звіробою, продірявленої трави, деревію звичайної трави, полину гіркої трави, материнки звичайної трави. Для отримання комплексного вилучення, що є напівпродуктом під час виробництва обраної лікарської форми, встановлено оптимальний склад рослинних об'єктів.*

Показано найбільш відповідне їх співвідношення у зборі та проведено його фітохімічне вивчення. Визначено оптимальні умови екстракції діючих компонентів - кумаринів та флавоноїдів, з розробленого складу.

Вибрано оптимальну композицію спрею на підставі проведених біофармацевтичних досліджень *in vitro* та реологічних характеристик. Розроблено раціональну технологічну схему спрею та запропоновано норми якості.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані в науковому збірнику з міжнародною участю.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 47 сторінках. Робота ілюстрована 6 таблицями, 4 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 36 джерела літератури.

## **РОЗДІЛ 1**

### **СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ У ГАЛУЗІ АЕРОЗОЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

#### **1.1 Передумови створення аерозольних лікарських форм**

Аерозольні лікарські форми є порівняно новими у фармацевтичній технології, і знаходять дедалі більше застосування в медицині. На думку професора Е.А. Коржава аерозолі — це мабуть, одна з найнезвичайніших лікарських форм, серед особливостей якої автор виділяє те, що вони відносяться до газоподібних ЛФ і відрізняються значно меншою стабільністю; а використання в медицині різних народів простежується дуже давно, проте, своє сучасне найменування отримали тільки в ХХ ст., і наостанок наступна особливість - висока роль досягнень науково-технічного прогресу у розвитку даного класу ЛФ — до корінної зміни предметної галузі поняття «аерозоль» [24, 27, 28, 29].

Вперше-аерозолі з'явилися в 30-х роках Європи, коли норвезьким вченим Еріком-Ротхеймом (1926 р.) був відкритий спосіб упаковувати, фарби в балончики, під тиском у суміші з пропаном та бутаном [24, 29]. Наступні спроби були здійснені в 1937 р. Так Іддінгсом, для заповнення: балончиків, застосовувався низькотемпературний метод [24, 27, 28, 29].

У цьому ж році Хоккенойсу вдалося створити аерозольну упаковку інсектициду в пропані. Але після, кількох випробувань робота у цьому напрямі було припинено через, велику небезпеку займання подібних складов [17].

У перші роки створення аерозольної упаковки спостерігалася тенденція наповнювати їх такими речовинами, які одночасно є активним продуктом, і пропелентом, так, наприклад, хлористим етилом (для цілей анестезії) або хлорфторумводневими (для гасіння пожеж). У промисловому масштабі виробництво аерозолів почалося в США, починаючи з 1946, а перша медична аерозольна упаковка була випущена в 1955.

Чеським вченим Н Фуксом (1955 р) вивчено механічні властивості

аерозолів. У цьому році вітчизняними вченими І.І. Єлкіним та СІ. Едельштейном було розроблено аерозолі з антибіотиками, які знайшли подальше клінічне застосування у медичній практиці [22, 34, 35].

Особливий внесок у створення, дослідження, виробництво та застосування аерозолів зробив вітчизняний учений Г. С. Башура зі співавторами (1978 р) точно висвітливши аспекти технології приготування, класифікації: аерозолів, принципи роботи аерозольних упаковок, клапанів розпилювачів, насадок, виготовлення різних конструкцій аерозольних балонів. та методів їх наповнення [19, 20, 21].

### **1.1.2 Сучасний стан досліджень лікарських аерозолів**

В даний час у багатьох учених не втратився інтерес до досліджень в галузі аерозолів. Так Е.А. Коржових сформульовано сучасне визначення поняття «Аерозоль», відповідно до якого під аерозолем, слід розуміти газоподібну і лікарську форму, що є дисперсією лікарської речовини в газовому середовищі, одержувану в момент застосування або безпосередньо перед нею, шляхом розпилювання або розбризкування лікарського препарату (ЛП) з аерозольного пристрою у струмені газу-пропіл стрічка.

Запропоноване визначення уточнює існуючі дефініції та закріплює сформовану серед населення та фахівців охорони здоров'я тенденцію відносити до аерозолів переважно розпилювальні та розбризкувальні пристрої, які можуть бути як герметичними (під тиском), так і негерметичними (спреї) [24].

Глибоке та ретельне вивчення аерозолів дозволило Е.А. Коржавих надалі розробити узагальнену класифікацію аерозолів, яка є шестирівневою комбінованою системою з трьома фіксованими верхніми і трьома динамічними нижніми рівнями з уніфікованою номенклатурою лікарських аерозолів. Відповідно до запропонованої класифікації, аерозолі лікарські поділяються на підкласи, кожен з яких за технологічною ознакою поділяється на ряд класифікаційних груп. Так, виділено два роди аерозолів, одержуваних шляхом розпилення та розбризкування: група власне аерозолів; група спреїв

та ін [12].

Розроблені автором теоретичні підходи до узагальненої класифікації та номенклатури лікарських аерозолів дозволяють на практиці аналізувати цей сегмент фармацевтичного ринку та вибудовувати асортиментну політику як в оптових, так і в роздрібних організаціях [8].

Слід зазначити, що останнім часом все більшого поширення набувають різні модифіковані аерозольні лікарські форми, а саме спреї. При цьому теоретичні основи створення спреїв у фармацевтичній технології вивчені не повною мірою, а також немає однозначної відповіді, що ж таке спрей – модифікація аерозолів або самостійна лікарська форма [5, 6, 7].

Тому подальше вивчення та вдосконалення спреїв, як лікарської форми, вимагає більш глибокого підходу до розробки, властивостей та оціночних критеріїв даної лікарської форми, що і визначає мету та завдання наших справжніх досліджень.

### **1.1.3. Спреї: особливості понятійного апарату та термінології щодо лікарської форми**

Сучасна номенклатура лікарських форм характеризується великою різноманітністю та постійним оновленням – створюються принципово нові та модифікуються вже відомі лікарські форми. Однак існуючі у фармації класифікації повністю не відображають зміни асортименту лікарських форм і не дозволяють передбачати нові найменування [15].

До таких специфічних та оригінальних лікарських форм відносяться спреї, які мають безперечний теоретичний інтерес і мають практичне значення для фармації та медицини та косметології [14]. Досі спреї не розглядалися як самостійна лікарська форма, проте в даний час вони являють собою форму відпуски фармацевтичного продукту, що часто вживається [13].

Під терміном «спрей» автор розуміє лікарський аерозоль, одержуваний за допомогою негерметичного аерозольного пристрою, шляхом розпилювання або розбризкування препарату, що знаходиться в струмені повітря, який може бути дозованим і не дозованим в даний час до визначення поняття «спрей як

лікарської форми» існує три основних підходу, запропонованих О.І. Терешкіної із співавторами:

- 1) спрей - окремий випадок аерозолі; тиск у якому для виходу продукту здійснюється за допомогою повітря;
- 2) спреї- рідини (розчин суспензія» або емульсія), призначені для розбризкування в різні порожнини тіла, які можуть бути поміщені як в упаковку з пульверизаторів, так в упаковку під тиском;
- 3) спрей - форма рідкого або напіврідкого продукту, що утворюється після вивільнення за допомогою певного розпилювального пристрою різної конструкції [38].

Принциповою відмінністю у визначенні даної лікарської форми, на думку авторів, є можливість називати спреєм:

- 1) продукт в упаковці під тиском, тобто у присутності пропіл стрічка;
- 2) упаковку, вихід вмісту якої забезпечується у відсутності палива за допомогою різних механічних пристроїв;
- 3) форму вивільнення рідкого продукту із спеціальної упаковки пристроєм, що розпилює [13].

На основі запропонованих підходів та аналізу літературних даних Терешкіна із співавторами-пропонують наступне визначення «Спрей - рідка багато дозова лікарська форма, призначена для забезпечення місцевого або системного ефекту шляхом вивільнення лікарського засобу (розчину, емульсії, суспензії) із спеціального виду герметичної упаковки (балон, розпилюючий пристрій) у вигляді крапель розмір яких відповідає отвору пристрою, що розпилює (пульверизатора) [13].

Слід зазначити і те що, що загальна фармакопейна стаття (ФС) на «Спреї», і навіть згадка про спреї в ФС «Аерозолі» в ЕФ Х видання [10, 11, 12] відсутні, тому розробка проекту ФС на «Спрей» як лікарську форму заслуговує на величезну повагу до авторів (О.М. Терешкіної та співавт.), як серед учених, так практичних працівників в області фармації так як створення в даний час лікарських препаратів в у вигляді спреїв питання дуже актуальні і

динамічно розвивається. Як уже зазначалося, в даний час все більшого поширення набувають лікарські препарати у формі спрею, і пов'язано це з їх випуском, в упаковці, з якої вивільнення вмісту - проводиться за допомогою механічного видавлювання рідини клапаном мікродозатора.

Спрей, володіючи перевагою аерозольної упаковки, позбавлений недоліків пов'язаних із застосуванням: флаконів під підвищеним тиском до використання пропелентів як газ носія порівняно висока вартість, складність, небезпека, можливість вибуху, балона при ударі або зберіганні в неправильному температурному режимі, висока займистість, пожежа - і вибухонебезпечність, незручність при транспортуванні, негативний вплив хладонів на озоновий шар землі [25], основні переваги та недоліки аерозолію спрею узагальнені вітчизняними вченими [1, 28].

У літературі зустрічаються дані про тенденції заміни добре відомих лікарських препаратів призначених для місцевого та зовнішнього застосування (для лікування запальних та алергічних захворювань носа, порожнини рота та глотки, травматичних, інфекційних та грибкових ушкоджень шкіри) у вигляді крапель, мазі, гелю аерозольної форми на нову форму – спрей [1, 2, 4, 8, 24].

## **1.2 Дослідження в галузі терапії мікозів стоп.**

Грибкові захворювання відомі людству ще з часів давнини, початок їх вивчення медиками відносять до античної доби. В даний час, незважаючи на широке застосування антимікотичних препаратів, одним із найпоширеніших грибкових захворювань шкіри є мікоз стоп [10, 12]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на мікоз стоп страждає кожен п'ятий житель планети [7, 14].

*Мікози* - група інфекційних захворювань, викликаних попаданням і розмноженням різних пологів і видів патогенних і умовно-патогенних грибів на шкірі, нігтях, слизових оболонках і внутрішніх органах людини, являючи собою не тільки медичну, але часто і соціальну проблему, яка негативно впливає на якість життя хворих [ 6, 9, 13].

Виникненню мікозів сприяють екзогенні та ендогенні фактори. До екзогенних факторів відносять:

- забруднення шкіри при поганому догляді (особливо у дітей);
- порушення цілісності шкірного покриву (вхідні ворота для інфекції);
- переохолодження та перегрівання організму;
- стан навколишнього середовища;
- нераціональне застосування лікарських засобів (особливо глюкокортикоїдів, оральних контрацептивів, антибіотиків).

Ендогенні фактори виникнення мікозів:

- генетична схильність та імунodefіцитні стани;
- захворювання ендокринної, центральної та вегетативної нервової системи;
- гіповітамінози, неповноцінне харчування, дисбактеріоз, голодування, кишкові інтоксикації, що виснажують організм;
- алкоголізм;
- вагітність;
- літній та старечий вік .

Нині є кілька клінічних класифікацій мікозів. Проте ще створена класифікація, цілком задовольняє запитам практикуючого лікаря [4, 12].

У класифікації, що отримала найбільше зізнання в Україні систематизуються захворювання, схожі за своєю клінічною симптоматикою залежно від локалізації мікозу, глибини ураження структур шкіри, викликані певним видом грибкових агентів.

Вирізняють кератомікози, дерматофітії, кандидоз, глибокі мікози, псевдомікози [2, 22]. За кордоном застосовується класифікація мікозів, заснована за топічно-етіологічним принципом, коли при позначенні грибкової інфекції, зумовленої дерматофітами, використовується термін *Tinea*, також враховується локалізація грибкового процесу [34, 35, 36].

Аналізуючи цю класифікацію, видно, що найпоширенішими грибковими збудниками мікозу стоп є гриби роду *Trichophyton rubrum* та

*Trichophyton mentagraphytes* var. *interdigitale*. Крім цього, він може бути викликаний і іншими збудниками – дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum* та цвілевими грибами. Нерідко зустрічається змішана інфекція: 2, 3 і навіть 4 збудники [22, 23, 30].

*Мікоз стоп* обумовлений *Trichophyton mentagraphytes* var. *Interdigitale* або епідермофітія стоп, протікає у вигляді клінічних форм: гостра, сквамозна, дисгідротична та інтертригіозна.

*Мікоз стоп*, обумовлений *Trichophyton rubrum*, або руброфітія, рубромікоз, хронічне, схильне до загострення захворювання з переважною локалізацією вогнищ на шкірі стоп, частим ураженням нігтів, великих складок, шкіри тулуба та кінцівок.

Різновидами руброфітії, що рідко зустрічаються, є еритродермічна, фолікулярно-гранулематозна і вузлувата. Основні характеристики клінічних форм мікозу стоп представлені в положенні [22, 23, 30].

Слід зазначити, що серед мікозів, викликаних *Candida albicans*, залежно від локалізації, розрізняють поверхневі і системні.

В рамках цих досліджень найбільший інтерес представляють поверхневі кандидози великих складок шкіри, міжпальцеві дріжджові ерозії, дріжджові ураження дрібних складок шкіри, кандидозний дерматит долонь і підощв, нігтьових валиків і нігтьових пластинок [23, 30, 33].

За даними літературних джерел в даний час група протигрибкових лікарських засобів є перспективною, оскільки постійно знаходиться у фокусі інтересів лікарів та великих фармацевтичних компаній. [22, 23, 30]

Згідно з даними «Державного реєстру лікарських засобів» [13], на території України зареєстровано 274 торгові найменування протигрибкових лікарських препаратів (з урахуванням виробника, без урахування лікарських форм та дозування). Якщо не брати до уваги виробників, то в Україні діє реєстрація лише 152 торгових найменувань протигрибкових лікарських засобів (без урахування дозування).

У тому числі вітчизняними виробниками випускаються лише 60 (39,5

%), а іноземними - 82 (53,9 %), і 10 (6,6 %) торгових найменувань випускаються як російськими, і іноземними виробниками.

За літературними даними видно, що протигрибкові хіміотерапевтичні засоби для лікування дерматомікозів представлені такими групами:

*1. Антибіотики:*

- гризани: гризеоофульвін;
- полієни: амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин.

*2. Синтетичні сполуки:*

- азоли:
  - похідні імідазолу: клотримазол, кетоконазол, міконазол та ін.; - похідні тріазолу: інтраконазол, ізоконазол та ін.
  - похідні N-метилнафталіну: тербінафін, нафтифін тощо;
  - похідне морфоліну: аморолфін;
  - похідне оксипіридон: циклопірокс;
  - препарати різних хімічних груп: - піримідини: флуцитозин, циклопіроксалоїн; - тіокарбамати: толнафат, толциклат; - ундеціленати;
  - детергени та антисептики: мікосептин та ін.

В останні роки французькими вченими виділено новий клас протигрибкових ЛЗ - ехінокандини, найбільш широко використовуваними препаратами з цього класу є каспофунгін, антидулафунгін, мікафунгін [16, 19].

Протигрибкові лікарські препарати аналізованих груп випускаються у різних лікарських формах (таблетки, мазі, розчини, спреї та інших.) для системної, місцевої та комбінованої терапії [7].

Системне застосування протигрибкових препаратів використовується для підвищення ефективності місцевого лікування дерматомікозів та кандидозу [16]. При застосуванні будь-якого антимікотичного лікарського засобу необхідно мати інформацію про його спектр дії, біодоступність, розподіл в організмі, ефективність, можливі побічні дії та форми застосування [34].

Цікавими видаються дослідження американських вчених щодо

антиаритмічного засобу аміодарону, що надає у дослідях *in vitro* фунгіцидну дію на штами *Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Candida* та *Fusarium* [22, 23, 30].

Місцеве нанесення протигрибкових препаратів на уражені ділянки шкіри та її дериватів, а також на слизові оболонки є безпечнішим способом лікування грибкових уражень, оскільки вони при місцевому застосуванні мають меншу побічну дію, ніж ЛЗ системної дії та неселективні антисептики. Для покращення контакту протигрибкового препарату із збудником залежно від клінічних проявів інфекції використовуються різні лікарські форми [12, 18]. Кількісне співвідношення лікарських форм зареєстрованих протигрибкових лікарських засобів (з урахуванням виробників, без урахування дозування) представлені рисунку 1.1

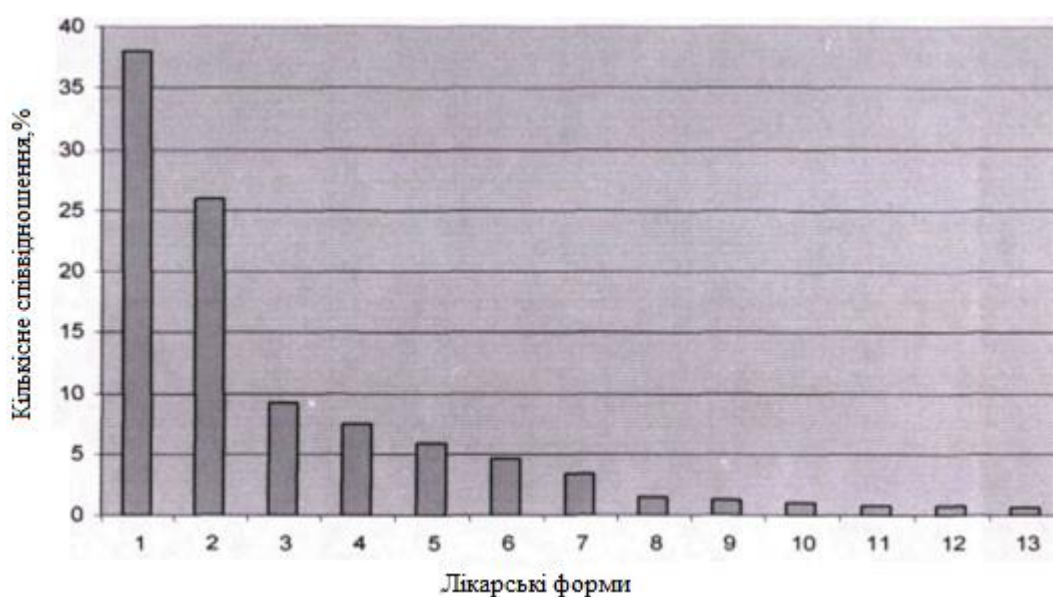


Рис 1.1 Кількісне співвідношення лікарських форм зареєстрованих протигрибкових лікарських засобів в Україні

Примітка:

- таблетки та капсули, 38 %
- мазі, креми, гелі, лініменти, пасти, 26%
- субстанції, 9,2%
- рідкі ЛФ для зовнішнього застосування, 7,5%
- ЛФ для ін'єкцій, 5,8%
- супозиторії, 4,6%

- спреї та аерозолі, 3,4 %
- рідкі ЛФ для внутрішнього застосування, 1,5%
- пелети, 1,3%
- шампуні, 1%
- порошки для зовнішнього застосування, 0,8%
- порошки для приготування суспензій, 0,7 %
- карамелі, 0,6%

Як видно з даних рисунка 1.1, у структурі зареєстрованих ЛП аналізованого сегмента за формою випуску, лідируючу позицію займає група протигрибкових лікарських засобів для системного використання, що випускаються у формі таблеток та капсул. Друга за кількістю реєстрації група - протигрибкові лікарські засоби місцевого застосування, що випускаються у формі мазі, гелю, лініменту, пасти або крему. Досліджувана нами лікарська форма спреї за кількістю реєстрації виробниками знаходиться на 7-й позиції, протигрибкові лікарські засоби у формі карамелі займають останню позицію [25].

Одним із найефективніших методів лікування дерматомікозів вважається комбінована терапія, основоположниками якої є вітчизняні вчені О.Ф. Барабанів та співавт. (1966), Н.В. Колоколова та Н.О. Фролова (1967) [22].

Протигрибкові лікарські засоби для зовнішнього застосування бажано змінювати через 2-3 тижні з метою запобігання розвитку стійкості збудника до ЛП, крім того, мікози стоп, особливо з ураженням нігтьових пластинок, потребують тривалого лікування.

У зв'язку з цим дедалі частіше почали з'являтися протигрибкові засоби рослинного походження. Це зумовлено тим, що їх застосування є більш ефективним при хронічній формі, оскільки терапію та профілактику можна проводити тривалий час, не побоюючись побічних явищ.

### **1.3 Сучасний стан досліджень у галузі розробки фітопрепаратів, які мають протигрибкову дію**

Лікарські препарати з рослин, у тому числі і ті, до яких входять

продукти первинної переробки рослинної сировини або індивідуальні сполуки з неї, широко застосовуються в медичній практиці. В останні роки помітно збільшився асортимент цих препаратів у аптечних установах України [23].

Професором Е.Ф. Степанової та І.М. Андрєєвої (2000 р) дано визначення фітопрепарату (ФП), згідно з яким ФП - це готовий продукт, який використовується з лікувальною або профілактичною метою у зручному для застосування стані, отриманий з лікарської рослинної сировини (ЛРС) та дозволений до застосування [33].

Комплекс біологічно активних речовин (БАВ), що міститься в ЛРС, забезпечує м'яку, помірну дію, низьку токсичність, практичну відсутність алергічних реакцій, комплексну дію на організм, мінімальні побічні дії, поступовий, повільний розвиток терапевтичного ефекту [13, 15].

Тривалість застосування протигрибкових засобів, наявність супутніх мікозів інших захворювань, що нарастають за частотою та тяжкістю прояву побічних ефектів, алергізації, ідіосинкразії до багатьох синтетичних ЛП та антибіотиків посилюють практичну значущість пошуку ефективних ЛЗ з лікарських рослин (ЛР) [1]. За даними Соколова С.Я. та Замотаєва І.П. понад 1000 видів рослин із 137 сімейств мають антимікотичну дію [36].

В Україні отримано поліекстракт із трави буркуну лікарського, розроблено склад, технологію та методику стандартизації мазі на його основі. У зв'язку з багатим вмістом кумаринів, досліджувана мазь проявляла протигрибкову активність у дослідях *in vitro* методом дифузії в агар на 5 штаммах (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*) [8].

Вивчено хімічний склад надземної частини суховершки звичайної (*Prunella vulgaris* L. сем. Lamiaceae), виділено, ідентифіковано та визначено кількісний вміст окремих груп БАВ: гідроксикоричних кислот (ферулова, п-гідроксикорична) - 3,90 %, гідроксикумаринів , скополетин, умбелліферон) - 0,38%, флавоноїдів (лютеолін, гомоорієтин, цинарозид) - 0,42%, аліфатических кислот - 2,39%, полі-30 сахаридів - 0,80%.

Розробляється комплексний препарат, що є водно-спиртовим вилученням з календули лікарської, звіробою продірявленого, кропиви дводомної, ромашки аптечної, деревію звичайного, шавлії лікарської з додаванням ефірних олій полину гладкої і м'яти перцевої. Досліджувана фітокомпозиція має антимікробну, ранозагоювальну та фунгіцидну властивості [4]. За літературними даними серед фітопрепаратів для зовнішнього застосування, що використовуються у вітчизняній дерматологічній практиці, частка фунгіцидних ЛП – незначна. Наведені ЛП представлені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

**Фітопрепарати для зовнішнього застосування, які мають протигрибкову дію і знаходяться на різних стадіях розробки.**

Назва ЛЗ	ЛРЗ	Виробнича рослина	БАВ, що зумовлюють основну фармакологічну дію	Основна фармакологічна дія
10% розчин валеріани в персиковій олії	Кореневища з корінням валеріани	Valeriana officinalis L. (Valerianaceae)	Ефірна олія (борнілізовалеріанат, борнеол, кампфен, лимонен, валереналь), органічні кислоти (валеріанова, стеаринова, укстова), алкалоїди (актинідії, скитанії, текостанин), валепотріати,	Протигрибкове, для лікування кандидозів ротової порожнини
"Міста" (спиртовий розчин юглону)	Листя волоського горіха	Juglans regia L. (Juglandaceae)	Вітаміни (аскорбінова кислота, каротиноїди), флавоноїди, фенолкар-бонові кислоти	Антибактеріальне та протигрибкове

Краплі з настойкою валеріани	Трава м'яти перцевої Кореневища з корінням валеріани	<i>Menthapiperita</i> L. (Labiatae) <i>Valeriana officinalis</i> L. (Valerianaceae)	Ефірна олія (борнілізовалерианат, борнеол, кампфен, лимонен, ментол, цинеол, кетонментол), флавоноїди (піперозид, ментозид, ізоріофілін), органічні кислоти	«Те ж»
Мазь солодки голої 3%	Трава солодки голої	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Fabaceae)	Тритепеніві сапоніни, дубильні речовини, флавоноїди (ліквіритин, ізоліквіритин)	Фунгіцидне
Мазь з екстрактом Суховершк и 3%	Трава Суховершки з вичайної	<i>Prunella vulgaris</i> L. (Asteraceae)	Ефірна олія (сескві- терпеноїди, дитерпе- ноїди), іридоиди, фітол, каротин, В- ситостерин, фенольні кислоти (кавова, хлорогенова, розмаринова), флаво- ноїди (рутин, гіперін, кемпферол)	Антибактеріальне, протигрибкове, протизапальне, ранозаживлююче при трихофітії, мікоспорії, для профілактики мікозів.

З даних таблиці видно, що часто зустрічаються БАР, що зумовлюють протигрибкову дію, є ефірні олії та фенольні сполуки. Отримано гель на основі ЛР (звіробієм продірявленого, календули лікарської, солодки голої, м'яти перцевої, буркуну лікарського, фенхелю, полину гіркого, нирок сосни, ромашки лікарської, деревію, чистотілу та інших компонентів). Відомості про створення ФП антигрибкової дії зустрічаються і в іноземній літературі.

Згідно з даними, проведеного нами огляду літературних джерел, для антифунгальної активності БАР рослинного походження характерна вибірковість дії щодо штамів, що викликають грибкові захворювання. Це треба враховувати під час виборів рослинних об'єктів, які входять до складу ФП протигрибкової дії.

## **Висновок до розділу 1**

1. Дані літератури показують, що буркун є цінною лікарською сировиною, що володіє широким спектром дії і містить комплекс фармакологічно активних речовин.
2. Актуальний пошук нових ефективних засобів рослинного походження для профілактики та лікування відповідної патології.
3. З метою розширення арсеналу лікарських рослин препаратів та профілактичних засобів, а також для обмеження імпорту аналогів є актуальною розробка спрею протигрибкової дії на основі оригінального композитного фітоскладу, який включає лікарські рослини, за літературними відомостями, що мають антимікотичний ефект: буркун лікарський, полин гіркий, ромашка аптечна, звіробій продірявлений, материнка звичайна і деревій.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти досліджень

В експериментальних дослідженнях використовувалися ЛРС, субстанції та допоміжні речовини, отримані від заводів-виробників з відповідними-протоколами аналізу за вимогами НД (ДФУ Х, XI та XII вид., та ФС, ГОСТ, ОСТ та ТУ).

**Алюмінію хлорид** - (М.м. 133,34) Алюмінію хлорид гексагідрат. Містити щонайменше 98,0 %  $AlCl_3$ . Кристалічний порошок від білого до трохи жовтуватого кольору, гігроскопічний. Легко розчинний у воді та спирті 96 %, розчинний в ефірі. Зберігають у повітронепроникному контейнері. При кількісному визначенні використовували також Алюмінію безводний хлорид [10, 11, 14, 15, 16].

**Ацетонітрил** -  $CH_3CN$  (М.М. 41,05). Метилціанід. Етаннітрил. Прозора, безбарвна рідина. Змішується з водою, ацетоном, ефіром та метанолом. Розчин ацетонітрилу 100 г/л має нейтральну реакцію з лакмусового паперу. Температурні межі перегонки від 80 до 82°C повинні переганятися не менше ніж 95 %. Мінімальне пропускання 98% в області довжин хвиль від 255 до 420 нм. Використовували також Ацетонітрил для хроматографії – мінімальне пропускання 98 % при довжині хвилі від 240 нм. Мінімальна чистота – 99,8% [10, 11, 14, 15, 16].

**Бутанол** –  $C_4H_9O$  (М.м. 74,12). н-бутанол. 1-бутанол. Прозора, безбарвна рідина. Розчинний у воді, змішується зі спиртом 96%, ефіром. Температура кипіння від 116 до 119 °C [10, 11, 14, 15, 16]..

**Вода очищена** - безбарвна прозора рідина нейтральної реакції (рН 5,0 - 6,8), без запаху та смаку. Використовується як універсальний розчинник для лікарських та допоміжних речовин (ФС 42-2619-97) [10, 11, 14, 15, 16].

**Гліцерин** -  $C_3H_8O_3$  (М:м. 92,10). Безбарвна, прозора, густа рідина, гігроскопічна. Змішується із водою. Використовується як пластифікатор у складі м'яких лікарських форм (ДСТУ 6824-76) [10, 11, 14, 15, 16].

**Діазореактив** - 5 мл розчину сульфанілової кислоти (4,5 г сульфанілової кислоти і 45 мл концентрованої хлористоводневої кислоти в 500 мл води) вносять у мірну колбу місткістю 100 мл, поставлену на лід, додають 2,5 мл розчину нітриту натрію. Суміш залишають на льоду протягом 5 хв, потім додають ще 10 мл розчину нітриту натрію, збовтують, залишають на льоду протягом 5 хв і об'єм розчину доводять водою до мітки. Зберігають на льоду. Застосовують свіжоприготованим, зберігаючи на льоду. Калію гідроксид - КОН (М.м. 56,11) [10, 11, 14, 15, 16].

**Калію гідроокис.** Білі шматки, циліндричні палички або гранули\* із кристалічною структурою на зламі. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, помірно розчинний у спирті 96%, практично нерозчинний в ефірі. (ГОСТ 24363-80, СТ РЕВ 1439-78) [10, 11, 14, 15, 16].

**Оцтова кислота** «х. ч. крижана» -  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (М.м. 60,05) Безбарвна прозора рідина, з різким специфічним запахом. Вміст оцтової кислоти 998% (ГОСТ 61-75) [10, 11, 14, 15, 16].

**Кумарін** — безбарвні голчасті кристали, температура плавлення 67-68 °С. Лецитин соєвий голландський – масляниста рідина, густої мазеподібної маси, темно-коричневого кольору. Одержують з різних видів рослинної та тваринної сировини: з насіння або паростків сої або кукурудзи, мозку тварин-40 них, яєчних жовтків [10, 11, 14, 15, 16].

**Метанол** -  $\text{CH}_3\text{OH}$  (М.м. 32,04). Метанол-отрута. Спирт метиловий. Прозора, безбарвна рідина, що займається. Змішується з водою та спиртом 96 %. Температура кипіння від 64 до 65 °С [10, 11, 14, 15, 16].

**Натрію гідроксид** -  $\text{NaOH}$  (М.м. 40,00) Натрій їдкий. Натрію гідроксид. Білі шматки або циліндричні палички, що мають на зламі кристалічну структуру, гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді; легко розчинний у спирті 96%, розчинний у гліцерині, дуже мало розчинний в ацетоні та ефірі. (ГОСТ 4328 – 77) [10, 11, 14, 15, 16].

**Ніпагін** – метиловий ефір параоксибензойної кислоти – порошок білого або злегка жовтуватого кольору, розчинний у хлороформі, спирті етиловому,

ацетоні (ФС 42-1406-89) [10, 11, 14, 15, 16].

**Ніпазол** - пропіловий ефір параоксибензойної кислоти - порошок білого кольору, не розчинний у воді, добре розчиняється в органічних розчинниках (ВФС 42-2079-91) [10, 11, 14, 15, 16].

**Поліетиленоксид 400 (ПЕО-400)** - полімер етиленгліколю зі ступенем полімеризації від 8 до 10. Безбарвна в'язка рідина зі слабким характерним запахом, гігроскопічна. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом та спиртом етиловим. Не розчиняється в ефірі. Застосовується як один з компонентів для приготування основи для мазей і супозиторіїв, солюбілізатора важкорозчинних у воді речовин, неводного розчинника та пластифікатора (ТУ - 2483-167-05757587-2000) [10, 11, 14, 15, 16].

**Пропіленгліколь 1,2** - безбарвна в'язка рідина із слабким характерним запахом. Розчинна у воді, діетиловому ефірі, одноатомних спиртах, карбонових кислотах, альдегідах, амінах, ацетоні, етиленгліколі та обмежено розчинна в бензолі. Має помірні консервуючі і бактерицидні властивості, застосовується як розчинники природних сполук, екстрагента, пластифікатора і пенетратора (ТУ -6-09-2434-81) [10, 11, 14, 15, 16].

**Полівінілпірролідон (ПВП)** — дрібнокристалічний, білий, гігроскопічний порошок, розчинний у введенні, гліцерині, ПЕО-400, спирті етиловому. Застосовується як пролонгуюча і плівкоутворююча речовина [10, 11, 14, 15, 16].

**Колідон BASE** (Німеччина) - 90 НД -42-8482-98 (високомолекулярний).

**Колідон BASE** (Т, німеччина)-30: НД-42-8482-98 (середньомолекулярний).

**Колідон BASE** (Німеччина) - 25: НД -42-8482-98 (низькомолекулярний).

**Рутин** - зеленувато-жовта дрібнокристалічна вада без запаху і смаку. Практично не розчинний у воді, мало розчинний у киплячій воді, дуже мало розчинний у 95° спирті, важко розчинний у киплячому спирті, розчинний у метиловому спирті та розведених розчинах їдких лугів, нерозчинний у кислотах [10, 11, 14, 15, 16].

**Спирт етиловий 95%-вий** —  $C_2H_5OH$  (46,07). Прозора безбарвна рухлива рідина з характерним спиртовим запахом. Застосовується як розчинник багатьох лікарських та допоміжних речовин, (ФС - 42-3072-94) [10, 11, 14, 15, 16].

**Трифтороцтова кислота** -  $F_3CCOOH$  (М.м. 114,03). Рідина. Змішується з ацетоном, спиртом 96% та ефіром. Температура кипіння близько 72 ° С [10, 11, 14, 15, 16].

**Твін-80** – продукт оксиетилювання моноолеату сорбітану. Масляниста рідина бурштинового кольору, слабкого характерного запаху та гіркого смаку. Легко розчинний у воді, утворює жовтуватий розчин. Розчинний у спирті, етилацетаті, метанолі, толуолі, у персиковому та кукурудзяному маслах. Нерозчинний у мінеральних оліях. Застосовується в. як емульгатор, змочуючу, диспергуючу та солюбілізуючу речовину у мазах, емульсіях, суспензіях та таблетках (ТУ 6-14-938-79) [10, 11, 14, 15, 16].

**Трава буркуну (*Herba melilotus officinalis*)** — суміш цілісного або частково подрібненого листя, квіток, плодів і шматочків стебел товщиною до 3 мм і довжиною до 30 см. шириною до 1 см із завантаженою верхівкою та зубчастим краєм. Під лупою (12х) на обох поверхнях видно волосся. Прилистки ланцетоподібні або шилоподібні майже завжди цілокраї, рідко у найнижчих листків з 1-2 зубчиками, голі [10, 11].

**Трава материнки (*Herba origani*)** - цілісні або частково подрібнені листяні квітконосні стебла довжиною до 20 см. Листя супротивні, черешкові, довгасто - яйцевидні, до верхівки загострені, дрібнозубчасті або майже цілокраї, довжиною 2-4 голі. Суцвіття у вигляді щитковидної волоті, розлогі багатоквіткові, квітки зібрані в напівмутівки. Приквітки довші за чашки, довгасті, гострі [10, 11].

**Трава звіробою (*Herba hyperici*)** - верхні частини стебел з листям, квітками, бутонами та недозрілими плодами. Стебла порожнисті, циліндричні, довжиною до 30 см, з двома (у звіробою продірявленого) або чотирма (у звіробою плямистого) поздовжніми ребрами. Листки супротивні, сидячі,

довгасті або довгасто - овальні, цілокраї, голі, до 3,5 см, шириною до 1.4 см. У звійобу продірявленого листа з численними містками, що просвічуються, у вигляді світлих крапок. Квітки численні близько 1-1.5 см в діаметрі, зібрані в щиткоподібну волотку [10, 11].

**Трава полину гіркого (*Herba artemisiae absinthii*)** - цілісні або частково подрібнені листяні верхівки квітконосних стебел довжиною не більше 25 см, що не містять грубих частин стебла. Квітконосні стебла злегка ребристі, закінчуються листяною розлогою складною волоткою, гілочки якої несуть дрібні кулясті кошики діаметром 2,5-4 мм. Кошики пониклі, виходять по одній або дві з пазух ланцетного криючого листа. Смак пряно-гіркий [10, 11].

**Трава деревію (*Herba millefolii*)**- цілісні або частково подрібнені квітконосні пагони. Стебла округлі, опушені, з черговим листям, довжиною до 15 см. Листя-довжиною до 10 см, шириною до 3 см, довгасті, двічіперисторозсічені на ланцетні або лінійні частки. Кошики довгасто - яйцеподібні, довжиною 3-4 мм, шириною 1,5-3 мм, у щиткоподібних суцвіттях або поодинокі [10, 11].

**Хлоралгідрат** - Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок. Гігроскопічний при підвищеній вологості. Дуже легко розчинний у спирті 96% і ефірі, розчинний у хлороформі (ТУ 6-09-11-1368-79).

**Хлористоводнева кислота концентрована** — HCl (М.М. 36,46). Безбарвна рідина з різким запахом, що димить на повітрі. Щільність 1,17-1,19.

**Хлороформ** - (М.М. 119,38). Безбарвна, прозора, важка, рухлива летюча рідина з характерним запахом. Мало розчинний у воді, змішується зі спиртом 96%. Температура кипіння становить 60 °С. (ГОСТ 20015-74).

**Квітки ромашки (*Flores chamomillae*)** — цілісні або частково обсіпаліся квіткові кошики напівкулястої або конічної форми, без квітконосів або з залишками їх не довше 3 см. Кошик складається з крайових язичкових маточкових і серединних двостатевих трубчастих квіток. Смак пряний, гіркуватий, трохи слизовий [10, 11].

**Цинк металевий** — Zn (А.М. 65,37). Цинк гранульований. Циліндри, або гранули, або кульки сріблясто-білого кольору, або стружка із синім блиском [10, 11, 14, 15, 16].

Для виконання цієї роботи використовувалися такі прилади та обладнання: •

- рН-метр 121 та рН-метр - 150 М для вимірювання рН; •
- термостат ТС-80 М-2 для термостатування; •
- лабораторні ваги ВЛТЕ - 150, клас точності ваг за ГОСТ 24104-2001;
- ваги аналітичні ВЛР-2008 – М, 2 клас ГОСТ-24104-ВВ;
- віскозиметр капілярний скляний ВПЖ-4, ГОСТ 10028-81;
- рідинний хроматограф "Міліхром А 02" з УФ детектором;
- мікроскоп Біолам зі збільшенням 15 x 8 та електронний мікроскоп зі збільшенням 40000-80000.

Усі використані прилади відповідають технічним характеристикам, пройшли державну перевірку та дозволені до експериментальних досліджень. Щорічно проходили метрологічну перевірку та під час виконання роботи піддавалися відповідному калібруванню.

## **2.2 Методи досліджень**

### **2.2.1 Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу**

#### **Визначення густини**

*Методика:* чистий сухий пікнометр зважували з точністю до 0,0002 г, заповнювали за допомогою маленької лійки дистильованою водою трохи вище мітки, закривали пробкою і витримували протягом 20 хвилин у термостаті при температурі  $(20 \pm 0,1)$  °С. При цій температурі рівень води в пікнометрі доводили до мітки, відбираючи надлишок води за допомогою піпетки або згорнутої трубки смужки фільтрувального паперу. Пікнометр знову закривали пробкою та витримували в термостаті ще 10 хвилин.

Потім пікнометр виймали з термостата і витирали фільтрувальним

папером внутрішню поверхню шийки і весь пікнометр зовні, перевіряли положення меніска води, який повинен перебувати на рівні мітки, залишали під склом аналітичних ваг протягом 10 хвилин і зважували з тією ж точністю. Пікнометр звільняли від води, висушували; споліскуючи послідовно спиртом та ефіром (сушити пікнометр нагріванням не допускається), видаляли залишки ефіру продуванням повітря, заповнювали пікнометр випробуваної рідиною (витяг, спреї) і проводили ті ж операції, що і з водою.

Щільність  $\rho_{20}$  (г/см<sup>3</sup>) обчислювали за формулою:

$$\rho_{20} = 0,99703 \times \frac{(m_2 - m)}{(m_1 - m)} + 0,0012$$

де  $m$  - маса пікнометра, в грамах;

$m_1$  - маса пікнометра з дистильованою водою, в грамах;

$m_2$  - маса пікнометра з випробуваною рідиною в грамах;

0,99703 - значення щільності води при 20 С, в г/см<sup>3</sup> (з урахуванням щільності повітря);

0,0012 - значення щільності повітря при 20°C та барометричному тиску 101,1 кПа (760мм рт.ст.).

### **Визначення в'язкості**

Визначення в'язкості розчинів ГПМЦ проводили згідно статті 2.2.9 «Метод капілярної віскозиметрії» ДФУ на віскозиметрі типу ВПЖ, принцип дії якого полягає в вимірюванні часу спорожнення ємності та розрахунку значення згідно формули, наведеної в інструкції до приладу.

### **Потенціометричне визначення рН.**

Рівень рН проводили потенціометрично згідно статті 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН» ДФУ. Дослідження зразків проводили за допомогою іонометра універсального ЕСЛ-41Г-04. Електроди каліброваного потенціометру занурювали в стаканчик з пробою і визначали рН. Тест проводили 5–6 разів з новими порціями досліджуваних зразків.рН.

## **Висновки до розділу 2**

1. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини що були використанні в розробці лікарського засобу.
2. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико–хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для застосування під час розробки їх складу та технології.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ВИЛУЧЕННЯ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ

#### 3.1 Обґрунтування вибору рослинних об'єктів для створення фітокомпозиції

Пошук нових протигрибкових та антимікробних препаратів рослинного походження, як і раніше, є актуальним завданням у зв'язку з тим, що можливості хіміотерапевтичних лікарських засобів не завжди реалізуються повною мірою, внаслідок формування резистентних форм мікроорганізмів, стійких до антибіотиків та інших синтетичних препаратів [2,3,8].

Створення багатокомпонентних ФП дозволяє як розширити діапазон терапевтичної активності, а й з допомогою окремих компонентів посилити певні боки лікувального ефекту, і навіть знизити небажані токсичні прояви [2, 12, 14].

Подібні препарати, з високою долею ймовірності, можуть поєднувати в собі комбіновану активність, а саме, протигрибкову, антимікробну і - протизапальну, які настільки необхідні для реалізації антимікотичної дії [10, 11, 32].

При доборі рослинних об'єктів до створення сумарної цільової фітокомпозиції нами враховувалися, передусім, дані наукової літератури, як їх хімічному складі, і про використання терапії грибкових захворювань [18,19,23].

З урахуванням вищевикладеного як основні вихідні джерела біологічно активних сполук були обрані такі види ЛРС: буркуну лікарського трава, ромашки аптечної квітки і звіробою продірявленого трава [24, 34]. Кумарини, флавоноїди та гідроксикоричні кислоти, що є одними з основних біологічно активних сполук, що виявляють протигрибковий та антимікробний, у значних кількостях присутні у буркуну лікарського трави.

На основі витягів з буркуну трави, як відомо в теперішній час; розроблені гелі, креми, лосьйони, олівці, мазі, супозиторії, використовуються

для профілактики та лікування грибкових захворювань різної етіології.

Ромашки аптечної квітки, що містять різноманітні поліфенольні сполуки; також використовуються як один з основних компонентів антимікробних, протигрибкових та протизапальних препаратів; зовнішнього та внутрішнього застосування [13]. Найчастіше ромашки аптечної квітки додають до зборів як протизапальний компонент [4].

Деякі БАР трави звіробою продірявленого виявляють яскраво виражену антимікробну та протигрибкову дію, тому використання даної сировини як джерела для отримання 4 цільової фотокомпозиції може посилити основний фармакологічний ефект [10, 11, 32]. Відомо, що раціональна терапія «мікозів стоп» забезпечується тріадою таких фармакологічних ефектів, як протигрибковий, антимікробний та протизапальний.

В зв'язку з цим поряд із вже перерахованими вище домінуючими рослинними об'єктами ми вважаємо за доцільне використання: деревію звичайного трави, полину гіркої трави і материнки звичайної трави [10, 11, 32]. Вибір цих рослин, як і основних, здійснено з урахуванням їх фітохімічного складу, що забезпечує необхідний спектр фармакологічної активності, а також даних про їх застосування при розробці комплексних препаратів [38].

Для підтвердження правильності вибору вихідних рослинних об'єктів були проведені попередні дослідження з виявлення специфічної активності. З цією метою всі рослинні об'єкти брали в однаковому співвідношенні один до одного, отримували спиртове витяг протягом 48 годин.

Таким чином, на підставі результатів проведених попередніх досліджень, можна зробити висновок про те, що запропоновану нами фітокомпозицію (буркуну лікарського трави, звіробою продірявленої трави, ромашки аптечної квітки, деревію звичайної трави, полину гіркої трави, материнки звичайної трави) доцільно.

### **3.1.1 Визначення товарознавчих показників сировинних об'єктів**

Відповідно до нормативної документації, визначено найважливіші числові показники (вологість, зольність) для сировинних об'єктів та їх суміші.

Результати визначень представлені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1

**Результати визначення товарознавчих показників сировини**

Досліджуваний об'єкт	Числові показники					
	Вологість, %		Зола загальна, %		Зола загальна не розчинна у 10% HCl, %	
	Вимоги НД	Фактичний вміст	Вимоги НД	Фактичний вміст	Вимоги НД	Фактичний вміст
ромашки аптечної квітки	не більш 14	9,2	не більш 12	8,3	не більш 4	2,8
буркуну лікарського трава	не більш 14	10,4	не более 10	7,9	не більш 2	1,4
полину гіркої трави	не більш 13	9,7	не більш 13	11,8	не більш 4	2,9
материнки звичайної трави	не більш 13	9,5	не більш 10	8,1	—	—
деревію звичайної трави	не більш 13	10,1	не більш 15	12,1	не більш 3	2,2
звіробою продірявленої трави	не більш 13	9,8	Не більш 8	6,5	не більш 1	0,7
Досліджувана Фітокомпозиція	—	5,6	не більш 12	4,3	—	1,5
Примітка – наведено середні дані шести визначень кожного показника якості						

З даних таблиці 3.1 видно, що всі види, що розглядається лікарської рослинної сировини по товарознавчим- показниками: вологість, зола загальна, і зола, нерозчинна в 10%-ної хлористоводневої кислоти, відповідають вимогам відповідної НД. Для фітокомпозиції, що вивчається, встановлені числові показники: вологість – 5,6 %, зола загальна і зола нерозчинна в 10 %-ній хлористоводневій кислоті - 4,3 % і 1,5 % відповідно.

### 3.1.2 Дослідження щодо вибору оптимального екстрагента для отримання комплексного вилучення

Основна стадія отримання препаратів із лікарських рослин – екстракція біологічно активних речовин із сировини. При екстрагуванні будь-якого виду сировини необхідно підібрати оптимальний екстрагент, а також вивчити вплив різних факторів на кінетику процесу екстракції. Екстрагент, діючи як активний компонент системи, впливає на швидкість, повноту та якість екстракції [17, 18, 19, 21].

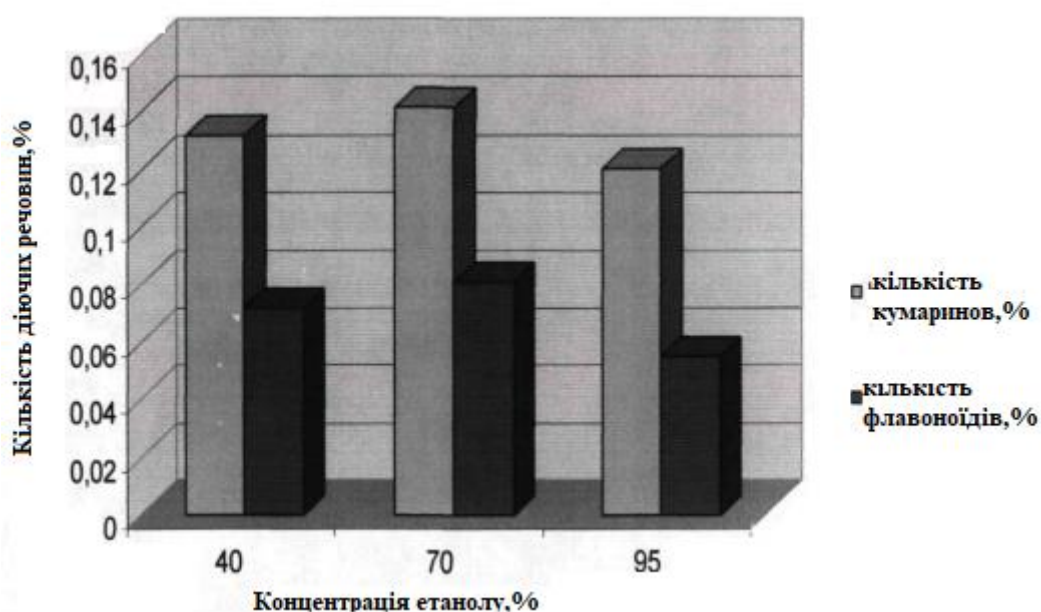


Рис. 3.1 Залежність виходу БАР від концентрації етанолу

Як екстрагенти нами розглядалися спирто-водні суміші різних концентрацій. Критеріями вибору концентрації, екстрагента були кількісне визначення кумаринів та флавоноїдів. Результати досліджень наведено на рис.3 1.

Як видно з даних рис.3 1, етанол 70% концентрації найбільше витягує з фітокомпозицій суму кумаринів (0,141%) та суму флавоноїдів (0,081%), на підставі чого він обраний нами в якості екстрагенту.

### 3.1.3 Дослідження щодо вибору оптимального співвідношення рослинних об'єктів у зборі

На наступному етапі наших досліджень експериментально визначено

оптимальне співвідношення рослинних компонентів для проведення їх спільного екстрагування. Фітокомпоненти специфічної дії (буркуну лікарського трава, звіробою продірявленого трава, ромашки аптечної квітки) починали досліджувати з рівних співвідношень, поступово збільшуючи їх об'ємні частини. Супутні рослинні об'єкти (Деревій звичайний, полин гіркий, материнка звичайна), що дублюють по дії основні компоненти фітокомпозицій, додавали у всі досліджувані склади, у співвідношенні 1:1:1. Досліджувані склади фітокомпозиції отримували мацерацією протягом 24 годин у співвідношенні сировину - екстрагент 1:8. Як екстрагент використовували 70%-ний етанол. Модельний склад фітокомпозицій представлений в таблиці 3.2.

Критеріями, вибору оптимального співвідношення рослинних об'єктів фітокомпозицій було визначення кількості діючих речовин, а також попередні дослідження специфічної активності досліджуваних композицій.

Таблиця 3.2

### Модельний склад досліджуваних фітокомпозицій

Досліджуваний об'єкт	Модельний склад, %																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ромашки аптечної квітки	1	2	1	1	2	2	1	2	3	2	2	3	3	2	3	4	3	3
буркуну лікарського трава	1	1	1	2	1	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	4
полину гіркої трави	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
материнки звичайної трави	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
деревію звичайної трави	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
звіробою продірявленої трави	1	1	2	1	2	1	2	2	2	3	2	3	2	3	3	3	4	3

Далі визначали кількість діючих речовин у складах, що вивчаються.

Результати кількісного визначення суми флавоноїдів та суми кумаринів представлені на рис 3.2

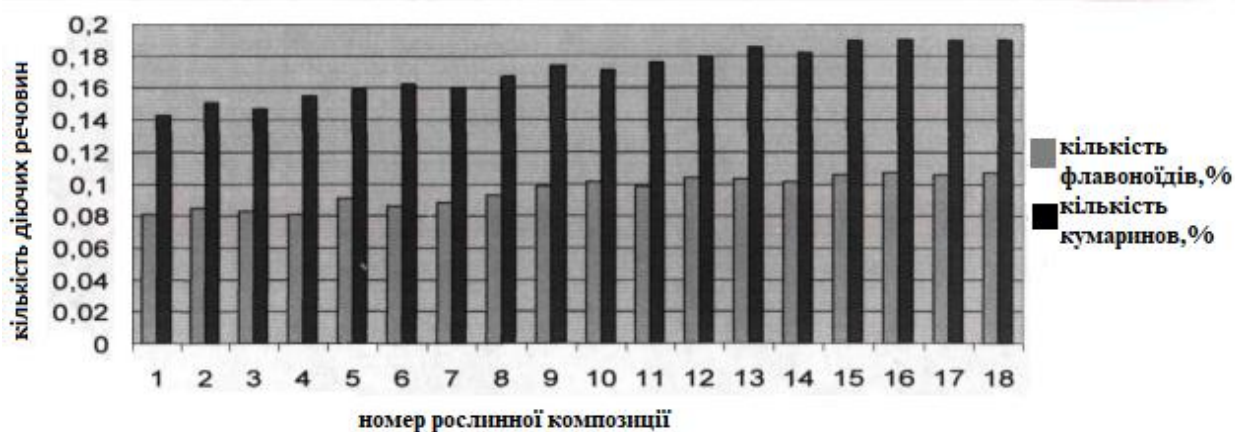


Рис. 3 2 Результати кількісного визначення суми флавоноїдів та суми кумаринів у досліджуваних фітокомпозиціях

Як видно з даних Рис. 3 2, найбільша кількість флавоноїдів міститься у фітокомпозиціях № 15 і 16. При подальшому збільшенні об'ємних частин рослинної сировини, значного збільшення виходу діючих речовин не спостерігається, на підставі чого склади № 15, 16, 17 та 18 за даним показником були обрані для подальших досліджень, як найбільш оптимальні.

У результаті проведеного кількісного визначення суми кумаринів встановлено, що у фітокомпозиціях № 15, 16, 17, 18 їх зміст практично однаковий. У зв'язку з чим дані склади досліджувалися на прояв специфічної активності щодо патогенних штамів *Candida albicans* і *Trichophyton rubrum*. Результати досліджень представлені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Результати визначення протигрибкової активності досліджуваних модельних складів фітокомпозиції (№ 15, 16, 17, 18)**

Модельний склад, №	Зони затримки росту <i>Candida albicans</i> , мм	Зони затримки росту <i>Trichophyton rubrum</i> ,
15	17,0	20,0
16	19,0	20,0
17	18,5	20,0
18	19,0	20,5

Як видно з даних таблиці 3.3, найбільшу протигрибкову активність щодо *Candida albicans* виявляють склади №16 і 18. Зростання *Trichophyton rubrum* найкраще затримує композиція № 18. Таким чином, узагальнюючи результати

досліджень, нами був обраний склад № 18:

ромашки аптечної квіток – 3 частини,  
звіробою продірявленого трави - 3 частини,  
буркуну лікарського трави - 4 частини,  
полину гіркої трави, деревію звичайної трави, материнки звичайної трави - по 1 частині.

### **3.2 Розробка складу та технологічні дослідження спрею на основі комплексного вилучення**

При створенні будь-яких оригінальних ЛФ велика роль допоміжних речовин. Останнім часом асортимент допоміжних речовин неухильно розширюється, тому питання їхнього обґрунтованого вибору для тієї чи іншої ЛФ стоїть досить гостро [14, 15, 16]. Відповідно до боїфармацевтичних уявлень основа та допоміжні речовини розглядаються як активні носії ЛВ, резорбцією яких можна керувати в залежності від призначення ЛФ, у тому числі і спрею [14, 15, 16].

Слід визнати, що жоден фармацевтичний фактор не має такого значного та складного впливу на дію ЛР у ЛФ, як допоміжні речовини. Необґрунтоване їх застосування може призвести до зниження, збочення або повної втрати лікувальної дії ЛХ, що є наслідком взаємодії лікарських та допоміжних речовин у процесі виготовлення ЛФ, у приготуванні ЛФ або, частіше, після її призначення хворому [10]

### **3.3 Вибір та теоретичне обґрунтування складу спрею**

На першому етапі наших досліджень, присвячених розробці складу спрею, проведено вибір оптимального дозування комплексного вилучення. Виходячи з даних літератури про концентрацію поліфенольних сполук, достатньої для прояву ними протигрибкової та антибактеріальної дії, і з урахуванням їх вмісту в отриманому витягу, останнє вводили з розрахунку 30 г на 100 г спрею-композиції.

Вибір такого дозування вилучення зумовлений також і результатами проведеного дослідження з виявлення місцево-подразнювальної дії

комплексного вилучення, що розглядається. У концентрації 30 %, водний розчин комплексного вилучення в умовах експерименту на лабораторних тварин має слабовиражену місцево-подразнювальну дію 35% - вий водний розчин - помірним, тобто спостерігається пряма-залежність дозування-ефект.

Терапевтичний ефект спрею залежить від хімічних, структурно-механічних властивостей речовин, що використовуються (основних і допоміжних), їх концентрації, агрегатного або дисперсійного стану, основи, технологічних прийомів; застосовуваних при виготовленні препарату, способу нанесення спрею та інших умов.

Основа є активним компонентом спрею, що забезпечує належний об'єм, і концентрацію ЛР. Основа приймає важливу участь у фармакодинаміці спрею, впливаючи на якісну та кількісну сторону дії (чи вплив лікарського засобу є поверхневим, локальним, чи зможе лікарська речовина проникати в глибші шари шкіри та ін.).

Вона повинна забезпечувати необхідну консистенцію лікарської форми, легко звільняти інкорпоровані речовини, бути хімічно індиферентною, сумісною з лікарськими речовинами, добре, поглинати рідини, легко видалятися з місця нанесення, і т.д. Однією з найважливіших властивостей основ є біологічна індиферентність. Основа не повинна обмежувати та змінювати нормальну функцію шкіри, дратувати її, викликати алергію, змінювати рН тощо.

В останні роки завдяки численним клінічним дослідженням визначено межі застосування тієї чи іншої основи.

За здатністю вивільняти ЛР основи різної хімічної природи розподіляються на водорозчинні, емульсійні типу масло-вода, емульсійні вода-масло, рослинні та тваринні жири, вуглеводні. Дотримуючись цієї схеми, основи, що змиваються, віддають ЛР легше, ніж гідрофобні. Однак є дані про протилежні спостереження для деяких лікарських речовин.

В результаті проведеного теоретичного обґрунтування вибору допоміжних речовин нами запропоновані наступні 6 модельних зразків спрею

включають - комплексне-витяг гідрофільні-пластифікатори, полімірні пролонгатори та воду очищену (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

**Склади досліджуваних модельних зразків спрею**

Компонент,г		Склад,№					
		1	2	3	4	5	6
ЛР	Комплексне вилучення	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Пластифікатори	Поліетилен оксид -400	10,0	10,0	2,5	2,5	2,5	10,0
	Пропіленгліколь 1.2	2,5	2,5	10,0	10,0	10,0	2,5
	Гліцерин	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Пролонгатори	25% спиртовий р-р Колідон F 90	15,0			15,0		
	25% спиртовий р-р Колідон F 30		15,0			15,0	
	25% спиртовий р-р Колідон F 25			15,0			15,0
Розчинник	Вода очищена	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0

Як очевидно з даних таблиці 3.4, в якості гідрофільних пластифікаторів ми використовували поліетиленоксид – 400, пропіленгліколь 1,2 і гліцерин у різних поєднаннях, а полімірні пролонгатори 25% спиртовий р-р Колідон F 90, 25% спиртовий р-р Колідон F 30, 25% спиртовий р-р Колідон F 25 у однакових.

За візуальним описом всі модельні зразки відповідали встановленим вимогам, проте при оцінці експрес-методику здатності вивільнятися через дозуючий пристрій, встановлено, що композиції спреї № 1, 2, 4, 5 вивільняються у вигляді струменя, у зв'язку з чим вони були виключено з подальших досліджень.

### 3.4 Вивчення кінематичної в'язкості досліджуваних модельних складів спрею №4 та №6

Визначення кінематичної в'язкості досліджуваних складів проводили за допомогою капілярного віскозиметра типу ВПЖ за методикою, наведеною у розділі 2. Результати проведеного експерименту представлені таблиці 3.5.

Дослідження проводили у шести повторностях. З даних таблиці 3.5 видно, що кінематична в'язкість модельного складу № 6 має менше значення, ніж у складу № 3. Цей факт свідчить про те, що спреї-композиція № 6 за реологічними властивостями, що впливає на якість вивільнення через дозуючий пристрій, більше оптимальна, ніж композиція №3.

Таблиця 3.5

#### Результати визначення кінематичної в'язкості модельних складів спрею

Модельний склад, №	Час текучести, τ	Метрологічні Характеристики, $X_{Cp} \pm \Delta X_{Cp}$	Постійна прибора (K), $mm^2 \times c^{-2}$	Кінематична в'язкість (φ), $mm^2 \times c^{-1}$
3	7,26	$7,23 \pm 0,02$	0,3477	2,51
	7,24			
	7,22			
	7,20			
	7,22			
	7,24			
6	6,82	$6,81 \pm 0,02$	0,3477	2,37
	6,79			
	6,80			
	6,83			
	6,82			
	6,81			

На підставі проведених досліджень оптимальним для подальшого вивчення виявився склад №6.

### 3.5 Технологія спрею на основі комплексного вилучення

На підставі проведених експериментальних біофармацевтичних, технологічних та мікробіологічних досліджень нами було обґрунтовано склад спрею.

Склад спрею на основі комплексного вилучення, г:

- |                          |       |
|--------------------------|-------|
| • Комплексне вилучення   | 30,0  |
| • Поліетиленоксид – 400  | 10,0  |
| • Пропіленгліколь 1,2    | 2, 5  |
| • Гліцерин               | 2,5   |
| • 25% р-р Коллідону F 25 | 15,0  |
| • Ніпазол                | 0,05  |
| • Ніпагін                | 0,15  |
| • Вода очищена до        | 100,0 |

Технологічна схема спрею з урахуванням комплексного вилучення наведено рисунку 3.3.

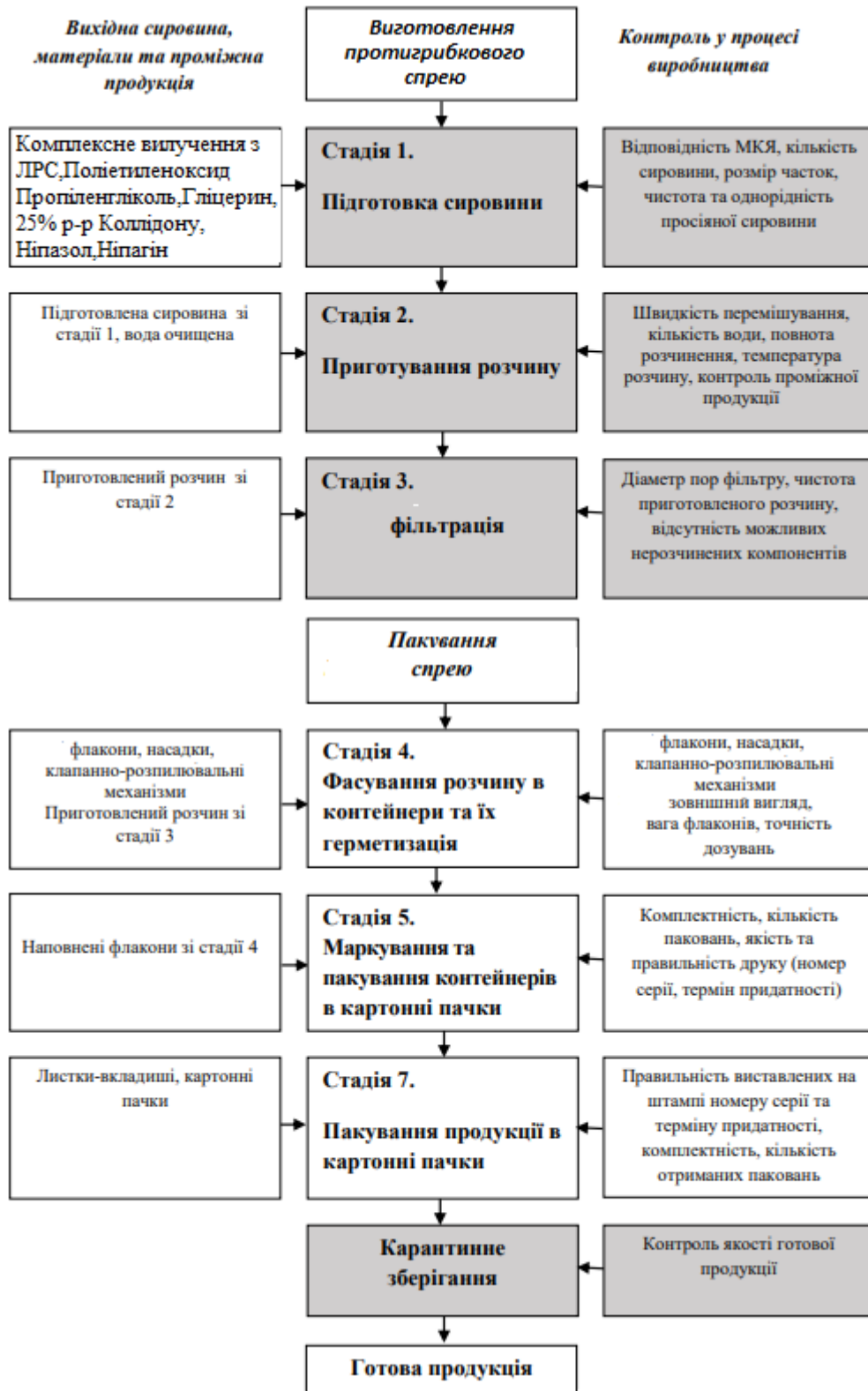


Рис. 3.3 Технологічна схема спрею з урахуванням комплексного вилучення

Після проведення допоміжних робіт (санітарної підготовки виробництва, підготовки води очищеної, підготовки флаконів, насадок - дозаторів та сировини), у мацерацеонному баку проводять екстракцію БАР із

суміші лікарської рослинної сировини (ромашки аптечної квіток, деревію звичайної трави, материнки звичайної трави, звіробою продірявленої трави, полину гіркої трави). У випарювальному котлі отримане комплексне вилучення концентрують до початкового обсягу.

Перед початком процесу отримання спрею реактор змішувач обстежують на справність, на «холостому» ходу перевіряють роботу рамної мішалки, справність контрольно-вимірювальних приладів. У реактор самопливом подають спирт етиловий 95%-ний. Після заповнення об'єму реактора спиртом на 70%, включають мішалку, (швидкість оборотів не менше 60 за хвилину), і повільно засипають порошкоподібний колідон F 25.

Через 20-25 хвилин мішалку вимикають і дають час для розпускання полімеру протягом 60-65 хвилин. Збірник-змішувач заливають ПЕГ-400, гліцерин і пропіленгліколь 1,2 і при перемішуванні змішують.

Далі при повільному перемішуванні (не більше 30 оборотів на хвилину) в реактор додають суміш комплексного вилучення та пластифікаторів. Перемішування продовжують 60-65 хвилин до утворення однорідної рідини, потім в отриманій суміші розчиняють ніпагін і ніпазол і додають воду очищену до потрібної кількості.

Слід зазначити, що при виробництві спреїв використовуються наступні одиниці обладнання: автоматична мийна машина конвеєрного типу для флаконів, сушка прохідного типу, що передстерилізує, напівавтоматичні машини для розливу і закупорювання.

### **Висновки по розділу 3**

1. За результатами досліджень обґрунтовано оптимальний склад спрею, що містить комплексне вилучення, суміш гідрофільних пластифікаторів, пролонгатор та очищену воду.
2. Визначено кінематична в'язкість досліджуваного складу за допомогою скляного капілярного віскозиметра типу ВПЖ.
3. Розроблено технологічну схему отримання спрею в умовах промислового виробництва

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Дані літератури показуює актуальний пошук нових ефективних засобів рослинного походження для профілактики та лікування відповідної патології.
2. З метою розширення арсеналу лікарських рослин препаратів та профілактичних засобів, а також для обмеження імпорту аналогів є актуальною розробка спрею протигрибкової дії на основі оригінального композитного фітоскладу, який включає лікарські рослини, за літературними відомостями, що мають антимікотичний ефект: буркун лікарський, полин гіркий, ромашка аптечна, звіробій продірявлений, материнка звичайна і деревій.
3. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини що були використанні в розробці лікарського засобу.
4. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико–хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для застосування під час розробки їх складу та технології.
5. За результатами досліджень обґрунтовано оптимальний склад спрею, що містить комплексне вилучення, суміш гідрофільних пластифікаторів, пролонгатор та очищену воду.
6. Визначено кінематична в'язкість досліджуваного складу за допомогою скляного капілярного віскозиметра типу ВПЖ.
7. Розроблено технологічну схему отримання спрею в умовах промислового виробництва

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.
2. Борщ С. К., Масляк Т. Р. Комбіноване застосування протигрибкових засобів і пробіотиків у комбустіології для лікування та профілактики кандидозів і синдрому подразненого кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 4. С. 30–39.
3. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ : ДФЦ МОЗ України, 2004. 38 с. 156
4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : метод. вказівки 9.9.5–143–2007. Київ : МОЗ України, 2007. 80 с.
5. Голубка О. В. Поширення кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики. *Annals of Mechnikov Institute*. 2011. Т. 2. С. 51–59.
6. Гридін Т. Л., Палій Г. К., Лозицький В. П., Федчук А. С. Результати дослідження деяких механізмів противірусної дії декаметоксину та етонію. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2008. № 11. С. 43–45.
7. Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 178–183.
8. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 54–58.
9. Державна служба статистики України з 2015 р. / під ред. І. М. Жук. Київ, 2016. 575 с. 157
10. Державна Фармакопея України. 1-е вид. / ДП «Науковоекспертний фармакопейний центр». Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.

11. Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доп. 4. / ДП «Науковоекспертний фармакопейний центр». Харків : Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2011. 540 с.
12. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 13.07.2020).
13. Державний формуляр лікарських засобів України / за ред. В. Є. Бліхара та ін. Київ, 2011. 1258 с.
14. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
15. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність : навч. посіб. / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків, 2010. 467 с. 158
16. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
17. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 19.03.2024).
18. Лекарственные препараты Украины / под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанца. Харків : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2005. 512 с.
19. Лікарські засоби. Випробовування стабільності : Настанова 42- 3.3:2004. Київ : МОРИОН. 2004. 60 с.
20. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003. Київ : МОЗ України, 2003. 56 с.
21. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка : Настанова 42- 3.1:2004. Київ : МОРИОН. 2004. 15 с.

22. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування / О. І. Тихонов та ін. *Social pharmacy in health care*. 2015. Т. 2, № 2. С. 77–81
23. Мнушко З. М., Тіманюк І. В. Дослідження рівня попиту на протигрибкові лікарські засоби. *Вісник фармації*. 2005. Т. 41, № 1. С. 57–60.
24. Нефьодова Л. В., Гладух Є. В., Бойко М. М. Перспективний склад спрею назального комбінованої дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 лист. 2012 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 117.
25. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів протівірусної дії в Україні. *Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармації* : зб. наук. пр. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф., м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 190–193.
26. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VII наук.-практ. дистанційна конф. з міжнар. участю. Харків, 2018. С. 266–268.
27. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковіна О. В., Бойко М. М. Оптимізація технологічного процесу створення комплексного назального спрею для лікування інфекційних захворювань носа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14–15 лист. 2017 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 137.
28. Павх О. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження українського ринку назальних засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 2. С. 46–52.
29. Промышленная технология лекарств : учеб. для студ. вузов : в 2-х т. / под ред. проф. В. И. Чуешова. Харьков : Изд-во НФАУ, 2002. Т. 2. 716 с.

30. Рибалкін М. В., Філімонова Н. І., Стрельников Л. С. Перспектива асоційованого поєднання інактивованих клітин грибів *C. albicans* та *C. tropicalis* для профілактики кандидамікозів. *Ліки України*. 2014. Т. 20, № 3. С. 18–20.
31. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для фармац. вузів і факультетів. Вінниця : Нова книга, 2007. 640 с.
32. Центр медичної статистики МОЗ України «Статистичні дані». URL: <http://www.medstat.gov.ua/ukr/statreports.html> (дата звернення: 11.08.2018).
33. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports*. 2011. Vol. 60, № 1. P. 1–24.
34. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 8th ed. Strasbourg, 2013. Vol. 2. 3655 p.
35. ICH Harmonised Tripartite Guideline. URL: <http://www.ich.org> (Date of access: 06.09.2019).
36. In vitro study of anti-influenza activity of para-aminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base / L. Nefedova et al. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22.
37. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Scientific substantiation of the formulation and technology of a new complex nasal drug composition for local treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020. № 48. P. 42–47.
38. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.

# Додатки



*Продовж. дод А*

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



**Матеріали  
I Міжнародної науково-практичної конференції  
Proceedings 1st International scientific and practical conference**

***ІНДУСТРІЯ 4.0 :СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ» З НАГОДИ 95-  
РІЧЧЯ І. М. ПЕРЦЕВА***

***INDUSTRY 4.0: MODERN DIRECTIONS OF THE  
DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL  
INDUSTRY" DEDICATED TO THE 95TH  
ANNIVERSARY OF I. M. PERTSEV***

16 травня 2024 р.  
May 16, 2024  
Харків, Україна  
Kharkiv, Ukraine

Перевагою лікарських рослин є їх мала токсичність і можливість тривалого застосування без суттєвих побічних. Спектр застосування лікарської рослини у рецептурі засобів для впливу на шкіру залежить від терапевтичної ефективності комплексу біологічно активних речовин цієї рослини. Так, наприклад, встановлено фармакологічну дію органічних кислот, що утворюються в результаті біохімічних процесів клітинного соку більшості рослин. Деякі кислоти мають бактерицидні, гіпохолістеринемічні, дезінтоксикаційні властивості. Антибіотик рослинного походження - новоіманін зі звіробою продірявленого - рекомендований в клінічну практику і застосовується як зовнішній засіб при лікуванні гнійно-запальних процесів. Найбільший науковий інтерес є використання декількох лікарських рослин в одній рецептурі. У екстракти фітокомплексів входить величезна кількість БАР, причому істотну роль відіграє спосіб екстрагування, варіюючи яким можна екстрагувати ліпо-, або гідрофільні БАР.

**Висновки.** Сучасна фармацевтична промисловість приділяє велику увагу дослідженню компонентів лікарських засобів, бажаючи зрозуміти механізм їхньої дії та в деяких випадках створити препарат, що складається з «домінантів». Важливу роль фітотерапевтичному впливі грають флавоноїди, спектр фармакологічної дії яких дуже широкий. В даний час багато лікарських рослин використовуються як ефективні засоби при лікуванні різних захворювань.

#### **АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ СПРЕЮ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ**

*Марченко Я.С., Маркоза К.О., Марченко М.В.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** Грибкові захворювання є однією з найстаріших патологій, на яку страждає людство, і кількісно ці хвороби поки не зменшуються. У той же час арсенал вітчизняних антимікотичних препаратів практично обмежений антифунгальними антибіотиками та препаратами на основі синтетичних сполук. Але використання даних лікарських препаратів супроводжується проявом цілого ряду побічних дій, що часто обмежує частоту їх застосування. При цьому, як правило, як основні побічні ефекти спостерігаються: різні алергічні реакції, зниження імунітету, порушення функціонування травної системи. У зв'язку з цим пошук нових антимікотичних засобів, особливо із сировини рослинного походження – завдання цілком актуальне. Тим більше, що лікарські препарати з рослинної сировини на сьогоднішній день посідають значне місце у номенклатурі лікарських засобів.

**Мета дослідження.** Обґрунтування актуальності створення спрею що містить як активний компонент комплексне вилучення з кількох рослинних об'єктів.