

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 ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ТФПс19(5,5з)-01

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми ТФП

Яна РУДЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Денис ПУЛЯЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, к.фарм.н., доцент
Володимир КОВАЛЬОВ

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається з 40 сторінок, включає 3 таблиці, 13 рисунків та список літератури, що містить 30 джерел.

Дослідження підтвердили актуальність створення гелю для терапії ревматоїдного артриту на основі активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження. Проведені фізико-хімічні та технологічні дослідження сухого екстракту шабельника болотного дозволили оптимізувати склад допоміжних речовин і визначити методику виготовлення м'якої лікарської форми. У результаті розроблено якісний гель, що відповідає вимогам Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: гель, сухий екстракт шабельника болотного, допоміжні речовини, склад, технологічний процес.

ANNOTATION

The qualification work consists of 40 pages, includes 3 tables, 13 figures and a list of references containing 30 sources.

The research confirmed the relevance of creating a gel for the treatment of rheumatoid arthritis based on active pharmaceutical ingredients of natural origin. The physicochemical and technological studies of the dry extract of marsh saxifrage made it possible to optimize the composition of excipients and determine the method of manufacturing a soft dosage form. As a result, a high-quality gel was developed that meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: gel, dry extract of marsh saxifrage, excipients, composition, technological process.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ	7
1.1 Етіологія, патогенез і терапія ревматоїдного артрити	7
1.2 Сучасні аспекти виробництва м'яких лікарських форм	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1 Об'єкти досліджень	25
2.2 Методи дослідження	27
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	29
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ Й ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЯ З ЕКСТРАКТОМ ШАБЕЛЬНИКА БОЛОТНОГО	30
3.1 Визначення розчинності сухого екстракту шабельника болотного	30
3.2 Обґрунтування вибору компонентів гелю	31
3.3 Реологічні дослідження зразків гелю	38
3.4 Розробка технології одержання гелю	40
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	46

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження. Ревматоїдний артрит (РА), хронічне запальне аутоімунне захворювання, що характеризується стійким запаленням синовіальної оболонки, ерозією кісток і хрящів, що призводить до руйнування суглобів. Клінічними проявами є ранкова скутість, біль у плечах, шиї та тазовому поясі, втрата рухливості з підвищенням температури, втома, нездужання, втрата маси тіла та розвиток ревматоїдних вузликів. Екологічні та генетичні фактори відіграють важливу роль у схильності до захворювання.

Запалення, що виникає у хворих на РА, зумовлене клітинною імунною відповіддю. Ревматоїдна синовіальна оболонка складається з великої кількості CD⁺ Т-клітин, що свідчить про патогенну природу Т-клітин при цьому захворюванні. В-клітини також можуть брати участь у патогенезі різними способами, такими як аутоантитіла, індукція Т-клітин через експресію костимулюючих молекул, вироблення прозапальних і протизапальних цитокінів та організація інших запальних клітин [5, 10].

Традиційний підхід до лікування РА спрямований на полегшення болю та зменшення ризику інвалідності шляхом застосування медикаментозної терапії, що включає різні групи препаратів. Незважаючи на широкий асортимент ліків для терапії РА, представлений на фармацевтичному ринку України, проблема забезпечення ними населення залишається гострою. Основною причиною цього є імпордне походження більшості препаратів, що зумовлює їхню високу вартість і обмежену доступність [10, 16].

Крім того, деякі лікарські засоби не повністю відповідають критеріям безпечності та ефективності через склад діючих і допоміжних речовин. У зв'язку з цим розробка і впровадження нових високоефективних вітчизняних препаратів, які комплексно впливають на патологічний процес РА, є важливим завданням сучасної фармацевтичної науки України.

Мета та завдання дослідження. Розробка науково-обґрунтованого складу гелю для лікування ревматоїдного артриту.

Відповідно до поставленої мети, необхідно було виконати такі завдання:

- провести аналіз літературних джерел щодо місцевої терапії РА;
- здійснити комплексні дослідження фізико-хімічних, технологічних і біофармацевтичних властивостей з метою створення оптимального складу гелю;
- науково обґрунтувати вибір основи для препарату;
- розробити та обґрунтувати технологічний процес виготовлення гелю;
- провести дослідження основних показників якості створеного гелю.

Об'єкт дослідження – гель; АФІ – сухий екстракт шабельника болотного; карбопол Noveon 974 PNF, триетаноламін, гліцерин, спирт етиловий, вода очищена.

Предмет дослідження – проведення фізико-хімічних та технологічних випробувань АФІ; вибір допоміжних речовин та встановлення їх концентрації з метою розробки складу і технології гелю для лікування РА.

Методи дослідження. *У рамках кваліфікаційної роботи застосовано такі методи:*

- органолептичні: оцінка зовнішнього вигляду зразків;
- фізико-хімічні: аналіз однорідності, визначення ступеня дисперсності, розмірів частинок, розчинності, показника рН тощо;
- технологічні: дослідження швидкості висихання експериментальних зразків, реологічні випробування та інші методи;
- математичні: статистична обробка отриманих результатів.

Апробація результатів дослідження та публікації. Результати дослідження обговорювалися на: IV Міжнародній науково-практичній конференції (25 жовтня 2024 р., Харків).

Puliaiev D.S., Rudenko Y.O. Development of a gel formulation for the treatment of rheumatoid arthritis // Fundamental and applied research in the field of pharmaceutical technology: materials of the IV International Scientific and Practical Conference (October 25, 2024, Kharkiv): NUPh Publishing House, 2024. Series "Science". P. 284.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота виконана на 40 сторінках, складається зі вступу, трьох розділів, виводів, списку використаних джерел, який містить 30 найменувань. Робота ілюстрована 3 таблицями і 13 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

1.1 Етіологія, патогенез і терапія ревматоїдного артриту

Аутоімунні розлади є причиною великої кількості випадків інвалідності та захворюваності, від яких страждає близько 8,5% населення в усьому світі. Ревматоїдний артрит (РА) вважається системним хронічним запальним захворюванням та аутоімунним розладом. Рівень захворюваності становить від 0,5% до 1% серед населення США, в Індії - 0,9%, а на Близькому Сході та в Північній Африці - близько 0,16%. Він характеризується прогресуючим та деструктивним ураженням суглобів через запалення та гіперплазію синовіальної оболонки зі збільшенням рівня аутоантитіл, таких як ревматоїдний фактор (РФ) та антициклічний цитруліновий пептид (анти-ЦЦП) [7, 20].

РА може мати один з двох станів, активний або неактивний. В активному стані тканини запалені, в той час як в неактивному стані запалення зменшується. Під час неактивного стану пацієнти зазвичай не відчують жодних симптомів, але коли хвороба рецидивує, симптоми загострюються.

РА - це деструктивний симетричний поліартрит, який специфічно вражає дрібні суглоби, що призводить до втрати фізичних функцій/інвалідності з хронічним болем, що призводить до погіршення якості життя.

Клінічними проявами РА є ранкова скутість, біль у плечах, шиї та тазовому поясі, втрата рухливості з лихоманкою, втома, нездужання, втрата маси тіла та розвиток ревматоїдних вузликів. Відомо, що 43,5% пацієнтів з РА мали дисліпідемію, що вказує на зміну ліпідного профілю. Ураження очей також спостерігається у 27% хворих на РА, включаючи епісклерит та склеромаліацію. Часто спостерігається ураження легень, що включає

плевральний випіт, обструктивні захворювання легень, легеневий васкуліт та захворювання дрібних дихальних шляхів, і, як відомо, є причиною 10-20% загальної смертності у хворих на РА [3, 15].

Хронічне системне запалення у пацієнтів з РА викликає серцево-судинні (СС) порушення, що виходять за рамки традиційних факторів серцевого ризику. Таким чином, серцево-судинні захворювання є потенційним ризиком у пацієнтів з РА. Захворювання нирок також часто спостерігаються у пацієнтів з РА. Зниження функції нирок з часом і підвищена ШОЕ є одним з факторів ризику. Загалом, під час лікування відомо, що клініцисти в першу чергу зосереджуються на лікуванні суглобових проявів і нехтують пригніченням системного запалення. Таким чином, пацієнти стають схильними до розвитку серцево-судинних розладів.

Ревматоїдний артрит вражає будь-яку людину в будь-якому віці, але найчастіше розвивається на четвертому та п'ятому десятилітті життя. Захворюваність зростає зі збільшенням віку. Початок захворювання у людей старше шістдесяти п'яти років називається пізнім початком, тоді як у віці до шістдесяти років - молодим початком.

РА є поширеним явищем серед жінок і зустрічається у два-три рази частіше порівняно з чоловіками; вважається, що репродуктивні фактори та статеві гормони також беруть участь в етіології цього захворювання. Перебіг, прогноз та розвиток РА є варіабельним і може бути повільним або швидким. Під час вагітності симптоми зменшуються у жінок і загострюються після пологів. Ризик інвалідності залежить від тяжкості перебігу захворювання, при цьому інвалідність і смертність можуть зростати до 30% і 52% відповідно. Ризик РА підвищується при позитивному сімейному анамнезі, і він є найбільшим чинником інвалідності у світі, меншим, ніж малярія, і більшим, ніж дефіцит йоду [8, 25].

Причини та патофізіологія РА ще не до кінця зрозумілі, але, як видається, це аутоімунна атака на кісткові та хрящові суглоби. РА в першу чергу вражає синовіальну оболонку суглобів, що призводить до інвалідності,

ранньої смерті та соціально-економічного тягаря. Це багатофакторне захворювання, де генетичні фактори та фактори навколишнього середовища відіграють важливу роль як у сприйнятливості, так і у виникненні цієї недуги [9, 22].

У розвитку захворювання є початкова фаза, так звана доклінічна фаза, під час якої генетичні фактори та фактори навколишнього середовища взаємодіють для активації послідовного явища аутоімунного процесу, що призводить до системного та місцевого запалення синовіальних суглобів. На початковій стадії, за відсутності клінічних ознак та симптомів, розвиваються аутоантитіла, такі як ревматоїдний фактор (РФ) та анти-ЦЦП. На пізній стадії розвиваються незначні симптоми, які можуть бути неспецифічними або невизначеними для будь-якого конкретного ревматичного захворювання. Перебіг РА та його прогноз непостійні і можуть розвиватися повільно або швидко. Відмінності у прогресуванні хвороби у пацієнтів з РА зумовлені генетичними та молекулярними особливостями, такими як патерни запальних молекул, присутніх у запальних тканинах уражених суглобів [10, 30].

Розвитку РА сприяє велика кількість факторів навколишнього середовища. Відомо, що зростання урбанізації пов'язане зі збільшенням поширеності цього розладу. Тютюнопаління є одним з основних встановлених факторів екологічного ризику. Відомо про часті випадки РА у людей, які працюють, зокрема, в рослинництві. Підвищений рівень антинуклеарних антитіл (ANA) був виявлений у працівників служби боротьби зі шкідниками, які беруть участь у змішуванні пестицидів, що вказує на доклінічну ознаку на початку захворювання. Ризик РА зростає при використанні сільськогосподарських пестицидів, розчинників і хімічних добрив. Багато повідомлень підтверджують, що вплив таких пестицидів, як фосфорорганічні сполуки, гуанідин, хінон, фонофос, карбарил і хлоримурон, є важливими факторами ризику розвитку захворювання [2, 12].

Також відомо про зв'язок між РА та дієтою, курінням, гормонами, алкоголем, мікробіотою, інфекціями та кавою. Статеві гормони пролактин та естрогени, які переважно є у жінок, також беруть участь у патогенезі РА. Гормони яєчників та естрадіоли можуть контролювати вроджені імунні реакції, регулюючи набір клітин у запальних тканинах, поширюючи клітини, що реагують, та знижуючи виробництво прозапальних цитокінів. Відомо, що оральні контрацептиви зменшують симптоми РА, особливо у анти-ХГЧ-позитивних пацієнток. Про зв'язок грудного вигодовування з розвитком РА також відомо в кількох дослідженнях, і було виявлено, що симптоми РА були нижчими у жінок, які годують груддю [4, 18].

Також припускають, що РА є вираженням відповіді на агент у генетично схильної особи, тобто є результатом взаємодії ген-середовище. Потужним генетичним фактором ризику є алелі спільного епітопу (SE) в HLADRB1. Ген HLADRB1 є основним локусом генетичної схильності, і його роль була підтверджена дослідженнями зчеплення та асоціації цього гена. Кілька генетичних досліджень свідчать про асоціацію РА з певними генами головного комплексу гісто-сумісності (МНС) класу II HLADRB1 і HLADR4. Загальний генетичний ризик РА становить 60% тягаря захворювання, а HLADRB1, ймовірно, пояснює від 30% до 40% генетичного ризику.

Широко застосовуваним підходом до вивчення варіантів схильності до ревматоїдного артрити є широкомасштабні асоціативні дослідження (GWAS). GWAS допомогло ідентифікувати та підтвердити кілька нових алелів ризику РА. Виявлення рідкісних варіацій все ще залишається складним завданням при сучасному сценарії розвитку масивів генотипування. У сучасній парадигмі вважається, що РА запускається у генетично схильних осіб під впливом факторів навколишнього середовища і може бути пов'язаний з епігенетичними змінами [6, 24].

Для кількісної оцінки активності хвороби РА використовуються різні системи оцінювання, але найчастіше застосовується оцінка активності хвороби за шкалою 28 (DAS 28). Ця система балів базується на 28 оцінках

болючості та набрякlostі суглобів. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та креатинівий білок - це реакції гострої фази. ШОЕ використовується для вимірювання рівня запалення і відображає підвищену концентрацію білків плазми крові в гострій фазі. С-реактивний білок є визнаним маркером запалення при РА і синтезується гепатоцитами у відповідь на стимуляцію прозапальними цитокінами. Візуалізація є найбільш поширеною неінвазивною методикою і традиційним основним інструментом для моніторингу прогресування і тяжкості захворювання. Рентгенограми кистей і стоп використовуються для вивчення прогресування, при цьому ступінь ерозії кісток і вузькі проміжки в суглобах відображають втрату хряща. Існує зв'язок між набряком, виявленим при доплерографії та МРТ, та ерозивним рентгенологічним прогресуванням хвороби [9, 27].

У патогенезі цього захворювання задіяна велика кількість різноманітних клітинних реакцій, які включають активацію запальних клітин, експресію різних цитокінів, місцевих факторів росту та локальний ангіогенез. Т-клітини, В-клітини, нейтрофіли та макрофаги в основному присутні в синовіальній тканині і генерують запальні, а також деструктивні молекули, які руйнують позаклітинний матрикс (ECM) хрящів і кісток. Запалення, що виникає у пацієнтів з РА, є наслідком клітинної імунної відповіді. Ревматоїдна синовіальна оболонка складається з великої кількості CD⁺ Т-клітин, а активація CD⁺ Т-клітин вважається антиген-керованою, що свідчить про патогенну функцію Т-клітин при цьому захворюванні суглобів. Припускають, що персистуюче запалення при РА зумовлене взаємодією між Т-клітинами, макрофагами та фібробластами. Порушення самотолерантності та активація наївних антиген-специфічних Т-клітин клітинами, що презентують антигени, зокрема, дендритними клітинами, є вирішальним етапом у розвитку аутоімунних порушень [1, 14].

В-клітини можуть брати участь у патогенезі ревматоїдного артрити кількома способами, такими як вироблення аутоантитіл та індукція Т-клітин шляхом експресії костимулюючих молекул, вироблення прозапальних та

протизапальних цитокінів та організація інших запальних клітин. У запалених суглобах спостерігається сильний синовіт та ерозія прилеглих хрящів і кісток, що призводить до руйнування суглобів. Однією з причин пошкодження тканин є велика кількість прозапальних цитокінів, що виділяються нейтрофілами. Сполучна тканина руйнується специфічними ферментами, що руйнують білки - матриксними металопротеїназами (ММП), які можуть руйнувати білки ОКМ і часто потребують певних стимулів для регуляції їх виробництва. Однією з найбільш поширених ММП, виявлених у синовії та синовіальній рідині у пацієнтів з РА, є ММП [11, 19].

Секреція цитокінів активованими Т- і В-клітинами індукує проліферацію та активацію синовіальних та епідермальних фібробластів, що призводить до розвитку клінічних симптомів у пацієнтів. Відомо, що сироваткові цитокіни відіграють вирішальну роль у патогенезі, ініціюючи та увічнюючи різні гуморальні та клітинні аутоімунні компоненти імунної системи, і, як правило, виробляються каскадом, коли певний цитокін індукує клітини-мішені виробляти, в свою чергу, інші цитокіни. Прозапальні цитокіни, $\text{TNF}\alpha$ та $\text{IL1}\beta$ стимулюють синовіальні фібробласти, остеокласти, макрофаги та хондроцити. Ці синовіальні клітини продукують металопротеїнази, що руйнують матрикс ЕСМ (ММП), зокрема ММП1 та ММП3, які беруть участь у процесах руйнування тканин, таких як деградація хряща [13, 22].

ФНПа вважається аутокринним стимулятором і паракринним індуктором IL1 та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (ГМФК). Таким чином, ФНПа посилює їх вироблення за рахунок позитивного зворотного зв'язку з експресією власного гена. Відомо, що ФНПа сприяє запаленню суглобів, пов'язаному з РА, про що свідчать ефекти нейтралізації ФНПа для зменшення запалення. IL1 є одним з найпотужніших прозапальних цитокінів і відіграє ключову роль у запаленні та руйнуванні кісток і хрящів суглобів. Він стимулює біосинтез IL6 , IL8 та GM-CSF і згодом індукує експресію молекул адгезії, таких як VCAM1 та ICAM1 .

Інтерлейкін10 (IL10) є плейотропним цитокіном, який стимулює виживання, проліферацію, диференціацію та зміну ізотипів антитіл і відіграє важливу роль у патогенезі цього розладу. У сироватці крові пацієнтів виявляють підвищені рівні ФНПа, IL1 β та IL10. Поліморфізми генів цитокінів є потенційно важливими як генетичні предиктори схильності до захворювання або клінічного результату, оскільки продукти генів цих цитокінів беруть участь у патогенезі цього захворювання. Тяжкість залежить від різниці в рівнях продукції цитокінів [15, 29].

Окислювальний стрес та антиоксиданти також відіграють ключову роль у патогенезі РА. Рівновага між утворенням активних форм кисню (АФК) та антиоксидантною системою клітини порушується внаслідок окислювального стресу, що призводить до пошкодження життєво важливих клітинних компонентів, таких як білки, ДНК та мембранні ліпіди. Утворення АФК призводить до окислення ДНК і ліпідів з утворенням різноманітних цитотоксичних продуктів, таких як гідропероксиди ліпідів і ДНК та алканалів. Відомо, що перекисне окислення ліпідів значно вище, а рівень неферментативного антиоксиданту вітаміну С значно нижчий у пацієнтів з ревматоїдним артритом [20, 25].

На сьогоднішній день не існує остаточного лікування цього захворювання. Лікування спрямоване на сповільнення прогресування хвороби, зменшення запалення та болю, збереження функцій суглобів, щоб мінімізувати пошкодження суглобів та ускладнення, а також покращення фізичної функції та якості життя. Найкращий догляд за пацієнтами з РА передбачає комплексний підхід, який включає як нефармакологічні, так і фармакологічні терапевтичні втручання. Фізична активність є важливим втручанням для покращення системних проявів при ревматичних та кістково-м'язових захворюваннях (РМЗ). Існує багато немедикаментозних методів лікування цієї недуги, включаючи індивідуально підібрані фізичні вправи, зокрема, вправи на витривалість, діету, ерготерапію, зменшення стресу, фізіотерапію та хірургічне лікування. Фізичні втручання можуть значно

покращити результат захворювання, а також тренування (специфічність, перевантаження, прогресування, зворотність і зменшення віддачі). Вони покращують кардіо-респіраторний фітнес і активність захворювання у пацієнтів з РА з ризиком ССЗ. Психотерапія допомагає підвищити впевненість у собі і відновити позитивне ставлення до депресії та пов'язаних з нею супутніх захворювань у пацієнтів [17, 21].

Традиційне лікування РА зосереджене на зменшенні болю та обмеженні інвалідності, що передбачає медикаментозну терапію, яка включає декілька класів препаратів, таких як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), небіологічні та біологічні препарати, хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПП), імунодепресанти та кортикостероїди. НПЗП зазвичай використовуються як препарати першої лінії для симптоматичного полегшення болю, набряку та ранкової скутості при деяких запальних захворюваннях. НПЗП ібупрофен, диклофенак, напроксен, целекоксиб і мелоксикам є протизапальними та знеболювальними препаратами. Вважається, що НПЗП змінюють перебіг захворювання, сповільнюють прогресування, зменшують активність захворювання і відновлюють рентгенологічні результати.

Біологічні препарати застосовуються для лікування середнього та важкого РА, особливо у пацієнтів, які не реагують ефективно на інші види лікування та мають поганий прогноз. Біопрепарати допомагають сповільнити прогресування РА, коли всі інші методи лікування виявилися неефективними. Вони можуть використовуватися окремо, але часто призначаються в комбінації з іншими ліками, такими як НПЗП. Використання інгібіторів ФНП α революціонізувало еру варіантів лікування РА, що призвело до розширення подальших біологічних препаратів. Препарати проти ФНП α , такі як інфліксимаб (IFX), етанерцепт (ETN), адалімумаб (ADA), голімумаб (GOLI) та цертолізумаб пегол (CZP), широко використовуються як варіанти лікування. Канакінумаб - один з таких препаратів проти ІЛ1 β , розроблений для лікування цього захворювання.

Декілька інших антиінтерлейкінових моноклональних антитіл, що використовуються для лікування РА, - це олокізумаб, сірукумаб, тоцилізумаб, сарілумаб, бріакінумаб, іксекізумаб [19, 26].

Безрецептурні препарати, а також комплементарні та альтернативні методи лікування, зокрема місцеві ліки на основі рослинних екстрактів, можуть відігравати важливу роль у лікуванні, полегшенні болю та зменшенні запалення у пацієнтів з РА.

Шабельник болотний (*S. palustre*) - добре відома і перспективна лікарська рослина, яка широко використовується в традиційній медицині у вигляді настоянок, відварів та екстрактів кореневищ. Її застосовують як ранозагоювальний та знеболювальний засіб для лікування гастралгій, бронхітів, туберкульозу, а особливо часто - для лікування ревматичних захворювань.

Хімічний склад *S. palustre* дуже різноманітний і включає поліфенольний комплекс, ефірні олії, камеді, органічні та фенолкарбонові кислоти та їх похідні, сапоніни та дубильні речовини (переважно конденсовані); останні є домінуючими компонентами і становлять приблизно 10%. Конденсовані дубильні речовини, як було показано для багатьох видів рослин, є високомолекулярними похідними проантоціанідинів [13, 21].

S. palustre є ефективним у лікуванні захворювань опорно-рухового апарату. Важливо, що *S. palustre* має незначну токсичність і практично не має інших побічних ефектів, характерних для синтетичних препаратів, які негативно впливають насамперед на шлунково-кишковий тракт і застосовуються для симптоматичного лікування, яке не усуває причини захворювань.

Протизапальна та хондропротекторна дія сполук *S. palustre* реалізується через метаболізм хондроцитів та експресію циклооксигенази-1 і циклооксигенази-2. Більшість олігомерних похідних рослинних флавоноїдів *S. palustre*, у тому числі проантоціанідинів, є полімерами або мономерами (катехіни та лейкоантоціани), пов'язаними зв'язком N4-N8, які здатні до

обмеженого обертання навколо цього зв'язку. В результаті ці сполуки набувають стійкої спіральної конформації з фенольними гідроксилами, розташованими по периферії цієї спіралі. Така конфігурація і наявність функціонально активних гідроксилів визначає три основні властивості проантоціанідинів - здатність зв'язуватися з білками, утворювати хелатні комплекси з металами і функціонувати як самостійна редокс-система. Останній факт є важливим для прискорення детоксикації алкоголю та його найтоксичнішого метаболіту – ацетальдегіду [16, 23].

Таким чином, для подальших досліджень нами було обрано екстракт шабельника болотного у якості діючої речовини гелю, що розробляється.

1.2 Сучасні аспекти виробництва м'яких лікарських форм

Шкіра є найбільшим органом людського тіла і відіграє найважливішу роль у захисті від патогенів та сторонніх речовин. Для доставки різних лікарських форм широко використовуються три основні способи: місцевий, регіональний і трансдермальний. Серед цих способів перевага надається місцевим лікарським формам, оскільки вони забезпечують локальну терапевтичну активність при нанесенні на шкіру або слизові оболонки.

Шкіра складається з трьох основних шарів - епідермісу, дерми та гіподерми. Шкіра - це постійно змінюваний орган, який містить багато спеціалізованих клітин і структур. Вона відіграє найважливішу роль у захисті від патогенних мікроорганізмів. Вона збирає сенсорну інформацію з навколишнього середовища і відіграє активну роль в імунній системі, що захищає від хвороб. Вона також бере участь у підтримці належної температури, необхідної для нормального функціонування організму [25, 28].

Для доставки різних лікарських форм широко використовуються три важливі способи: місцевий, регіональний і трансдермальний. Серед цих способів перевага надається місцевим лікарським формам, оскільки вони є захисними, пом'якшуючими і доставляють АФІ для локальної дії при нанесенні на шкіру або слизові оболонки.

Місцева доставка. Місцеву доставку можна визначити як нанесення препарату, що містить лікарський засіб, на шкіру. Вона використовується переважно для безпосереднього лікування шкірних захворювань, або шкірних проявів універсального захворювання. Основна мета такої доставки - обмежити фармакологічну або іншу дію препарату на поверхні шкіри або всередині неї. Для місцевого застосування широко використовуються різні препарати, такі як піни, спреї, лікарські порошки, розчини та інші форми.

Регіональна доставка. Регіональна доставка визначається як нанесення лікарського засобу на шкіру для лікування або полегшення симптомів захворювання в глибоких тканинах. Основною метою такої доставки є здійснення фармакологічної дії лікарського засобу в м'язах, судинних з'єднаннях та інших тканинах під і навколо місця нанесення. Регіональна активність вимагає черезшкірної абсорбції та депонування, а регіональні концентрації вважаються вищими, ніж при системному введенні, при однаковій загальній експозиції препарату в організмі [8, 27].

Трансдермальна доставка. Трансдермальну доставку можна визначити як нанесення лікарського засобу на шкіру для лікування системних захворювань. Основною метою такої доставки є досягнення системно активних рівнів лікарського засобу. Основною важливою умовою такої доставки є черезшкірна абсорбція з помітним системним накопиченням лікарського засобу.

Серед цих способів перевага надається м'яким лікарським формам, оскільки вони є захисними, пом'якшуючими і доставляються АФІ, які проявляють місцеву активність при нанесенні на шкіру або слизові оболонки.

М'які лікарські засоби зазвичай містять лікарські і допоміжні речовини, які повинні бути рівномірно розподілені в лікарській формі. Допоміжна речовина утворює просту або складну основу, яку можуть отримувати окремо або в процесі виготовлення м'якого лікарського засобу. Основа залежно від її складу по різному впливає на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію лікарської речовини [4, 29].

М'які лікарські засоби і основи для них можуть бути одно-, двох- чи багатофазними системами. Вони можуть складатися з природних і синтетичних речовин. По функціональному призначенню допоміжні речовини, що входять до складу м'яких лікарських засобів, можна розділити на [3, 11]:

- речовини, що підвищують температуру плавлення і в'язкість основ (парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, віск, поліетиленгліколі з високою молекулярною масою та ін.);
- гідрофобні розчинники (мінеральні і рослинні масла, ізопропілпальмітат, ізопропілміристат, поліалкілсилоксани, бензілбензоат та ін.);
- воду і гідрофільні розчинники (спирти етиловий і ізопропиловий, поліетиленгліколі 200-600, пропіленгліколь, пропиленкарбонат, гліцерин, димексид та ін.);
- емульгатори типу о/в (натрію лаурилсульфат, емульгатор № 1, твіни, поліоксіетиленгліколеві ефіри вищих жирних спиртів, цетилпіридинія хлорид, солі вищих жирних кислот, оксиетильована касторова олія, поліоксіетиленгліколеві ефіри стеаринової кислоти та ін.);
- емульгатори типу в/о (вищі жирні спирти, холестерин, спирти шерстного воску, спени, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат та ін.);
- гелеутворювачі (карбомери, альгінова кислота і її солі, похідни целюлози, поліетилен, полуксамери або проксаноли, поліетиленгліколі 1500-8000, бентоніт, каолін, колоїдний двоокис кремнію, гуміарабік, трагакант, желатин та ін.);
- антимікробні консерванти (бензалконія хлорид, мірамістин, цетримид, цетилпіридинія хлорид, хлоргексидин, бензойна і сорбінова кислоти і їх солі, парабени, спирт бензиловий, крезол, хлоркрезол, пропіленгліколь, спирт етиловий та ін.);

- антиоксиданти (α -токоферол, аскорбінова кислота і її похідні, бутилгідроксіанізол і бутилгідроксітолуол, етилендіамінтетраоцетова кислота і її солі, лимонна кислота, пропілгалат, натрію метабісульфіт та ін.);
- солубілізатори (β -циклодекстрин, гідрофільні поверхнево-активні речовини (ПАВ) та ін.);
- отдушки й дезодоруючі речовини (ментол, ефірні олії, фенілетиловий спирт та ін.);
- регулятори рН (лимонна кислота, фосфорнокислі солі натрію та ін.);
- хелатуючі агенти. Сліди іонів металів можуть каталізувати окислювальну деградацію, тому для хелатування іонів металів можна додавати невеликі кількості таких речовин, як лимонна кислота, малеїнова кислота, фосфорна кислота тощо.

Деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати декілька вищеперелічених функцій, а також входити до складу в якості пом'якшувальних і зволожуючих добавок, пенетраторів і ін.

М'які місцеві лікарські форми поділяються на дві основні категорії: рідкі (лінімент) і напіврідкі (мазь, паста, крем і гель). Допоміжні речовини використовуються як неактивні інгредієнти лікарської форми або як інструменти для структурування лікарських форм. Основне призначення допоміжних речовин для місцевих лікарських форм полягає в контролі ступеня абсорбції, підтримці в'язкості, поліпшенні стабільності, а також органолептичних властивостей і збільшенні об'єму лікарської форми. Топічні лікарські форми широко використовуються для доставки різних біологічно активних молекул до місця призначення, а також для поліпшення біодоступності інкапсульованої діючої речовини [5, 17].

Серед місцевих лікарських форм найбільш перспективними і ефективними для лікування ревматичного артриту є гелі. Завдяки своїй структурі, вони забезпечують швидке і рівномірне всмоктування діючої речовини, мають охолоджуючий ефект і мінімізують ризик подразнення шкіри. Крім того, гелі здатні проникати глибоко в тканини, доставляючи

активні компоненти до вогнища запалення, що особливо важливо при лікуванні ревматичного артрити.

Гелі є прозорими або напівпрозорими напівтвердими препаратами, які складаються з одного або декількох активних інгредієнтів, диспергованих у гідрофільних або гідрофобних основах. Вони можуть мати як прозору, так і непрозору структуру, бути полярними або неполярними. Для їх виготовлення застосовують метод сплавлення або спеціальні процедури, що передбачають використання гелеутворювачів, зволожувачів і консервантів.

Гелеутворювачі (також відомі як загусники, стабілізатори чи затверджувачі) відіграють ключову роль у створенні структури гелів. Завдяки своїм псевдопластичним властивостям вони забезпечують тиксотропну консистенцію препарату, що дозволяє гелю легко наноситися на шкіру, але водночас зберігати стабільність. Особливістю гелеутворювачів є їхня розчинність: деякі з них краще розчиняються в холодній воді (наприклад, метилцелюлоза і полуксамери), тоді як інші - у гарячій (наприклад, бентоніт, желатин і карбоксиметилцелюлоза натрію) [7, 23].

Серед гелеутворювачів особливе місце займають карбополи, які забезпечують високу в'язкість навіть при низьких концентраціях (зазвичай у межах 0,1-2%), легко утворюють стабільні гелі та мають відмінну сумісність з різними лікарськими речовинами. Вони також відзначаються здатністю утримувати вологу, що сприяє підвищенню біодоступності активних компонентів і забезпечує тривале зволоження шкіри.

Гелеутворювачі використовуються у концентраціях від 0,5% до 10%, забезпечуючи утворення стабільної гелевої структури з в'язкістю в діапазоні від 1000 до 100 000 сПз. Завдяки цим властивостям гелі для місцевого застосування є надзвичайно ефективною формою доставки лікарських засобів, особливо у випадках, коли потрібна висока біодоступність активної речовини. Карбополи, зокрема, демонструють значний потенціал для вдосконалення гелевих форм, що робить їх перспективними для подальшого використання у фармацевтичній практиці [9, 30].

У фармацевтичному виробництві частіше доводиться готувати комбіновані гелі, що містять компоненти, розчинні і нерозчинні в основі або воді. Усе це визначає технологію отримання і апаратурне забезпечення. Особливостями виробництва гелів в промислових умовах є те, що їх готують в спеціальних цехах із застосуванням складного устаткування по технологіях, що забезпечують їх стабільність не менш 2-х років, відповідно до розробленої і затвердженої НТД.

У промисловому виробництві гелів використовується широкий асортимент гелеутворювачів і складне спеціальне устаткування. У технології гелів дуже важливими є наступні чинники: міра дисперсності лікарських речовин, спосіб введення лікарських речовин до основи, час, швидкість і порядок змішування компонентів, температурний режим і інші параметри. Вони впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність при зберіганні та фармако-терапевтичну ефективність [6, 12].

Технологічний процес виробництва гелів на хіміко-фармацевтичних підприємствах складається з наступних основних стадій:

- санітарна обробка виробництва;
- підготовка сировини і матеріалів (лікарських речовин, основи, тари, упаковки та ін.);
- приготування основи гелю;
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація;
- стандартизація готового продукту;
- фасовка, маркіровка і упаковка готової продукції.

Залежно від складності рецептури гелів і фізико-хімічних властивостей компонентів, що входять до їх складу, в технологічну схему виробництва можуть бути включені різні операції. Усі стадії і операції строго контролюються відповідно до технологічного регламенту від початку і до кінця виробничого циклу.

Підготовка основи включає операції розчинення гелеутворювача с подальшою нейтралізацією водної дисперсії.

У стадію «Підготовка, лікарських речовин» включається подрібнення, просіювання, якщо лікарські речовини вводять в гель за типом суспензії; розчинення у воді або компоненті гелевої основи.

Стадія «Введення лікарських речовин в основу» може включати додавання твердих речовин до основи або розчинення речовин в основі. У випадках комбінованих гелів може здійснюватися і той і інший процеси. Для введення лікарських речовин в основу використовуються реактори. Вони обладнані потужними мішалками, пристосованими для роботи у в'язких середовищах (лопатні, рамні та турбінні) [14, 20].

Реактори, складаються з корпусу, кришки з вмонтованою в неї завантажувальною воронкою, оглядового вікна, клапанами, штуцерами і патрубками для введення різних компонентів. Кришка корпусу з допомогою траверси і гідравлічних опор може підніматися і опускатися. Усередині корпусу розташовують мішалки. Мішалки обертаються в протилежні сторони за допомогою гідродвигунів і співісних валів. Окрім цього в корпусі реактора змонтована і турбінна мішалка, що обертається за допомогою електродвигуна. Наявність трьох мішалок забезпечує якісне перемішування компонентів гелю. Змішування компонентів в реакторі можна робити при різних температурах, в середовищі інертного газу, з постійним виміром температури суміші, змістом в ній вологи, визначенням маси і інших параметрів. Управління усіма операціями виконується з пульта, на якому встановлені записуючі пристрої [10, 16].

Проте з допомогою тільки мішалок не можна добитися необхідної дисперсності суспензійних гелів. Істотно інтенсифікувати процеси, що протікають при виготовленні таких дисперсних систем, як емульсійні, суспензійні і комбіновані гелі, можна шляхом застосування роторного пульсаційного апарату (РПА).

При приготуванні гелів, що містять аморфні речовини, за допомогою РПА можливе виключення стадії попереднього подрібнення лікарських речовин. Виробництво гелів, що містять лікарські речовини з міцною кристалічною решіткою передбачає попереднє тонке подрібнення препаратів перед застосуванням РПА. У будь-якому випадку його застосування дозволяє економити час, електроенергію і знижувати кількість допоміжних речовин в порівнянні з традиційними методами приготування [2, 18].

Технологічний процес приготування МЛФ може бути періодичним і безперервним. Періодичний процес може бути багатоступінчастим і залежить від числа апаратів, в яких послідовно проводять окремі стадії.

Таким чином, гель було обрано для подальших досліджень як оптимальну лікарську форму завдяки його здатності забезпечувати ефективну доставку діючих речовин, високій стабільності й біодоступності, зручності використання для пацієнтів, а також перспективності використання сучасних гелеутворювачів, таких як карбополи, для створення інноваційних і стабільних препаратів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено вивчення даних літератури щодо етіопатогенезу та сучасних підходів до лікування ревматоїдного артриту. Встановлено, що ефективна терапія цього захворювання потребує застосування засобів, які забезпечують місцеву протизапальну, знеболювальну та регенеративну дію.

2. На основі аналізу фітотерапевтичних засобів обґрунтовано вибір шабельника болотного як перспективної активної фармацевтичної речовини. Його багатий хімічний склад, зокрема вміст флавоноїдів, танінів та ефірних олій, забезпечує комплексний вплив на патологічний процес при ревматоїдному артриті.

3. У якості оптимальної лікарської форми для місцевого застосування обрано гель. Ця форма дозволяє рівномірно наносити препарат на уражені ділянки, забезпечує високу біодоступність активних речовин, зручність використання пацієнтами та відповідність сучасним вимогам до місцевої терапії.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень.

Активна речовина. Ми використали сухий екстракт шабельника болотного, світло-коричневий порошок з виразним запахом, як активний інгредієнт гелю для лікування РА.

Хімічний склад сухого екстракту шабельника болотного включає широкий спектр біологічно активних речовин, зокрема:

- Флавоноїди: кверцетин, кемпферол, їхні глікозиди — мають антиоксидантні та протизапальні властивості.
- Таніни (дубильні речовини): забезпечують в'язучий, протизапальний та антимікробний ефекти.
- Ефірні олії: містять терпеноїди та сесквітерпени, які сприяють регенерації тканин і мають знеболювальні властивості.
- Органічні кислоти: ізовалеріанова, фенолкарбонові кислоти — стимулюють метаболічні процеси та мають антисептичну дію.
- Сапоніни: сприяють проникненню активних речовин у тканини та мають протизапальний ефект.
- Каротиноїди: мають антиоксидантні властивості.
- Мікроелементи: магній, залізо, кальцій та інші, що беруть участь у біохімічних процесах організму.

Завдяки такому складу сухий екстракт шабельника болотного демонструє виражену протизапальну, знеболювальну, регенеруючу та антисептичну дію, що робить його перспективним для використання у фармацевтичних препаратах.

Допоміжні речовини:

За деяких обставин похідні акрилової кислоти, відомі як карбополи (рідкі зшиті акрилові полімери, або РАП), використовуються для створення гелів, які слугують основою для гелів.

Після диспергування РАП - білі, пластівчасті, гігроскопічні порошки зі слабокислою реакцією - набухають у воді та інших полярних розчинниках. При нейтралізації розчинами основних матеріалів вони утворюють стабільні гелі.

У роботі були використані карбополи EDT2020 і Noveon 974 PNF.

Карбоксиметилцелюлоза й гідроксипропілметилцелюлоза – білі порошки, які під впливом води утворюють полімерні гелі.

Спирт етиловий - прозора безбарвна, летуча рідина з характерним заходом і пекучим смаком. Етиловий спирт окрім використання у якості розчинника можна використовувати як консервант. Етиловий спирт має антисептичні властивості, є бактерицидним середовищем і ефективний проти грампозитивних і грамнегативних бактерій та вірусів.

Гліцерин - безбарвна, прозора, сиропоподібна, гігроскопічна рідина, яка має солодкий смак, запах і нейтральну реакцію. Має пом'якшувальну дію, зберігає ліки вологими, запобігає висиханню основ, змінює консистенцію композицій.

Пропіленгліколь - двохатомний спирт, який являє собою в'язку рідину без кольору й запаху, солодкувату на смак. У технології МЛФ пропіленгліколь слугує як пластифікатором, так і додатковим бактерицидним агентом. Пропіленгліколь також може пом'якшувати зовнішній шар епідермісу, поглинати і утримувати вологу, зменшувати вираженість набряку і полегшувати проникнення ліків у шари епідермісу.

Твін 80 – це масляниста, досить в'язка рідина з тонким, характерним запахом. Розчиняється у воді, оліях та ізопропіловому спирті; його рН у водному розчині становить 5-7 (5-10%). У фармацевтичній технології використовується як емульгатор.

Триетаноламін (TEA) - це лужна, прозора, масляниста, в'язка рідина, колір якої коливається від світло-коричневого до темно-коричневого. Використовується як нейтралізатор водної дисперсії карбополів.

2.2 Методи дослідження

Дослідження висихання експериментальних зразків. Втрата маси, виражена у відсотках від початкової маси, називається висиханням.

Зразки м'якої лікарської форми поміщають у кювети розміром 70 см² (7×10) і висотою 1 см для проведення тесту на висихання. Щоб створити гладку поверхню, заповнюють кювети до країв, уникаючи проміжків, а потім за допомогою шпателя видаляють надлишки.

Виготовлені таким чином кювети з основою або лікарською формою зберігають протягом одного місяця при температурі 20 ± 2 °C і відносній вологості 45%. Протягом перших п'яти днів зберігання зважують кювети зі зразками щодня. Після цього зважують їх на десятій, п'ятнадцятій, двадцятій, двадцять п'ятій і тридцятій день.

Відсоток від початкової ваги використовується для представлення зменшення ваги.

Визначення осмотичної активності лікарських форм. Дослід відбувається за допомогою діалізу через напівпроникну мембрану - целофанову плівку товщиною 0,45 мм, замочену у воді на 24 години.

Діалізатор діаметром 20 мм з целофановим покриттям на дні містив близько 1 г лікарської форми. Для занурення мембрани на глибину 2-3 мм циліндр опускали в ємність, що містила 50 мл чистої води.

Систему залишають на 34°C в термостаті. Перед початком експерименту, а потім щогодини та щодоби після нього, циліндр зі зразком та мембраною зважують.

Кількість рідини, поглинутої гелем, відображалася збільшенням ваги циліндра. За допомогою гравіметричного аналізу розраховують значення осмотичної активності і представляли його у відсотках від початкової ваги.

Розчинність. Розчинність субстанції сухого екстракту шабельника болотного визначали за методикою ДФУ 1. «Розчинність». Після аналізу співвідношення розчинника до екстракту визначали розчинність.

Реологічні дослідження. Для реологічних досліджень використовувався ротаційний віскозиметр MYR VR3000 V2R для вимірювання динамічної в'язкості.

Діапазон в'язкості - 20-40 000 000 мПа с. Виробник - Viscotech Hispania SL. Для запису параметрів досліджуваних неньютонівських рідин використовувався цифровий дисплей.

Визначення pH. pH досліджуваних зразків визначали експрес-методом, потенціометрично. Вимірювання pH проводили після занурення електродів потенціометра в ємність зі зразком.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. У процесі розробки м'якої лікарської форми у вигляді гелю досліджуваними об'єктами були обрані: активна субстанція — екстракт шабельника болотного, а також допоміжні речовини, які відповідають нормативній документації та дозволені для фармацевтичного використання.

2. Сучасні методи аналізу, зокрема фізико-хімічні та технологічні, застосовано для розробки складу, оптимізації технології виготовлення, оцінки якості та визначення стабільності гелю на основі екстракту шабельника болотного.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ Й ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЯ З ЕКСТРАКТОМ ШАБЕЛЬНИКА БОЛОТНОГО

3.1 Визначення розчинності сухого екстракту шабельника болотного

Для досягнення належного фармакологічного ефекту лікарської форми рекомендується вводити сухий екстракт у носій у розчиненому вигляді. Це забезпечить рівномірний розподіл і повне вивільнення активних компонентів екстракту. В якості розчинників для сухого екстракту шабельника використовували етиловий спирт, пропіленгліколь та очищену воду. Якщо під час органолептичного дослідження не було виявлено частинок екстракту, екстракт вважався розчинним.

Згідно з експериментальними дослідженнями, екстракт на 96% розчиняється в етиловому спирті, але майже не розчиняється в пропіленгліколі та воді очищеній.

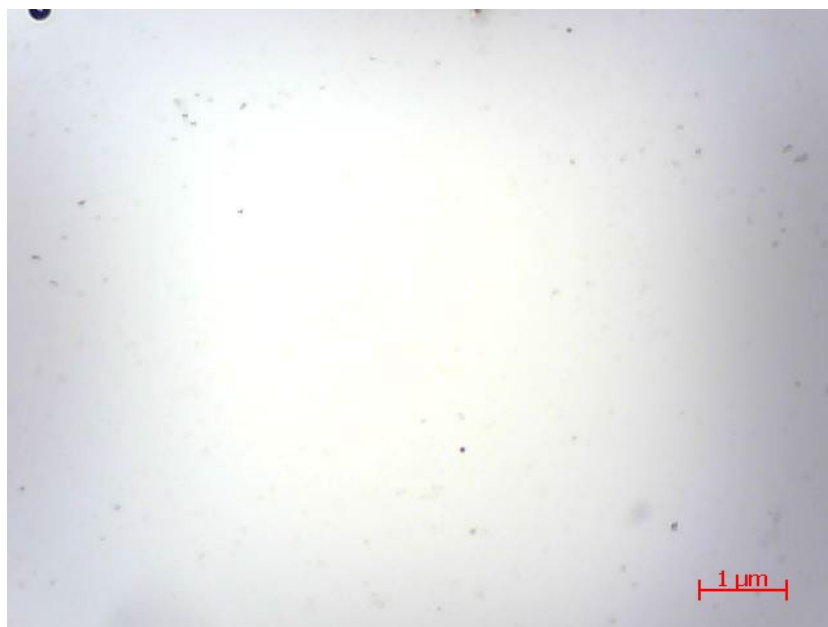


Рис. 3.1 Сухий екстракт шабельника болотного в етиловому спирті

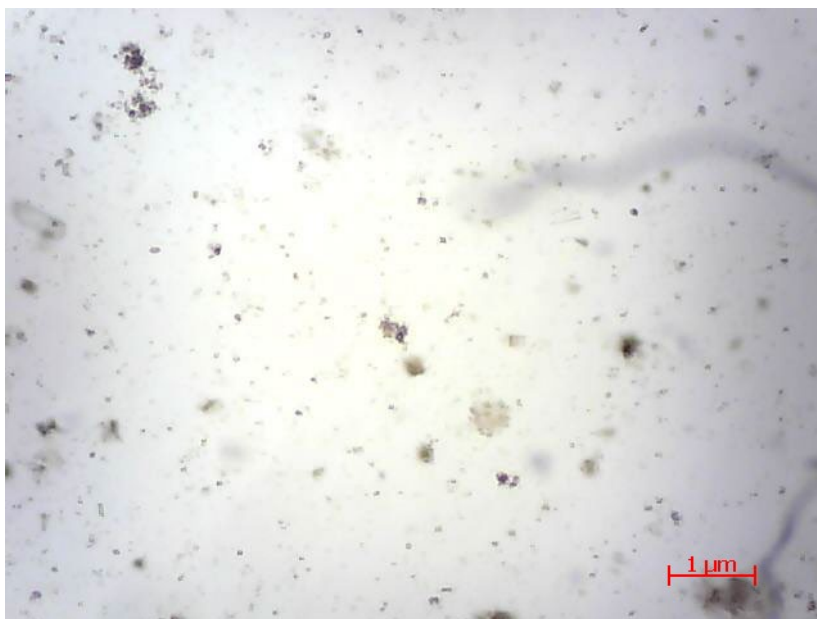


Рис. 3.2 Сухий екстракт шабельника болотного у воді очищеній

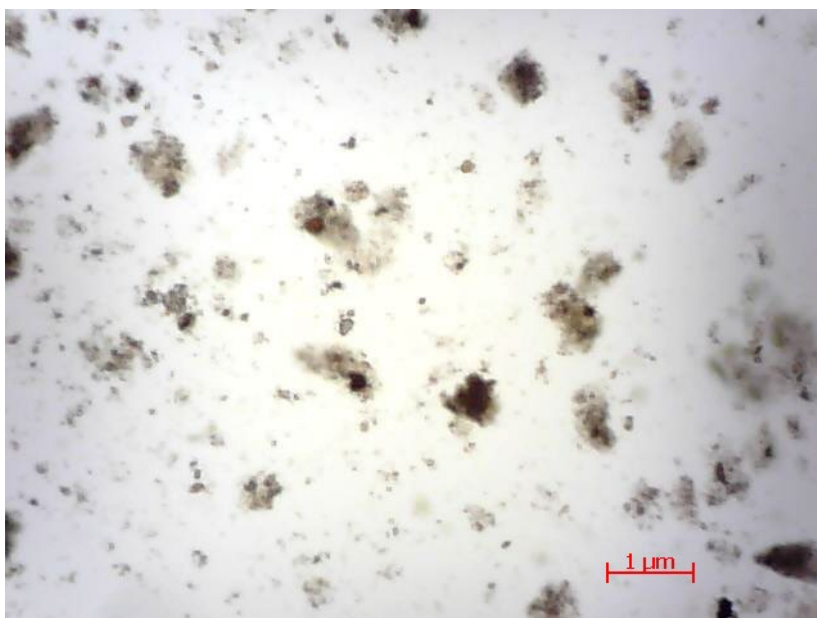


Рис. 3.3 Сухий екстракт шабельника болотного в пропіленгліколі

В результаті було обрано 96% етиловий спирт як розчинник, який буде використовуватися при подальшому додаванні сухого екстракту до зразків гелю. Цей розчинник також слугуватиме консервантом.

3.2 Обґрунтування вибору компонентів гелю

Для приготування зразків гелю екстракт розводили у 96% етиловому спирті у співвідношенні 1:10. Після додавання розчину до структуроутворюючого гелю (на основі декількох марок карбополу, КМЦ та

ГПМЦ) додавали додаткові допоміжні речовини (гліцерин, пропіленгліколь та ПЕГ 400). Гомогенізували.

Попередньо зважену кількість карбополів різних марок, КМЦ або ГПМЦ, наносили на поверхню очищеної води для створення гелевої основи. Після набухання водної дисперсії карбополів використовували ТЕА для її нейтралізації до рН 5,5.

На початковому етапі досліджень проведено аналіз сумісності екстракту шабельника болотного з основними структуроутворювачами для гелів. Також здійснено оцінку органолептичних характеристик лікарських форм залежно від використаного гелеутворювача: карбополу, КМЦ або ГПМЦ.

Оскільки гідрофільні гелі мають осмотичну активність, що сприяє зменшенню набряку та запального процесу, а також утворюють захисні плівки, які обмежують зовнішній вплив на уражені ділянки, їх застосування є доцільним при місцевій терапії ревматоїдного артриту, особливо на етапах активного запалення.

Гелі на основі карбополів були досліджені з різним вмістом гелеутворювача (1% та 1,5%) і різними торговими марками (EDT 2020 та Noveon 974 PNF). Окрім того, було вивчено гелі на основі КМЦ і ГПМЦ при різних концентраціях (КМЦ: 3% та 6%, ГПМЦ: 5% і 10%). Для аналізу використовували гелеутворювачі GPMC марки Klucel TF Ashland та СМС марки Blanose 7114F Ashland. Як розчинник у всіх зразках застосовували етиловий спирт (табл. 3.1).

Хімічну сумісність екстракту з усіма гелеутворювачами продемонстрували результати органолептичного контролю зразків гелів 1-8 на основі карбополу, КМЦ та ГПМЦ різних марок і концентрацій: розшарування не виявлено. Проте зразки 7 і 8 демонстрували низьку в'язкість при збільшенні вмісту ГПМЦ.

Таблиця 3.1

Зразки гелю на основі похідних МЦ та карбополів

Речовина.	Основа							
	EDT 2020 1%	EDT 2020 1,5%	Noveon 974 PNF 1%	Noveon 974 PNF 1,5%	КМЦ 3%	КМЦ 6%	ГПМЦ 5%	ГПМЦ 10%
	1	2	3	4	5	6	7	8
Сухий екстракт, г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Спирт етиловий 96%, г	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Основа, г	до 100, 0							

Перед тим, як обрати марку карбополу, було проведено органолептичний аналіз текстури та консистенції зразків. На основі результатів дослідження було обрано зразки на основі карбополу Noveon 974 PNF.

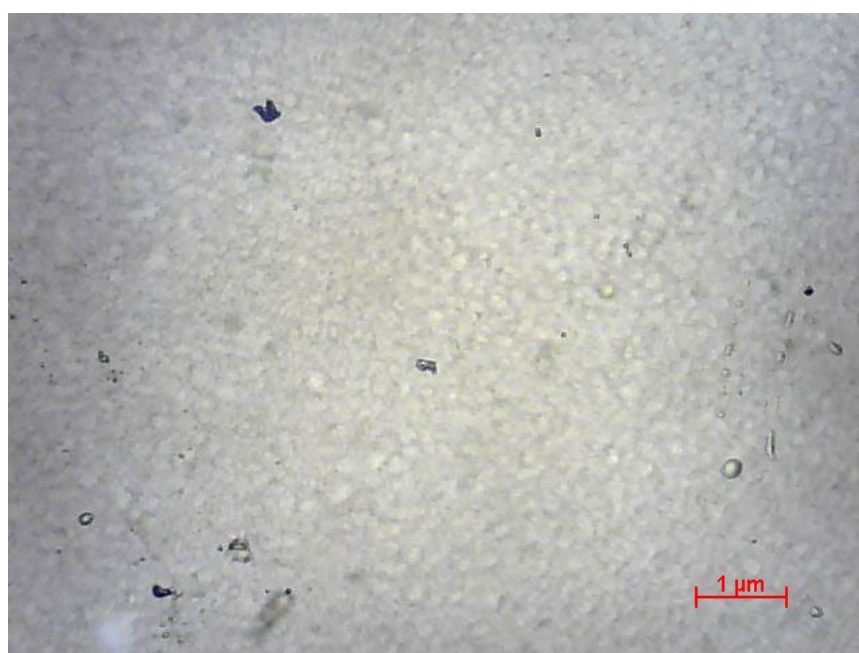


Рис. 3.4 – Мікроскопічні дослідження зразка 1

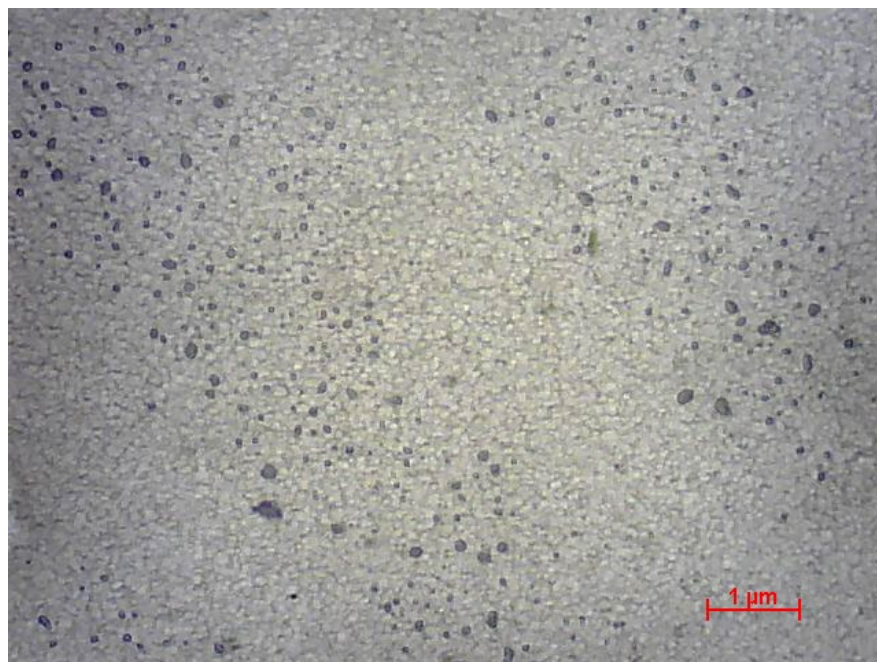


Рис. 3.5 - Мікроскопічні дослідження зразка 2

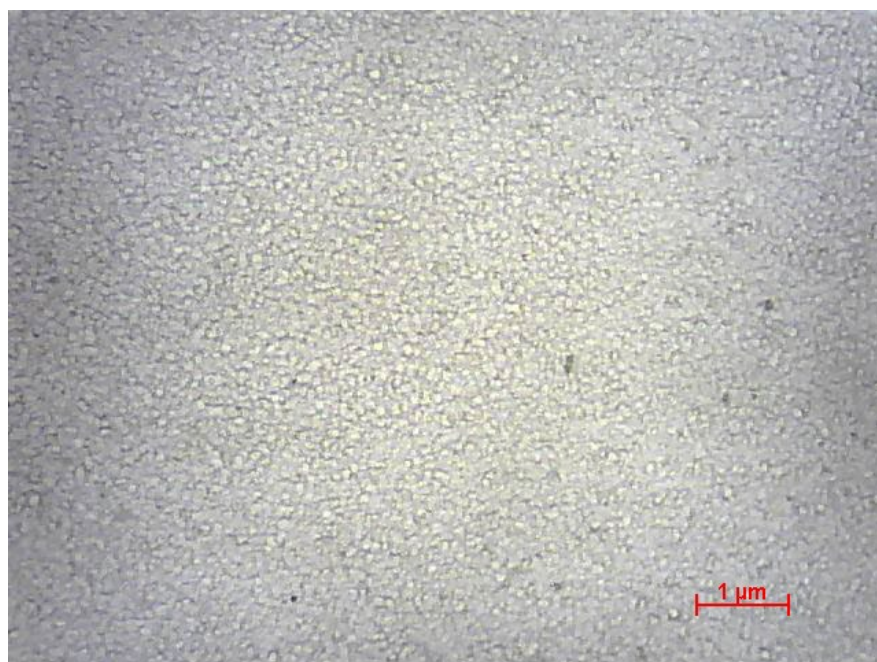


Рис. 3.6 - Мікроскопічні дослідження зразка 3

Хоча характеристики консистенції зразків гелю 2, 3 і 4 були порівнянними, зразок 3 на основі карбополу Noveon 974 PNF 1% був кращим при порівнянні їх за умовами нанесення.

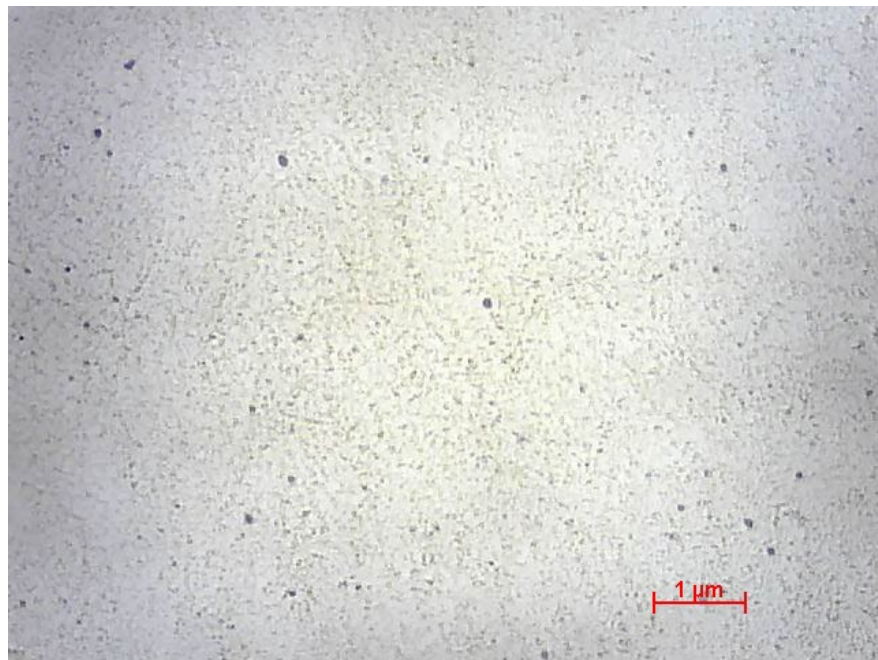


Рис. 3.7 - Мікроскопічні дослідження зразка 4

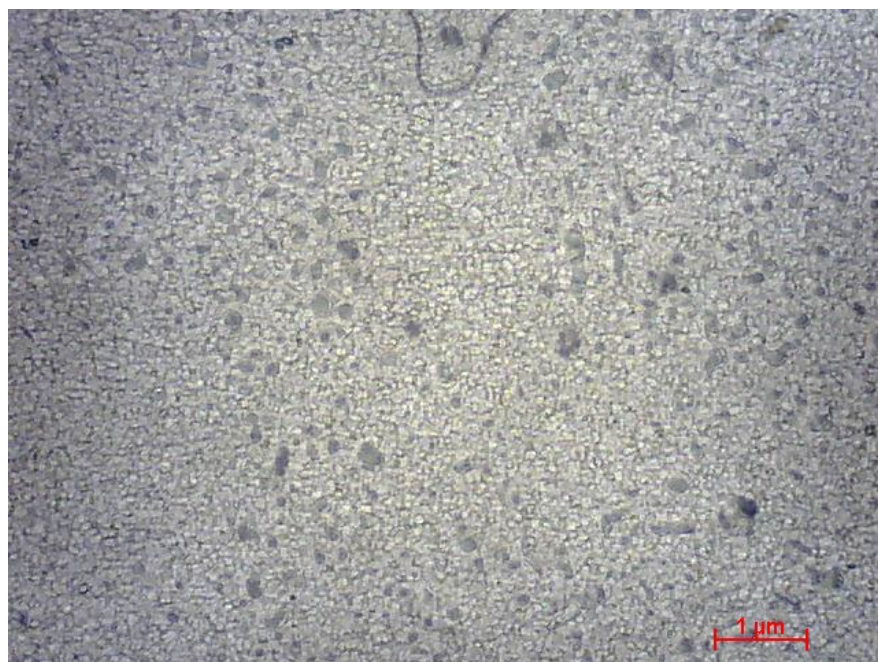


Рис. 3.8 - Мікроскопічні дослідження зразка 5

У структурі зразків 5 і 6 було виявлено значну кількість повітряних бульбашок, що свідчить про те, що ці композиції є неоднорідними.



Рис. 3.9 - Мікроскопічні дослідження зразка 6

Осмотичну активність зразків 3 і 5 порівнювали з гіпертонічним розчином хлориду натрію, щоб прийняти остаточне рішення щодо основи носія.

Осмотична дія препаратів сприяє дегідратації в зоні запалення, що зменшує набряк і прискорює тканинний метаболізм.

Для вимірювання осмотичної активності використовували діаліз через напівпроникну мембрану. Результати дослідження наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Визначення осмотичної активності зразків гелю

Зразок	Збільшення ваги зразків			
	1 година	2 години	3 години	24 години
3	100	110	130	280
5	90	120	130	270

В результаті проведеного аналізу осмотичної активності зразків 3 і 5, який показав високу дегідратаційну активність гелевих основ, було обрано гель на основі карбополу Noveon 974 PNF з концентрацією 1%. Цей вибір

підтвердив ефективність даного гелеутворювача для подальших досліджень та розробки лікарської форми.

Кількість втраченої води є вирішальним фактором при виробництві м'яких лікарських форм. Були проведені дослідження для оцінки впливу вологоутримувача на рівень висихання, результати яких наведені в таблиці 3.3. Згідно з літературними даними, в якості вологоутримувача було обрано 10% гліцерин, що показав найкращі результати для забезпечення оптимальної вологості гелю.

Таблиця 3.3

Дослідження висихання експериментальних зразків

Час після виготовлення зразка, день	Середня втрата ваги у %.	
	Зразок гелю з додаванням додаванням гліцерину m (початкова) = 19,9945 г	Зразок гелю без додавання гліцерину m (початкова) = 19, 4423 г
1	4,8	6,8
2	7,0	9,1
3	10,1	14,6
4	12,7	16,8
5	14,1	19,0
10	23,1	30,3
15	28,6	38,4
20	32,0	40,1
25	34,4	41,8
30	36,1	43,6

Після виключення гліцерину зразок гелю втратив $43,7 \pm 0,05\%$ ваги на 30-й день. Натомість зразок, що містив гліцерин, втратив лише $36,2 \pm 0,04\%$,

що можна пояснити здатністю гліцерину ефективно утримувати вологу, сприяючи збереженню маси гелю (табл. 3.3).

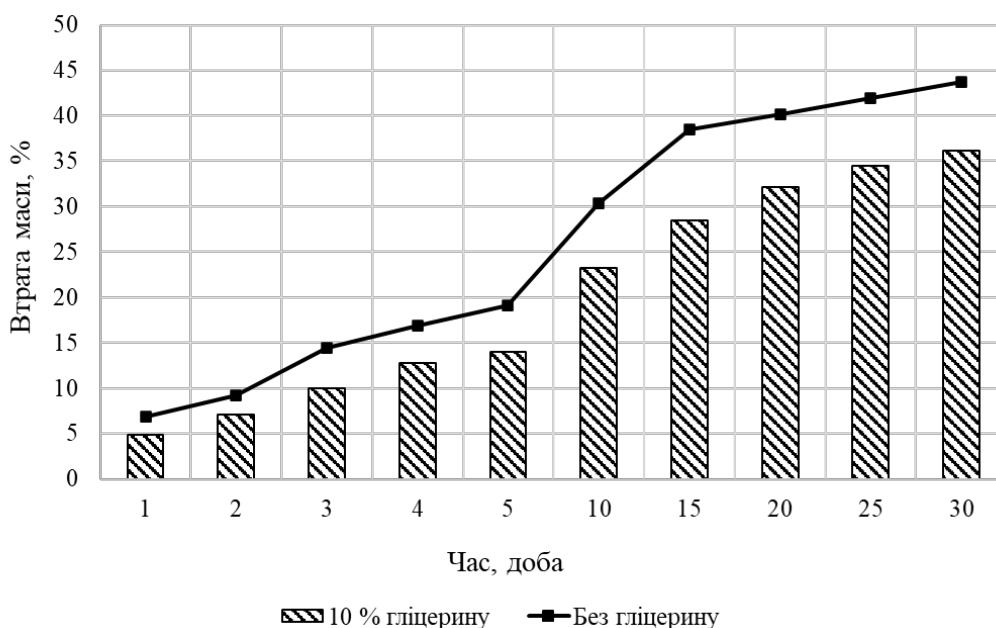


Рис. 3.10 – Втрата в масі зразків гелю залежно від концентрації гліцерину

Слід зазначити, що втрата маси зразка, до складу якого входив гліцерин, також була суттєвою. У зв'язку з цим для пакування гелю було запропоновано використання алюмінієвої туби з щільно закручуваною кришкою, оскільки цей тип упаковки має мінімальну площу контакту з зовнішнім середовищем при відкриванні.

Таким чином, результати проведених досліджень підтвердили доцільність введення гліцерину в композицію гелю на основі екстракту шабельника болотного.

3.3 Реологічні дослідження зразків гелю

Ротаційний віскозиметр MYR VR3000, модель V2R, використовувався для проведення реологічного аналізу зразка гелю, який був обраний на основі результатів попереднього тестування.

На рисунках 3.11-3.12 представлено результати випробувань. Графіки залежності швидкості деформації від тангенціального напруження зсуву та залежності в'язкості від швидкості зсуву в логарифмічних координатах були

побудовані під час дослідження механічних та структурних характеристик гелю.

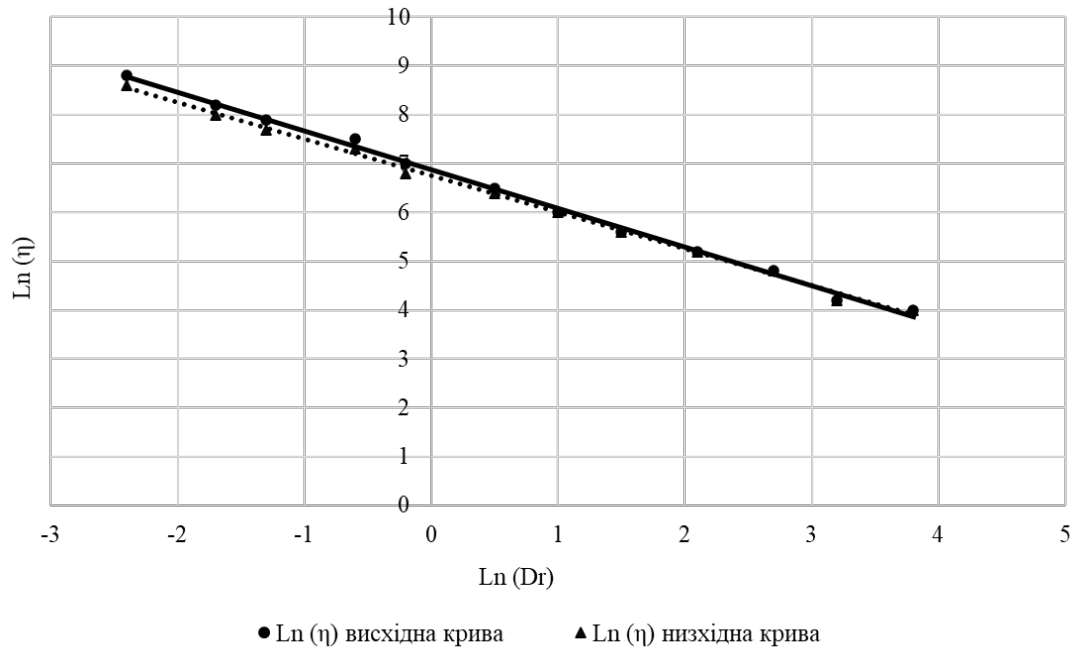


Рис. 3.11 - Логарифмічна залежність ефективної в'язкості від швидкості зсуву зразка гелю утвореного Noveon 974 PNF 1%

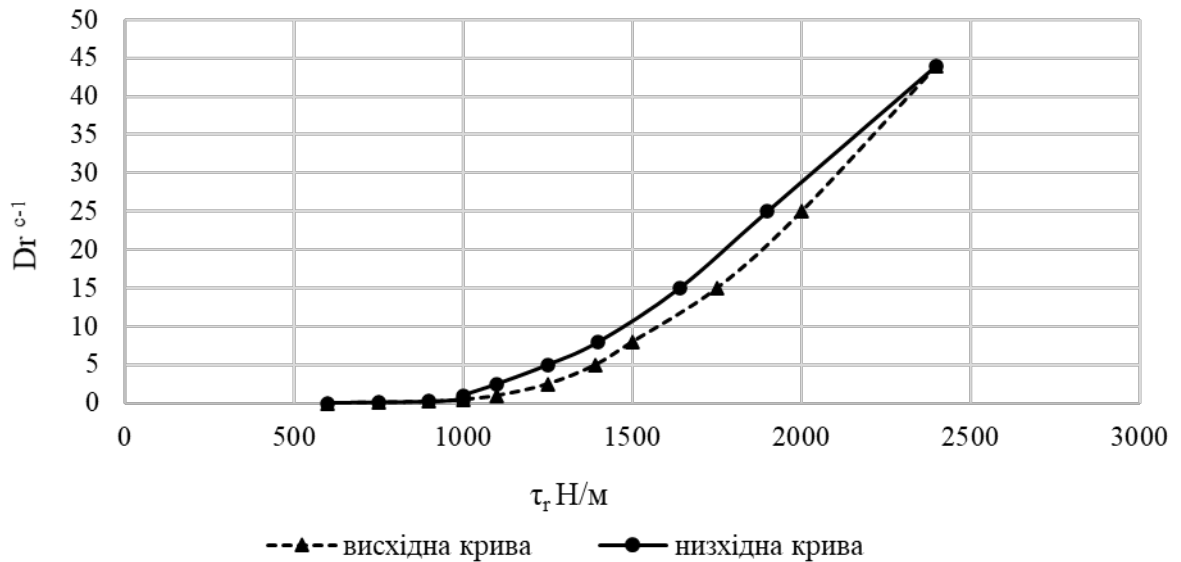


Рис. 3.12 - Реограма плинності зразка гелю утвореного Noveon 974 PNF 1%

Створена композиція характеризується достатньою тиксотропністю, про що свідчить площа поверхні між висхідною та низхідною кривими, згідно з дослідженням даних реограми течії на рисунку 3.12.

Вузька "петля гістерезису" на кінетичній кривій деформації гелю свідчить про слабкий міжмолекулярний зв'язок і короткий час релаксації напружень.

На підставі проведеного дослідіду можна зробити висновок про хорошу намазуваність та здатність гелю до легкого видавлювання з туби, що забезпечує зручність його застосування.

Характеристики кривих вказують на те, що досліджувана система належить до класу неньютонівських рідин. Зі збільшенням деформації тангенціальне напруження зсуву зростає, а в'язкість гелю різко падає, що свідчить про структурованість системи (рис. 3.11).

Отже, на основі досліджень був створений гель на основі гелеутворювача Noveon 974 PNF 1%:

<i>Субстанція</i>	<i>Кількість, г.</i>
Екстракт шабельника болотного	1,0
Карбопол Noveon 974 PNF	1,0
Триетаноламін	0,3 (до рН=5,5-6,5)
Гліцерин	10,0
Спирт етиловий	10,0
Вода очищена	До 100,0

3.4 Розробка технології одержання гелю

Рисунок 3.13 ілюструє основні стадії виготовлення гелю.

Стадія виготовлення основи включає набрякання карбополу. Для цього на поверхню очищеної води наносять заздалегідь визначену кількість порошку карбополу. Потім систему залишають на півтори години, протягом яких безперервно перемішують, щоб нейтралізувати його ТЕА до рівня рН від 5,5 до 6,5.

Екстракт розчиняють у 96% етиловому спирті перед додаванням до необхідної маси основи, після чого додають гліцерин і ПГ.

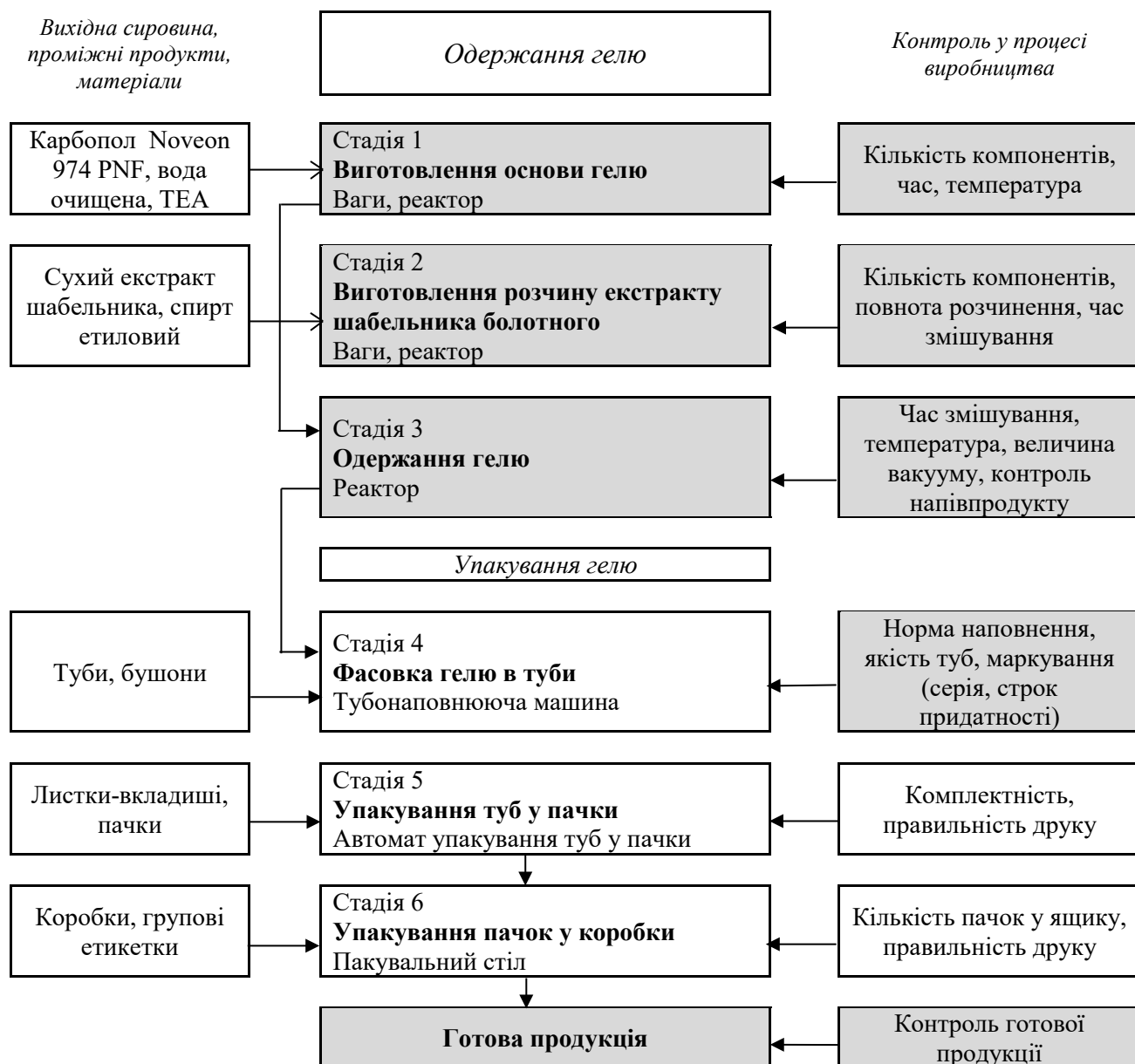


Рис. 3.13 - Технологічна схема виробництва гелю з екстрактом шабельника болотного

За допомогою мішалки, встановленої на 800 об/хв, гель гомогенізують до однорідної консистенції. При рН 5,4-6,4 гель повинен бути однорідним, без механічних включень і мати колір від жовтого до жовто-гарячого.

Готовий гель зберігають у захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C в алюмінієвих тубах по 10,0 г з внутрішнім покриттям. Вміст упаковки повинен важити від 9,6 до 10,4 грамів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На основі технологічних і фізико-хімічних досліджень встановлено розчинність субстанції, перевірено її сумісність із допоміжними речовинами та обрано компоненти для створення експериментальних зразків гелю.

2. На підставі дослідження процесу висихання зразків обґрунтовано необхідність введення гліцерину в склад гелю та попередньо визначено відповідне упакування.

3. Склад гелю з екстрактом шабельника болотного розроблено, враховуючи параметри нанесення, осмотичну активність, результати органолептичної оцінки та реологічних досліджень.

4. Розроблено оптимальну технологію виробництва гелю та складено відповідну технологічну схему.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення даних літератури щодо етіопатогенезу та сучасних підходів до лікування ревматоїдного артриту. Встановлено, що ефективна терапія цього захворювання потребує застосування засобів, які забезпечують місцеву протизапальну, знеболювальну та регенеративну дію.

2. На основі аналізу фітотерапевтичних засобів обґрунтовано вибір шабельника болотного як перспективної активної фармацевтичної речовини. Його багатий хімічний склад, зокрема вміст флавоноїдів, танінів та ефірних олій, забезпечує комплексний вплив на патологічний процес при ревматоїдному артриті.

3. У якості оптимальної лікарської форми для місцевого застосування обрано гель. Ця форма дозволяє рівномірно наносити препарат на уражені ділянки, забезпечує високу біодоступність активних речовин, зручність використання пацієнтами та відповідність сучасним вимогам до місцевої терапії.

4. У процесі розробки м'якої лікарської форми у вигляді гелю досліджуваними об'єктами були обрані: активна субстанція — екстракт шабельника болотного, а також допоміжні речовини, які відповідають нормативній документації та дозволені для фармацевтичного використання.

5. Сучасні методи аналізу, зокрема фізико-хімічні та технологічні, застосовано для розробки складу, оптимізації технології виготовлення, оцінки якості та визначення стабільності гелю на основі екстракту шабельника болотного.

6. На основі технологічних і фізико-хімічних досліджень встановлено розчинність субстанції, перевірено її сумісність із допоміжними речовинами та обрано компоненти для створення експериментальних зразків гелю.

7. На підставі дослідження процесу висихання зразків обґрунтовано необхідність введення гліцерину в склад гелю та попередньо визначено відповідне упакування.

8. Склад гелю з екстрактом шабельника болотного розроблено, враховуючи параметри нанесення, осмотичну активність, результати органолептичної оцінки та реологічних досліджень.

9. Розроблено оптимальну технологію виробництва гелю та складено відповідну технологічну схему.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Advances in topical delivery of DMARDs / J. Taylor et al. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2022. Vol. 27, № 4. P. 155–172.
2. Advances in topical gel formulations for rheumatoid arthritis treatment / J. Anderson et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023. Vol. 632. P. 89–102.
3. Biocompatible gels for joint inflammation / M. McLaughlin et al. *Current Drug Delivery*. 2022. Vol. 19, № 4. P. 610–620.
4. Biodegradable hydrogels in inflammatory disease therapy / P. Verma et al. *Journal of Controlled Release*. 2021. Vol. 334. P. 92–107.
5. Brown M., Taylor L. Rheumatoid arthritis: novel delivery systems for local therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 111, № 4. P. 450–460.
6. Chen W., et al. Innovations in drug delivery for arthritis treatments / W. Chen et al. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2020. Vol. 15, № 2. P. 233–245.
7. Current trends in polymer-based gels for arthritis treatment / S. J. Hwang et al. *AAPS PharmSciTech*. 2020. Vol. 21, № 8. P. 56–70.
8. Davis S., Singh R. Bioavailability of anti-inflammatory gels in arthritis therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 158. P. 120–132.
9. Development of biodegradable gels for arthritis / A. Rao et al. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 6. P. 567–580.
10. Enhancing drug delivery via hydrogels / R. Kaur et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. Vol. 63. P. 310–320.
11. Felton L. Role of bioadhesive polymers in gel formulations. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 1. P. 101–114.
12. Formulation strategies for anti-inflammatory hydrogels / L. Wang et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 606. P. 145–155.

13. Gao X., Li T. Anti-inflammatory activity in novel gel systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 110, № 6. P. 321–334.
14. Gels as a carrier system for arthritis medications / A. Brown et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 172. P. 115–127.
15. Gels in precision medicine for arthritis / K. Roberts et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2023. Vol. 49. P. 210–225.
16. Hwang J. Formulating pH-responsive gels for rheumatoid arthritis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2022. Vol. 48. P. 710–720.
17. Hydrogels in chronic inflammation management / M. Lee et al. *Pharmaceutical Research*. 2020. Vol. 38, № 12. P. 245–259.
18. Jacobsen H., Patel A. Rheumatoid arthritis: transdermal and gel therapies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023. Vol. 615. P. 240–255.
19. Kim S., Wang J. Rheumatoid arthritis management: advances in topical delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022. Vol. 64. P. 203–215.
20. Liu F., Zhang H. Anti-inflammatory gel formulations: a comprehensive review. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 9. P. 987–999.
21. Liu T., Gao Y. Bioavailability enhancement in arthritis gels. *AAPS PharmSciTech*. 2021. Vol. 22, № 5. P. 451–465.
22. Mason J., Singh R. Topical gels for anti-inflammatory applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. Vol. 65. P. 320–335.
23. O'Connor M. Innovative polymers for transdermal drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2021. Vol. 23, № 3. P. 102–115.
24. Optimization of therapeutic gels for rheumatoid conditions / P. Johnson et al. *Current Drug Delivery*. 2021. Vol. 18. P. 481–492.
25. Patel R., Kumar N. Gels for controlled drug release in arthritis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022. Vol. 174. P. 456–472.
26. Polymer technologies in gel formulations for arthritis / C. Taylor et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022. Vol. 47. P. 112–126.

27. Rheumatoid arthritis gels: challenges and future directions / Y. Zhang et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2022. Vol. 48. P. 650–662.
28. Roberts K. Strategies for improving patient compliance with topical gels. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2023. Vol. 20. P. 561–576.
29. Smith J., Verma P. Advances in gel compositions for the treatment of arthritis. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2021. Vol. 26. P. 537–548.
30. Therapeutic efficiency of novel hydrogel compositions / A. Patel et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2021. Vol. 47. P. 730–742.