

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО**
ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРГІДРОЗУ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10д)-07
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ольга САВІНА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри аптеч-
ної технології ліків, д.фарм.н., професор

Наталя ПОЛОВКО

Рецензент: завідувач кафедри заводської технології ліків,
д.фарм.н., професор Олена РУБАН

АНОТАЦІЯ

За результатами дослідження впливу алюмінію хлоралгідрату на властивості розчинів високомолекулярних сполук обрано склад гелевої основи з метилцелюлозою. Експериментально обґрунтовано склад антиперспіранту тривало дії, який містить алюмінію хлоралгідрату 20 %, метилцелюлозу 1,5 %, етанол 96 % 5 %, гліцерин 5 %, ефірні олії шавлії та чайного дерева по 0,25% та воду очищену до 100,0. Розроблено технологічну схему отримання антиперспіранту. Вивчено показники якості, встановлено термін придатності і умови зберігання препарату. Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 2-х розділів досліджень, висновків, списку літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 6 таблицями і 5 рисунком. Список літератури містить 43 джерела.

Ключові слова: гіпергідроз, гелі, алюмінію хлоралгідрат, ефірні олії, технологія ліків.

ANNOTATION

According to the results of the study of the effect of aluminum chloral hydrate on the high molecular weight compounds' solutions properties, the composition of the gel base with methyl cellulose was chosen. The composition of the long-acting antiperspirant, which contains aluminum chloral hydrate 20%, methylcellulose 1.5 %, ethanol 96 %, glycerin 5 %, essential oils of sage and tea tree 0.25 % each, and water purified to 100.0, was experimentally substantiated. The technological scheme of antiperspirant production was developed. The qualification work is laid out on 45 pages and consists of an introduction, a literature review, 2 sections of research, conclusions, a list of literary sources and appendices. The work is illustrated with 6 tables and 5 figures. The bibliography contains 43 sources.

Key words: hyperhidrosis, gels, aluminum chloral hydrate, essential oils, drug technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ СТВО-	8
РЕННЯ ГЕЛІВ ЯК М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ	8
1.1 Загальна характеристика гелів як м'якої лікарської форми	
1.2 Характеристика гелеутворювачів, які використовуються для ви-	
робництва лікарських засобів	10
Висновки до розділу 1	13
РОЗДІЛ 2. РОЗДІЛ 2 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ І СКЛАДУ ГЕЛІВ В	15
ГРУППІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	15
2.1. Аналіз асортименту гелів на фармацевтичному ринку України	18
2.2. Аналіз складу гелів	
Висновки до розділу 2	20
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГІПЕРГІД-	21
РОЗУ	21
3.1. Характеристика і терапія гіпергідрозу	
3.2 Характеристика об'єктів і методів дослідження, які використо-	
ували в розробці лікарського засобу	30
3.3 Дослідження з обґрунтування складу гелю антиперспірантної	
дії	33
3.4 Складання технологічної схеми виготовлення антиперспіранту	
у формі гелю	37
3.5. Дослідження властивостей розробленого засобу	
Висновки до розділу 3	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44
ДОДАТКИ	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза

ДР – допоміжна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП — лікарський препарат

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

МКЯ – методи контролю якості

МЛФ – м'яка лікарська форма

МЛФ – м'який лікарський засіб

МЦ – метилцелюлоза

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ПАТ – приватне акціонерне товариство

ПВС – полівініловий спирт

ПВП – полівінілпіролідон

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

INCI – Міжнародна номенклатура косметичних інгредієнтів

PhEur – Європейська фармакопея

USP – Фармакопея США

ВСТУП

Актуальність теми. Гіпергідроз це патологічний стан організму, при якому спостерігається інтенсивне виділення поту на окремих ділянках тіла людини. Найчастіше це долоні, пахви і пахові зони, а також стопи. Надмірне потовиділення призведе до фізичного дискомфорту і спричиняє психологічний дискомфорт. Люди з гіпергідрозом відчують себе невпевнено, змушені відмовлятися від спілкування, відчують деякі побутові труднощі.

В терапії гіпергідрозу застосовуються антиперспіранти, а також лікарські засоби в'яжучої фармакологічної дії. При неефективності ЛЗ застосовують іонофорез, ботулінотерапія та інші фізіотерапевтичні, а також хірургічні методи. Аналіз ринку лікарських засобів, що використовуються при гіпергідрозі показав наявність на фармацевтичному ринку України лише двох препаратів у різних формах випуску – паста, крем-паста і спрій Теймурова, а також розчин і спрей «Формідрон». Ефективним також є застосування антиперспірантів тривалої дії, які містять високу концентрацію солей алюмінію і відрізняються високою вартістю.

Гелі використовуються у фармацевтичній і косметичній промисловості завдяки їх позитивним властивостям. Вони забезпечують пролонговану дію діючих речовин, забезпечують зручне та комфортне застосування для споживача. Однак, створення ефективного гелю є складним процесом, який вимагає комплексного розуміння процесів, які відбуваються в системі.

З огляду на розповсюдженість проблеми фармакотерапії гіпергідрозу, малочисельність препаратів і високу вартість засобів тривалої дії актуальним є розробка складу засобу для використання при гіпергідрозу у формі гелю.

Мета і задачі дослідження. Метою нашої роботи є дослідження з розробки лікарського засобу тривалої дії у формі гелю для фармакотерапії гіпергідрозу.

1. Дослідити асортимент і склад м'яких лікарських засобів у формі гелів, представлених на фармацевтичному ринку України.
2. Проаналізувати етіопатогенез і фармакотерапію гіпергідрозу.
3. Проаналізувати асортимент і склад лікарських засобів, які використовуються в терапії гіпергідрозу, присутніх на фармацевтичному ринку України.
4. На підставі дослідження органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей розробити склад антиперспіранту тривалої дії у формі гелю.
5. Скласти технологічну схему виробництва антиперспіранту, визначити критичні стадії та параметри, які потрібно контролювати.
6. Вивчено показники якості експериментального зразку антиперспіранту у формі гелю та встановити термін придатності

Об'єкт дослідження. Гелеві основи, гелі з алюмінію хлоралгідратом і ефірними оліями чайного дерева і шавлії.

Предмет дослідження. Властивості гелевих основ з різними гелеутворювачами і розробленого антиперспіранту.

Методи дослідження. В дослідженнях при виконанні кваліфікаційної роботи використовували такі методи дослідження : при проведенні аналізі сучасного стану проблеми дослідження та проведенні маркетингових досліджень загальнонаукові (аналіз та структурування даних наукових досліджень – інформаційно-пошукові, аналітичні та графічні методи), при розробці складу і дослідженні показників якості – фізико-хімічні (потенціометричне визначення значення рН), фармакотехнологічні (дослідження термостабільності і колоїдної стабільності, визначення значення структурної в'язкості). В дослідженнях використовували методикуДФУ та СТУ.

Апробація результатів досліджень і публікацій. Результати дослідження по кваліфікаційній роботі обговорено на науково-практичній конференції та представлені на секційному засіданні XXX міжнародної науково-

практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (див. Додаток А):

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 2-х розділів досліджень, висновків, списку літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 6 таблицями і 5 рисунком. Список літератури містить 43 джерела.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ГЕЛІВ ЯК М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

1.1 Загальна характеристика гелів як м'якої лікарської форми

Гелі – це в'язкодисперсні ультра- та мікрогетерогенні дисперсні системи з газовим та рідким дисперсійним середовищем, які мають певні реологічні властивості, обумовлені присутністю гелеутворювачів у порівняно невеликих концентраціях [24, 25].

За призначенням гелі мають широкий спектр застосування. На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку існують гелі:

- для зовнішнього застосування;
- стоматологічні;
- очні;
- назальні;
- ректальні;
- вагінальні;
- уретральні;
- для перорального застосування (переважно у педіатричній практиці) [2, 26].

Гелі як м'які лікарські форми мають широке застосування в різних сферах медицини, ветеринарії, косметології, побутової хімії, тощо. Гелі включають різні АФІ, діючі речовини, які можуть мати різні фармакологічну, або необхідну специфічну дію, а саме такі як антисептична, протизапальна, ранозагоювальна, знеболювальна, косметична, гігієнічна та інші. Гелі наносяться на шкіру і слизові оболонки очей, носу, ротової порожнини, прямої кишки, вагіни тощо. Вони використовуватися в терапії різних захворювань, дерматологічних, таких як різноманітні дерматити, акне, екзема, псоріаз, гер-

пес, опіки, 2–3 фаза ранового процесу, кон'юнктивіт, риніт, фарингіт, стоматит, кандидози тощо [24–27].

Гелі як м'які лікарські форми мають велику кількість переваг, насамперед таких як:

- регульована біодоступність: гелі мають пролонговану терапевтичну дію, тому що АФІ та діючі речовини вивільняються з гелю поступово, і проникають у шкіру, або слизові оболонки (біодоступність при нанесенні на слизові оболонки вище), при цьому ризик системних побічних дій мінімальний;
- здатні забезпечити захисний шар на шкірі: гелі створюють на шкірі тонкий шар, який захищає її від втрати вологи, мікроорганізмів, подразнення та інших негативних факторів;
- зручність застосування, гелі легко наносяться на шкіру та слизові оболонки, не вимагають розтирання при нанесенні, гігієнічні (не залишають плям та слідів на одязі);
- можливість поєднувати різні за властивостями лікарські речовини: одну або більше діючих речовин, які мають різну фармакологічну активність, наприклад таку як антисептична, протигрибкова, протизапальна, анестезувальна, ранозагоювальна та інші.
- проста технологія: виробництво гелів не вимагає спеціального обладнання, методів, умов та контролю для їх виготовлення [24–28].

Гелі, як і інші лікарські форми, також мають деякі недоліки, такі як:

- нестабільність: гелі можуть змінювати свою консистенцію і реологічні властивості, а також втрачати фармакологічну дію під впливом таких чинників як температура, світло, УФ-випромінювання, мікроорганізми та інші.
- втрата вологи: гелі втрачають вологу через випаровування, що призводить до зміни концентрації АФІ, а також до зменшення об'єму та маси ЛЗ;

- можливість алергії: гелі можуть викликати подразнення або алергічні реакції на шкірі або слизових оболонках;
- складнощі введення гідрофобних речовин, що обмежує спектр фармакологічної дії. Однак за рахунок введення солюбілізаторів цей недолік можна мінімізувати [24–28].

1.2 Характеристика гелеутворювачів, які використовуються для виробництва лікарських засобів

За хімічною природою гелеутворювачі класифікуються на:

- Природні, ті які отримуються з природних джерел, таких як тварини, рослини, водорості, мікроорганізми та інші. Природні гелеутворювачі це високомолекулярні полімери, переважно полісахариди, які містять гідроксильні, карбоксильні, амінні, сульфатні та інші функціональні групи. Прикладами природних гелеутворювачів є агар-агар, карагінан, альгінан (отримані із водорослей), гуарова камедь, ксантанова камедь, пектин, крохмаль, колаген, еластин (та інші білки), гіалуронова кислота та інші [4, 10, 11].
- Напівсинтетичні гелеутворювачі, які отримуються з природних джерел, шляхом хімічної модифікації. Прикладами напівсинтетичних гелеутворювачів є альгінат натрію, модифікований крохмаль та чисельні похідні целюлози, наприклад NaКМЦ, КМЦ, МЦ, ГЕЦ та інші [4, 10, 11].
- Синтетичні гелеутворювачі, високомолекулярні сполуки, які отримуються шляхом хімічного синтезу з мономерів. Синтетичні гелеутворювачі можуть утворювати гель шляхом фізичних або хімічних взаємодій з дисперсною фазою, розчинником або обома. Прикладами синтетичних гелеутворювачів є карбомери (похідні поліакрилової кислоти), полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), поліакриламід, поліетиленгліколь, силікони, поліуретани та інші [4, 10, 11].

За молекулярною масою гелеутворювачі можуть бути поділені на високомолекулярні гелеутворювачі і низькомолекулярні гелеутворювачі.

За механізмом гелеутворення ВМС діляться на:

- Гелеутворювачі, які утворюють гель шляхом фізичної взаємодії, наприклад, термічної, електростатичної та інш. Прикладами цієї групи гелеутворювачів є альгінат натрію, агар, желатин, гуарова камедь, ксантанова камедь, пектин, крохмаль, похідні целюлози, колаген, еластин, ПВП, ПВС, силікони та інші [4, 10, 11].

- Гелеутворювачі, які утворюють гель шляхом хімічної взаємодії, з утворенням хімічних зв'язків між складовими гелю. Хімічні взаємодії можуть бути іонними, ковалентними та інш. Прикладами таких гелеутворювачів є карбомери та інш. [4, 10, 11].

Властивості гелеутворювачів

Хімічна структура і відповідно властивості гелеутворювачів визначають їх спроможність утворювати гель з відповідним розчинником. До основних властивостей ВМС належать:

- Розчинність, здатність гелеутворювача розчинятися у відповідному розчиннику. Розчинність ВМС залежить від хімічної природи і наявності певних функціональних груп, молекулярної маси, іонізації, полярності гелеутворювача та розчинника. Залежно від модифікації і просторової конфігурації ВМС набухає за різних умов з подальшим розчиненням.

Від розчинності ВМС залежить концентрація гелеутворювача, при якій утвориться гель [10, 11, 24–28].

- Структурно-механічні властивості: це властивості розчину ВМС, які характеризують їх поведінку під дією зовнішніх сил. До реологічних властивостей відноситься в'язкість, здатність гелю протистояти зсуву або деформації під дією зовнішньої сили, напруга зсуву, тиксотропність, реологічний оптимум, еластичність, пластичність, тиксотропна петля (петля Гістерезису) та інші. Від реологічних властивостей залежить консистенція, здатність на-

носитися на шкіру, або слизові, стабільність, здатність до відновлення, а також на технологічні процеси виготовлення гелю (змішування, гомогенізація, фасування та інші). Реологічні властивості залежать від концентрації ВМС, температури, часу впливу, швидкості зсуву та інших чинників [4, 10, 11, 24–28].

Для кожного типу гелю потрібні гелеутворювачі, які забезпечують відповідні фізико-хімічні, структурно-механічні і фармакологічні характеристики.

На вибір гелеутворювача впливає низка чинників, а саме:

- природа розчинника: використовуються водні, органічні та змішані розчинники. В гідрогелях використовуються гелеутворювачі, які розчиняються у воді, наприклад такі як карбомер, пектин, желатин, гуарова і ксантанова камеді, альгінат, крохмаль, целюлоза, ПВП, ПВС, ПЕО та інші. Для органічних розчинників використовуються ВМС, які розчиняються в органічному розчиннику, наприклад це полікарбонати, силікони, полісахариди, поліестери, поліаміди та інші. Для змішаних розчинників використовуються гелеутворювачі, які розчиняються в обох розчинниках, наприклад такі як полісорбати, поліоксиетиленові спирти, сапоніни, тощо [4, 10, 11, 24-28].

- агрегатний стан дисперсної фази: дисперсна фаза може мати рідкий, твердий або газоподібний стан. Для рідкої дисперсної фази обираються гелеутворювачі, які емульгують або солюбілізують рідку фазу, наприклад такі як желатиноза, агар-агар, гуарова і ксантанова камеді, альгінат, пектин, крохмаль, целюлоза, ПВП, ПВС, ПЕО, силікони та інші. У разі твердої дисперсної фази необхідно використовувати гелеутворювачі, які можуть зв'язувати частинки дисперсної фази, наприклад такі як карбомер, неорганічні солі, поліакриламід та інші. Для газоподібної дисперсної фази необхідні ечовини, які можуть стабілізувати такі дисперсні фази як піна або аерозоль, такі як лецитин, сапоніни, полісорбати тощо [4, 10, 11, 24-28].

Переваги та недоліки різних гелеутворювачів

Різні гелеутворювачі мають свої переваги та недоліки з точки зору технології, економіки, екології, безпеки та ефективності. Деякі з них наведені нижче:

– Природні гелеутворювачі мають такі переваги: вони біосумісні, біорозчинні, біодеградовані, натуральні, доступні, екологічно безпечні, мають високу в'язкість, тиксотропність, еластичність, здатність до відновлення, а також можуть мати різні фармакологічні та косметичні дії. Однак вони також мають такі недоліки: вони можуть бути нестабільними, чутливими до температури, рН, іонної сили, мікробного забруднення, окиснення, гідролізу, а також можуть викликати алергічні реакції, імунні відповіді, інфекції, токсичність, інтеракції з іншими компонентами гелю [10, 11].

– Синтетичні гелеутворювачі мають такі переваги: вони стабільні, контрольовані, модифіковані, регульовані, мають низьку в'язкість, міцність, твердість, а також можуть мати різні фізико-хімічні, фармакологічні та косметичні дії. Однак вони також мають такі недоліки: вони можуть бути небіосумісними, небіорозчинними, небіодеградованими, штучними, дорогими, екологічно небезпечними, мають низьку тиксотропність, еластичність, здатність до відновлення, а також можуть викликати алергічні реакції та інші прояви токсичності, бути сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів тощо [10, 11].

Висновки до розділу 1

Гелі використовуються у фармацевтичній та косметичній промисловості завдяки їх перевагам порівняно з іншими лікарськими формами. Вони забезпечують тривалу дію активних фармацевтичних інгредієнтів та діючих речовин за рахунок їх пролонгованого вивільнення, забезпечують зручність застосування та комфорт для користувача.

Створення лікарського засобу у формі гелю вимагає наукового підходу до підбору гелеутворювача з урахуванням структури і властивостей останнього, а також розчинника; сумісності з АФІ і діючими, а також допоміжними речовинами.

РОЗДІЛ 2 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ І СКЛАДУ ГЕЛІВ В ГРУП- ПІ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

На сьогоднішній день гелі є однією з розповсюджених м'яких лікарських форм, які використовуються для лікування різноманітних захворювань, в т.ч. дерматологічних, стоматологічних, офтальмологічних тощо [2, 3, 18].

З метою обґрунтування вибору типу м'якої лікарської форми і складу гелю нам необхідно було проаналізувати асортимент і склад гелів, наявних на фармацевтичному ринку України.

2.1 Аналіз асортименту гелів на фармацевтичному ринку України

Нами проведено дослідження асортименту гелів на фармацевтичному ринку України. Для проведення цього дослідження були використані дані із Державного реєстру ЛЗ України, а також довідник Компендіум [6, 7, 9, 15].

На підставі результатів дослідження встановлено, що станом на 1.10.2023 року, на фармацевтичному ринку лікарських засобів України зареєстровано 930 найменувань МЛЗ, серед яких частка гелів складала 21,30 %.

Аналіз асортименту лікарських засобів у формі гелю за країнами-виробниками показав, що на вітчизняному ринку переважають засоби іноземного виробництва, їх частка становить понад 54 % на відміну від вітчизняних, частка яких становить близько 46 % ринку. Як продемонстрували результати дослідження на українському фармацевтичному ринку МЛЗ зареєстровані гелі з 26 країн світу.

Лідерами за кількістю ЛЗ у формі гелів, які імпортуються в Україну є Індія, яка поставляє 27 найменувань ЛЗ у формі гелів – 14 %, Німеччина – 23 %, що становить 12 препаратів від усіх найменувань гелів, Бельгія 8 гелів – 4 %, Італія, Польща та Румунія по 5 найменувань, що становить 8 % лікарсь-

ких засобів у формі гелів. Гелі, які імпортуються з інших країн сумарно займають близько 16 % українського фармацевтичного ринку (рис. 2.1).



Рис 2.3 Країни-виробники гелів на фармацевтичному ринку України

За сферою застосування гелі для зовнішнього (нашкірного) застосування займають 77,6 %, стоматологічні гелі – 13,20 %, офтальмологічні – 3 %, вагінальні – 2%, назальні гелі – 1,52%, ректальні – 1,52% та ендоцервікальні гелі – 1 %.

Для кращої демонстрації отриманих результатів розподіл гелів за сферою застосування наведені на рис. 2.2.

При вивченні розподілу препаратів за складом компонентів встановлено, що на ринку переважають монокомпонентні препарати, частка яких становить 68 %. Комбінованим препаратам належить близько 28 %, а препара-

там без МНН близько 4 % від досліджуваного сегменту фармацевтичного ринку України.

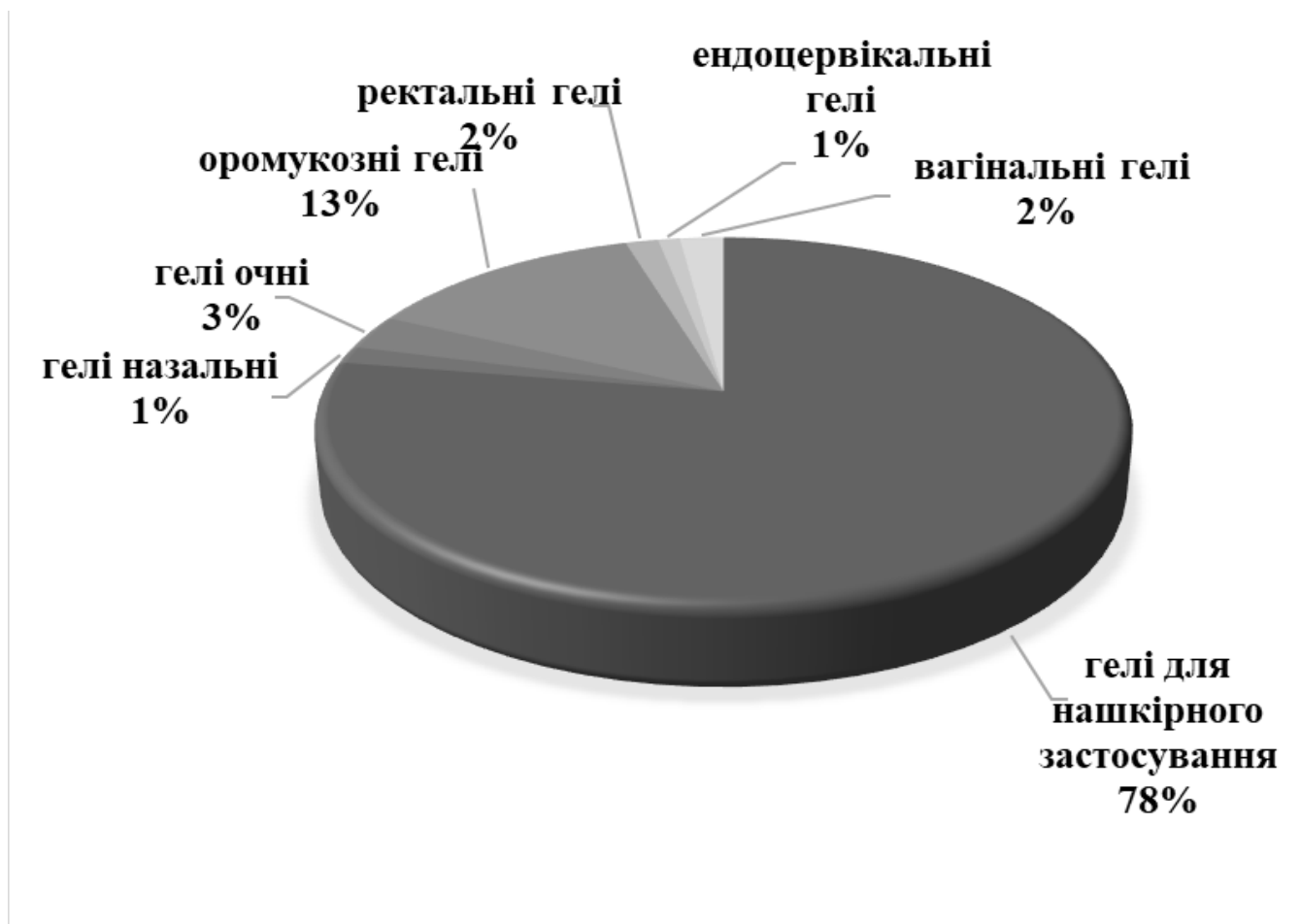


Рис 2.2 Розподіл гелів за призначенням

МЛЗ у формі гелів використовуються в різних областях медицини, однак їх використання не є рівномірним. Так, станом на 1.10.2023 рік, близько 40,0 % гелів використовується місцево для лікування захворювань опорно-рухового апарату, понад 16,0 % гелів використовується як дерматологічні засоби, що відносяться до різних груп згідно АТХ класифікацією; 14,0 % з усього асортименту гелів використовуються як ангіопротектори, 8% – це оромукозні засоби, гелі, що використовують для терапії гінекологічних захворювань займають 8%. Частка гелів, яка використовуються в інших галузях медицини, є незначною (рис. 2.3).

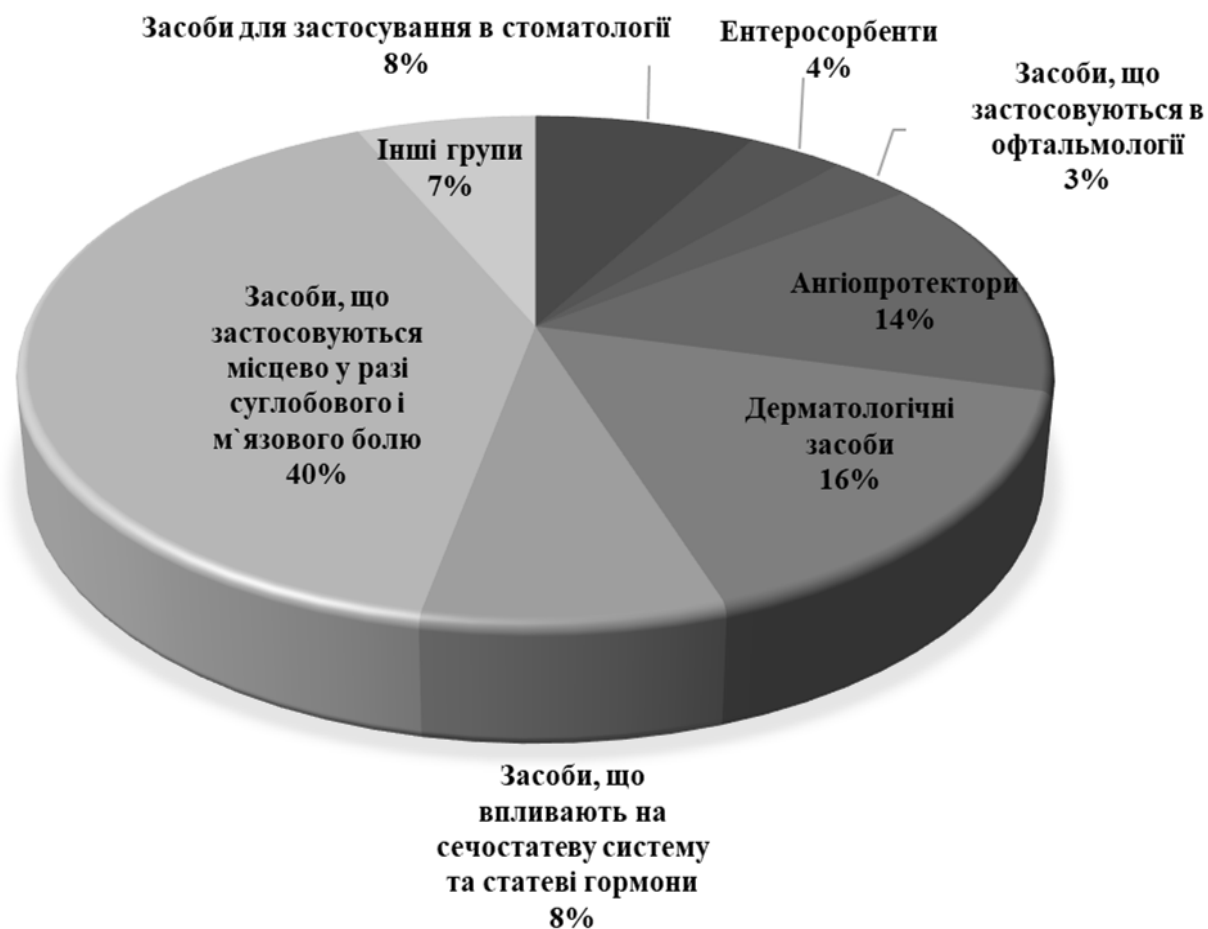


Рис 2.3 Розподіл гелів за сферою застосування

Гелі, що використовуються в офтальмології займають 3 % ринку, ентеросорбенти – 4%, а інші групи займають лише 7% від асортименту усіх гелів присутніх на фармацевтичному ринку України.

2.2 Аналіз складу гелів

Аналіз допоміжних речовин, які використовуються у складі лікарських засобів у формі гелів показав, що вони містять:

- гелеутворювачі;
- розчинники;
- солюбілізатори;

- стабілізатори;
- регулятори рН;
- консерванти;
- коригенти смаку та запаху.

При виготовленні гелів використовуються як природні, так і синтетичні гелеутворювачі. Переважна більшість гелів це гідрофільні основи. До природних ВМС, які частіше за все використовуються в складі ЛЗ у формі гелів, відносяться камеді, з напівсинтетичних – похідні целюлози (натрію карбоксиметилцелюлоза, натрію кармелоза, метилцелюлоза), та синтетичні – похідні поліакрилової кислоти (карбомери карбомери різних марок), проксанолові основи (полоксамери, гідрополи), желатино-гліцеринові основи (рис. 2.4).

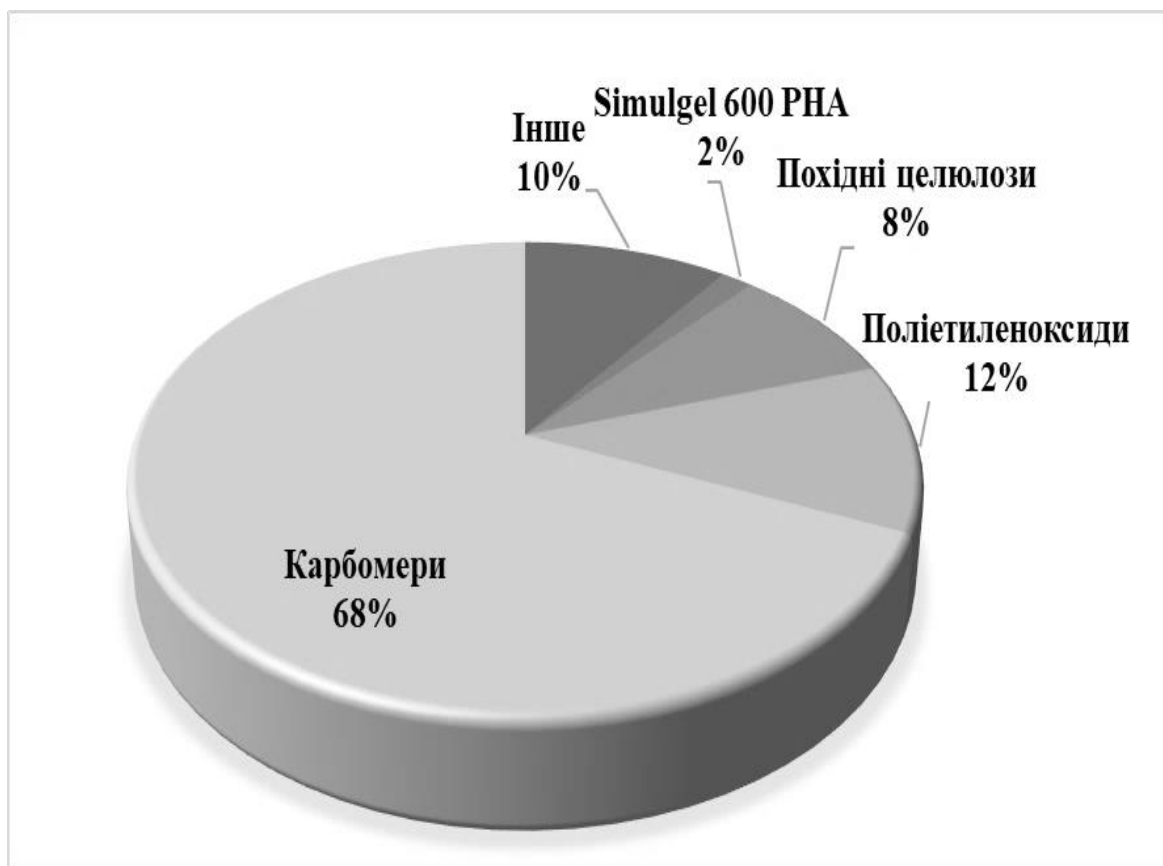


Рис 2.4 Гелеутворювачі, які використовуються в складі лікарських засобів у формі гелів

Зростання попиту на лікарські засоби у формі гелів стимулює до створення нових препаратів. Це сприятиме розширенню асортименту гелів різної

направленості дії на фармацевтичному ринку України, і дозволить мати вибір якісних, ефективних та економічно доступних лікарських засобів.

Висновки до розділу 2

1. Результати дослідження фармацевтичного ринку України показали, що станом на 1.10.2023 року зареєстровано понад 930 найменування МЛЗ, серед яких частка гелів перевищує 20 %. В сегменті гелів переважають препарати для зовнішнього (нашкірного) застосування, їх частка складає близько 78 %. З Переважна більшість гелів є монопрепаратами 68 %.

2. На українському ринку зареєстровані гелі з 26 країн світу. На підставі аналізу гелів за країнами-виробниками встановлено, що частка вітчизняних препаратів становить близька 45 %, а серед закордонних виробників лідером є Індія.

3. Аналіз фармацевтичного ринку показав перспективи впровадження дерматологічних м'яких лікарських засобів у формі гелю.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГІПЕРГІДРОЗУ

3.1 Характеристика і терапія гіпергідрозу

Гіпергідроз, відомий як надмірне потовиділення – це захворювання, при якому виділяється надмірна кількість секрету потових залоз (поту). Він може бути поширений по всій площі шкіри чи локалізований в таких ділянках, як пахви, долоні, стопи, або обличчя [1, 34, 39, 40, 42]. Гіпергідроз класифікують на дві основні форми: первинний (ідіопатичний) та вторинний, а також генералізовану та локальну форми. При генералізованому гіпергідрозі підвищення потовиділення спостерігається по всьому тілі, а при локальному – уражаються лише окремі ділянки тіла (найчастіше це пахвові впадини, долоні, стопи, великі складки) [1, 34, 39, 40].

Однак, найбільш розповсюдженою є первинна форма. Вона характеризується збільшеною кількістю потових залоз та їх підвищеною активністю, а вторинна розвивається як ознака інших захворювань, частіше за все ендокринного походження.

Первинний гіпергідроз не є ознакою ніякого патологічного процесу і зазвичай з'являється в ранньому віці, особливо в період пубертату. Це хронічне захворювання, яке впливає на якість життя пацієнта, викликає дискомфорт, а іноді навіть емоційний стрес [1, 34, 39, 40].

Вторинний гіпергідроз виникає як наслідок деяких патологічних станів в організмі, і насамперед таких як:

- Ендокринні розлади, наприклад такі як цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози (гіпертиріоз);
- Серцево-судинні захворювання;
- Захворювання нирок;
- Прийом лікарських засобів;

- Хронічний алкоголізм;
- Стрес і тривожність;
- Перегрівання тіла [1, 34, 39, 40].

Найчастіше гіпергідроз проявляється на:

- долонях (долонний гіпергідроз).
- стопах (підшовний гіпергідроз);
- паховій западині (Аксілярний гіпергідроз, гіпергідроз пахв) [1, 34, 39, 40].

В терапії гіпергідрозу можуть застосовуватися антиперспіранти, а також лікарські засоби відповідної дії [30, 31, 43]. При неефективності ЛЗ застосовують іонофорез та ботулінотерапія. Окрім того використовуються хірургічні методи, наприклад симпатектомія (хірургічне видалення частини симпатичного нервового стовбура) або радіохвильова абляція [35, 38].

Ефективність терапії варіює залежно від тяжкості гіпергідрозу та індивідуальних особливостей людини.

Більш детально зупинимось на методах лікування гіпергідрозу.

Консервативні методи терапії гіпергідрозу включають:

- Психотерапевтичну дію;
- Медикаментозне лікування;
- Використання антиперспірантів;
- Фізіотерапію [1, 34, 39, 40].

Психотерапевтична терапія

Психотерапевтичний вплив (психотерапія або гіпноз) не знижують підвищену пітливість у пацієнта. Але ці методи дозволяють подолати психологічні проблеми, спричинені гіпергідрозом [31].

Медикаментозне лікування

В терапії гіпергідрозу використовуються наступні лікарські засоби:

- *Лікарські засоби з екстрактом беладони* (беллапсон, белоїд, беллатамінал). Ці засоби зменшують секрецію потових залоз;

- *Седативні фітопрепарати і транквілізатори.* Ці лікарські засоби впливають на психоемоційний статус хворого. Найбільш ефективні ці препарати тоді, коли патологічна пітливість пов'язана з психічним станом людини. Але не потрібно забувати про побічні ефекти та залежність, яку викликають транквілізатори.

- *Лікарські засоби для терапії гіпергідрозу.* Ці лікарські засоби, що застосовуються при гіпергідрозі відносяться відповідно до АТС класифікації до групи Д дерматологічні засоби; Д11 Інші дерматологічні препарати; Д11А Інші дерматологічні препарати [15].

Група представлена незначним асортиментом лише двома препаратами різних виробників:

Теймурова паста туба 25 г (ТОВ Краса та здоров'я), ТОВ Тернофарм (Україна, Тернопіль), ДЕЗМП ДП (Україна, Київ); *Теймурова крем-паста* туба 25 г (Україна, Тернопіль). Вартість від 55, 0 до 77,70.



Фото з доступних інтернет-джерел

Лікарський препарат містить наступні АФІ: 1 г пасту містить: кислоти борної — 0,07 г; натрію тетраборату — 0,07 г; кислоти саліцилової — 0,014 г;

цинку оксиду — 0,25 г; гексаметилентетраміну — 0,035 г; розчину формальдегіду — 0,035 г; свинцю ацетату — 0,003 г; олії м'яти перцевої — 0,003 г. Допоміжні речовини: вода очищена, емульгатор № 1, тальк, гліцерин.

Механізм дії цього препарату обумовлений наявністю комплексу АФІ, які мають різну фармакологічну дію: саліцилова кислота – антисептик, кера-толітик, який також підсушує шкіру. Оксид цинку та ацетат свинцю – погли-нають надмірний секрет потових залоз та створюють несприятливі умови для розмноження бактерій і за рахунок цього проявляють антибактеріальну дію. Борна кислота та тетраборат натрію – виконують роль антисептиків та дезін-фікувальних засобів для шкіри. Формальдегід та гексаметилентетрамін – за-побігають появі грибка стопи та надають дезодорувальну дію. Ефірна олія перцевої м'яти – охолоджує шкіру та має дезодорувальну дію і надає приєм-ний запах.

Паста Теймурова наносять тонким шаром на зони підвищеного потови-ділення, а також зони попріlostей. При застосуванні необхідно уникати пот-рапляння ЛЗ в очі, не рекомендується наносити на слизові оболонки, великі ділянки шкіри та на відкриті рани.

Наступний препарат це *спрей Теймурова* ТОВ «Ключі Здоров'я» Укра-їна для зменшення пітливості стоп, який містить борну і саліцилову кислоту, а також екстракт евкаліпта, м'яти перцевої і анісу. Борна і саліцилова кисло-ти мають антибактеріальну та протигрибкову дію; ефірні олії в складі екстра-ктів евкаліпта, м'яти перцевої і анісу надають антибактеріальну, дезодорува-льну та охолоджувальну дію. «Спрей Теймурова», виробництва Тернофарм ТОВ (Україна, Тернопіль), містить: АФІ: натрію тетраборат, кислоти борна та саліцилова, олія м'яти перцевої, гексаметилентетрамін. Допоміжні речо-вини: пропіленгліколь, гліцерин, макроголгліцерол гідроксистеарат, ментол (левоментол), метилпарагідрокси-бензоат і вода очищена.

Фармакологічні властивості лікарського засобу обумовлені АФІ в його складі. Кислота борна, натрію тетраборат мають антисептичну дію, кислота

саліцилова — антимікробну, протизапальну та кератопластичну дію; цинку оксид та свинцю ацетат — антимікробну, в'яжучу (за рахунок цього зменшується потовиділення), а також адсорбувальну дію; гексаметилентетрамін та формальдегід — дезинфікувальну, антимікробну, протигрибкову та дезодорувальну дію; ментол (що входить до складу олії м'яти перцевої) — охолоджувальну і судинорозширювальну дію.

Вартість спрею від 42,50 грн. до 178,50 грн.

Показання до застосування: мікози стоп, гіпергідроз, попрілості. Слід знати, що препарат має протипоказання, це хронічні захворювання нирок, гострі запальні захворювання або ушкодження шкіри на місці нанесення, бронхіальна астма, а також підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату.

Спосіб застосування: спрей для ніг наносять на суху чисту шкіру стоп, шляхом розпилення на ступні та міжпальцеві складки. Для профілактичних цілей рекомендується використовувати 1 раз на день; а при наявності підвищеної пітливості ніг 2 – 4 рази на добу.



Фото з доступних інтернет-джерел

«Формідрон», розчин спиртовий, спрей, 100 мл, Віола ЗАТ (Україна, Запоріжжя), Тернофарм ТОВ (Україна, Тернопіль), «Формідрон», р-н спирт.

для зовніш. застосув. фл. 50 і 100, мл (Україна, Запоріжжя) Фітофарм (Україна, Тернопіль), (Україна, Тернопіль), ДЕЗМП ДП (Україна, Київ).

Склад: 100 мл розчину містить розчин формальдегіду в перерахунку на 35 % вміст формальдегіду — 10,0 г, етанолу 96 % — 39,5 г; допоміжні речовини: вода очищена, запашка.

Вартість спрею від 19,50 грн. до 39,70 грн.

Препарат виявляє дезінфікувальну та дезодорувальну дію. Показання до застосування: підвищена пітливість шкіри. Протипоказання: запальні захворювання та порушення цілісності шкіри; підвищена чутливість до компонентів препарату, вік дітей до 14 років.

Спосіб застосування: 1–2 рази на добу наносити препарат на шкіру ватним тампоном, який попередньо змочують препаратом. Побічні ефекти: алергічні реакції, подразнення та свербіж шкіри.

Ін'єкції ботоксу. Дія цих лікарських препаратів базується на здатності ботулотоксину А блокувати нервові закінчення, які впливають на дію потових залоз [42].

Лікування ботулотоксином має назву ін'єкційною ботулінотерапією або ботулінотоксиновою терапією, яка заснована на введенні ботулотоксину в ділянку шкіри, де відбувається надмірне потовиділення.

Ботулотоксин А блокує передачу нервового імпульсу, який скорочує потову залозу, і відповідно зменшує виділення поту. Ботулінотерапія є ефективним методом лікування гіпергідрозу, особливо в зоні долонь і паху. Ефект від однієї процедури може тривати близько 6–12 місяців, після чого необхідно знову вводити ботулотоксин.

Необхідно враховувати, що ботулінотерапія має такі побічні ефекти, як тимчасова слабкість м'язів у місці ін'єкції. Тому перед проведенням ботулінотерапії необхідна консультація лікаря.

Великим недоліком процедури є її висока ціна (близько \$ 500–600 за 1 курс), яких має бути два мінімально.

Фізіотерапія

Найбільш поширена процедура це *водний електрофорез*, при якому необхідну ділянку шкіри обробляють струмом певної частоти, після чого ефект ангідрозу зберігається протягом 3 наступних тижнів.

Одним із фізіотерапевтичних методів є *фракційна RF-терапія*, яка понад 15 років тому визнана американськими вченими та практикуючими дерматологами як революційний підхід у галузі усунення проблеми гіпергідрозу. Фракційна RF-терапія проводиться за допомогою апарату з 36 ізольованими мікроголками, покритими позолотою. Цей голлок дозволяє струму проходити на глибину 3 мм до місця залягання потових залоз та надає бактерицидний ефект. Процедура спрямована на теплове ушкодження гіперактивних апокринних потових залоз у зоні паху, завдяки чому відбувається їх швидке руйнування без травмування навколишніх тканин. Процедура має свої протипоказання, це гострі інфекційні захворювання; вагітність та період лактації; пухли; цукровий діабет у стадії декомпенсації; наявність кардіостимулятора; ушкодження шкіри в зоні пахвових западин.

Крім вищевказаних використовуються:

- Кліматерапія;
- Гідропроцедури;
- Електротерапія [1, 34, 39, 40].

Хірургічне лікування

Хірургічне лікування рекомендується у найважчих випадках. Виділяють місцеве лікування (яке застосовується тільки при пахвовому гіпергідрозі), а також дистанційне (на ділянці тіла, яке віддалене від місця патологічної пітливості).

До дистанційних хірургічних методів терапії можна віднести:

- ендоскопічну симпатектомію;
- відкриту симпатектомію
- надшкірну симпатектомію.

До локальних хірургічних методів терапії гіпергідрозу відносять:

- Ліпосакцію пахвової западини;
- Кюретаж пахвової западини;
- Висічення пахвової зони [35, 38].

Антиперспіранти

В наш час використання антиперспірантів вважається найбільш ефективним методом боротьби з гіпергідрозом на ранніх стадіях його розвитку. Механізм дії обумовлений блокуванням пор, за рахунок в'язучої дії діючих речовин. Але, як декларують виробники, антиперспіранти не порушують роботу і функціонування потових залоз, і їх основна екскреторна функція реалізується за рахунок потовиділення на інших ділянках шкіри. Інгредієнти, які входять до їх складу не накопичуються в організмі.

Першим антиперспірантом, який з'явився в 1971 на ринку був антиперспірант Odaban (Одабан), спрей (38 мл) фірми Bracey's Pharmaceutical, Велика Британія, який і по сьогоднішній день вважається надійним засобом для лікування підвищеної пітливості.



Фото з доступних інтернет-джерел

Антиперспірант в своєму складі містить алюмінію хлорид (20%); диметикон (1%) та етанол. Згідно інструкції використовувати його потрібно на ніч, перед сном. Рекомендований курс: 7 днів. Ефект спостерігається після першого нанесення, зниження потовиділення спостерігається після кількох

днів, але досягнення повної сухості може тривати кілька тижнів (залежно від індивідуальних особливостей організму). Після цього достатньо користуватися антиперспірантом один-два рази на тиждень для профілактики, або так часто, як це буде необхідно. Вартість 505–750 грн.

Dry Dry (Драй Драй), спрей (35 мл) фірми Лексіма АБ, Швеція, антиперспірант тривалої дії, який містить алюмінію хлоргідрат (30,5 %) та етанол (69,5 %). Вартість 605–650 грн. Згідно наданій інформації виробників ефективно і надовго усуває безпосередньо причини появи неприємного запаху., наноситься 2–3 рази в тиждень.

Для запобігання надмірного потовиділення використовують засоби народної медицини у вигляді ванночок з відварами кори дуба, листя м'яти, квітів ромашки, трави череди, трави звіробою та інших лікарських трав, мазі з вилученнями з трав та різноманітні настої. Зменшує потовиділення суміш ЛРС, до складу якої входять: трава шавлії лікарської – 40 г; трава хвощу польового – 20 г; трава деревію звичайного – 20 г; трава меліси лікарської – 10 г; листки горіха волоського – 10 г. Суміш залити 250 мл води, довести до кипіння, кип'ятити 10 хв. на малому вогні. Випити за два прийоми протягом дня холодним.

Також рекомендується обтирання прохолодною водою і ванни з відваром суміші трав: кора верби білої, кора дуба звичайного, трава м'яти перцевої, трава шавлії лікарської, трава буквиці лікарської – по 50 г. Шість столових ложок суміші залити 2 л води, довести до кипіння, кип'ятити 20 хв на малому вогні, додати до ванни; тривалість ванни – 15 хв. з температурою води 37°C. Рекомендується щоденно занурювати руки та ноги у воду температури 18–15°C чотири–п'ять разів на день і розтирати грубим рушником.

Однак слід нагадати, що лікування гіпергідрозу народними засобами лікарями не схвалюється, і не завжди є ефективним.

3.2 Характеристика об'єктів і методів дослідження, які використовували в розробці лікарського засобу

Об'єктом досліджень були гелеутворювачі, гелеві основи, гель з алюмінію хлоргідратом, етанолом і ефірними оліями шавлії і чайного дерева.

Діючі речовини

Алюмінію хлоргідрат (aluminium chlorohydrate), виробник Китай. Неорганічна сіль без кольору і запаху, яка зустрічається в природі, однак її отримують промисловим способом. Алюмінію хлоргідрат багато років використовуються як найбільш ефективна діюча речовина в більшості антиперспірантів. Вони ефективно зменшують потовиділення, усуваючи запах поту і виявляють антибактеріальну дію [10, 11].

Ефірна олія шавлії лікарської, INCI: Salvia Officinalis Oil. Отримують методом парової дистиляції. Виробник Румунія. Має солодкуватий, квітково-пряний запах з деревними і камфорними відтінками. Активні сполуки: туйон, камфора, борнеол, цинеол, пінен, цедрен, сальвен, борнілацетат. Сфера застосування: лікарські засоби, медицина, ароматерапія, масаж, косметологія, парфумерія. Володіє антимікробним, ранозагоювальним, протизапальним ефектом, а також заспокійливими та муколітичними властивостями [10, 11].

Впливає на психоемоційний стан. Є антидепресантом, заспокоює, нормалізує стан психіки, розслабляє і знімає втому. Показання до застосовується: неврози, вегетосудинна дистонія, апатія, астенія. Стимулює розумову діяльність та пам'ять, покращує працездатність. Має загальнозміцнювальні властивості, підвищує імунітет, забезпечує лімфодренаж, нормалізує роботу лімфовузлів. Покращує апетит, травлення і має послаблювальну дію. Є муколітиком, ефективний в лікуванні бронхіту, астмі, ларингіті, тонзиліті тощо. Виявляє діуретичну дію, зменшує набряки і виводить зайву рідину з організму. Володіє кровоспинною і в'язучою дією, завдяки чому використовується при порізах і виразках. Регенерує шкіру, ефективний при опіках, обмороженні,

формуванні рубцевої тканини. Має протівірусну, антибактеріальну та протигрибкову дію, ефективна при герпесі і молочниці. За рахунок антибактеріальної, в'язучої, антисептичних властивостей шавлії лікарської корисні при карієсі, пульпіті, пародонтозі, гінгівіті, виразках.

В косметології застосовуються для нормалізації роботи сальних залоз, використовується при акне, рубцях, розширених порах, має антицелюлітну дію, нормалізує потовиділення. Відновлює структуру волосся, використовується при алопеції, усуває лупу.

Ефірна олія чайного дерева, INCI: Melaleuca Alternifolia Leaf Oil. Отримують методом парової дистиляції. Виробник: ПАР. Використовується при масажі, інгаляціях, вдиханні, в складі супозиторіїв, точково на шкіру, при прийнятті ванн тощо. Дозволене пероральне застосування.

Виявляє наступну терапевтичну дію антимікробну (є природним антибіотиком широкого спектру дії) і протигрибкову, протизапальну, протизастійну при венозних і лімфатичних застоях, імуностимулювальну відхаркувальна дію. Застосовується при захворюваннях респіраторної системи (грип, застуда, кашель, бронхіт, синусит), інфекціях ротової порожнини, діареї, молочниці, абсцесах зубів, тріщинах прямої кишки, циститах, уретритах, вагінальному кандидозі [10, 11].

Допоміжні речовини

Для отримання м'яких лікарських засобів, як стабілізатори у формі кремів і як основні структуроутворювальні речовини у формі гелів, використовуються різні за походженням гелеутворювачі.

Нами для розробки стабільного гелю антиперсперантної дії обрано різні за походженням гелеутворювачі: гуарова і ксантанова камеді (природні ВМС), метилцелюлоза і гідроксиетилцелюлоза (напівсинтетичні ВМС) і синтетичний карбопол, для нейтралізації якого використовували триметамол. Головним критерій обрання ВМС є сумісність з діючими речовинами, колої-

дна стабільність отриманих гелів і їх мікробіологічна стабільність [10, 11, 24-26].

Гліцерин. Пропан-1,2,3-тріол (ДФУ 1.2., с. 409) [5] – в'язка, масляна на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора гігроскопічна рідина. Змішується з водою і 96% етанолом у любых співвідношеннях, практично нерозчинний в жирних і ефірних оліях [10, 11, 24-26].

Широко застосовується у косметичній та фармацевтичній технології для підвищення адгезії, коригування структурно-механічних властивостей в'язких систем та їх вологоутримувальних властивостей. На шкірі проявляє зволожувальний і пом'якшувальний ефект і сприяє підвищенню її проникності [10, 11, 24–26].

Методи дослідження

Дослідження властивостей гелів проводили з використанням методик ДФУ 2.0, наведених в розділі «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» [5].

Опис. Зовнішній вигляд, колір, запах контролювали за методикою ДФУ[64].

Визначення однорідності гелів. Однорідність дослідних зразків гелів визначали органолептично за методикою ДФУ [5].

Визначення рН дослідних зразків проводили потенціометрично на іономері універсальному ЕВ-74 за методикою ДФУ [5]. Визначення проводили у водному розчині, де до 1,0 г зразку додавали 9,0 мл води очищеної, струшували 10 хв, фільтрували і визначали значення рН.

Осмотичну активність вивчали in vitro методом діалізу через напівпроникну мембрану (ГОСТ 7730-89) при температурі $34 \pm 1^\circ \text{C}$. Наважка складала 10,0 г, масу внутрішнього циліндра визначали протягом доби через кожну годину. Кількість води, яку поглинає основа, виражали у відсотках до маси зразку.

Визначення реологічних параметрів за ДФУ 2.0 проводили на ротаційному віскозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) з використанням ротаційного адаптеру з коаксіальними циліндрами при градієнті швидкостей зсуву $18,6 \text{ c}^{-1}$ - 93 c^{-1} (шпиндель SC4-21, камера на 8,3 г) [64] за типовою методикою при температурі 20°C [5]. Ця температура відповідає температурі технологічного процесу.

3.3 Дослідження з обґрунтування складу гелю антиперспірантної дії

В якості діючих речовин в складі антиперспірантів використовуються солі алюмінію, цинку, алюмо-калієві галуни, або таніни, етиловий спирт, виннокам'яна кислота тощо. Тобто речовини, які володіють в'язучою дією, за рахунок якої блокується виділення секрету [24].

Метою даної частини експериментальної роботи було обґрунтування складу засобу для лікування гіпергідрозу близького зі дією (складом) до лікарського засобу: Драй-драй, який містить як діючу речовину: алюмінію хлорид 20 %, має в'язучу, підсушуючу, протизапальну, обволікаючу, проти-свербіжну, антимікробну дію, знижує секрецію потових залоз, є досить сильним і ефективним антиперспірантом, а також надає дезодорувальний ефект.

При обґрунтуванні складу гелю необхідно було підібрати гелеву основу, яка б не втрачала стабільність при введенні досить високої концентрації алюмінію хлориду і етанолу. В якості гелеутворювача нами розглядалися гелеутворювачі різного походження, а саме натурального природного – гуарова і ксантанова камеді, напівсинтетичного – метилцелюлоза і гідроксипропілцелюлоза та синтетичного – карбопол. Концентрацію гелеутворювача обирали з урахуванням високого вмісту алюмінію хлоргідрату, який підвищує в'язкість засобу, що розробляється.

Дослідні зразки гелів готували за класичною технологією характерною для отримання гелю кожного з гелеутворювачів. Отримували гелі середньо-

в'язкої консистенції, такі щоб їх в'язкість була в межах 1800–2200 мПа·с при 20 об/хв. при кімнатній температурі $20 \pm 5^\circ \text{C}$.

До складу отриманих зразків вводили 20 % алюмінію хлориду і спостерігали за стабільністю гелів як відразу після виготовлення, так і в процесі зберігання протягом 1 тижня при температурі 20°C . В ході спостереження відмітили, що гелі карбомеру розріджуються відразу після введення алюмінію хлориду.

Склади модельних зразків наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад модельних зразків

Інгредієнти складу	Зразки №/концентрація, %				
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5
гуарова камедь	1,5	-	-	-	-
ксантанова камедь	-	1,0	-	-	-
метилцелюлоза	-	-	1,5	-	-
гідроксиетилцелюлоза				1,0	
карбопол	-	-	-	-	0,6
трометамол	-	-	-	-	0,6
алюмінію хлорид	20,0				
вода очищена	До 100,0				

В ході експерименту встановлено, що гелі гуарової і ксантанової камеді розріджуються в процесі зберігання і лише гелі на основі похідних целюлози (метилцелюлози та гідроксиетилцелюлози) стабільні як відразу після виготовлення, так і в процесі зберігання при кімнатній температурі протягом 1 тижня спостереження.

На наступному етапі дослідження до складу засобу, що розробляється вводили спирт етиловий 95 % в концентрації від 5 до 20 % з кроком 5 %. Склад експериментальних зразків наведено в таблиці 3.2.

В ході експерименту відмічено, що введення етанолу дещо знижує консистентні властивості гелів, однак вони зберігають свою досить високу в'язкість і пластичність, що надає можливість варіювати концентрацією етанолу в засобі, що розробляється зі збереженням його властивостей (табл. 3.3). Введення етанолу надасть можливість розчинити ефірні олії і сприятиме рівномірному розподілу розчину в усьому об'ємі лікарського засобу, а також додатковий антиперспірантний ефект.

Таблиця 3.2

Склад модельних зразків

Інгредієнти складу/концентрація, %	Зразки №							
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5	Зразок 6	Зразок 7	Зразок 8
алюмінію хлоралгідрат	20,0							
метилцелюлоза	1,5	1,5	1,5	1,5	-	-	-	-
гідроксиетилцелюлоза	-	-	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
етанол	5	10	15	20	5	10	15	20
гліцерин	5							
вода очищена	До 100,0							

Відмічено, що введення етанолу сприяє розчиненню ефірних олій з їх подальшим розподілом в гелевому дисперсійному середовищі і утворення більш стабільної системи.

З огляду на властивості експериментальних зразків, стабільність зразків при введенні алюмінію хлоралгідрату і етанолу демонструє можливість використання зразків основ для розробки антиперспіранту. Враховуючи тенденції до створення безспиртових антиперспірантів і дезодорантів, нами

прийнято рішення вводити лише 5 % етанолу, який забезпечить розчинення ефірних олій і подальший їх рівномірний розподіл в основі.

З огляду на дані літературних джерел і результати наукових досліджень інших науковців до складу засобу, що розробляється нами введено олію шавлії лікарської в концентрації 0,25 %, яка володіє антимікробними, ранозагоювальними, протизапальними, і заспокійливими властивостями і позитивно впливає на психоемоційний стан.

Таблиця 3.3

Властивості модельних зразків

Властивості	Зразки №/концентрація, %							
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5	Зразок 6	Зразок 7	Зразок 8
Органолептичні показники	Гелеподібна маса білого кольору зі слабким специфічним запахом етанолу							
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Значення рН	6,89±0,05	6,85±0,10	6,90±0,08	6,90±0,06	6,85±0,08	6,85±0,06	6,90±0,08	6,90±0,08
В'язкість при швидкості зсуву 20 об/хв. і 20°C	3,85±0,05	3,70±0,08	3,60±0,06	3,51±0,06	3,60±0,05	3,55±0,07	3,49±0,06	3,42±0,06

До склад засобу, що розробляється також вводили ефірну олію чайного дерева, яка антимікробну (є природним антибіотиком широкого спектру дії), протигрибкову і протизапальну також в концентрації 0,25%.

Враховуючи властивості отриманих зразків, а також необхідний ефект нами запропоновано антиперспірант наступного складу,%:

- алюмінію хлоралгідрат 20 %
- метилцелюлоза 1,5 %
- етанол 96 % 5 %
- гліцерин 5 %
- ефірна олія шавлії лікарської 0,25 %
- ефірна олія чайного дерева 0,25 %
- вода очищена до 100,0.

Показання до застосування розробленого гелю: застосовувати для зниження гіпергідрозу, який сприяє розвитку грибкових захворювань шкіри. Засіб призначений для обробки ділянок шкіри з підвищеною пітливістю: стоп, пахвових западин, шкіри під молочними залозами та інших.

Спосіб застосування препарату: гель наносити вранці на попередньо очищену шкіру тонким шаром.

3.4 Складання технологічної схеми виготовлення антиперспіранту у формі гелю

Наступним етапом нашої роботи було складання технологічної схеми виробництва антиперспіранту у формі гелю, яка є обов'язковим елементом розробки технологічної інструкції виробництва лікарського засобу, що виготовляється аптеками про запас.

Для виготовлення м'яких лікарських засобів аптеки використовують лабораторне обладнання, тип і технічні властивості якого залежать від потреб

аптеки і насамперед від обсягів виготовлення ліків, а також від економічної спроможності аптеки.

Основними видами засобів, які можуть використовуватися для гомогенізації МЛЗ є різноманітні змішувачі - гомогенізатори, оснащені різними типами мішалок.

Гомогенізатори – це такий тип змішувачів, які працюють ці застосуванням механічних сил для змішування, дисперсії емульгування а також розчинення рідко-рідких і твердо-рідких систем.

Різні типи гомогенізаторів є доступними для використання як в виробничому відділі аптеки, так і на промисловому великомасштабному виробництві. Вони відрізняються як габаритами, потужністю, так і іншими технічними характеристиками. Залежно від в'язкості продукту, який гомогенізується підбирається те чи інше обладнання, або той чи інший тип мішалки – лопатеву, турбінну, якірну, скребкову, рамну тощо.

Окрім принципу гомогенізації за рахунок використання різних типів мішалок в наш час з'явилися гомогенізатори, дія яких основана на принципі центрифужного перемішування, або ультразвукового перемішування.

У лабораторних змішувачів механічного перемішування регулюється швидкість роботи мішалки, що дає можливість отримувати як гелеві, так і емульсійні і жирові основи кремів і мазей, а також гомогенізувати в'язкі системи, такі як пасти, що можливо за рахунок регулювання швидкості гомогенізації і роботи мішалок в діапазоні від 50 до 10000 об/хв.

Використання сучасного лабораторного обладнання дало можливість розширити асортимент засобів, що виготовляються в аптеках про запас і різних типів основ для МЛЗ, в тому числі і гелів.

Нами складена технологічна схема виробництва, яку наведено на рис. 3.1. Також визначені контрольні параметри і точки виробництва запропонованого антиперспіранта у формі гелю, які наведені в табл. 3.4.

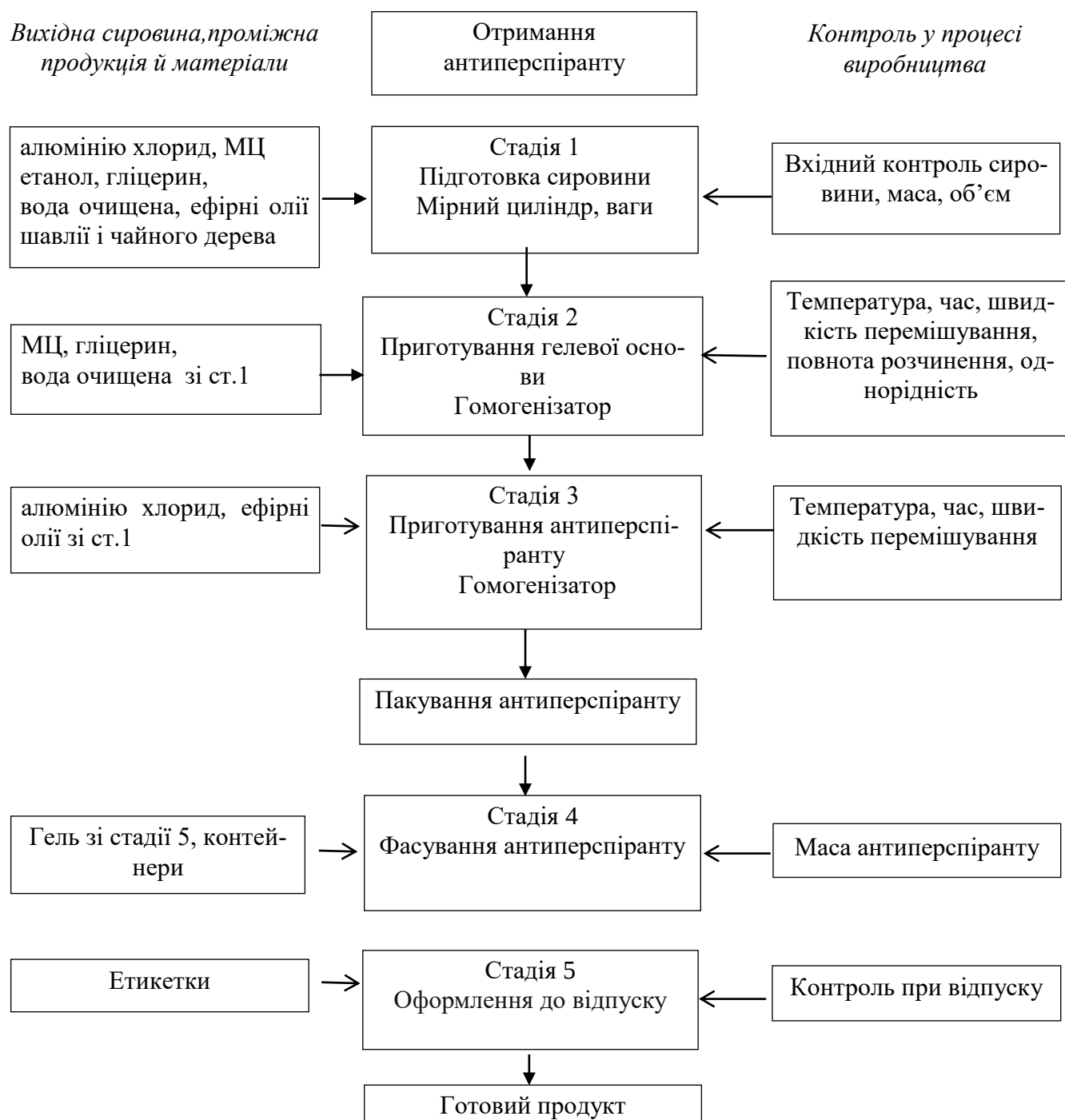


Рис. 3.1 Блок-схема технологічного процесу виробництва антиперспіранту у формі гелю

Таблиця 3.4

Критичні параметри виробництва крему

Технологічна стадія	Технологічні параметри	Показники технологічного параметру
Підготовка сировини	Вхідний контроль сировини, об'єм, маса	Ваги, мірний циліндр
Приготування гелевої основи	Температура, час, швидкість гомогенізації, однорідність маси	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально) 70±5 °С, 20±5 хв.
Приготування антиперспіранту	Температура, час, швидкість перемішування, повнота змішування, однорідність маси	Відповідно з виробничою рецептурою (візуально) 20±5 °С, 20±5 хв.
Фасування антиперспіранту	Маса засобу	Контейнери 50,0 г
Оформлення до відпуску	Контроль при відпуску	

3.5 Дослідження властивостей розробленого засобу

Обов'язковою умовою є контроль якості лікарського засобу і визначення терміну і умов зберігання продукту, при яких він зберігає основні органолептичні і фізико-хімічні параметри [12, 16, 17].

Якість препарату визначали за показниками опис (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність і стабільність), однорідність, термостабільність, колоїдна стабільність, маса контейнеру, значення рН. Дослідження проводили за методиками ДФУ [5].

Результати дослідження наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Результати дослідження показників якості антиперспірантів

Досліджувані показники	Результати дослідження/зразки
Опис	Однорідна пастоподібна маса білого кольору, з легким трав'яним запахом
pH	6,89±0,05
Термостабільність	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний
Структурна в'язкість, Пс с, при 20 об/ хв. та 20°	3,85±0,05

При дослідженні стабільності визначали значення структурної в'язкості, так як цей показник характеризує процеси, які відбуваються в системі, і його зміна може свідчити про старіння, синерезис і тд. Стабільність в процесі зберігання визначали при зберіганні протягом 6 місяців. Дослідження за визначеними показниками проводили через кожен місяць. Результати дослідження наведені в табл. 3.6.

Як показали дослідження, зразки не змінювали свої органолептичні показники (колір і запах), були термо- та колоїдностабільними, а також значення pH при зберіганні за умов кімнатній температурі протягом 6 місяців, Показники в'язкості були аналогічні початковим, або знаходилися в межах статистичної похибки.

Отримані результати досліджень дали можливість рекомендувати зберігати розроблений засіб протягом 5 місяців при кімнатній температурі. Подовження терміну зберігання вимагає дослідження стабільності більш тривалий час.

Таблиця 3.6

Результати дослідження показників якості антиперспіранту

Досліджувані показники	Результати дослідження						
	Початкові	Термін зберігання					
		1	2	3	4	5	6
Опис	Однорідна пас-топодібна маса білого кольору, з легким трав'яним запахом	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.
pH	6,89±0,05	6,80±0,03	6,86±0,04	6,85±0,03	6,83±0,04	6,82±0,03	6,80±0,05
Термо-стабільність	Стабільний	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.
Колоїдна стабільність	Стабільний	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.	відповід.
Структурна в'язкість, Пс с, при 20 об/хв. та 20°	3,85±0,05	3,84±0,03	3,82±0,02	3,80±0,02	3,81±0,03	3,78±0,04	3,79±0,03

Висновки до розділу 3

1. За результатами дослідження впливу діючої речовини на стабільність гелевих основ встановлено, що при введенні алюмінію хлор гідрату спостерігається розрідження для гелів ксантанової і гуарової камеді та руйнування гелю карбомеру.

2. На підставі дослідження органолептичних і сенсорних показників, фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей гелів розроблено склад гелевого антиперспіранту, який містить алюмінію хлорид 20 %, метилцелюлозу 1,5%, етанол 96 % 5 %, гліцерин 5%, ефірні олії шавлії та чайного дерева по 0,25% та воду очищену до 100,0.

3. Розроблено технологічну схему отримання антиперспіранту гелеподібної форми випуску, визначено критичні стадії та параметри, які потрібно контролювати.

4. Вивчено показники якості експериментального зразку антиперспіранту гелеподібної форми випуску. Встановлено що розроблений засіб відповідає вимогам чинної нормативної документації.

5. За результатами дослідження показників якості в процесі зберігання встановлено термін зберігання розробленого антиперспіранту – 5 місяців при температурі, що не перевищує 25° С.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Проведено теоретичні та експериментальні дослідження з розробки лікарського засобу для гіпергідрозу у формі гелю з алюмінію хлоргідратом і ефірними оліями шавлії.

1. Результати аналізу літературних даних та складу гелів, наявних на фармацевтичному ринку України надали можливість окреслити основні напрямки наукових досліджень з розробки складу лікарського засобу у формі гелю для фармакотерапії гіпергідрозу.

2. За результатами дослідження впливу діючої речовини на стабільність гелевих основ встановлено, що при введенні алюмінію хлоргідрату спостерігається розрідження для гелів ксантанової і гуарової камеді та руйнування гелю карбомеру.

3. На підставі дослідження органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей запропонувано склад гелевого антиперспіранту, який містить алюмінію хлоргідрату 20 %, метилцелюлозу 1,5%, етанол 96 % 5 %, гліцерин 5%, ефірні олії шавлії та чайного дерева по 0,25% та воду очищену до 100,0.

4. Розроблено технологічну схему отримання антиперспіранту гелеподібної форми випуску, визначено критичні стадії та параметри, які потрібно контролювати.

5. Вивчено показники якості експериментального зразку антиперспіранту у формі гелю. Встановлено, що розроблений засіб не змінює свої властивості протягом 6 місяців, що дозволило рекомендувати термін зберігання – 5 місяців при кімнатній температурі.

6. За результатами досліджень опубліковано тези доповіді: Аналіз складу та перспективи розробки засобу для лікування гіпергідрозу. Савіна О. А., Половко Н.П. Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної

галузі: Матеріали 1 Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева. 17 травня 2024 року. Харків.

7. Роботу апробовано на засіданні гуртка СНТ під час роботи XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», Харків 17 квітня 2024 р., Харків 17 квітня 2024 р. Доповідь на тему «Розробка складу і технології екстемпорального гелю для лікування гіпергідрозу».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Беловол А., Ніколаєва В., Галузинська Л. Сучасні аспекти терапії гапергідрозу. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2017. № 1. С. 14–17.
2. Блажко І., Ширко А., Денежний Т., Чубко М. Вивчення асортименту гелів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. *Буковинський міжнар. мед.-фармацевт. з'їзд студентів і молод. школи* : сб. матеріали, м. Чернівці, 6-9 квіт. 2021 р. Чернівці : БДМУ, 2021. С. 265.
3. Блажко І., Ширко А., Павлюк Б., Чубко М. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного з'їзду студентів і молодих учених*, м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2020 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. С. 141.
4. Данькевич О., Орловецький Н. М'які лікарські засоби в сучасних аптечних формах. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2017. № 12(2). С. 75–81.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : PIPEГ, 2015. Т. 1. 1127 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 22.10.2023).
7. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: В. Є. Бліхар та ін. Київ, 2012. Вип. 4. 1159 с.
8. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості : Постанова головного державного санітарного лікаря України № 27 від 01.07.1999 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99/print> (дата звернення: 22.10.2023).
9. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні. URL:

<https://medhub.info/31246dcb>. (дата звернення: 22.10.2023).

10. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
11. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довід. посіб. / Ф. Жогло та ін. Львів, 1996. 95 с.
12. Здорік О. Стратегія забезпечення якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 66–72.
13. Калинюк Т. Г., Бокшан Є. В., Зарума Л. Є. Методичні вказівки з дисципліни «Технологія косметичних засобів». Львів : ЛНМУ, 2008. 92 с.
14. Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмитт, Стивен И. Кац. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. 2013. Т. 3. С. 2606–2613
15. Компендіум. Лікарські препарати України. 2022. URL: <https://compendium.com.ua>. (дата звернення: 22.10.2023).
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с.
17. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанови з якості / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2015. 315 с.
18. Немченко А., Царьова К., Хоменко В. Аналіз сучасного стану та проблем фармацевтичного виробництва лікарських засобів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 75(3). С. 29–38.
19. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії фармацевтичного виробництва лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 4. С. 87–98.

- 20.Пилипенко Т. М., Рябчун Ю. В. Удосконалення композиційного складу косметичних продуктів. *Die Relevanz und die Nueheit der modernen wissenschaftlichen Studien*. 2019. Band 3. С. 95–96.
- 21.Пилипенко Т. М., Рябчун Ю. В., Єфімова В. Г. Дослідження якості косметичних гелів. *Технічні науки та технології*. 2017. № 4 (10). С. 210–216.
- 22.Половко Н., Зуйкіна Є. Стан екстемпоральних рецептів і проблеми сучасності. *Зб. наук. праць співробіт. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*. 2018. № 32. С. 294–307.
- 23.Самборський О. Дослідження можливостей екстемпорального виробництва в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 1. С.102–112.
- 24.Технологія косметичних засобів : підруч. для студентів вищ. навч. закладів / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ; Оригінал, 2017. 552 с.
- 25.Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
- 26.Тихонов О., Ярних Т. Аптечна технологія лікарських засобів. Вінниця : Нова книга, 2019. 536 с.
- 27.Фармацевтична технологія / О. Мазулін та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 81 с.
- 28.Фармацевтична технологія : навч. посіб. для самостійної роботи провізорів-інтернів за спец. «Загальна фармація» / Г. Самойлова та ін. Запоріжжя : ЗДМУ. 2017. 97 с.
- 29.Assessment of quality of life in patients with primary axillary hyperhidrosis before and after suction-curettage / F. Bechara et al. *J Am Acad Dermatol*. 2007. № 57. P. 207–212.
- 30.Diagnosis and treatment of hyperhidrosis / R. A. Benson et al. *BMJ*. 2013. 347. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6800> (Date of access: 02.10.2023).
- 31.Eisenach J., Atkinson J., Hyperhydrosis: Evolving Therapies for a Well-Established Phenomen Mayo. *Clin. Proc*. 2009. Vol. 80, № 5. P. 657–666.

32. Glycopyrone bromide 1% cream for the topical treatment of primary axillary hyperhidrosis: efficacy and safety from a phase IIIa randomized controlled trial / C. Abels et al. *British Journal of Dermatology*. 2021. Vol. 185, № 2. P. 315–322.
33. Hoorens I., Ongenae K. Primary focal hyperhidrosis: current treatment options and a step-by-step approach. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012. Vol. 26, № 1. P. 1–8.
34. Hyperhidrosis: evolving concepts and a comprehensive review / T. Vorkamp et al. *Surgeon*. 2010. Vol. 8, № 5. P. 287–292.
35. Interventional management of hyperhidrosis in secondary care: a systematic review. / R. Wade et al. *British Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 179, № 3. P. 599–608.
36. Kanlayavattanakul M., Lourith N. Body malodours and their topical treatment agents. *International Journal of Cosmetic Science*. 2011. Vol. 33, № 4. P. 298–311.
37. Lauchil S., Burg G. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Skin Therapy Lett*. 2008. № 8. P. 1–4.
38. Lawrence C. M., Lonsdale Eccles A. A. Selective sweat gland removal with minimal skin excision in the treatment of axillary hyperhidrosis: a retrospective clinical and histological review of 15 patients. *British Journal of Dermatology*. 2006. Vol. 155, № 1. P. 115–118.
39. Nawrocki S., Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: a comprehensive review: therapeutic options. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 81, № 3. P. 669–680.
40. Shargall Y., Spratt E., Zeldin R.A. Hyperhidrosis: what is it and why does it occur? *Thoracic Surgery Clinics*. 2008. Vol. 18, № 2. P. 125–132.
41. Torch E. Remission of facial and scalp hyperhidrosis with clonidine hydrochloride. *South Med J*. 2007. № 93. P. 68–69.

42. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey / D. R. Strutton et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004. Vol. 51, № 2. P. 241–248.
43. Walling H. W., Swick B. L. Treatment options for hyperhidrosis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2011. Vol. 12, № 5. P. 285–295.

ДОДАТКИ

Додаток Б

Доповідь на тему «Розробка складу і технології екстемпорального гелю для лікування гіпергідрозу». на засіданні гуртка СНТ кафедри аптечної технології ліків під час роботи XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», Харків 17 квітня 2024 р.

XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Засідання гуртків СНТ на кафедрах

Кафедра аптечної технології ліків

- 1. Ацетилтетрапептид-5: його функції та провідна роль в розробці антивікових косметичних засобів**
Доповідач: Мороз Ксенія
Науковий керівник: Ковальова Т. М., к. фарм. н., доцент
- 2. Emulgel technological properties for the dermatitis treatment investigation**
Доповідач: Шуаті Юнес,
Науковий керівник: Ковальов В.В. к. фарм. н., доц.
- 3. Розробка складу гелю для лікування запальних захворювань шкіри**
Доповідач: Капріор Іван,
Науковий керівник: Буряк М.В., к. фарм. н., доц.
- 4. Обґрунтування складу крему з кетоконазолом і цинку піритіонатом**
Доповідач: Стецюк Ярослава,
Науковий керівник: Половко Н. П., д. фарм. н., проф.
- 5. Розробка складу і технології екстемпорального гелю для лікування гіпергідрозу**
Доповідач: Савіна Ольга,
Науковий керівник: Половко Н. П., д. фарм. н., проф.
- 6. Justification of the choice of excipients for the composition of the oral suspension**
Доповідач: Allami Nuhaila,
Науковий керівник: Половко Н. П., д. фарм. н., проф.
- 7. Розробка складу препарату противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини**
Доповідач: Веденеєва Анастасія,
Науковий керівник: Марченко М.В., д. фарм. н., проф.
- 8. Розроблення складу супозиторіїв для лікування вагінального кандидозу**
Доповідач: Волобуєва Анастасія,
Науковий керівник: Вишневська Л.І., д. фарм. н., проф.
- 9. Дослідження складу та технології назального гелю з ефірними оліями**
Доповідач: Красний Микола,
Науковий керівник: Зуйкіна Є.В., докт. філ., ас.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

Савіна Ольга

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

XXX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**"Актуальні питання створення нових
лікарських засобів"**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.
м. Харків

