

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ»**

Виконав: здобувач вищої освіти

групи ТФПм20(4,10д) - 01

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми ТФП

Денис БОНДАРЄВ

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 присвячена розробці складу м'якої лікарської форми у вигляді гелю для лікування запальних захворювань шкіри. Вивчено асортимент сучасних лікарських препаратів, що застосовуються для місцевої терапії запальних захворювань шкіри. Проаналізовано вплив допоміжних речовин на структурно-механічні та технологічні властивості гелевих основ. Розроблено науково обґрунтовану технологію приготування гелю з рослинними екстрактами, яка забезпечує стабільність, ефективність та відповідність вимогам якості.

Робота складається з 40 сторінок і містить вступ, три основні розділи, загальні висновки, список використаних джерел та додатки. У процесі дослідження використано 30 літературне джерело, представлено 6 ілюстрацій та 2 таблиці з експериментальними даними.

Ключові слова: сухі екстракти центелли азійської та солодки голої, гель, місцеве лікування, запальні захворювання шкіри.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of a soft dosage form in the form of a gel for the treatment of inflammatory skin diseases. The assortment of modern drugs used for topical therapy of inflammatory skin diseases was studied. The influence of excipients on the structural, mechanical and technological properties of gel bases was analyzed. A scientifically based technology for the preparation of gels with plant extracts has been developed, which ensures stability, efficacy and compliance with quality requirements.

The work consists of 40 pages and includes an introduction, three main sections, general conclusions, a list of references, and appendices. In the course of the study, 30 literature sources were used, 6 illustrations and 2 tables with experimental data are presented.

Key words: dry extracts of centella asiatica and licorice naked, gel, topical treatment, inflammatory skin diseases.

ЗМІСТ

Вступ	3
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ	6
1.1 Морфологічні та функціональні характеристики шкіри	6
1.2 Етіологія, патогенез і терапія запальних захворювань шкіри	9
1.3. Сучасні аспекти місцевого лікування запальних захворювань шкіри	12
1.4 Сучасні аспекти виробництва м'яких лікарських форм	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	18
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	19
2.1 Об'єкти досліджень	20
2.2 Методи дослідження	24
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	26
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТАМИ ЦЕНТЕЛЛИ АЗІЙСЬКОЇ ТА СОЛОДКИ ГОЛОЇ	27
3.1 Оцінка впливу способу введення сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої на стабільність гелю	27
3.2 Розробка складу гелю з сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої	29
3.3 Дослідження якісних характеристик стабільного гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої	31
3.4 Розробка промислової технології гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої	36
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	38
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	41

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження. Важливість теми дослідження обґрунтована широкою поширеністю запальних захворювань шкіри, які створюють значні виклики для сучасної медицини. Ці захворювання супроводжуються вираженим больовим синдромом і можуть призводити до часткової або повної втрати працездатності. Попри широкий вибір препаратів для лікування таких патологій, представлених на фармацевтичному ринку України, питання забезпечення населення якісними та доступними засобами залишається невирішеним. Основною проблемою є значна залежність від імпортованих препаратів, що обумовлює їх високу вартість і обмежену доступність для більшості пацієнтів. Крім того, не всі наявні засоби відповідають сучасним вимогам до ефективності та безпеки терапії через специфіку складу активних та допоміжних компонентів. У цьому контексті розробка нових лікарських засобів, які мають комплексний вплив на патологічні процеси, залишається актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки.

Мета та завдання дослідження. створенні науково обґрунтованого складу та технології виготовлення гелю на основі сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої, який міг би ефективно застосовуватися для лікування запальних захворювань шкіри.

Згідно з метою необхідно було вирішити наступні завдання:

- здійснити аналіз літературних джерел, присвячених питанням місцевої терапії запальних захворювань шкіри;
- провести фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні дослідження з метою створення оптимального складу лікарської форми;
- обґрунтувати вибір основи для гелю;
- розробити та науково обґрунтувати технологію виготовлення гелю;

- здійснити дослідження для визначення основних показників якості розробленого складу гелю.

Об'єкт дослідження – гель; АФІ: сухі екстракти центелли азійської та солодки голої, допоміжні речовини: гелеутворювачі, емульгатори, консерванти, корригенти запаху.

Предмет дослідження – розробка складу гелю з : сухі екстракти центелли азійської та солодки голої, дослідження його органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, реологічних та біофармацевтичних властивостей.

Методи дослідження. У ході роботи використовувалися такі методи, передбачені ДФУ:

- органолептичні методи для визначення зовнішнього вигляду, прозорості та кольорових характеристик;
- фізико-хімічні методи для аналізу показників рН, в'язкості та реологічних характеристик;
- біофармацевтичні методи, спрямовані на вивчення осмотичних властивостей;
- математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

Апробація результатів дослідження та публікації . Кваліфікаційну роботу було апробовано на «Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів» (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). - Харків: НФаУ, 2025. Опубліковані тези: Денис Бондарев. Розробка складу гелю для лікування запальних захворювань шкіри. Сучасні досягнення фармацевтичної справи: збірник наукових праць, випуск 1. - Харків, видавництво НФаУ, 2025. Р.143.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота представлена на 40 сторінках основного тексту і включає вступ, огляд літератури, два розділи експериментальної частини, загальні висновки та список використаних джерел. У роботі міститься 2 таблиці і 6 рисунків. Бібліографія налічує 30 літературних джерел.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

1.1 Морфологічні та функціональні характеристики шкіри

Шкірний покрив людини складається з трьох основних структурних рівнів: епідермісу, дерми та гіподерми. Епідерміс є зовнішнім шаром шкіри і представлений багат шаровим плоским зроговілим епітелієм. Його товщина варіює в межах від 0,05 міліметра (у зоні повік) до 1,5 міліметра (в області долонь). Переважна більшість клітин епідермісу (близько 95%) — це кератиноцити, які формуються з ектодермального зачатка і в процесі диференціювання переміщуються від базальної зони до поверхні. У структурі епідермісу виділяють п'ять шарів: базальний, шипуватий, зернистий, блискучий і роговий [4, 23].

Дерма, що знаходиться під епідермісом, є сполучнотканинною основою шкіри і складається з волокнистих елементів, міжклітинної речовини і певної кількості клітин. Вона виконує функцію каркасу для шкірних придатків (волосся, нігті, потові і сальні залози), судин та нервів. Її товщина коливається від 0,3 до 3 міліметрів. У дермі виділяють два основні шари: сосочковий і сітчастий.

Гіподерма, або підшкірна жирова клітковина, утворена рихлою волокнистою мережею, в петлях якої локалізуються жирові часточки, представлені великими адипоцитами. Товщина цього шару залежить від локалізації: мінімальна (близько 2 мм) — на черепі, максимальна — в зоні сідниць (до 10 см і більше). Підшкірна жирова клітковина відсутня в деяких зонах тіла — на повіках, крайньої плоті, в області малих статевих губ, під нігтями та на мошонці [15, 29].

Функціонально шкіра виконує низку життєво важливих ролей: захищає організм від фізичних, хімічних і біологічних факторів зовнішнього

середовища; бере участь у процесах терморегуляції, обміну речовин, імунного захисту, рецепції, дихання, виділення, секреції та всмоктування.

Будова шкіри відображає її складну молекулярну організацію, оскільки вона сформована з численних хімічних компонентів, які тісно взаємодіють один з одним. У середньому шкіра людини містить від 69 до 73% води. Кількісний вміст води відрізняється у різних шарах: в епідермісі — приблизно 10%, у сосочковому шарі дерми — понад 70%, у сітчастому — до 61%. Для нормального функціонування клітин необхідно підтримувати стабільність іонного складу і кислотно-лужного балансу. Водорозчинними є хімічні сполуки з полярними групами, які можуть утворювати водневі зв'язки з молекулами води, у той час як неполярні молекули вуглеводневої природи розчиняються погано або взагалі не розчиняються [1, 15].

Мінеральні речовини складають приблизно 0,7–1% від сухої маси шкіри, а в гіподермі — близько 0,5%. Шкіра функціонує як резервуар для життєво необхідних катіонів — натрію, калію, кальцію та магнію. Основним позаклітинним іоном є натрій, а калій здебільшого зосереджений у цитоплазмі клітин. Кальцій локалізований переважно у дермі і бере участь у процесі біосинтезу простагландинів. Магній сконцентрований головним чином в епідермісі і активує низку ферментативних реакцій, зокрема фосфорилування.

Фосфати, представлені переважно у вигляді органічних сполук (фосфоліпіди, нуклеопротейди, аденозинфосфати тощо), мають важливе значення для клітинної активності. Сірка входить до складу амінокислот цистеїну та метіоніну, що формують кератиновий білок. Найбільше її виявлено в роговому шарі, нігтях і волосі [5, 27].

З мікроелементів, які мають значення для шкіри, найбільш дослідженими є мідь, цинк і залізо. Вони входять до складу ферментів і вітамінів, виступають каталізаторами біохімічних процесів. Зокрема, мідь залучена до синтезу меланіну (через тирозиназу), колагену та еластину (через лізілоксидазу) і процесів ороговіння (через тіолоксидазу). Залізо входить до

складу гемоглобіну, міоглобіну, пероксидази і цитохромів, необхідних для клітинного дихання.

Основним білковим компонентом шкіри є колаген, який утворює близько 70% сухої маси дерми. Крім нього, в шкірі містяться еластин, ретикулін і кератин. Колаген, еластин і ретикулін входять до складу волокнистих структур дерми, а також формують оболонки потових і сальних залоз. Кератин утворює роговий шар і починає синтезуватися у вигляді прекератину в базальному шарі епідермісу. Після проходження процесу дозрівання і утворення дисульфідних зв'язків, кератин стає нерозчинним і механічно стійким. Філагрин сприяє щільному пакуванню кератинових філаментів, які остаточно стабілізуються перед розпадом філагрину на амінокислоти [2, 27].

Концентрація продуктів білкового обміну, таких як сечовина, амінокислоти, сечова кислота та аміак, у шкірі у 3 рази перевищує їх вміст у крові, особливо в ділянках із запальними змінами. У складі клітин шкіри наявні нуклеїнові кислоти, зокрема ДНК і РНК, переважно в клітинах епідермісу.

Шкіра бере участь у вуглеводному обміні — на неї припадає приблизно п'ята частина загального процесу. У епідермісі зафіксовано концентрацію глюкози на рівні 30–60 мг%, а вміст глікогену досягає 70–80 мг%. Глікоген слугує джерелом енергії для клітинного поділу та ороговіння, локалізуючись у шипуватому та базальному шарах. Глікозаміноглікани (мукополісахариди), зокрема гіалуронова, хондроїтинсірчана кислоти та гепарин, забезпечують міжклітинні зв'язки і регулюють проникність тканин, впливаючи на здатність шкіри протистояти мікроорганізмам. Гепарин, синтезований огрядними клітинами, також контролює мікроциркуляцію [6, 18].

Протеоглікани шкіри складаються з полісахаридної (до 95%) і білкової частини (приблизно 5%). Завдяки поліаніонним властивостям вони здатні утримувати воду та катіони, забезпечуючи стабільність міжклітинної речовини сполучної тканини.

У тканинах шкіри та на її поверхні присутні різні класи ліпідів. В епідермісі переважають вільні жирні кислоти (20%), тригліцериди (17%), моно- і дигліцериди (6%) і холестерин (16%). У підшкірній клітковині основну масу складають нейтральні жири, серед яких домінує триолеїн (до 70%). Завдяки цьому людський жир має відносно низьку температуру плавлення [16, 24].

Стерини, стероїди та фосфоліпіди наявні в епідермальних клітинах, тканинах сполучної тканини, судинах і гладких м'язах, а також у секреті сальних залоз. Ці компоненти формують захисну ліпідну плівку — шкірне сало, концентрація якого зростає у період статевого дозрівання і зменшується з віком [3, 14].

Шкірний покрив насичений ферментами, серед яких особливо важливі: амілаза, фосфорилаза, альдолаза, лактадегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, цитохромоксидаза, трансаміназа, аргіназа, ліпаза та тирозиназа.

Також у шкірі присутні численні антигени, серед яких колагенові білки, ядерні та ендотеліальні антигени, а також структури фібробластів. За наявності загальних або місцевих патологій організм може утворювати антитіла або аутоантитіла до цих структур. Їх виявлення є діагностично і прогностично важливим при шкірних захворюваннях.

1.2 Етіологія, патогенез і терапія запальних захворювань шкіри

Дерматози являють собою запальні ураження шкірного покриву, що охоплюють широку групу нозологічних форм, серед яких нейродерматози, різновиди дерматитів (контактні, алергічні, токсичні), кропив'янка, екзема, токсидермії, псоріаз, інфекційні захворювання шкіри тощо [24, 30].

Шкірний покрив, як жоден інший орган, постійно піддається впливу численних шкідливих чинників зовнішнього та внутрішнього походження. Етіологічно дерматози поділяються на ті, що виникають внаслідок дії екзогенних або ендогенних факторів [11, 24]:

1. Екзогенні чинники:

біологічні — збудники інфекцій (бактерії, гриби, віруси, паразити);
 фізичні — вплив високих або низьких температур, опромінення;
 хімічні — контакт з речовинами, що мають подразнювальну дію (скипидар, кислоти, луги та ін.).

2. Ендогенні чинники:

продукти порушеного азотистого обміну;
 речовини, що утворюються при розпаді пухлин;
 медіатори запалення й імунні комплекси.

Дерматози охоплюють вроджені й набуті патологічні стани шкіри, що можуть бути як самостійним захворюванням, так і симптомом загальної патології (наприклад, кір або скарлатина). Вони здатні виникати як реакція на зовнішні подразники — механічну дію (тертя, удари, тиск), температурні зміни (обмороження, опіки), опромінення, контакт з хімічними речовинами (барвники, кислоти, луги), вплив мікроорганізмів (коки, гриби, спірохети), паразитів (воші, кліщі, блохи), деяких рослин (наприклад, кропива) — так і через внутрішні фактори: порушення обміну речовин, ендокринні патології, алергії, хвороби крові, інтоксикації, інфекційні процеси. У певних випадках провокуючим чинником виступає психоемоційна травма або тривале нервово напруження.

Клінічно дерматози проявляються появою різноманітних морфологічних елементів: плям, вузликів, пухирів, бульбашок, пустул, петехій тощо. Незалежно від етіології, провідним патогенетичним механізмом у дерматозах є запалення, що може мати гостру, підгостру або хронічну форму [12, 22, 27].

Запальний процес у шкірі проходить три послідовні стадії: альтерації, ексудації та репарації.

Альтеративне запалення характеризується переважанням деструктивних змін тканин, що можуть призводити до глибоких уражень і некрозів. Яскравими прикладами цього виду запалення є тяжкі форми

підермій, карбункули, васкуліти, фібриноїдні некрози сполучної тканини дерми, які здебільшого локалізуються в субепідермальних судинах [2, 26].

Хоча альтеративне запалення зазвичай має гострий перебіг, воно може зберігатися й у хронічній формі (наприклад, при поверхневих некротичних васкулітах або виразкових підерміях), триваючи десятиліттями. У таких випадках процеси ушкодження переважають над відновленням, що зумовлює потребу у двосторонньому підході до терапії: обмеження ураження та стимуляція регенерації.

Ексудативне запалення домінує у випадках з вираженим порушенням мікроциркуляції та інтенсивним утворенням ексудату. Характер ексудату — серозний, гнійний або геморагічний — залежить від ступеня ушкодження капілярів, дії медіаторів і реактивності організму [13, 21].

Серозне запалення притаманне гострим дерматитам, екземі, вірусним інфекціям (герпес тощо), при яких спостерігається розвиток міжклітинного набряку (спонгіозу), що спричиняє утворення внутрішньо- та субепідермальних пухирів.

Гнійне запалення проявляється як у гострій (з утворенням пустул), так і в хронічній формі — підерміях, де на тлі порушення імунітету погіршується здатність нейтрофілів до фагоцитозу і бактерицидної активності.

Геморагічне запалення виникає переважно при васкулітах, що характеризуються фібриноїдним некрозом судин, петехіальними та ехімотичними висипами, які можуть ускладнюватися утворенням виразок.

Проліферативне (продуктивне) запалення характеризується клітинною інфільтрацією тканин. У випадку гранулематозних форм (туберкульоз, лепра, саркоїдоз) формуються гранульоми з мононуклеарів, епітеліоїдних та багатоядерних гігантських клітин [15, 24].

Імунологічна реакція шкіри також може мати вирішальне значення. Якщо збудник діє як антиген, розвивається імунне запалення, при якому активуються Т-лімфоцити, макрофаги, фібробласти, що призводить до утворення простагландинів, цАМФ та інших медіаторів [18, 29]. При

тривалому впливі антигенів збільшується концентрація циркулюючих імунних комплексів, що осідають у судинах, викликаючи їх ураження, посилення судинної проникності, набряки, ексудацію. Це, в свою чергу, спричиняє порушення тканинного гомеостазу.

Лімфатична система також зазнає змін: під час запалення лімфатичні капіляри переповнюються лімфою, що призводить до гострого лімфатичного набряку, який у хронічному перебігу викликає потовщення стінок судин, фіброз та вторинні імунні порушення [21, 29, 30].

Таким чином, запальний процес є ключовою ланкою в патогенезі більшості дерматозів, незалежно від їх етіології. Відповідно, ефективна терапія дерматозів неможлива без використання протизапальних засобів, спрямованих як на купірування симптомів, так і на нормалізацію процесів відновлення в шкірних тканинах.

1.3. Сучасні аспекти місцевого лікування запальних захворювань шкіри

У сучасній клінічній практиці для місцевої терапії дерматитів найчастіше застосовуються топічні глюкокортикостероїди (ГКС) — препарати з потужною протизапальною, протиалергічною та імуносупресивною дією. Їх ефективність обумовлена здатністю пригнічувати фосфоліпазу A2, зменшувати вивільнення арахідонової кислоти, інгібувати синтез простагландинів і лейкотрієнів, стабілізувати лізосомальні мембрани та зменшувати проникність судин. Також вони знижують активність фагоцитів і вивільнення гістаміну, що дозволяє швидко зменшити набряк, гіперемію та свербіж [29].

Залежно від сили дії, топічні ГКС поділяють на чотири класи: слабкої, помірної, сильної та дуже сильної активності. Наприклад, до слабких належать гідрокортизон і метилпреднізолон, до середніх — тріамцинолон, до сильних — бетаметазон і мометазон, а до дуже сильних — клобетазол.

Рациональний підбір препарату базується на ступені ураження, локалізації процесу та віці пацієнта.

Однак тривале або безконтрольне використання ГКС може призвести до розвитку як місцевих (атрофія шкіри, телеангіоектазії, гіпопігментація, стероїдне акне), так і системних побічних ефектів (пригнічення надниркової функції, синдром Кушинга, затримка росту в дітей) [14, 28].

Для підвищення ефективності та розширення спектру дії все частіше використовуються комбіновані засоби, які містять ГКС у поєднанні з антибіотиками або протигрибковими речовинами. Такі препарати доцільні при вторинній інфекції, гнійничкових ураженнях та при підозрі на мікоз. Водночас зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів зумовлює актуальність пошуку нових протимікробних компонентів з природним походженням [30].

Асортимент лікарських засобів для місцевого лікування дерматозів представлений переважно м'якими лікарськими формами: мазями, кремами, гелями, пастами. Сучасні тенденції у фармації спрямовані на використання гідрофільних основ із осмотичною активністю, особливо при ексудативних формах дерматитів, оскільки вони сприяють поглинанню рідини, покращують проникнення активних речовин та мають охолоджувальний ефект [11].

На українському ринку функціонує понад 400 найменувань м'яких лікарських форм. З них мазі становлять приблизно 47%, креми — 28%, гелі — 22%, інші форми (лініменти, пасти) — до 3%. Близько 70% складають імпорتنі засоби, решта — продукція вітчизняних виробників. Основні постачальники — країни ЄС (Німеччина, Франція, Польща, Словенія, Угорщина), Велика Британія, Індія. Українські виробники також демонструють активну динаміку розвитку: ПрАТ «Дарниця», ПрАТ «Фармацевтична фірма "Здоров'я"», ПАТ «Борщагівський ХФЗ», ПрАТ «Технолог», ПрАТ «Віола».

Асортимент охоплює препарати з гормональними, антибактеріальними, протигрибковими, антисептичними, ранозагоювальними і протизапальними

властивостями. Близько 40% становлять комбіновані засоби, які поєднують кілька механізмів дії — протизапальний, протимікробний, кератолітичний [4, 13].

З урахуванням зростаючого запиту на безпечні, ефективні й доступні альтернативи гормональним препаратам, все більше уваги приділяється використанню фітокомпонентів з багатокomпонентною дією. Серед перспективних рослинних екстрактів, що виявляють протизапальну, регенеративну та антисептичну активність, варто відзначити екстракт центелли азійської (*Centella Asiatica*) та екстракт кореня солодки (*Glycyrrhiza glabra*).

Розроблюваний нами гель на основі сухих екстрактів *Centella Asiatica* та *Glycyrrhiza glabra* — є інноваційним засобом з потенціалом для використання у терапії різних форм дерматитів. Центелла азійська стимулює синтез колагену, прискорює загоєння шкіри, знижує запалення і покращує мікроциркуляцію. Екстракт кореня солодки проявляє виражені протизапальні та антиоксидантні властивості, пригнічує вивільнення цитокінів і гістаміну, а також чинить легку протимікробну дію. Завдяки синергії цих компонентів, наша розробка здатна зменшувати симптоми запалення, свербіж та почервоніння без використання гормонів чи антибіотиків, що робить його безпечною альтернативою для довготривалого використання.

1.4 Сучасні аспекти виробництва м'яких лікарських форм

М'які лікарські форми — це дозовані препарати для місцевого застосування, які мають специфічну консистенцію, зумовлену високою в'язкістю та неньютонівським типом плинності при температурі зберігання. Вони забезпечують пролонговану дію активних речовин за рахунок контактної взаємодії з шкірою або слизовими оболонками. До м'яких лікарських засобів відносять мазі, креми, пасти, гелі, лініменти та інші препарати, які можуть мати однофазну або багатфазну структуру [8, 20].

До складу м'яких лікарських форм входять діючі речовини та допоміжні компоненти, які забезпечують стабільність, зручність застосування, біодоступність і лікувальний ефект. Основа — це структурний елемент, що може бути гідрофільною або гідрофобною, натуральною або синтетичною, і вона суттєво впливає на реологічні характеристики, швидкість вивільнення активних інгредієнтів і їхню фармакологічну дію. Основи утворюють або окремо, або безпосередньо в процесі виготовлення препарату.

Функціонально допоміжні речовини, які входять до складу м'яких форм, поділяються на такі групи [4, 23]:

- носії (ланолін, вазелін, гліцерин тощо);
- регулятори в'язкості (віск, парафін, спермацет, поліетиленгліколь високої молекулярної маси);
- гідрофобні й гідрофільні розчинники (рослинні олії, ізопропілміристат, етанол, поліетиленгліколь 200–600, пропіленгліколь тощо);
- емульгатори для створення систем типу о/в або в/о;
- гелеутворювачі (карбомери, бентоніт, похідні целюлози, полоксамери, альгірати тощо);
- консерванти, антиоксиданти, солюбілізатори, ароматизатори, регулятори рН.

Залежно від фізико-хімічних властивостей компонентів, м'які лікарські засоби можуть бути гомогенними чи гетерогенними. У промисловості перевага часто надається комбінованим формам, які містять декілька активних речовин з різною розчинністю в основі або воді. Це диктує необхідність чітко налагодженого технологічного процесу [10, 22].

Гелі як різновид м'яких лікарських форм відрізняються від мазей більшою біоадаптивністю, охолоджувальним ефектом, високою швидкістю вивільнення лікарських речовин та естетичними властивостями. Найперспективнішими є карбополімерні гелі, у яких як гелеутворювач використовуються карбомери — синтетичні поліакрилові кислоти, що

забезпечують прозору, стабільну, термочутливу структуру. Карбополімерні основи легко адаптуються до широкого спектра рН, дозволяють рівномірно розподіляти лікарські речовини, мають добру сумісність із біоактивними екстрактами, антибіотиками, антисептиками та гормональними речовинами.

Промислове виготовлення м'яких лікарських форм передбачає декілька етапів: підготовка виробничих приміщень, контроль якості сировини, підготовка основи, введення лікарських речовин, гомогенізація, фасування, маркування і пакування готової продукції. Особливу увагу приділяють дотриманню санітарно-гігієнічного режиму, щоб попередити мікробну контамінацію й забезпечити належну якість препарату на всіх етапах — від сировини до споживчої тари [11, 30].

У виробництві гелів із застосуванням карбомеру гелеутворення здійснюється в присутності нейтралізаторів (тріетаноламін, натрію гідроксид), які ініціюють утворення гелевої матриці. Після цього проводиться тонке диспергування активних речовин — шляхом їхнього попереднього розчинення або суспендування, а потім рівномірного введення в гелеву основу. Для забезпечення рівномірності і стабільності структури використовують вакуумні змішувачі з потужними гомогенізаторами. Приготування карбогелів можливе як у періодичному, так і в безперервному режимі з використанням високотехнологічного обладнання [7, 25].

Сучасне обладнання дає змогу точно контролювати параметри температури, вологості, рН, в'язкості та чистоти середовища. При виготовленні гелів важливе значення має дотримання технологічного регламенту, оскільки від цього залежить консистенція, однорідність, реологічна стабільність та ефективність препарату. Використання роторно-пульсаційних апаратів та мікронізаторів дозволяє уникнути окремої стадії подрібнення речовин, що скорочує технологічний цикл і знижує енергозатрати [9, 28].

У зв'язку з підвищеним попитом на безпечні, ефективні і добре переносимі засоби для місцевого лікування дерматологічних та інших

патологій, гелі на карбополімерній основі набувають все більшого поширення у фармацевтичній практиці. Їхня висока стабільність, зручність застосування та біосумісність відкривають нові перспективи для створення сучасних формул.

З огляду на вищезазначене, нами розроблено гель для місцевого застосування з сухими екстрактами *Centella Asiatica* (центелли азійської) та *Glycyrrhiza glabra* (солодки голої). Комплексна дія цих компонентів у гелевій основі на базі карбомеру забезпечує глибоке проникнення, швидке загоєння та мінімізацію подразнення.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На основі вивчення сучасних літературних джерел встановлено, що створення лікарських засобів для терапії запальних дерматологічних захворювань має на меті вплив на ключові патогенетичні механізми перебігу патологічного процесу.

2. На сьогоднішній день актуальним є розроблення ефективних лікарських препаратів, які характеризуються високою терапевтичною активністю, мінімальним ризиком побічних ефектів та відсутністю токсико-алергічних ускладнень.

3. Сучасна різноманітність допоміжних речовин відкриває широкі можливості для формування лікарських композицій із заданими властивостями, що дозволяє не лише оптимізувати дію основної речовини, а й значно підвищити загальну терапевтичну ефективність препарату.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У сучасній дерматологічній практиці м'які лікарські засоби застосовують локально, що дозволяє забезпечити проникнення активних речовин у шкіру, тканини та біологічні рідини організму для досягнення необхідного фармакологічного ефекту. Ключовим аспектом у розробці лікарських форм для місцевого використання є наукове обґрунтування вибору компонентів та їх концентрацій, адже ефективність таких засобів значною мірою залежить від властивостей біологічно активних інгредієнтів, які впливають на шкіру, уражену запальними процесами.

Для досягнення бажаного ефекту важливо враховувати не лише фармакологічні характеристики активних компонентів, але й властивості допоміжних речовин. Останні забезпечують формування лікарської форми, визначають її фізико-хімічні характеристики та впливають на терапевтичну ефективність препарату. Крім того, допоміжні речовини впливають на спрямованість дії засобу, визначаючи, чи буде вона обмежуватись місцевим рівнем або охоплюватиме системний вплив. Правильний вибір цих компонентів є важливим для створення гелю, який буде безпечним і ефективним у лікуванні запальних захворювань шкіри.

Основи-носії впливають на вивільнення активних речовин із гелю, їх біодоступність, рівень кислотності та реологічні властивості препарату.

Враховуючи викладені вище аспекти та особливості перебігу запальних процесів на шкірі, для створення нового гелю були обрані екстракти центелли азійської та солодки голої. Ці компоненти мають виражені протизапальні, заспокійливі та регенеративні властивості, а також характеризуються низькою токсичністю, що відповідає вимогам до лікарських засобів для місцевого застосування.

Основа-носіій для гелю, призначеного для лікування запальних захворювань шкіри, повинна відповідати наступним вимогам:

- мати задовільні фізико-хімічні, фармако-технологічні та споживчі характеристики.
- бути з рівнем рН, що відповідає кислотності шкірного покриву.
- запобігати мікробному забрудненню, бути фармакологічно нейтральною, не викликати подразнення чи сенсibilізації.
- забезпечувати рівномірний розподіл біологічно активних речовин на поверхні шкіри та покращувати біодоступність препарату.

Технологія виготовлення такого гелю має бути економічно вигідною, не вимагати складного обладнання та бути адаптованою для промислового виробництва.

Розробка гелю на основі описаних принципів дозволить створити новий сучасний лікарський засіб, який доповнить асортимент вітчизняних препаратів для місцевого лікування запальних захворювань шкіри.

2.1. Об'єкти дослідження

Діючі речовини. Як основні діючі речовини для створення гелю, призначеного для лікування запальних захворювань шкіри та сприяння регенерації пошкоджених тканин, обрано сухі екстракти центелли азійської та солодки голої.

Сухий екстракт центелли азійської - АФІ багатий на тритерпенові сапоніни, зокрема азіатикозид, мадекасинову і азіатикову кислоти. Вони забезпечують протизапальну, регенеративну і судинозміцнюючу дію. Сухий екстракт центелли має вигляд порошку світло-коричневого кольору, гіркуватого на смак, з характерним трав'яним ароматом.

Сухий екстракт солодки голої містить флавоноїди, сапоніни, гліциризинову кислоту та інші біологічно активні сполуки, які надають протизапальну, імуномодулюючу та антимікробну дію. Сухий екстракт солодки також має світло-коричневий відтінок і приємний аромат.

Поєднання цих компонентів у складі гелю сприяє комплексній терапії шкірних захворювань завдяки їх синергічному ефекту.

Допоміжні речовини. Для створення якісного гелю з оптимальними фізико-хімічними властивостями використовуються гелеутворювачі, емульгатори, розчинники, консерванти та коригенти запаху.

Гелеутворювачі

Альгінат натрію Protanal CR 8223. Ця речовина є сіллю альгінової кислоти, яка отримується з бурих водоростей. Альгінат натрію має унікальні властивості, зокрема здатність утримувати вологу, утворювати стабільні гелеподібні структури і забезпечувати охолоджуючий ефект при нанесенні. Порошок кремового кольору розчиняється у воді, створюючи однорідні гелеві основи.

Гідроксипропілцелюлоза Klucel. Неіонний водорозчинний ефір целюлози, що має універсальне поєднання властивостей: він утворює прозорі розчини, стійкі до різних температурних умов. Klucel використовується у фармацевтиці для підвищення в'язкості, стабільності і біосумісності продукту.

Гідроксіетилцелюлоза Natrosol® 250G. Це полімер, що забезпечує різні рівні в'язкості гелю в залежності від концентрації. Білий порошок з легким жовтуватим відтінком добре розчиняється у воді та створює однорідні структури.

Poloxamer 407. Блок-сополімер, що поєднує гідрофобні поліоксипропіленові сегменти і гідрофільні поліоксіетиленові сегменти в одній молекулі. Завдяки своїй унікальній структурі він виконує функцію поверхнево-активної речовини, яка зменшує поверхневий натяг між фазами, сприяючи утворенню стабільних емульсій. Poloxamer 407 характеризується високою розчинністю у воді, що робить його ефективним для стабілізації водних систем і рівномірного розподілу активних речовин у гелі. Крім того, він може проявляти термочутливу поведінку, переходячи з рідкого стану в гелеподібний при зміні температури. Це властивість широко використовується у фармацевтиці для забезпечення пролонгованої дії препаратів і їхнього комфортного нанесення.

Carbopol ETD 2020. Сучасний гелеутворювач, заснований на акрилових полімерних структурах, які забезпечують стабільність і високу в'язкість готового продукту. Завдяки своїй здатності формувати прозорі і однорідні гелі, він широко застосовується у виробництві фармацевтичних і косметичних засобів для зовнішнього застосування. Carbopol ETD 2020 має високу гігроскопічність і сумісність з багатьма активними інгредієнтами, включаючи водорозчинні і жиророзчинні сполуки. Крім того, його зручність у використанні обумовлена можливістю легкого диспергування у водному середовищі з подальшим утворенням стабільної структури після нейтралізації. У фармацевтичній практиці цей гелеутворювач забезпечує потрібну консистенцію препарату, що сприяє рівномірному нанесенню і покращенню проникності активних речовин через шкірні покриви.

Емульгатори

Lanette SX. комбінований емульгатор на основі цетеарилового спирту, лаурилсульфату натрію і цетеарилсульфату натрію. Така комбінація забезпечує створення стабільних емульсій типу «масло у воді», які є необхідними для гелів і кремів. Lanette SX дозволяє отримати рівномірну текстуру продукту, запобігаючи розшаруванню фаз і забезпечуючи стійкість емульсії під час зберігання. Крім того, його хімічний склад сприяє утворенню оптимального рівня рН продукту, що підходить для використання на шкірі.

Лаурилсульфат натрію. Лаурилсульфат натрію є потужною аніонною поверхнево-активною речовиною, яка сприяє зниженню поверхневого натягу на межі фаз, покращуючи змочування і розчинення інгредієнтів. Ця сполука утворює стабільну і довговічну піну, яка покращує нанесення продукту і рівномірний розподіл активних компонентів на поверхні шкіри. Крім того, лаурилсульфат натрію є ефективним емульгатором, який забезпечує збереження структури продукту навіть у складних умовах зберігання.

Розчинники

Очищена вода. Основний розчинник у складі фармацевтичних гелів, забезпечуючи однорідність і стабільність системи. Вона сприяє розчиненню активних і допоміжних компонентів, а також утворенню водної матриці, що дозволяє рівномірно розподілити активні речовини у складі гелю. Крім того, очищена вода є середовищем для гідратації компонентів і підтримки їх стабільності протягом усього терміну зберігання.

Етиловий спирт 96%. Етиловий спирт високої концентрації використовується у фармацевтичному виробництві для поліпшення розчинності багатьох активних інгредієнтів, особливо тих, які є погано розчинними у воді. Його антисептичні властивості забезпечують зниження мікробної контамінації продукту, що важливо для підтримання стабільності і безпечності гелю під час тривалого зберігання. Крім того, етиловий спирт може виступати в якості сполучного компонента між різними фазами, покращуючи однорідність складу.

Консерванти

Ніпагін (метилпарабен) і Ніпазол (пропілпарабен) є ефективними синтетичними консервантами, які широко застосовуються у фармацевтичній і косметичній промисловості для запобігання розвитку мікроорганізмів. Вони характеризуються високою активністю проти широкого спектру бактерій і грибків, забезпечуючи тривалий термін зберігання продукту без втрати його якості. Ці речовини добре розчиняються в багатьох органічних і неорганічних середовищах, що дозволяє їм рівномірно розподілятися в складі гелю і забезпечувати його мікробіологічну стабільність.

Коригент запаху. Ефірна олія м'яти перцевої є натуральним ароматизатором, який додає продукту приємний і свіжий запах, що підвищує комфортність його використання. До її складу входять біологічно активні речовини, такі як ментол, лімонен, пінен і цинеол, які мають охолоджуючий і заспокійливий ефект. Крім того, ефірна олія м'яти демонструє антисептичні

та протизапальні властивості, що сприяє підвищенню ефективності препарату, особливо при нанесенні на подразнену або пошкоджену шкіру.

2.3 Методи дослідження

Органолептичний аналіз. Оцінювання зовнішнього вигляду і запаху гелю проводили органолептично, щоб визначити його відповідність встановленим вимогам. Для цього зразки наносили рівномірним шаром товщиною 2-4 мм на предметне скло або білий аркуш паперу, що дозволяло отримати точні візуальні та тактильні дані про продукт. Звертали увагу на такі характеристики, як однорідність текстури, відсутність видимих краплень, прозорість (для гелів відповідного типу), а також інтенсивність, характер і стійкість запаху. Крім того, перевіряли, чи відповідає колір зразка очікуваному, чи є будь-які ознаки фізичної нестабільності, такі як розшарування або зміна відтінку під час зберігання.

Агрегативна стабільність. Для оцінки здатності гелю зберігати свою структуру за різних умов зберігання використовували метод центрифугування. Зразки піддавали обертанню при швидкості 3000 об/хв протягом 5 хвилин після витримання їх при кімнатній температурі протягом 1, 7 і 20 діб. У процесі аналізу вимірювали висоту шару рідини, що виділилася (H1), і висоту всього зразка (H2), за допомогою чого розраховували коефіцієнт кінетичної стійкості (Kk). Ці дані дозволяли оцінити не лише схильність гелю до розшарування, а й його стабільність під час транспортування та зберігання, що є важливим фактором для практичного використання.

Осмотична активність. Дослідження осмотичної активності проводили методом рівноважного діалізу із застосуванням напівпроникної мембрани при температурі 34 ± 1 °C, що імітує фізіологічні умови людського тіла. Для експерименту відбирали наважку гелю масою 3,0 г і поміщали її в мембрану. Зразок витримували у термостаті протягом встановленого часу, після чого визначали різницю між початковою і кінцевою масою зразка. На

основі цих даних розраховували кількість поглинутої води у відсотках, що вказує на здатність гелю підтримувати гідратацію шкіри і сприяти її регенерації.

Визначення рН. Вимірювання кислотності зразків проводили експрес-методом з використанням електронного рН-метра, оснащеного спеціальним електродом для роботи з напівтвердими речовинами. Електрод занурювали безпосередньо у гелеву масу, а показання фіксували на дисплеї приладу. Отримані результати порівнювали із фізіологічним рівнем рН шкіри, щоб оцінити безпечність і відповідність продукту до умов його застосування. Крім того, проводили додатковий моніторинг змін рН після тривалого зберігання, що дозволяло виявити можливі ознаки деградації або зміни складу гелю.

Реологічні властивості. Для визначення реологічних характеристик зразків використовували ротаційний віскозиметр Муг V2R, який дозволяє досліджувати в'язкість при різних швидкостях зсуву. У процесі тестування застосовували коаксіальні шпинделі, що відповідали передбачуваним значенням в'язкості гелю. Отримані показники вказували на поведінку продукту під час нанесення, його стійкість до механічних впливів і здатність зберігати форму. Додатково оцінювали тиксотропні властивості — здатність гелю відновлювати структуру після механічного руйнування, що є важливим для фармацевтичних засобів, які застосовуються місцево.

Статистична обробка даних. Результати всіх досліджень обробляли із застосуванням стандартних методів математичної статистики, передбачених Державною фармакопеєю України, видання 2, том 1. Для аналізу використовували програмне забезпечення Statistica 6.0, що дозволяло отримати точні статистичні показники, такі як середні значення, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації. Застосування програмного продукту також давало змогу оцінити кореляцію між різними характеристиками гелю і виявити залежності, що можуть вплинути на його стабільність і ефективність.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Сформульовано стратегію створення гелю для місцевого лікування запальних захворювань шкіри, засновану на використанні сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої, що забезпечують високу терапевтичну ефективність у другій і третій фазах ранового процесу.

2. Наведено об'єкти досліджень, включаючи активні компоненти – екстракти центелли азійської та солодки голої, а також допоміжні речовини (гелеутворювачі, розчинники, консерванти), які забезпечують стабільність, біодоступність і належні реологічні властивості препарату.

3. Розглянуто комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних і реологічних методів дослідження, що дозволили обґрунтувати технологію виготовлення гелю та підтвердити його відповідність вимогам для ефективного лікування запальних процесів шкіри.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТАМИ ЦЕНТЕЛЛИ АЗІЙСЬКОЇ ТА СОЛОДКИ ГОЛОЇ

3.1 Оцінка впливу способу введення сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої на стабільність гелю

Сухі екстракти центелли азійської та солодки голої мають гідрофобні властивості, що проявляється в обмеженій змочуваності водою — крайовий кут змочування становив у межах $22,5^\circ$, що вказує на слабку взаємодію з гідрофільними середовищами. При цьому дані екстракти практично не розчиняються у воді, але добре змішуються з 95% етанолом. У зв'язку з цим було досліджено ефективність двох підходів до введення екстрактів у гелеву основу: у вигляді дисперсної системи та у формі спиртового розчину (рис. 3.1).

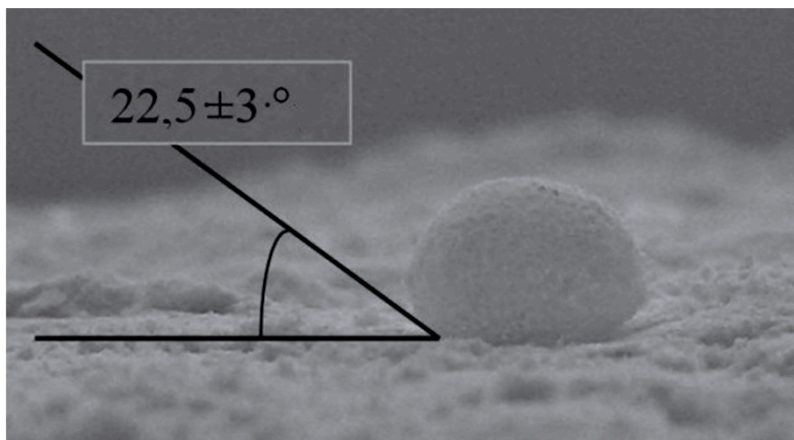


Рис. 3.1 Крайовий кут змочування суміші сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої

Технологія створення дослідних зразків передбачала спочатку формування гелевої структури згідно з особливостями вибраного полімерного носія, подальше введення консерванту, спиртового розчину активних речовин, додавання емульгатора у розплавленому вигляді, після чого систему інтенсивно перемішували. Ароматичний компонент додавався на завершальному етапі.

При використанні гелеутворювача Protanal CR 8223 його попередньо розчиняли в третині загального об'єму очищеної води, нагрітої до 80 °С. Після набухання до суміші додавали залишок води кімнатної температури при безперервному перемішуванні.

Для формування гелів на базі гідроксипропілцелюлози Klucel та гідроксиетилцелюлози Natrosol гелеутворювач повільно диспергували в нагрітій до 50 °С воді до повного набухання.

При роботі з Carborol ETD 2020 полімер висипали на поверхню води кімнатної температури, залишали на 30 хвилин, а після набрякання здійснювали нейтралізацію 0,1 Н розчином натрію гідроксиду для досягнення необхідної консистенції.

Poloxamer 407 використовували за методом «холодного готування»: охолоджену до 5 °С воду змішували з полімером при перемішуванні, витримували суміш 30 хвилин у температурному діапазоні 4–6 °С, після чого повільно нагрівали до кімнатної температури для формування прозорого гелю.

Застосування сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої у формі суспензії при виготовленні гелю на основі Carborol ETD 2020 призводило до утворення білого осаду на поверхні шкіри після нанесення. З метою отримання однорідної текстури екстракти попередньо розчиняли в 95% етиловому спирті у співвідношенні 1:6. Отриманий розчин поступово вводили до гелевої маси при постійному перемішуванні. Введення більш концентрованого розчину викликало утворення осаду, а надмірне розведення призводило до утворення нестабільної липкої маси, не придатної до використання.

Оптимальним виявилось введення 17% спиртового розчину суміші екстрактів, що забезпечувало однорідну консистенцію та стабільність засобу. Крім того, наявність етанолу в такій концентрації сприяє місцевому подразнювальному ефекту, що може посилювати протизапальну активність засобу при місцевому застосуванні.

3.2 Розробка складу гелю з сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої

Одним із ключових параметрів, що визначають якість гелевих лікарських форм, є їх агрегативна стабільність у період зберігання. Гелі мають просторову тривимірну сітчасту структуру, що утворюється за рахунок фізико-хімічних взаємодій між полімерними ланцюгами. Унаслідок прагнення системи до термодинамічної рівноваги, у процесі зберігання можлива перебудова мікроструктури — відбувається часткове руйнування нековалентних зв'язків або їх реорганізація. У деяких випадках можуть виникати явища ретроградації, що проявляються як поступове підвищення в'язкості через часткову кристалізацію полімерів, а також синерезис, який призводить до зниження в'язкості та втрати однорідності системи.

Таблиця 3.1

Дослідні склади гелів із сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої

Гелеутворювач	№ складу														
	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3	5.1	5.2	5.3
Protanal CR 8223	20,0	20,0	20,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Poloxamer 407	–	–	–	20,0	20,0	20,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Carbopol ETD 2020	–	–	–	–	–	–	0,75	0,75	0,75	–	–	–	–	–	–
Klucel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5,0	5,0	5,0	–	–	–
Natrosol 250 G	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	5,0	5,0	5,0
Lanette SX	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0

З огляду на це, оптимізація вибору типу емульгатора та його концентрації є важливою складовою процесу розробки стабільної гелевої лікарської форми. Для дослідження впливу цих чинників було сформовано

серію зразків із використанням п'яти різних гелеутворювачів, до яких додавали емульгатор Lanette SX у концентраційному діапазоні від 1,0% до 3,0%. Активні компоненти — сухі екстракти центелли азійської та солодки голої — вводили у вигляді етанольного розчину відповідно до попередньо визначеної оптимальної технології (табл. 3.1).

Для оцінки агрегативної стабільності здійснювали визначення кінетичної стійкості гелевих систем у процесі зберігання при температурі навколишнього середовища. Контрольні точки включали вимірювання через 1, 7 та 20 діб з моменту приготування. Отримані результати наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Коефіцієнти кінетичної стійкості зразків гелів у процесі зберігання

Зберігання, доба	№ складу														
	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	3.3	4.1	4.2	4.3	5.1	5.2	5.3
1	0,35	0,38	0,28	0,36	0,23	0,08	0,4	0,11	0,06	0,37	0,4	0,27	0,4	0,29	0,25
7	0,38	0,4	0,38	0,4	0,3	0,1	0,4	0,26	0,06	0,4	0,4	0,34	0,4	0,34	0,32
20	0,4	0,4	0,4	0,4	0,36	0,35	0,4	0,35	0,1	0,4	0,4	0,36	0,4	0,39	0,38

Найбільш задовільні показники стабільності в процесі зберігання продемонстрували зразки, виготовлені на основі гелеутворювачів Carborol ETD 2020 (зразок 3.3) і Poloxamer 407 (зразок 2.3) за умови застосування Lanette SX у концентрації 3,0%. Проте, гель на основі Poloxamer 407 (зразок 2.3), попри початкову стабільність, зазнав синерезису на 20-й день зберігання ($K_k = 3,5$), що свідчить про порушення агрегативної цілісності системи.

На підставі проведених експериментальних досліджень до подальших випробувань було відібрано найбільш перспективний склад гелю, що поєднує в собі оптимальну структурну стабільність та однорідність у динаміці зберігання:

Склад	Кількість, г
Суміш сухих екстрактів центелли та солодки	5,0
Carbopol ETD 2020	0,75
Lanette SX	3,0
Ніпагин/ніпазол (1:3)	0,04
Спирт етиловий 95%	30,0
Вода очищена	до 100 г

3.3 Дослідження якісних характеристик стабільного гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої

Відомо, що для препаратів, призначених для нанесення на шкіру, оптимальним вважається водневий показник у межах від 5,5 до 6,0, що відповідає фізіологічному рівню рН шкірного покриву. Показник рН водного витягу зразка гелю з включенням сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої становив $6,09 \pm 0,1$, що свідчить про його відповідність нормам для дерматологічного використання.

Деякі полімерні гелеві основи демонструють виражену осмотичну активність, яка може спричинити небажані суб'єктивні відчуття, такі як сухість чи стягнутість шкіри. Вимірювання цього показника для гелю, виготовленого на основі Carbopol ETD 2020, із вмістом сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої, виявило осмотичну активність на рівні $221,8 \pm 5\%$. Згідно з опублікованими даними, такі значення свідчать про помірний рівень осмотичної дії, що є прийнятним для місцевого застосування.

Реологічні властивості — один із ключових параметрів, що визначає якість та поведінку м'якої лікарської форми під час зберігання, транспортування, аплікації та виробництва. Для їх достовірного аналізу важливо враховувати температурні умови, що імітують етапи життєвого циклу лікарського засобу — від виготовлення до використання пацієнтом. Додатково критичне значення має вибір відповідного діапазону напруг зсуву, який відображає навантаження на систему під час перемішування, фасування та нанесення на шкіру.

В'язко-пластичні властивості гелю на основі Carbopol ETD 2020 з екстрактами центелли азійської та солодки голої було вивчено при температурах 20 °С (що моделює умови зберігання) та 34 °С (що відповідає температурі шкіри людини). Дослідження проводили в діапазоні швидкостей зсуву від 0 до 500 с^{-1} , що дозволяє комплексно охарактеризувати текучість та структурно-механічну поведінку системи.

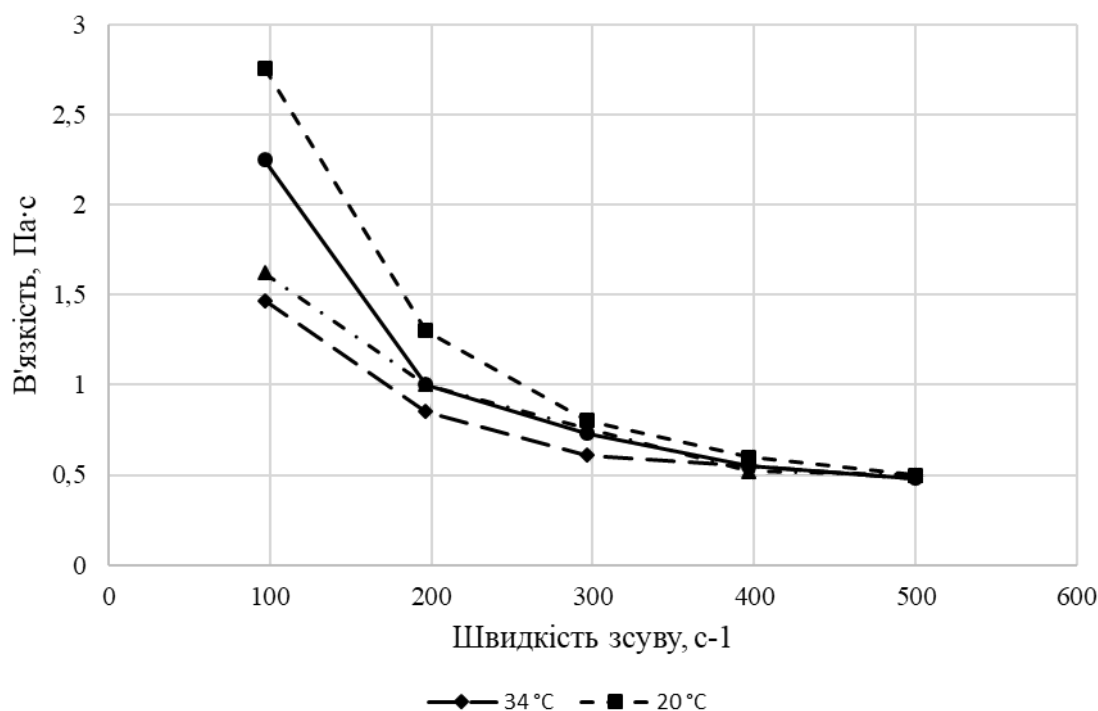


Рис. 3.2 Залежність динамічної в'язкості від швидкості зсуву зразку гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої

Найповніше оцінити реологічні характеристики дозволяє побудова реограм, що демонструють зміну в'язкості гелевої форми за різних умов навантаження. Графічне представлення результатів, виражене в декількох системах координат, наведено на рисунках 3.2–3.5, які відображають характерні зміни структури гелю під дією зсувного навантаження.

На рисунку 3.2 представлено графік, побудований у координатах залежності в'язкості від напруги зсуву, який ілюструє зміну реологічних властивостей гелю при поступовому збільшенні зсувного навантаження від 0 до 500 с^{-1} , а також при його зменшенні у зворотному напрямку — від 500 до 0 с^{-1} . Характерна форма кривих нагадує петлю гістерезису, що свідчить про тиксотропну поведінку системи. Неспівпадіння висхідної та низхідної ділянок кривої особливо помітне при низьких швидкостях зсуву, що вказує на неповне відновлення внутрішньої структури гелю після прикладання механічного навантаження.

Виявлено, що гель демонструє часткове структурне відновлення при зсуві, близькому до $196,7 \text{ с}^{-1}$. У цій точці динамічна в'язкість на спадній частині кривої становила $1,23 \text{ Па}\cdot\text{с}$, тоді як на висхідній — $1,01 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Це означає, що після зменшення зусилля частина структури встигає перебудуватись, але повне відновлення не відбувається миттєво.

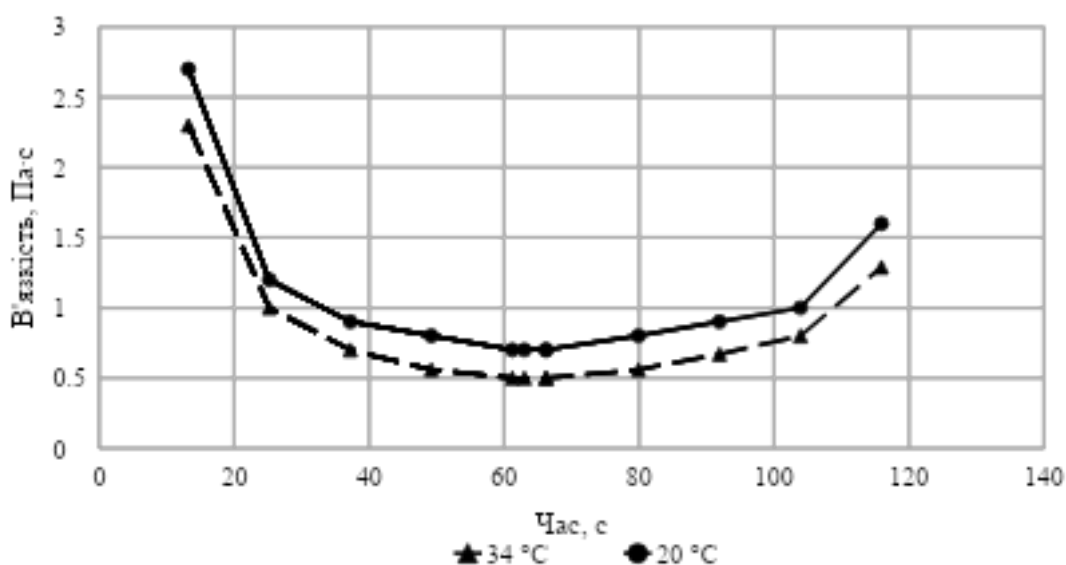


Рис. 3.3 Залежність динамічної в'язкості від часу (кінетична крива в'язкості) гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої

Динаміка зміни в'язкості в часі детально проілюстрована на рисунку 3.3, де подано реограму гелю з сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої у координатах «в'язкість – час». Це дозволяє оцінити швидкість релаксаційних процесів у системі після механічного навантаження.

Аналіз кривих течії гелю з включенням сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої при температурах 20 °С та 34 °С виявив подібні реологічні характеристики за різних температурних умов. У діапазоні швидкостей зсуву від 100 до 300 с⁻¹ фіксується стабільний рівень напруги зсуву — $261,0 \pm 0,5$ Па при 20 °С і $213,0 \pm 3,0$ Па при 34 °С. Подібне плато на кривій може свідчити про досягнення гелем певної межі плинності, властивій полімерним структурам на основі карбополу. Надалі, при підвищенні швидкості зсуву від 300 до 500 с⁻¹, спостерігається помірне зростання напруги, за яким при зворотному зменшенні швидкості (від 500 до 100 с⁻¹) реєструється поступове її зниження.

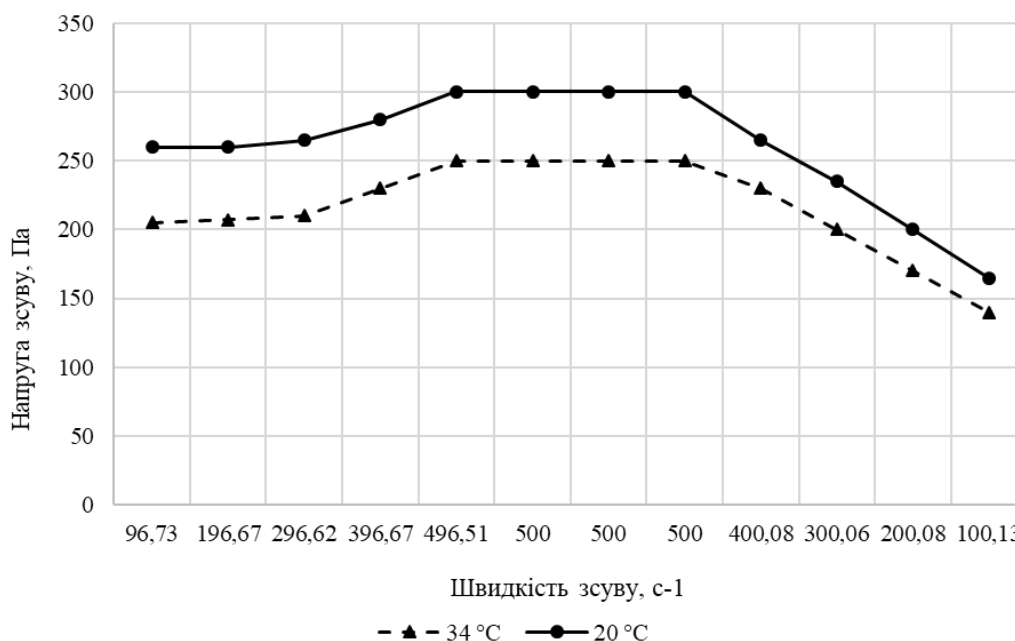


Рис. 3.4 Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву (крива течії) гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої

Імовірно, фіксоване плато зумовлене специфічною структурною організацією полімерної сітки гелевої основи, коли в'язкість системи різко

зменшується більш ніж удвічі при переході з 100 до 200 с^{-1} . Це підтверджує наявність високої межі плинності, що характерна для карбомерних гелів. Така поведінка чітко відображена на реограмах, представлених на рисунках 3.2–3.4, і свідчить про пластичний характер гелю з вираженою тиксотропною складовою.

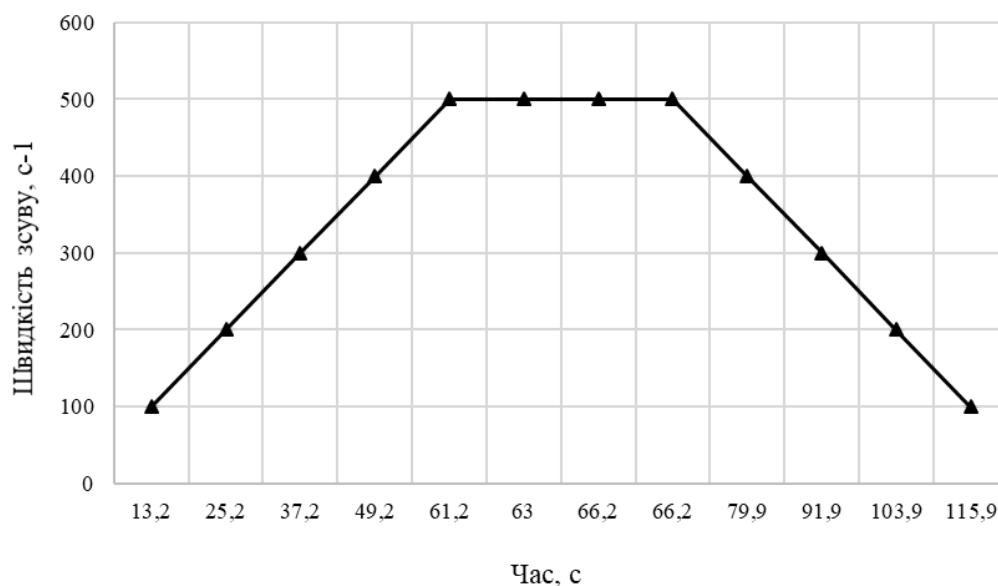


Рис. 3.5 Залежність швидкості зсуву від часу (кінетична крива швидкості зсуву) гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої

Отриманий дерматологічний гель з включенням сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої, створений на основі карбополу, проявляє властивості в'язко-пружного середовища з характерною псевдопластичною поведінкою потоку та чітко вираженим порогом текучості. Проведений ротаційний аналіз підтвердив наявність тиксотропних властивостей системи. Зокрема, форма кінетичної кривої, поданої на рисунку 3.5, є симетричною, що свідчить про відтворюваність умов ротаційного експерименту, в якому використовувався режим навантаження типу «велике зсувне навантаження – зниження – повторне підвищення».

Така послідовність дозволяє чітко зафіксувати процеси структурного руйнування та відновлення гелевої матриці при прикладенні механічного

впливу, підтверджуючи відновлювальний потенціал системи після деформації.

3.4 Розробка промислової технології гелю з екстрактами центелли азійської та солодки голої

Технологічний процес виготовлення гелю, що містить сухі екстракти центелли азійської та солодки голої, передбачає поетапне виконання операцій у контрольованих умовах виробництва. На першому етапі до реактора подається точно відміряна маса очищеної води. Після цього на поверхню води рівномірно насипають попередньо просіяний карбомер (Carbopol ETD 2020) і залишають для набухання на період не менше чотирьох годин. Далі систему перемішують лопатевою мішалкою до однорідного стану.

Після досягнення однорідної консистенції здійснюється регулювання кислотності системи шляхом поступового додавання 0,1 Н розчину гідроксиду натрію при постійному перемішуванні до досягнення рН у межах 5,5–6,5. Поточний рівень кислотності контролюють експрес-методом із використанням лабораторного рН-метра. Отриману систему залишають для завершення процесу структуроутворення щонайменше на 10 годин.

Окремо готують спиртову суміш, у якій розчиняють сухі екстракти центелли азійської та солодки голої в 95% етанолі. До отриманого розчину додають необхідну кількість консервантів – метилпарагідроксибензоату (ніпагін) та пропілпарагідроксибензоату (ніпазол), після чого здійснюють ретельне перемішування.

Останнім етапом є введення підготовленої спиртово-екстрактної суміші до гелевої основи з наступним гомогенізуванням за допомогою лопатевої мішалки до утворення однорідного продукту. Готовий гель фасують в алюмінієві туби по 10 грамів.

Технологічна схема виготовлення готової лікарської форми наведено на рисунку 3.6.

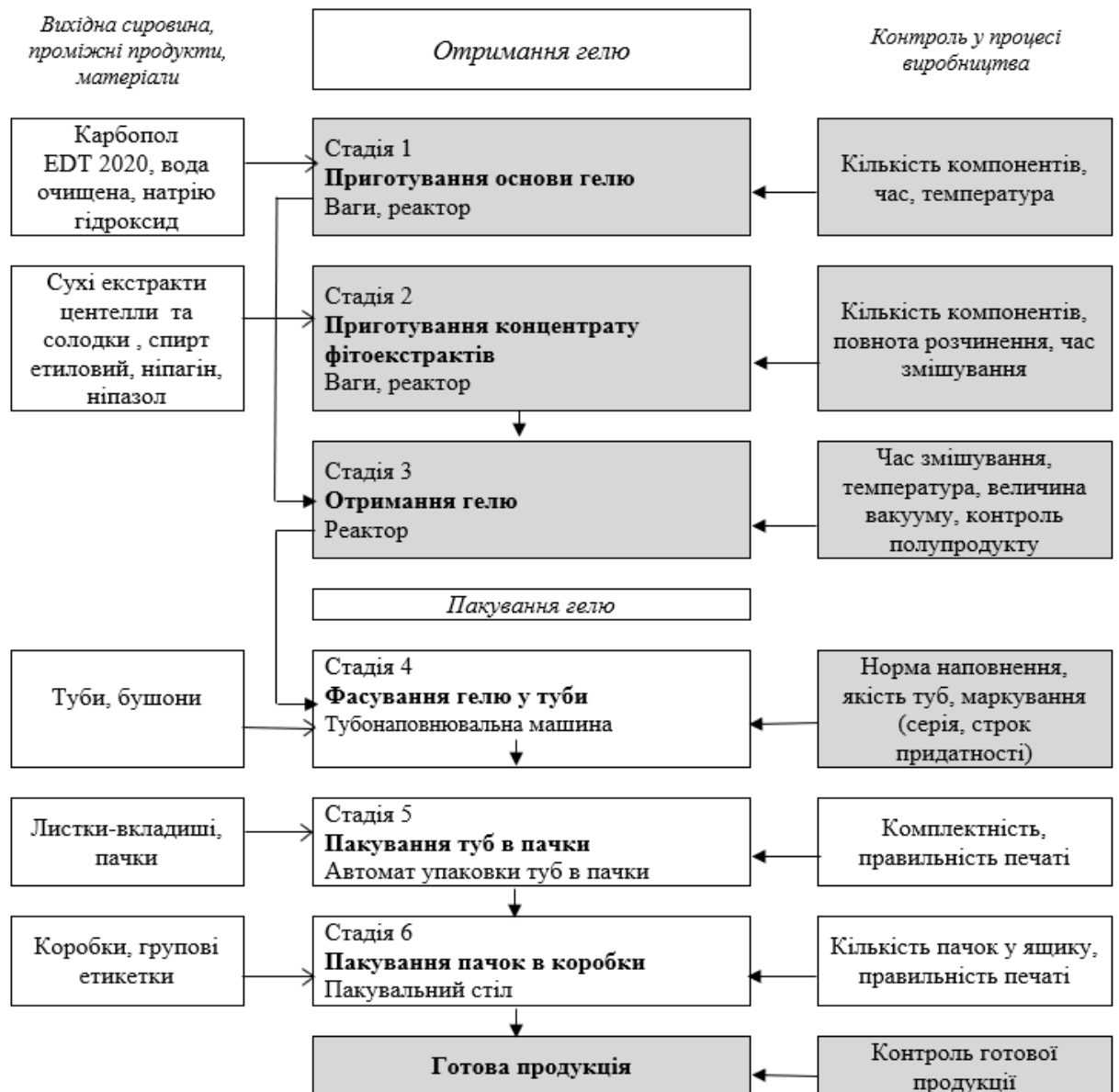


Рис. 3.6. Технологічна схема виробництва гелю із сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Розроблено та науково обґрунтовано склад дерматологічного гелю, що містить сухі екстракти центелли азійської та солодки голої, з урахуванням фармакологічних властивостей компонентів і вимог до місцевих засобів лікування запальних захворювань шкіри.

2. На основі аналізу технологічних параметрів, реологічних властивостей і агрегативної стабільності зразків встановлено, що оптимальною гелевою основою є карбомер Carbopol ETD 2020 у поєднанні з емульгатором Lanette SX у концентрації 3,0%.

3. Розроблено ефективну промислову технологію приготування гелю з рослинними екстрактами, адаптовану до умов масштабного виробництва, і створено відповідну технологічну схему виготовлення лікарської форми.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу літературних джерел систематизовано відомості щодо етіопатогенезу, методів лікування запальних захворювань шкіри. Встановлено, що м'які лікарські форми є найбільш придатними для місцевої терапії, оскільки забезпечують цілеспрямовану дію на патологічний осередок, знижують вираженість симптомів і мають мінімальний рівень системної токсичності.

2. Встановлено, що найбільш доцільною м'якою лікарською формою для лікування запальних захворювань шкіри є гелі, які забезпечують рівномірний розподіл на поверхні ураженої ділянки, утворюють захисну плівку, мають охолоджувальний ефект і добре сприймаються шкірою.

3. Обґрунтовано актуальність створення нового фітотерапевтичного засобу у формі геля на основі рослинної сировини. Основними перевагами такого засобу є низька токсичність, широкий спектр дії, економічна доступність, рідкісне виникнення алергічних реакцій та висока ефективність.

4. Проведено літературний аналіз фармакологічних властивостей сухих екстрактів центелли азійської та солодки голої. Встановлено їх доцільність як активних компонентів для створення засобу для лікування запальних захворювань шкіри.

5. Сформовано стратегію досліджень щодо розробки м'якої лікарської форми для терапії лікування запальних захворювань шкіри із застосуванням сухих фітоекстрактів.

6. Об'єктами дослідження обрано: активні речовини — сухі екстракти центелли азійської та солодки голої; допоміжні речовини — гелеутворювачі, розчинники, консерванти, що впливають на фізико-хімічні характеристики гелю та його біодоступність.

7. Наведено перелік застосованих фармако-технологічних, фізико-хімічних та реологічних методів дослідження, які дали змогу науково обґрунтувати вибір складу та технології виготовлення гелю.

8. Розроблено та обґрунтовано склад гелю для лікування запальних захворювань шкіри з сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої.

9. За результатами досліджень визначено оптимальний склад гелевої основи — Carbopol ETD 2020 з емульгатором Lanette SX у концентрації 3,0%, який забезпечує високу стабільність та належні реологічні характеристики.

10. Розроблено раціональну промислову технологію виготовлення гелю з сухими екстрактами центелли азійської та солодки голої та створено технологічну схему виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Advances in hydrogel technology with Carbopol / J. R. Smith et al. *Journal of biomaterials*. 2021. Vol. 29, № 3. P. 45–52.
2. Anti-inflammatory and wound healing properties of *Centella asiatica* / H. Lee et al. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 80. P. 1–9.
3. Anti-inflammatory effects of glycyrrhizic acid from *licorice* in psoriasis models / J. Kang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2021. Vol. 270. P. 113–124.
4. Anti-inflammatory potential of glycyrrhizin in skin conditions / R. Lin et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 12. P. 3689.
5. Antioxidant and anti-inflammatory properties of glycyrrhizin in skin care / K. H. Park et al. *Cosmetics*. 2020. Vol. 7, № 4. P. 69.
6. Application of Carbopol 934 in dermatology / M. Rossi et al. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 6. P. 89.
7. Applications of *Centella asiatica* in dermatology / K. Shah et al. *Indian journal of dermatology*. 2021. Vol. 66, № 1. P. 51–58.
8. Assessment of *Centella asiatica* extract containing dual-crosslinked Gel-MA/Pec hydrogels as wound dressing / B. Albayrak et al. *Hittite journal of science and engineering*. 2022. Vol. 9, № 4. P. 287–294.
9. Comparison of the effectiveness of topical 5% *Centella asiatica* gel versus topical 1% clindamycin gel in the treatment of acne vulgaris / P. Intachan, W. Chokdeesumrit. *Journal of medicine and health sciences*. 2020. Vol. 27, № 1. P. 1–11.
10. Development of *Centella asiatica*-based herbal gel for antimicrobial applications / A. Singh et al. *Journal of herbal medicine*. 2020. Vol. 23. P. 1–9.
11. Development of skin gels using Carbopol as base / S. Sharma et al. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2020. Vol. 82, № 6. P. 123–132.

12. Efficacy of glycyrrhizin in atopic dermatitis models / K. Tanaka et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 11. P. 2431.
13. Efficacy of topical formulations containing Carbopol as gelling agent / D. R. Andrews et al. *International journal of pharmaceutics*. 2022. Vol. 602. P. 120–132.
14. Evaluation of herbal gels containing glycyrrhizin for eczema treatment / S. J. Rodriguez et al. *Journal of herbal medicine*. 2023. Vol. 29. P. 201–209.
15. Exploring the synergistic effects of *licorice* root extract in dermatological formulations / L. M. Scott et al. *Dermatologic therapy*. 2023. Vol. 36, № 2. P. 110–115.
16. Formulation and stability of *Centella asiatica* gel with antioxidant properties / J. K. Chen et al. *Journal of pharmaceutical innovation*. 2020. Vol. 15, № 2. P. 91–99.
17. Impact of *licorice* extract on wound healing processes / R. T. Williams et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. Vol. 270. P. 144–152.
18. Investigation of Carbopol 940 as a gelling agent in dermatological gels / P. R. Das et al. *Drug development and industrial pharmacy*. 2023. Vol. 49, № 4. P. 172–181.
19. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, and *globorotalia inflata*) and their constituents as active cosmeceutical ingredients / A. Cerulli et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 16, № 3. P. 350.
20. Phytochemical composition of *Centella asiatica* and its role in skin care / A. Das et al. *Pharmacognosy reviews*. 2022. Vol. 16, № 1. P. 42–52.
21. Phytochemical properties of *Centella asiatica* for skin care / P. S. Taylor et al. *Herbal pharmacology*. 2023. Vol. 18, № 2. P. 67–75.
22. Phytotherapeutic applications of *Centella asiatica* in dermatology / P. A. Wright et al. *Herbal medicine journal*. 2023. Vol. 10, № 3. P. 250–260.
23. Rheological characterization of Carbopol® dispersions in water and in water/glycerol solutions / R. P. Varges et al. *Fluids*. 2019. Vol. 4, № 1. P. 3.

24. Role of *Centella asiatica* in skin aging and wound healing / M. S. Jadhav et al. *Phytomedicine*. 2020. Vol. 78. P. 153–160.
25. Role of *licorice* in treating inflammatory dermatoses / M. Ahmed et al. *Journal of dermatological science*. 2022. Vol. 108, № 1. P. 71–79.
26. Role of *licorice* root extract in psoriasis therapy / H. Kim et al. *Journal of medicinal plants research*. 2022. Vol. 16, № 4. P. 45–52.
27. Safety and efficacy of *Centella asiatica* gel in diabetic foot ulcers / S. Patel et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, № 6. P. 1250.
28. Therapeutic benefits of *Centella asiatica* in skin disorders / S. Gupta et al. *International journal of dermatology*. 2023. Vol. 62, № 1. P. 123–130.
29. Topical application of *Centella asiatica* in wound healing: recent insights into mechanisms and clinical efficacy / K. Witkowska et al. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16, № 10. P. 1252.
30. Use of Carbopol in hydrogel formulations for skin care / B. M. Rossi et al. *Polymers*. 2021. Vol. 13, № 8. P. 1350.