

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

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу
протиалергічної дії»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19 (5,5з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Вікторія ПАПУША

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.ф.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі представлені дослідження що стосуються підбору складу та процесу виготовлення гелю. Було підібрано допоміжні речовини для виробництва гелю, використовуючи стандартні методики нами визначено основні показники якості запропонованого складу.

Робота мстить наступні розділи: вступ, огляд літератури, об'єкти і методи дослідження, вивчення реологічних показників лікарського засобу і допоміжних речовин, використовуваних для приготування гелю, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 43 сторінки, містить 7 таблиць, 7 рисунків, 37 джерел літератури.

Ключові слова: гелі, реологічні властивості, допоміжні речовини, контроль якості

ANNOTATION

In-process the presented results of researches are in relation to development of composition and technology of making of gel. The choice of auxiliary substances is conducted for the production of gel, after фармакопейними methodologies the basic indexes of quality of the worked out composition are certain.

Work consists of next parts: an entry, review of literature, objects and methods of research, study of реологічних indexes of medication and auxiliary substances, used for preparation of gel, general conclusions, list of the used literary sources, general volume of work 43 pages, contains 7 tables, 7 рисунків, 37 sources of literature.

Keywords: gels, реологічні properties, auxiliary substances, control of quality

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Аналіз досліджень з використання лікарського препарату біластину в медицині і його роль серед антигістамінних лікарських засобів	9
1.1	Місцеві алергічні реакції: коротка характеристика	9
1.2	Зовнішні лікарські форми протиалергічної дії	12
1.3	Допоміжні речовини для приготування гелів.....	15
2	Об'єкти та методи дослідження	21
2.1	Об'єкти дослідження	21
2.2	Результати досліджень	25
3	Розробка складу, технології і норм якості гелю з біластином	31
	Висновки	42
	Список використаної літератури	43
	Додатки	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЕКГ – електрокардіограма

МЛЗ – м'які лікарські засоби

МЛФ – м'які лікарські форми

МЦ – метилцелюлоза

ПЕГ – поліетиленгліколь

ПЕО - поліетиленоксид

РАП – рідко зшиті акти полімери

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ВСТУП

Актуальність теми. Лікування і профілактика клінічних проявів алергії є одним з актуальних питань сучасної медицини, які мають певне соціальне значення. Алергічні прояви на шкірі – це досить поширена проблема, яка може значно знизити якість життя людини. Свербіж, почервоніння, висипи, лущення – все це не тільки неприємно, але й може свідчити про наявність серйозніших проблем зі здоров'ям.

До групи алергодерматозів відносяться кропив'янка, атопічний дерматит, набряк Квінке, що зустрічаються, в середньому, у 20 відсотків хворих алергічними захворюваннями. Найбільш поширеним в загальній структурі алергічних хвороб шкіри є атопічний дерматит і хронічна кропив'янка.

Чому лікування алергічних проявів на шкірі є настільки важливим?

- Поліпшення якості життя: Свербіж та інші неприємні відчуття заважають спати, працювати, відпочивати. Лікування допомагає позбутися цих симптомів і повернути людині комфорт.

- Профілактика ускладнень: Нелікована алергія може призвести до інфекцій шкіри, екземи, атопічного дерматиту та інших серйозніших захворювань.

- Визначення алергену: Лікування дозволяє встановити причину алергії та уникнути подальших контактів з алергеном, що є найефективнішою профілактикою.

- Психологічний комфорт: Алергічні прояви часто викликають у людей комплекс неповноцінності та сором'язливість. Успішне лікування допомагає подолати ці проблеми.

Сучасна медицина пропонує широкий спектр методів лікування алергічних захворювань шкіри:

- Медикаментозне лікування: Антигістамінні препарати, кортикостероїди, імуносупресори та інші ліки допомагають зняти запалення, свербіж та інші симптоми.

- Фізіотерапевтичні процедури: Лазеротерапія, ультразвукова терапія, магнітотерапія допомагають зняти запалення та прискорити процес загоєння шкіри.

- Дієта: Виключення з раціону продуктів, які можуть викликати алергічну реакцію, є важливою частиною лікування.

Для лікування алергічних реакцій, як правило, використовують комбіновану терапію, що полягає в прийомі пероральних і зовнішніх лікарських засобів антиалергічної дії. До них відносяться H_1 антигістамінні, антисеротонінові і антибрадикинінові сполуки, антихолінергічні препарати, проте терапевтичний ефект цих засобів нерідко відсутній навіть при використанні їх в повному об'ємі, і це викликано у тому числі недостатньою комплексністю лікування, і передусім відсутністю необхідних зовнішніх лікарських форм. Застосування ж при лікуванні глюкокортикоїдних гормонів не завжди виправдане, оскільки досягнення бажаного результату супроводжується можливістю ускладнень.

Асортимент зовнішніх лікарських форм протиалергічної дії складають, в основному лікарські засоби, які найчастіше виготовляються за кордоном. Тому розробка нових дерматологічних лікарських форм вітчизняного виробництва є актуальним завданням.

Метою цієї роботи явилася розробка складу зовнішніх лікарських форм біластину - гелю, оцінка їх якості.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз літературних джерел стосовно протиалергічних засобів,
- провести технологічні і біофармацевтичні дослідження *in vitro* по вибору оптимальних допоміжних речовин для зовнішніх лікарських форм біластину;
- теоретично і експериментально обґрунтувати вибір основних та допоміжних речовин та технології м'якої лікарської форми;
- розробити склад і технологію гелю з біластином ;
- здійснити стандартизацію розробленого лікарського препарату і встановити його терміни придатності;

Об'єкт дослідження Об'єктами досліджень стали: субстанція біластину, допоміжні речовини для виготовлення м'яких лікарських форм.

Предмет дослідження склад, технологія та методи контролю якості м'яких лікарських форм. Визначення основних фізико-хімічних показників діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних властивостей препарату.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених задач використовували фармакопейні методи визначення реологічних параметрів та методи контролю якості вихідної сировини, та готових лікарських засобів.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - Розроблені зовнішні гелі з біластином для лікування і профілактики алергічних уражень шкіри, що дозволяє полегшити перебіг хвороби і поліпшити якість життя людей, що страждають на це захворювання.

Елементи наукових досліджень (за наявності) – Наукова новизна полягає в тому, що на підставі біофармацевтичних досліджень обґрунтований склад і технологія гелю біластину, призначеного для лікування алергічних уражень шкіри. Проведені дослідження реологій отриманого гелю показали його технологічність при виробництві, можливість використання для нього в якості упаковки туби, а також легкість нанесення на шкіру. Обґрунтовані показники і норми якості розроблених гелів, встановлений термін придатності гелю з біластином.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) участь у конференції з написанням тез «II Міжнародна студентська науково-практична конференція «НАЛЕЖНІ РІШЕННЯ ДЛЯ ПРОГАЛИН У ФАРМАЦІЇ: ВІДПОВІДНО ДО ЄВРОПЕЙСЬКИХ ПРІОРИТЕТІВ», Національний університет “Львівська політехніка” 14-15 листопада 2024 року, м. Львів

Доповідь та тези на конференції « V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2024 рік, м. Харків

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 43 сторінках основного тексту і містить 7 таблиць і 7 рисунків.

РОЗДІЛ 1

Аналіз досліджень з використання лікарського препарату біластину в медицині і його роль серед антигістамінних лікарських засобів

1.1 Місцеві алергічні реакції: коротка характеристика

Місцева алергічна реакція – це відповідь імунної системи на алерген, яка проявляється безпосередньо в місці контакту з цією речовиною. Окрім місцевих, існують і загальні алергічні реакції, які можуть вражати увесь організм. На відміну від загальних алергічних реакцій, таких як анафілактичний шок, місцеві реакції зазвичай не становлять загрози для життя, але можуть значно знизити якість життя.

До чинників ризику відносяться спадкова схильність, забруднення довкілля, неправильне харчування і стрес.

Звичайно алергія не виникає при першому контакті з алергеном. При першому контакті з алергеном організм людини виробляє молекули проти чужорідних білків, так звані антитіла. Це так звана імунна відповідь організму на алерген. Коли на організм алерген діє вдруге і більше, імунною системою виробляється велика кількість антитіл. З'єднуючись з опасистими клітинами (або базофілами – це клітини імунної системи), антитіла примушують їх виділяти хімічні речовини, такі як гістамін.

Виділення гістаміну та інших медіаторів запалення призводять до того, що ми відчуваємо симптоми алергії.

Всі алергічні реакції ще на початку минулого століття американський лікар Роберт Кук запропонував розділити на два типи – негайні і уповільнені. Проте таке розділення було неповним, і в 1969 році імунологи Кумбс і Джелл запропонували нову класифікацію, згідно з якою виділяються чотири основних типи алергічних реакцій.

Алергічні реакції, що розвивається в перші кілька хвилин (або годин) після контакту з алергеном було віднесено до першого типу. Це алергічна реакція анафілактичного типу. При взаємодії антигену з реагином або специфічними антитілами на поверхні гладкої клітини вивільняється велика кількість гістаміну і ряду інших вазоактивних речовин, які розширюють судини, збільшують проникність стінки судин і підсилюють скоротливу активність гладкої мускулатури (що спричиняє спазм гладких м'язів).

Типовими проявами алергічної реакції першого типу є анафілактичний шок, кропив'янка, бронхіальна астма, алергічний риніт. В результаті взаємодії антиген-антитіло, при алергічній бронхіальній астмі, виникає спазм гладкої мускулатури бронхів, що супроводжується набряком слизової оболонки і секрецією великої кількості слизу.

Реакції другого типу, зазвичай, розвиваються повільніше, ніж перший, і, як проявляються не раніше ніж через 6 годин після контакту з алергеном. Цей тип алергічних реакцій (цитотоксичний) перебігає за участю імуноглобулінів G та M. Вони характеризуються взаємодією циркулюючих антитіл з антигенами власних клітин людини.

Другий тип алергічних реакцій характерний для медикаментозної алергії, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії та гемолітичної хвороби новонароджених при резус-конфлікті.

Реакція імунних комплексів (третій тип алергічних реакцій) відомий як феномен Артюса розвивається такий повільно - через 6-12 годин (до кількох діб) після контакту хворого з алергеном. Імунні комплекси, що утворюються далі відкладаються на стінках судин провокуючи розвиток запальних процесів

Цей тип алергічних реакцій проявляється при системному червоного вовчаку, імунокомплексному гломерулонефриту, сироватковій хворобі, ревматоїдному артриті.

Четвертий тип алергічних реакцій – розвивається через 24-72 години після контакту хворого з алергеном є варіантом пізньої гіперсенсibiliзації. Ця реакція обумовлена взаємодією антигену і чутливого до нього Т – лімфоциту. При повторенні контакту може розвиватись специфічна запальна реакція уповільненого типу. Проявом може бути алергічний дерматит, або ж така реакція може спостерігатись при відторгненні трансплантата.

Найчастіше при четвертому типі алергічних реакцій пошкоджуються шкірні покриви, органи дихання і шлунково-кишковий тракт, хоча в процес можуть залучатися абсолютно всі органи і тканини.

Найчастіше місцеві алергічні реакції викликають при контакті з косметичними засобами, миючими засобами, металами (нікель, кобальт), деякими рослинами. Також алергічні реакції можливо спостерігати при укусах комах. Генетична схильність може підвищити ризик розвитку алергій.

Алергічна реакція розвивається в результаті взаємодії алергену з імунною системою організму. Симптоми місцевої алергічної реакції можуть варіюватися залежно від індивідуальних особливостей організму та типу алергену. Найчастіше спостерігаються: почервоніння шкіри, свербіж, набряк, висип, пухирі, лущення шкіри і т.д.

Для встановлення діагнозу лікар може призначити: алергопроби: дозволяють визначити алергени, які викликають реакцію. Загальний аналіз крові: для оцінки загального стану організму. Біопсія шкіри: у складних випадках для підтвердження діагнозу.

Лікування місцевих алергічних реакцій спрямоване на усунення симптомів та запобігання подальшого контакту з алергеном. Основні методи лікування включають:

- Усунення контакту з алергеном: Найважливіший захід.
- Антигістамінні препарати: Зменшують свербіж та набряк.
- Кортикостероїдні мазі: Знімають запалення та свербіж.

- Холодні компреси: Зменшують набряк.

Для профілактики необхідно:

- Ідентифікація алергенів: важливо визначити, що саме викликає алергічну реакцію.
- Уникнення контакту з алергенами: це найкращий спосіб запобігти розвитку алергії.
- Зміцнення імунітету: здоровий спосіб життя, правильне харчування та регулярні фізичні навантаження допомагають зміцнити імунну систему.

1.2. Зовнішні лікарські форми протиалергічної дії

Лікарські препарати для застосування в дерматології є перспективним сегментом фармацевтичного ринку. Це підтверджується офіційними даними про ріст захворюваності в Україні хворобами шкіри і підшкірної клітковини. Тенденція до росту поширеності шкірних захворювань сприяє збільшенню числа наукових досліджень і розробок по створенню нових лікарських засобів для косметичних цілей. Сучасні дерматологічні захворювання мають широку клінічну картину, що вимагає відповідних лікарських препаратів, також в широкому діапазоні. Це стосується і зовнішніх лікарських форм (мазей, гелів, кремів), які можуть зняти або пом'якшити ці зовнішні алергічні прояви. Доля м'яких лікарських форм антигістамінних препаратів невелика (2,3%) по відношенню до інших сегментів (тверді лікарські форми - 70,6%, рідкі, - 24,5%, газоподібні, - 2,6%)[4]. Враховуючи це, розробка дерматологічних лікарських форм протиалергічної дії актуальна.

При алергічних реакціях на шкірі часто використовуються різні зовнішні лікарські форми, які чинять місцеву дію на уражені ділянки. Вибір конкретного препарату залежить від типу алергії, міри вираженості симптомів і індивідуальних особливостей пацієнта.

Найбільш поширені зовнішні лікарські форми при алергії шкіри :

- Креми: Легко вбираються, підходять для великих ділянок шкіри.
- Мазі: жирніші, утворюють захисну плівку на шкірі, ефективні при сухих ділянках, що лущаться.

- Гелі: Швидко висихають, залишаючи відчуття свіжості, добре підходять для мокнучих ділянок.

- Спреї: Зручні для обробки великих поверхонь, швидко сохнуть.

Основні групи препаратів :

- Кортикостероїди: Мають протизапальну і противозудну дію. Застосовуються при вираженому запаленні і набряку.

- Антигістамінні препарати: Блокують дію гістаміну, зменшують свербіж і почервоніння.

- Противозудні препарати: Знімають свербіж, створюючи відчуття прохолоди.

- Емоленти: Зволожують і пом'якшують шкіру, запобігають її пересиханню.

Для лікування використовують такі препарати:

- Кортикостероїди: Адвантан, Гідрокортизон, Локоїд
- Антигістамінні препарати: Феністил гель, Псило-бальзам
- Противозудні препарати: Ментол, камфора
- Емоленти: Ліпікар, Атодерм

Тільки лікар може підібрати оптимальне лікування з урахуванням індивідуальних особливостей і тяжкості захворювання. Уважно вивчіть інструкцію по застосуванню препарату. Дотримуйте рекомендовані дози і тривалість лікування. Не використовуйте препарати без призначення лікаря.

При тривалому застосуванні кортикостероїдних мазей можливий розвиток побічних ефектів : стоншування шкіри, поява розтяжок.

При використанні антигістамінних препаратів може спостерігатися сонливість. Емоленти необхідно застосовувати регулярно для підтримки ефекту.

Лікування алергічних реакцій на шкірі має бути комплексним і включати не лише місцеву терапію, але і усунення контакту з алергеном, а також загально-зміцнюючі заходи.

Представником групи антигістамінних препаратів II покоління є синтетичний препарат біластин, що є похідним піперидину. Відноситься до неседативних антагоністів гістаміну тривалої дії, високоселективний блокатор периферичних H₁-рецепторів, що не зв'язується з мускариновими рецепторами. Препарат селективно блокує H₁-рецептори гістаміну, знижує проникність капілярів, полегшує їх перебіг, запобігає розвитку алергічних реакцій негайного типу. Також запобігає спазмат гладкої мускулатури та внутрішніх органів, індукованих гістаміном.

Біластин має здатність гальмувати вивільнення гістаміну, інтерлейкіну-4 та фактору некрозу пухлини з опасистих клітин та гранулоцитів, що забезпечує також протизапальну активність препарату. Проявляє високу специфічну дію на H₁-гістамінорецептори, не має клінічно значимої дії на рецептори серотоніну, брадикініну, лейкотрієну D₄, адрено- та мускаринові рецептори.

Клінічні дослідження свідчать про високу ефективність при лікуванні алергічного риніту та кропив'янки. Препаратами порівняння були цетиризин, фексофенадин, левоцетиризин та дезлоратадин.

Біластин не проявляє токсичного впливу на міокард навіть у високих дозах, не блокує калієві канали кардіоміоцитів, не викликає подовження інтервалу QT та інших порушеннями серцевої діяльності. На відміну від антигістамінних препаратів I покоління, біластин погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр та практично не має седативного ефекту. Одночасне застосування препарату з кетоконазолом може призвести зміни інтервалу QT на ЕКГ, але ця побічна дія найімовірніше проявляється внаслідок дії кетоконазолу на міокард. Біластин не

посилює депресивний вплив етанолу на нервову систему, на відміну від інших антигістамінних препаратів.

Він швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, дія препарату спостерігається за 30 хвилин – 1 година після прийому препарату, максимальна концентрація в крові досягається протягом 1,3 години. Біодоступність препарату складає 60%. Біластин погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, але добре проникає у більшість тканин організму.

Виведення препарату відбувається переважно із калом близько 67% і частково з сечею – переважно у незмінному вигляді.

1.3. Допоміжні речовини для приготування гелів

Гель можна розглядати як тверду тривимірну мережу, що охоплює об'єм рідини medium. Ця мережева структура може виникати в результаті фізичних або хімічних взаємодій, що призводить до утворення фізичних і хімічних гелів, відповідно, з різною мірою жорсткості. До хімічних гелів відносяться такі матеріали, як вулканізовані гуми і затверділі епоксидні смоли, в яких поперечні зв'язки мають ковалентну природу. Фізичні гелі утворюються за рахунок міжмолекулярних асоціацій в результаті водневих зв'язків, сил Ван-дер-Ваальса або електростатичних взаємодій. До таких гелів відносяться гелі твердих часток, дисперсії глини і асоціативні полімери.

Властивості реологій гелю характеризують його здатність до деформації і течії під дією механічних дій. Для їх визначення використовуються різні методи і прилади, такі як реометри. Ось етап основи і параметри, які зазвичай вивчають :

1. Вибір методу аналізу

- Віскозиметрія — вимір в'язкості. Адаптація для простих систем.
- Реометрія — вивчення властивостей реологій, таких як пружність, пластичність і в'язкість. Застосовується для складних систем, включаючи гелі.

2. Визначувані параметри

- **В'язкість:** опір потоку. Гелі часто демонструють неньютонівську поведінку, тобто в'язкість залежить від швидкості зрушення.
- Модуль пружності (G') : характеризує пружні властивості.
- Модуль втрат (G'') : віддзеркалення в'язких властивостей.
- Точка плинності : мінімальна напруга, при якій гель починає текти.
- Тиксотропія: здатність змінювати структуру після деформації.
- Поведінка при різних швидкостях зрушення : критичний показник для визначення різниці в швидкості руху в різних умовах.

Для визначення реологій використовують:

- **Ротаційний реометр:** дозволяє вивчати поведінку гелю залежно від докладеного зусилля (наприклад, напруга або швидкості двигуна).
- **Осциляційний режим:** використовується для виміру G' і G'' .
- **Капілярний або ротаційний віскозиметр:** для визначення в'язкості.

Для визначення необхідно враховувати наступні умови:

- **Температура:** важливо вимірювати властивості при температурі, що відповідає умовам застосування.
- **Швидкість зрушення :** гелі можуть розрізняти різні властивості при високих і низьких швидкостях зрушення.
- **Частота деформації :** при осцилюючих вимірах.

При проведенні експерименту необхідно підготувати зразок, уникаючи утворення пухирів і аномалій. Встановити його в прилад, забезпечивши широке поширення. Задати потрібні параметри (температуру, швидкість обертання, частоти коливань). Провести виміри, фіксуючи дані. Побудувати графіки залежності в'язкості від швидкості двигуна або напруги. Визначите параметри (наприклад, точки плинності, тиксотропні цикли) реологій. Порівняєте властивості гелю з теоретичними або нормативними значеннями.

Якщо гель показує високе значення модуля пружності (G') і низьке G'' , то він має більше виражену тверду структуру. Якщо G'' вище G' , то гель поводить себе як рідина.

Використання сучасних реометрів дозволяє проводити електронний аналіз властивостей реологій гелів і оцінювати їх взаємозалежність для різних регіонів (медицина, косметологія, харчова промисловість).

Rheotest 2 — це ротаційний віскозиметр, призначений для визначення властивостей реологій рідин, паст, гелів і інших матеріалів. Він використовується для виміру залежності в'язкості від швидкості зрушення або напруги зрушення.

Rheotest 2 заснований на вимірі опору матеріалу обертанню стандартного ротора усередині нього. Обертання ротора в зразку створює сдвигову напругу, яка залежить від в'язкості матеріалу.

Основні елементи пристрою : Ротор: циліндр або конічна форма, занурений в зразок. Ротор обертається із заданою швидкістю. Статор: нерухомий корпус, в який поміщається ротор і зразок. Приводний механізм: створює обертання ротора. Датчик моменту, що крутить : вимірює силу опору, що робиться матеріалом на ротор. Електронний блок: аналізує дані і обчислює в'язкість і інші параметри реологій.

Вимірювані параметри: В'язкість: розраховується як відношення напруги зрушення до швидкості зрушення. Напруга зрушення : визначається по моменту, що крутить, на роторі. Швидкість зрушення : встановлюється зміною швидкості обертання ротора.

Підготовка приладу і калібрування. Заповнення вимірювального осередку зразком (гель, паста і т. д.). Вибір відповідного ротора залежно від в'язкості і властивостей матеріалу. Установка параметрів виміру (швидкість обертання, температурний режим, тривалість експерименту). Проведення експерименту : ротор обертається, а датчики фіксують момент, що крутить. Побудова залежності на-

пруги зрушення від швидкості зрушення (графік течії) або в'язкості від швидкості зрушення.

Режими роботи : Постійна швидкість зрушення : визначення в'язкості при заданій швидкості. Зміна швидкості зрушення : дослідження залежності в'язкості від швидкості. Тиксотропія: вивчення відновлення структури матеріалу після перемішування.

Застосування Rheotest 2. У хімічній і фармацевтичній промисловості для контролю якості гелів, кремів і мазей. У харчовій промисловості для оцінки властивостей реологій соусів, йогуртів, паст. У будівельній сфері для аналізу властивостей цементних розчинів і паст. Rheotest 2 — надійний і універсальний прилад, відповідний для наукових досліджень і промислового контролю.

Допоміжні речовини відіграють важливу роль в створенні гелів, забезпечуючи їх необхідну консистенцію, стабільність і інші фізико-хімічні властивості. Вибір конкретних речовин залежить від призначення гелю, його активних компонентів і бажаних характеристик.

Основні групи допоміжних речовин для гелів:

Гелеутворювачі:

- природні: агар-агар, каррагінан, пектини, трагакант, гуарова камедь, ксантанова камедь.
- синтетичні: карбопол, полівініловий спирт, поліетиленоксиди.
- напівсинтетичні: метилцелюлоза, гідроксипропілметилцеллюлоза.

Загусники: збільшують в'язкість гелю, покращують його текстуру. Часто використовуються у поєднанні з гелеутворювачами.

Стабілізатори: запобігають розшаруванню гелю, забезпечують його однорідність.

Консерванти: захищають гель від мікробіологічного забруднення.

Вологостримні агенти: перешкоджають висиханню гелю.

Регулятори рН : підтримують оптимальний рівень кислотності.

Ароматизатори і барвники : покращують органолептичні властивості гелю.

Допоміжні речовини в складу гелю виконують наступні функції:

Формування структури гелю : гелеутворювачі - створюють тривимірну мережу, утримуючу рідину.

- Поліпшення текстури : загусники і стабілізатори надають гелю бажану консистенцію.
- Пролонгація дії активних речовин : уповільнення вивільнення активних компонентів.
- Поліпшення адгезії до шкіри: забезпечують триваліший контакт препарату з шкірою.
- Забезпечення естетичних властивостей : ароматизатори і барвники роблятьгель привабливішим для споживача.

Приклади гелеутворюючих речовин і їх властивості :

Речовина	Властивості	Застосування
Карбопол	Утворює прозорі гелі, добре поєднаємо з іншими компонентами	Косметика, фармацевтика
Натрійкарбоксиметилцелюлоза (Na -КМЦ)	Стійкий до електролітів, утворює гелі з різною в'язкістю.	Харчова промисловість, фармацевтика
Агар-агар	Отримують з морських водоростей, утворює термозворотні гелі	Харчова промисловість, мікробіологія
Каррагінан	Отримують з червоних водоростей, утворює гелі різної міцності.	Харчова промисловість, фармацевтика

На вибір допоміжних речовин впливають наступні чинники:

- Тип гелю : косметичний, фармацевтичний, харчовий.

- Активні компоненти: їх сумісність з допоміжними речовинами.
- Бажані властивості гелю : в'язкість, прозорість, стабільність.
- Умови зберігання : температура, вологість.

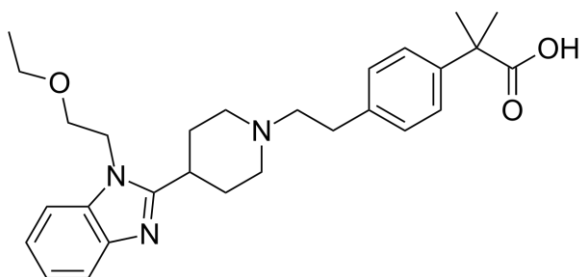
Неправильний вибір допоміжних речовин може привести до зниження ефективності препарату, появи подразнення шкіри або інших побічних ефектів. Приготування гелів вимагає дотримання певних технологічних умов. Перед застосуванням будь-якого гелю необхідно проконсультуватися з лікарем або фармацевтом.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Біластин — синтетична субстанція, похідна піперидину, належить до антигістамінних препаратів другого покоління, для перорального застосування. Уперше біластин був синтезований в Іспанії на початку XXI століття, це високоякісний неседативний антигістамінний препарат, розроблений для лікування алергічних реакцій. Біластин дозволений для використання при алергічних захворюваннях Європейським агентством з лікарських засобів, відповідає поточним критеріям європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI) а також критеріям ARIA (алергічний риніт і його впливу на бронхіальну астму), для ліків, які використовуються при лікуванні алергічного риніту.



Хімічна формула - $C_{28}H_{37}N_3O_3$

Карбополи (Рідкозшиті Акрилові Полімери — **РАП**) — похідні акрилової кислоти. За визначенням Європейської фармакопеї карбополи, це поперечнозшиті поліалкільними ефірами цукрів або поліспиртів полімери акрилової кислоти. Використовують у фармацевтичній промисловості для виробництва м'яких лікарських засобів в якості основ.

Виготовляють карбополи різних марок в залежності від співвідношення кількості сополімерів і кількості поперечних зв'язань. Невелика зміна їх числа дозволяє отримувати велику кількість марок карбополів з специфічними властивостями без значної зміни в молекулярній структурі.

За зовнішнім виглядом РАП є білими пластівчастими гігроскопічними порошками слабоокислої реакції, що набрякають у воді і інших полярних розчинниках після диспергування і утворюють стабільні гелі, при нейтралізації розчинами основного характеру або при взаємодії з поліолами[3][4].

При значеннях $pH > 6$, карбоксильні групи полімеру іонізуються, внаслідок чого між негативно зарядженими частками відбувається відштовхування, що призводить до набрякання полімеру і розпрямлення ланцюга[5].

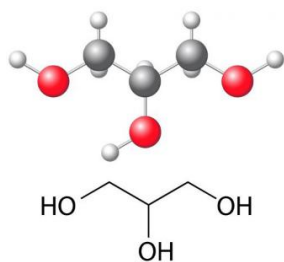
Карбопол - це універсальний полімер, який знаходить широке застосування в різних галузях промисловості. Завдяки своїм унікальним властивостям, він дозволяє створювати продукти з поліпшеними характеристиками.

Карбопол, також відомий як карбомер, є синтетичним полімером на основі акрилової кислоти. Він широко застосовується в різних галузях промисловості, особливо в косметичі і фармацевтиці, завдяки своїм унікальним властивостям.

Одна з основних характеристик карбопола - його здатність підвищувати в'язкість рідин, перетворюючи їх на гелі. Це робить його незамінним інгредієнтом у виробництві косметичних засобів, таких як креми, гелі для волосся і тіла.

При додаванні у воду карбопол утворює прозорі, стабільні гелі. pH середовища грає важливу роль в цьому процесі: при низьких значеннях pH карбопол іонізується, і його молекули розгортаються, утворюючи тривимірну мережу. Карбополи вважаються біологічно інертними, що робить їх безпечними для використання в косметичних і фармацевтичних продуктах.

Гліцерін (гліцерол)- це найпростіший з представників трьохатомних спиртів, відкритий в 1779 р., ґрунтовно вивчений і описаний в 1811 р. Має синонімічні назви: гліцерол, пропантриол-1,2,3. З першим з них існують деякі нюанси. У англomовних країнах гліцеролом іменують синтетичний гліцерин, а у вітчизняній практиці - найчастіше речовина з меншою мірою очищення, незалежно від того, яким способом відбувалося отримання.



Хімічна формула — $C_3H_8O_3$, або $C_3H_5(OH)_3$.

Чистий гліцерин — це прозора, безбарвна, дуже густа, в'язка, сиропоподібна, без запаху, важча за воду і неотруйна солодкувата на смак рідина.

Як стабілізатор гліцерин (E422) зберігає і підвищує в'язкість, а також покращує консистенцію продуктів. В ролі емульгатора сприяє змішуванню незмішуваних компонентів.

Аптечний гліцерин застосовується, використовується в парфумерії та фармації для виробництва кремів, масел і свічок. Його вводять до складу послаблюючих і пом'якшувальних медикаментів. Він добре впливає на слизову оболонку, лікує рани, пом'якшує, зволожує шкірні покриви і розгладжує їх мікрорельєф, захищає волосся і губи. В якості відмінного антисептика допомагає боротися з шкірними проблемами, сприяє ранозаживленню, перешкоджаючи, в той же час, зараженню.

Метилцелюлоза, E461 (або **метилова целюлоза**) — хімічна сполука, похідна від целюлози. В чистому вигляді це гідрофільний білий порошок, що розчиняється в холодній (але не в гарячій) воді і утворює прозорий клейкий розчин або гель. Метилцелюлоза продається під різними торговими назвами і використовується як загущуючий агент і емульгатор в харчовій і косметичній продукції, а також при лікуванні запору. Як і целюлоза, метилцелюлоза не перетравлюється, нетоксична і не алергенна, тому іноді використовується при виготовленні таблеток.

Колаген (від фр. *collagène*, утвореного від грец. κόλλα [колла] — «клей» + -γενής — «твірний») — основний білок що утворює сполучну тканину тварин. Його вміст складає до 25% від загальної маси всіх білків організму ссавців.

Колаген — це нерозчинний структурний білок, який природним чином синтезується в організмі і складається переважно з трьох амінокислот : проліну, гліцину і гідроксипроліну. На колаген покладається безліч важливих функцій, адже завдяки ньому тканини стають міцними, пружними і легко піддаються розтягуванню. Він не міститься у рослинах, бактеріях, вірусах, найпростіших та грибах. При денатурації колагену утворюється желатин

У промисловості використовується як загусник, він покращує текстуру і якість продуктів. У косметичі колаген використовується в антивікових засобах, таких як креми і маски, завдяки своїй здатності утворювати на шкірі плівку, що перешкоджає втраті води. Він також використовується в дермокосметичі проти акне і засобах по догляду за волоссям, сприяючи їх регенерації.

Каррагінан (E407) – сульфатовані гетерополісахариди червоних водоростей, які використовуються в промисловості в якості загусників і емульгаторів.

Використовується як вологозв'язуючий агент та стабілізатор.

Харчова добавка коррагінан стабілізує склад продукту, забезпечує збереження його зовнішнього вигляду і консистенції. Це група лінійних сульфатних полісахаридів, які отримують з червоних водоростей. Значну долю сировини для виробництва добавок добувають в теплих водах Філіппін, Індонезії, Чилі.

Водорослі, зібрані на глибині до 3 м, обробляються гарячим лужним розчином. Потім целюлоза відділяється, продукт багаторазово очищається і промивається, а з маси, що залишилася, випаровується вода. Залишок висушується і подрібнюється в гранули без запаху і смаку.

2.2 Методи досліджень

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань використовували фізичні, фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та фармакологічні методи.

З метою вибору ефективної концентрації біластину були проведені дослідження літературних джерел, в процесі яких була вибрана 1,0 % концентрація активної речовини. Для вивчення структурно - механічних властивостей систем

гелів використані методи реологій дослідження за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheotest - 2» типу RV (Німеччина)

РЕОТЕСТ являється ротаційний віскозиметром призначним для вимірювання динамічної в'язкості ньютонівських рідин так і для визначення реологій неньютонівських рідин. За допомогою РЕОТЕСТА можна вимірювати наступні аномалії плинності: структурну в'язкість, межу плинності, тиксотропію, реопексію.

Приклади застосування : Дослідження розчинів, розчинників, емульсій, суспензій, масел, мастильних матеріалів, паст, фарб, лаків, клеїв, смол, бітумів, шоколадних мас, жирів.

РЕОТЕСТ характеризується своїм науково обгрунтованим принципом виміру, а також широким діапазоном виміру зрушуючої напруги, швидкості зрушення і в'язкості.

РЕОТЕСТ є двухсистемним пристроєм, в ньому передбачені коаксіальний циліндричний вимірювальний і конусо-пластинчатий пристрої. Вимірювані величини видаються в одиницях міжнародної системи одиниць (СИ) :

Температуру випробувань можна регулювати в широкому діапазоні термостатуванням.

Управління РЕОТЕСТОМ є дуже зручним і користувач може не звертати особливої уваги на технічні проблеми виміру, а віддаватися повністю вирішуваній вимірювальній задачі.

Дослідження реологічних характеристик можна проводити за допомогою циліндричних або конусно-пластичних вимірювальних пристроїв. Циліндричний вимірювальний пристрій N реалізує систему Searle – Couetta.

Матеріал поміщається в кільцеву щілину, що утворюється між двома коаксіальними циліндрами зовнішнім нерухомим і внутрішнім. В зовнішній циліндр поміщають вимірювальний матеріал а сам циліндр поміщають для підтримки відповідної температури в ємність з ермостатуємою рідиною. Внутрішній циліндр обертається зі швидкістю обертання сполучений через вимірювальний вал з ци-

ліндричною гвинтовою пружиною, відхилення якої є мірою для обертового моменту, що діє на внутрішній циліндр.

Відхилення пружини відтворюється потенціометром, включеним в мостову схему, причому зміна струму, що протікає по діагоналі мостової схеми є пропорційним обертовому моменту і пружини.

Ротаційний віскозиметр РЕОТЕСТ складається з двох основних вузлів з віскозиметра і блоку виміру.

Віскозиметр складається з приводу, вимірювального механізму і по вибору з циліндричного вимірювального пристрою або пристрою конус-пластина



Рисунок 2.1 Ротаційний віскозиметр «Rheotest - 2» типу RV (Німеччина)

Оцінка вивільнення быластину з МЛФ проведена методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану.

Визначення мікробіологічної чистоти гелю проводили відповідно до методики ДФУ.

2.2.1. Фізико-хімічні і біофармацевтичні методи.

Визначення величини рН водних витяжок МЛФ

Величина рН є одним з показників, що характеризує фізико-хімічні властивості мазі. Від його значення залежить стабільність мазі, всмоктування лікарських речовин, індиферентність гелю відношенні до живих тканин. 2.5 г гелю (точна наважка) вносили в хімічну склянку місткістю 100 мл і розчиняли у 50 мл води очищеної при помішуванні скляною паличкою протягом 10 хвилин після чого визначали величину рН одержаної водної дисперсії потенціометрично (ДФУ вид.1п.2.2.3 с.17).

Визначення осмотичної активності

Осмотичні властивості гелю визначали методом діалізу крізь напівпроникливу мембрану. Діалізатор являє собою прилад, який складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого служить напівпрониклива мембрана - целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, марка В-8079).

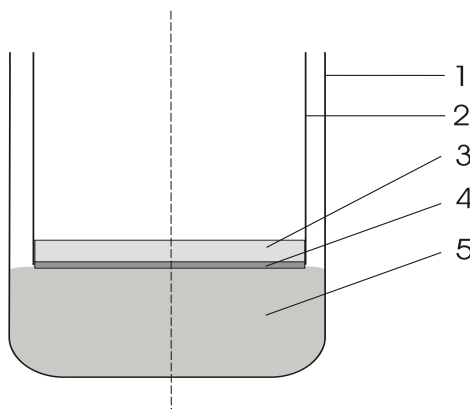


Рис. 2.1 Діалізатор. 1 - камера для діалізу; 2-циліндр; 3-наважка гелю; 4-напівпроникна мембрана; 5-вода очищена.

Наважку гелю (10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникливої мембрани площею 1808 мм². Після чого внутрішню посудину циліндр разом з досліджувальним зразком гелю вміщували в діалізаційну камеру, в яку заздалегідь наливали розраховану кількість води очищеної.

Виміри маси циліндра проводили через рівні проміжки часу (1 год.) до встановлення постійної незмінної маси (зважування циліндра). Періодично об'єм

води очищеної або буферного розчину в діалізаційній камері доводили до rischi. За різницею між отриманим і попереднім результатами визначали кількість рідини яка поглинається. З метою створення умов перебігу раневого процесу, дослідження проводили при температурі 34⁰С (температура шкіри людини), що досягається за допомогою термостату ТС-80М-2. Зважування проводили на терезах Т-500 М з точністю до 0,01 г.

Визначення розчинності

Згідно з ДФУ вид. 1; п.1.4.,с. 5. **Розчинність.** Для зазначення розчинності в даному підрозділі використовуються описові терміни, які в температурному інтервалі від 15 °С до 25 °С мають зміст, зазначений у табл. 2.1.

Таблиця 2. 1

Термін	Приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини	
Дуже легко розчинний	До 1	
Легко розчинний	Більше 1	До 10
Розчинний	10	До 30
Помірно розчинний	30	До 100
Мало розчинний	100	До 1000
Дуже мало розчинний	1000	До 10000
Практично не розчинний	10000	
Частково розчинний	Термін використовується для характеристики сумішей, які містять розчинні та не розчинні компоненти	
Змішується з...	Термін використовується для характеристики рідин, що змішуються із зазначеним розчинником у будь-яких співвідношеннях	

Метод світлової мікроскопії

Згідно з ДФУ вид. 1, 510.

Розмір часток. У м'яких лікарських засобах, що містять компоненти у вигляді твердої або рідкої дисперсної фази, контролюють розмір часток, якщо від

нього залежать біодоступність, терапевтична ефективність і нешкідливість або даний показник регламентується призначенням препарату.

Вимоги, які ставляться до розміру часток, методики визначення і критерії оцінки, наводять в окремій статті. Розмір часток у м'яких лікарських засобах визначають методом мікроскопії.

Вивчення антимікробної активності. Метод дифузії в агар

Антимікробну активність мазей визначали методом дифузії в агаровий гель.

Агар нарізали шматками, заливали водою очищеною на 30 хвилин для набухання. Набухлий агар нагрівали до кипіння, доводили до необхідної маси водою очищеною. Приготований агаровий гель розливали в чашки Петрі, встановлені на горизонтальну поверхню двома порціями по 10 та 15 мл. Після застигання першої порції агару на поверхні кожної чашки розташовували 3 циліндри зі скла або нержавіючої сталі (висота 10 мм, зовнішній діаметр 8 мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар агарового гелю, засіяний тест-культурами. Після застигання агару циліндри обережно виймали і в утворені заглиблення «колодязі» поміщали досліджувані зразки мазей. Чашки закривали і термостатували при температурі 37⁰С. Антимікробну активність гелю визначали за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів, зон затримки росту проводили за допомогою лінійки через 24 години

РОЗДІЛ 3.

Розробка складу, технології і розробка норм якості гелю з біластином

Державна фармакопея України визначає м'які лікарські засоби (МЛЗ) як м'які лікарські форми (МЛФ) із специфічними властивостями реологій при встановленій температурі: неньютонівським типом течії, певною структурною в'язкістю, псевдопластичними (чи пластичними) і тиксотропними властивостями [9].

Проводили дослідження по вибору оптимальної композиції допоміжних речовин за допомогою біофармацевтичних досліджень *in vitro*. Для вибору оптимальної основи-носія для зовнішніх лікарських форм з біластином було приготовано 5 модельних варіантів гелів різного складу (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 - Склади гелів з біластином

Найменування компонента	Кількість компонента в різних складах, г				
	1	2	3	4	5
Біластин	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Каррагінан	10,0				
Карбопол		1,0			
МЦ			10,0		
Колаген				10,0	
ПЕГ 400					50,0
ПЕГ 4000					50,0
Гліцерин	0,5			0,5	
NaOH 0,1 М		0,05			
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Процес вивільнення біластину з композицій гелів вивчали методом діалізу через целофанову напівпроникну мембрану - целофанова плівка (Черкаський завод хімічного волокна, марка В-8079), використовуючи як розчинники 0,01 М

розчин хлористоводневої кислоти і 0,01 М розчин натрію гідроксиду. Тому 1-й цикл біофармацевтичних досліджень був присвячений вибору оптимального діалізного середовища для детальнішого біофармацевтичного аналізу. Якнайповніше вивільнення біластину в процесі біофармацевтичних дослідженнях *in vitro* досягалося при використанні в якості діалізного середовища 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти.

На базі цього біофармацевтичного комплексу ми встановили, що оптимальною основою для гелів з біластином являється карбопол (рисунок 3.1).

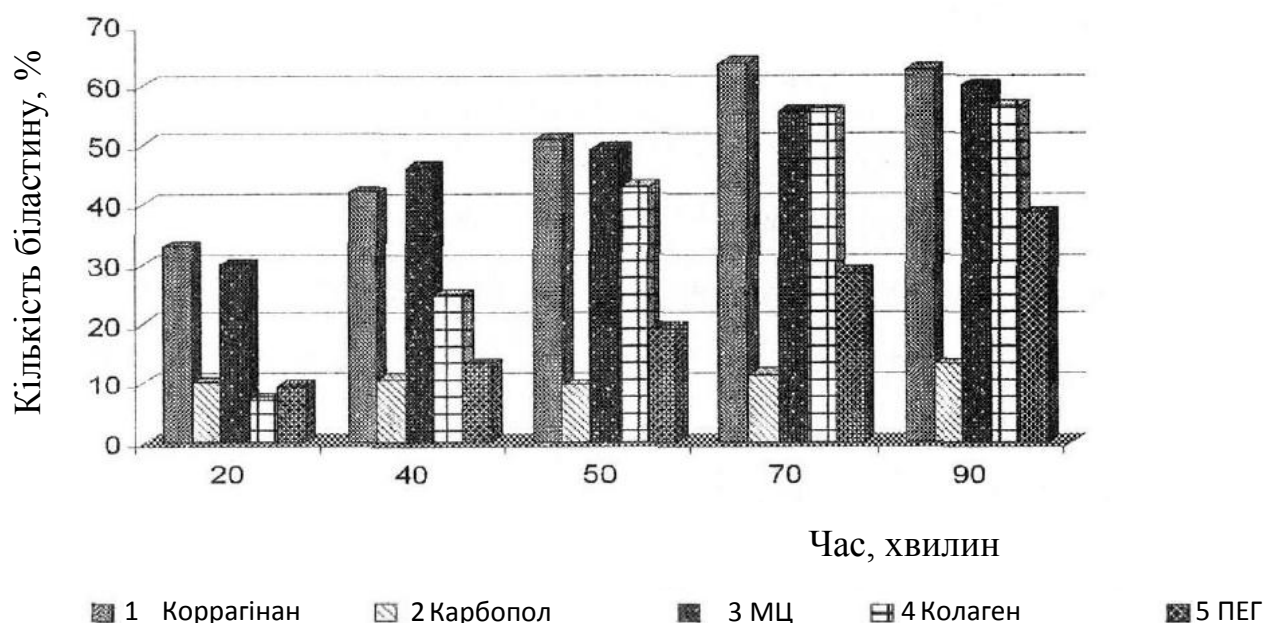


Рисунок 3.1 Динаміка вивільнення біластину зі зразків гелів в розчині 0,01 М хлористоводневої кислоти

Потім нами були проведені біофармацевтичні дослідження по вибору оптимального пенетратору, з метою досягнення повнішого розчинення і вивільнення біластину з вибраної основи. Були отримані композиції гелів з використанням в якості пенетраторів таких допоміжних речовин, як пропіленгліколь в концентрації 5 %, поліетиленгліколь 400 - 0,5 %, гліцирам - 1 %. В якості діалізного середовища використовували 0,01 М розчин, хлористоводневої кислоти (рисунок 3.2).

Вивільнення біластіна з основи гелю з поліетиленгліколем 400 повніше і рівномірне, на відміну від інших пенетраторов, він же і був вибраний нами для наступних досліджень

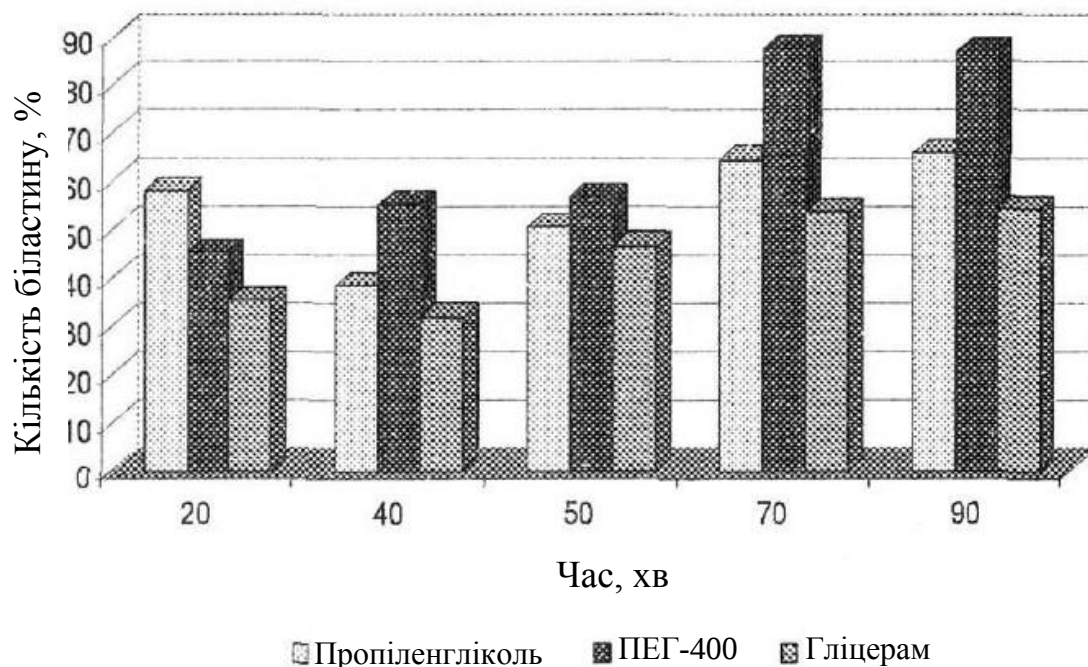


Рисунок 3.2 Динаміка вивільнення біластіну з основи з карбополом з різними пенетраторами

Подальші дослідження були присвячені вибору оптимального консерванта. Нами були зроблені три зразки гелів (основа з карбополом, пенетратор - поліетиленгліколь 400) з наступними консервантами: хлоргексидину біглюконат в концентрації 0,01%, бензалконію хлорид - 0,01% і ніпагін 0,02% + ніпазол 0,05%. Паралельно були проведені і мікробіологічні дослідження на агарі, при цьому росту мікроорганізмів не спостерігалось. Надалі проводилося випробування зразків на міру бактерицидної дії. Для цих цілей були використані еталонні культури мікроорганізмів (таблиця 3.2).

У результаті цього дослідження, ми можемо зробити висновок, що найбільш відповідним консервантом для зовнішньої лікарської форми з біластином являється бензалконію хлорид.

Таблиця 3.2 - Затримка росту мікроорганізмів при використанні консервантів

Еталонна культура	Зона затримки росту (мм)		
	Зразок №1 (хлоргексидину біглюконат)	Зразок №2 (бензалконію хлорид)	Зразок №3 (ніпагін і ніпазол)
<i>Escherichia coli</i>	0	11,8	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	16,5	11
<i>Candida albicans</i>	14,7	11,0	16,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0

На практиці реологічні властивості визначаються за допомогою реовіскозиметрів, заснованих на поетапному руйнуванні структури МЛФ за допомогою внутрішнього коаксіального циліндра (із зростаючим градієнтом швидкості зрушення ($D\dot{\gamma}$, с⁻¹)) з наступним відновленням (градієнт швидкості зрушення зменшується з тим же інтервалом). При цьому в системі виникає певний опір зовнішній силі руйнування, так зване напруження зрушення (τ_R). Крива залежності напруження зрушення від градієнта швидкості зрушення називається кривою течії системи, а площа, ув'язнена між висхідною і низхідною кривою, називається петлею гістерезису [4]. Усебічні дослідження реологій потрібні для: - розробки оптимального складу МЛЗ (оцінки впливу допоміжних речовин на пластично-в'язкі властивості систем); - розробки технології виробництва (поведінка при перемішуванні, диспергуванні, дегазації); - транспортування і упаковки (поведінка при перекачуванні, наповненні в туби); - оцінки споживчих властивостей (витискування з туби, стабільність, розтікання, м'якість і ніжність відчуття на шкірі, визначення довільного витікання з туби); - оцінки стабільності системи (стійкість при тривалому зберіганні, стійкість до транспортування).

Структурно-механічні (реологічні) властивості гелю вивчали за допомогою

ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами.

Вимірювання проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °С. Термостатування зразків здійснювали за допомогою ультратермостату ТС-16А. Дослідження проводили при температурі 35±0,1 °С (температура тіла людини) та 50±0,1; 55±0,1; 60±0,1 °С (температура технологічного процесу).

Наважку гелю близько 20,0 г вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостату встановлювали необхідну температуру досліду, після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. При кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою 2.1:

$$\tau = z \cdot \alpha$$

де τ - дотикова напруга зсуву, 10⁻¹ Па;

z - константа циліндра, 10⁻¹ Па;

α - показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву, за формулою 2.2.

$$\eta = \frac{\tau}{D_R}$$

де η - ефективна в'язкість, Па/с;

τ - дотикова напруга зсуву, 10⁻¹ Па;

D_R - швидкість зсуву, с⁻¹.

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі 1,6 – 3,0 · 10³, швидкості зсуву від 0,2 до 1310 с⁻¹.

За отриманими даними була побудована крива течії (рисунок 3.3.).

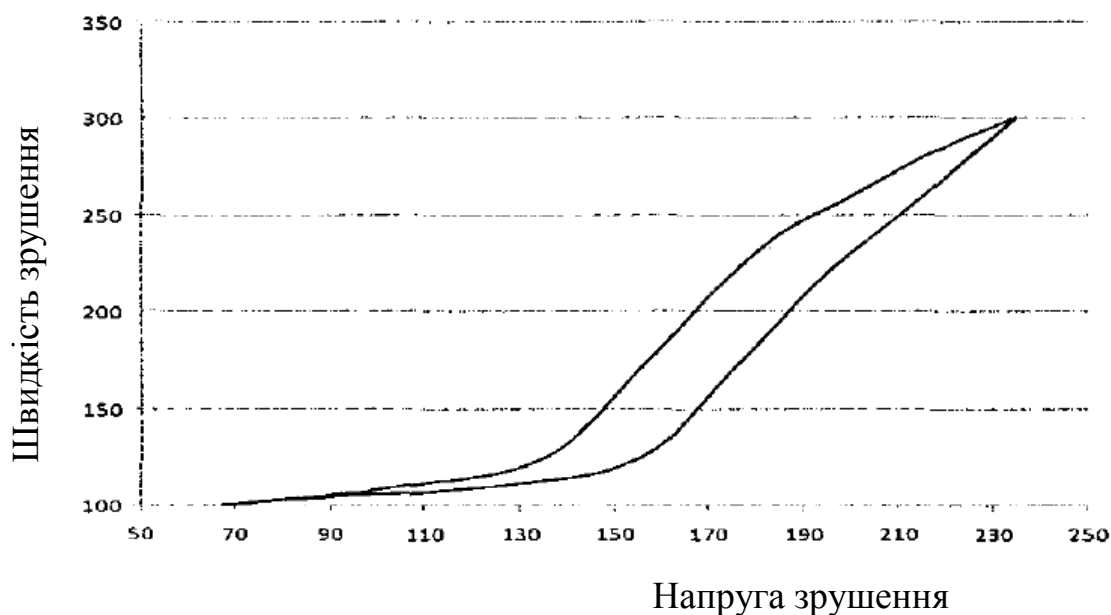


Рисунок 3.3 - Залежність швидкості зрушення (D , с^{-1}) від напруги зрушення (τ , Па)

Характер кривої (наявність області псевдопластичної течії) свідчить про існування в досліджуваному гелі міцної структурної сітки, утвореною гелеутворювачем (карбополом) і молекулами розчинника. Наявність петлі гістерезису свідчить про наявність в досліджуваному гелі коагуляційно-кристалізаційних (тиксотропнозворотніх) структур, здатних відновлюватися після зняття зовнішнього навантаження. Таким чином, гель є тиксотропною системою, досить стабільною і пластичною, здатною намазуватися на шкіру, видавлюватися з туб і забезпечувати необхідну стабільність системи в процесі технологічних операцій.

В результаті проведених досліджень нами була розроблений наступний склад гелю з біластином (таблиця 3.3)

Опис. Препарат є гелем білого кольору, однорідної консистенції, із слабким специфічним запахом.

Приготування. У реактор завантажують воду очищену і через сито повільно порціями завантажують карбопол. Проводять розчинення впродовж 1 години при кімнатній температурі. До отриманого розчину карбополу додають розчин натрію гідроксиду. Перемішують до отримання однорідної прозорої основи гелю.

Таблиця 3.3 — Склад гелю з біластином

Найменування компонента	Масова доля, %
Біластин	1,0
Карбопол	1,5
Натрію гідроксид	до рН 5,5 – 6,0
Поліетиленгліколь-400	10,0
Гліцерин	10,0
Бензалконію хлорид в перерахунку на безводний	0,1
Вода очищена	до 100

Перевіряють рН основи (повинно бути 5,5 - 6,0) гелю.

Паралельно готують водний розчин консерванту – бензалконію хлориду.

Отриманий розчин вводять порціями при постійному перемішуванні в основу гелю.

При постійному перемішуванні до основи гелю послідовно вносять спочатку розчин консерванту, потім пенетрант - поліетиленгліколь. Перемішують впродовж 10 хв. Потім додають розчин біластину в гліцерині і ретельно перемішують.

Контроль якості гелю здійснюють по наступних технологічних параметрах: ступінь дисперсності, рН водного витягу, рівномірність розподілу речовин.

Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування, пакування і маркування готової продукції.

Гель фасують у туби по 25 г.

Розроблена технологічна схема отримання гелю представлена на рис. 3.4 і включає декілька етапів: приготування, отримання гелевої основи, введення діючих речовин в основу, гомогенізація і фасування в туби алюмінієві. Технологічні підходи в запропонованій схемі традиційні, оскільки вона містить основні етапи, характерні для технології гелів.

Для проведення валідації технологічних процесів були визначені критичні стадії процесу виробництва гелю (таблиця 3.4).

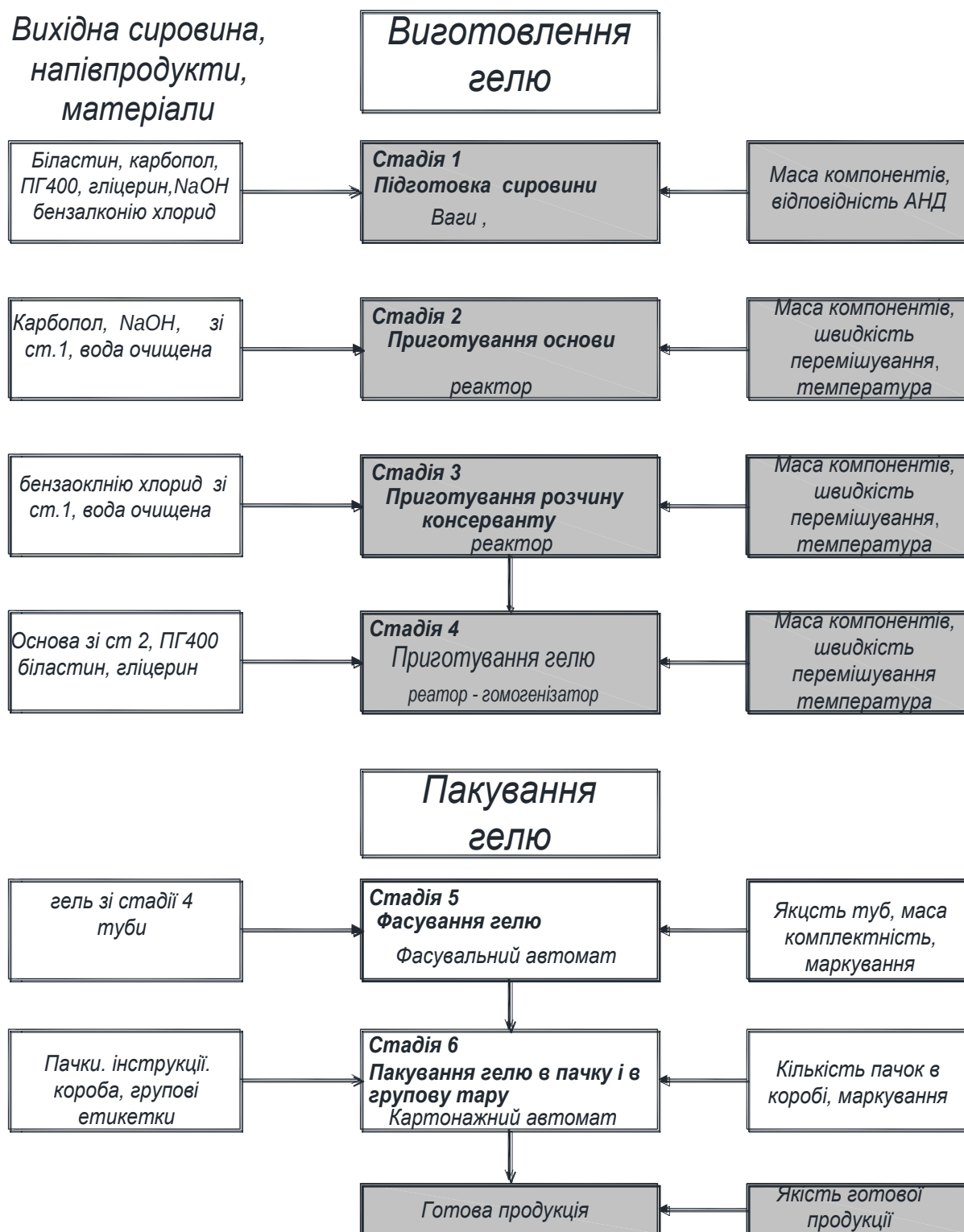


Рисунок 3.4 - Технологічна схема виробництва гелю з біластином

Таблиця 3.4 - Перелік критичних стадій і параметрів процесу виробництва гелю з біластином

Найменування критичної технологічної стадії (операції)	Найменування критичного параметра	Примітка
Змішування основи гелю з речовинами	Число оборотів мішалки, час перемішування	Порушення показника може привести до порушення структури гелю
Додавання пенетратора	Число оборотів мішалки, час перемішування	Може привести до неоднорідності гелю відносно діючих компонентів
Введення водного розчину консерванту в основу	Число оборотів мішалки, час перемішування	Може привести до неоднорідності гелю відносно діючих компонентів

Для розробки методик якісного і кількісного аналізу біластина в гелі, нами були проведені дослідження по вибору оптимального розчинника. Для цього вивчали залежність оптичної щільності біластина від концентрації розчинника, наприкладі 0,01 М, 0,1 М і 1 М розчинів хлористоводневої кислоти. Встановлено, що концентрація розчинника не впливає на оптичну щільність розчинів біластина.

Встановлено, що основа гелю має оптичну щільність при розчиненні в 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти, яка може вплинути на результати кількісного визначення. У той же час, при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти оптична щільність основи гелю склала 0,0097.

Ультрафіолетові спектр розчину гелю біластина в 0,1 М кислоті хлористоводневої в області від 250 до 350 нм має максимум поглинання при 270 ± 2 нм і плече від 285 до 286 нм, що відповідає розчину стандартного зразка біластина.

Таким чином, оптимальним розчинником для якісного і кількісного визначення гелю біластину був вибраний 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти.

Валідаційна оцінка методики проводилася за такими параметрами, як специфічність, лінійність, правильність на модельних зразках гелю з біластином (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 - Результати валідаційної оцінки визначення біластину методом спектрофотометрії

Показник	Норматив	Результат
Специфічність	Максимум поглинання при 270 ± 2 нм і плече від 285 до 286 нм в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти	Максимум поглинання при 270 ± 2 нм і плече від 285 до 286 нм в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти
Лінійність		0,0005 - 0,0050 міліграм/мл
Рівняння регресії		$y=200,7x+0,047$
Коефіцієнт кореляції, r	≤ 1	0,9974
Правильність(відносне стандартне відхилення RSD)	$\leq 3\%$	RSD =2,65%

Таким чином, запропонована методика кількісного визначення біластину в гелі є точною і відтворююю, і може бути включена в нормативну документацію на гель.

Розробку норм якості отриманого гелю проводили відповідно до вимог ДФУ. Відповідні норми якості для традиційного гелю з біластином представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 - Норми якості гелю з біластином

Найменування показника	Норма якості
Опис	Однорідна маса без сторонніх домішок білого з кремовим відтінком кольору з характерним запахом
Водневий показник	pH 6,5-7,5
Достовірність	Розчин гелю в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти має максимум поглинання при 270 ± 2 нм і плече від 285 до 286 нм
Сторонні домішки	ТШХ, пляма сторонньої домішки на хроматограмі препарату по сукупності величини і інтенсивності забарвлення не повинна перевищувати пляму на хроматограмі свідка
Кількісне визначення	0,95- 1,05 %
Мікробіологічна чистота	ДФУ

Стабільність зразків гелю оцінювали на 6 серіях в умовах природного зберігання за показниками і нормами якості, представленими в таблиці 6. Дослідження на стабільність показали, що вказані серії зразків гелів стабільні упродовж 12 місяців зберігання.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ:

Таким чином, уперше для вітчизняного антиалергічного лікарського засобу, біластин, створена зовнішня лікарська форма — гель на основі карбополу.

В результаті комплексних біофармацевтичних досліджень *in vitro* здійснений вибір оптимального складу основи гелю для розробленої лікарської форми для зовнішнього застосування: 10% гель, з додаванням в якості пенетратора ПЕГ 400 (0,5%). На підставі мікробіологічних досліджень визначений антимікробний компонент гелю — бензалконію хлорид (0,1%).

Встановлено, що гель з біластином є структурованою системою, що має виражені тиксотропні властивості, а також достатню технологічність.

Розроблена технологія отримання гелю у виробничих умовах. Складено технологічну схему отримання розробленої лікарської форми, що дозволяють досягти необхідної якості; встановлені основні валідаційні характеристики цього технологічного процесу.

Встановлені норми якості розробленої лікарської форми : зовнішній вигляд, водневий показник, сторонні домішки, достовірність і мікробіологічна чистота. На підставі результатів зберігання визначений термін придатності гелю, що становить 12 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 9th ed. Strasbourg, 2017. 5761 p.
2. Youth Pharmacy Science: матеріали IV всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 6-7 груд. 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. 652 с.
3. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 17-19 квіт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. 475 с.
4. Аркуша А. О. Дослідження структурно-механических властивостей мазей з метою визначення оптимуму консистенції : дис. канд. фармацев. наук: 15.00.01. Харків, 1982. 142с.
5. Біофармація : підруч. для студентів фармацев. ЗВО / О. І. Тихонов та ін. 2–ге вид., перероб. та доп. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
6. Вивчення структурно-механічних властивостей багатокомпонентної мазі з гексаметилентетраміном на поліетиленоксидній основі / Ковальов В. та ін. *Вісник фармації*. 2009. №4. С.21-23.
7. Вишневська Л. І., Половко Н. П., Толочко К. В. Мистецтво фармацевтичної справи: від витоків до сьогодення. : монографія / за ред. Л. І. Вишневської. Харків : НФаУ, 2021. 116 с.
8. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевти-

чний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 356-1014 с.

12. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724-876 с.

13. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 856-950 с.

14. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 10.09.2024).

15. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

16. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

17. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищих фармац. навч. закладів / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

18. Компендіум: лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 10.10.2024).

19. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2020 / М. Ляпунок та ін. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

20. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-3.4:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 31 с. URL: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-3.4_2020.pdf (дата звернення: 30.04.2024).

21. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-01-2003. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2003. 42 с. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-01-2003/> (дата звернення: 30.04.2024).
22. Ліцензія на виробництво лікарських засобів (промислового). URL: <https://guide.diia.gov.ua/view/vydacha-litsenzii-na-pravo-provadžhennia-hospodarskoi-diialnosti-z-vyrobnytstva-likarskykh-zasobiv-promyslovoho-95d71ca1-11ce-4950-ade7-5a54d3f58982> (дата звернення: 30.11.2024).
23. Наукова бібліотека НФаУ. URL: <https://lib.nuph.edu.ua>. (дата звернення: 30.04.2024).
24. Остапенко А. А., Мовчанюк О. М. Допоміжні хімічні речовини : навч. посіб. для студентів спец. 161 «Хімічні технології та інженерія». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.
25. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469–ІХ. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20> (дата звернення: 30.11.2024).
26. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищих навч. фармац. закладів (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.
27. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищих навч. фармац. закладів (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
28. Самохвалов Ю. Я., Бурба О. І. Оцінка ефективності наукових та науково–технічних проєктів на основі узагальненої функції Харрінгтона. *Системи управління, навігації та зв'язку*. 2018. № 4. С. 77–85.
29. Смойловська Г. П., Хортецька Т. В., Малюгіна О. О. Фармацевтична технологія : навч. посіб. для ВНЗ. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. С. 51–65.
30. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. НФаУ. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 579 с.

31. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
32. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
33. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
34. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
35. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
36. Хімія і сучасні технології : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. здобувачів вищої освіти та молодих учених, Дніпро, 06-07 груд. 2023 р. Дніпро : ДВНЗ УДХТУ. 2023. 151с.
37. Хімія природних сполук : матеріали VI всеукр. наук.–практ. конф. з між-нар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.