

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**На тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА
КАРБОПОЛЬНІЙ ОСНОВІ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм20(4,10д)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Анастасія ВІЛЕГЖАНІНА

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н.
Олександр КУХТЕНКО

Рецензентка: завідувачка кафедри біотехнології,
д.фарм.н., професор
Наталя ХОХЛЕНКОВА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлено результати досліджень щодо властивостей м'яких лікарських засобів для дерматологічного застосування. Аналізувалися гелі, створені на основі різних гелеутворювачів (карбопол, камедь ксантанова, натрію КМЦ, низькоестерифікований пектин (LMP-пектин)), з метою вибору оптимальної структури для забезпечення стабільності, споживчих властивостей та біофармацевтичної ефективності. Дослідження включає аналіз реохарактеристик, текстури, сенсорних властивостей, вивчення моделей вивільнення декспантенолу. Особливу увагу приділено гелям з метою оцінки їх потенціалу як носіїв для активних речовин.

Робота складається зі вступу, огляду літератури, обґрунтування методів дослідження, експериментальної частини, загальних висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи — 45 сторінок, містить 8 таблиць, 18 рисунків та 36 джерел літератури.

Ключові слова: гель, гелеутворювач, структурно-механічні властивості, біофармація, карбопол, декспантенол, емульсія, текстура.

ANNOTATION

This qualification thesis presents the results of a study on the properties of semi-solid pharmaceutical forms for dermatological application. The research focuses on the comparative analysis of gels formulated with different gelling agents (Carbopol, xanthan gum, sodium carboxymethylcellulose) to determine the optimal base composition that ensures stability, favorable sensory properties, and biopharmaceutical performance. The study includes rheological analysis, texture evaluation, sensory testing, and in vitro release of dexpanthenol. Particular attention is paid to both gel to assess their potential as carriers for active pharm ingredients.

The thesis consists of an introduction, literature review, research methodology, experimental section, general conclusions, and references. The total length of the thesis is 45 pages and includes 8 tables, 18 figures, and 36 references.

Keywords: gel, gelling agent, structural-mechanical properties, biopharmaceutics, Carbopol, dexpanthenol, emulsion, texture.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1 Підходи до біофармацевтичного аналізу гелів, емульсій та їх основ	9
1.2 Споживчі якості лікарських засобів: акцент на м'які лікарські форми (гелі, емульсії)	11
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	14
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	15
2.1 Методологічний підхід до комплексного дослідження гелів та емульсій	15
2.2. Методи дослідження фізико-хімічних, реологічних та сенсорних властивостей	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	19
РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	21
3.1 Формування рецептури модельних гелів (з АФІ)	21
3.2 Реологічні дослідження модельних гелевих зразків	28
3.3 Аналіз сенсорних показників модельних гелевих зразків	31
3.4 Залежність вивільнення АФІдекспантенола від основи геля	34
3.5 Аналіз впливу кальцію хлориду на структуру гелів пектинової та карбопольної основи	37
3.6 Порівняння емульсійних систем пектинової та карбопольної основи	39
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	42
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	46
ДОДАТКИ	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

в/о – емульсія типу «вода в олії»

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄФ – Європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

МЛФ – м'яка лікарська форма

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

о/в – емульсія типу «олія у воді»

ПАР – поверхнево-активна речовина

СЗ – стандартний зразок

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

LMP – Low Methoxyl Pectin (пектин з низьким ступенем етерифікації)

Na-КМЦ – натрія карбоксиметилцелюлоза

UBe – Université Bourgogne Europe

ВСТУП

Актуальність. М'які лікарські форми, зокрема гелі, є невід'ємною частиною сучасної фармацевтичної практики завдяки зручності застосування, локалізованому терапевтичному ефекту, швидкому вивільненню активних інгредієнтів і високій біосумісності зі шкірою. Їх широке використання у дерматології, косметології та суміжних напрямках медицини зумовлює потребу в детальному вивченні технологічних та біофармацевтичних аспектів цих систем.

Особливої уваги заслуговує дослідження структурно-механічних, реологічних та сенсорних властивостей гелевих основ з різними гелеутворювачами, такими як карбопол і пектин низькоетерифікований (LMP), з метою встановлення їх впливу на якість та ефективність лікарських засобів. Актуальним є й порівняння роботи різних полімерних основ, а також аналіз їх взаємодії з йонними агентами, зокрема хлоридом кальцію, що відіграє ключову роль у формуванні структури пектинових систем.

У рамках сучасних підходів до створення інноваційних лікарських форм також набувають значення дослідження емульсійних систем (типу «олія у воді» та «вода в олії») як потенційної альтернативи гелям, особливо в аспектах текстурного аналізу та споживчих властивостей.

Комплексне вивчення фізико-хімічних, технологічних та сенсорних характеристик гелевих основ, а також аналіз взаємодії різних гелеутворювачів з активними фармацевтичними інгредієнтами, дозволяє оптимізувати формулювання лікарських засобів. Це дослідження є важливим для підвищення ефективності та стабільності лікарських форм, забезпечення їх біодоступності та безпеки, що є критично важливим аспектом при створенні нових терапевтичних засобів для дерматологічного та косметичного застосування. Розробка таких систем з урахуванням вимог споживчої зручності сприятиме значному покращенню терапевтичного досвіду пацієнтів і досягненню високих результатів

у місцевому лікуванні.

Мета дослідження. Метою роботи є комплексний аналіз фармакотехнологічних, біофармацевтичних та споживчих характеристик гелевих основ, зокрема на основі карбополу та пектину серед чотирьох гелеутворювачів, для визначення оптимальних механізмів підбору гелеутворювачів у фармацевтичній практиці, а також оцінка їх впливу на ефективність і безпеку лікарських форм.

Завдання дослідження. Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити ряд завдань:

- Проаналізувати наукові публікації щодо підходів до вибору гелеутворювачів для м'яких лікарських форм (гелів), зокрема карбополу та пектину.
- Оцінити основні об'єкти та методи дослідження, що використовуються для аналізу фармакотехнологічних і біофармацевтичних характеристик гелів на основі різних гелеутворювачів.
- Провести комплексні біофармацевтичні та структурно-механічні дослідження гелів на основі карбополу, пектину та інших гелеутворювачів.
- Оцінити сенсорні характеристики гелевих систем та їх взаємодію з активними фармацевтичними інгредієнтами.
- Розробити алгоритми для підбору оптимальних основ гелів, що задовольняють вимоги фармацевтичної практики та потреби споживачів.

Об'єкт дослідження. Модельні зразки гелевих систем з активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) декспантенолом, виготовлені на основі карбопола марки Ultrez 21, пектину, ксантанової камеді та натрія карбоксиметилцелюлози, а також емульсії, сформульовані з тими ж гелеутворювачами без додавання АФІ.

Предмет дослідження. Аналіз реологічних, біофармацевтичних та споживчих властивостей модельних зразків гелів із декспантенолом та емульсій

без активного фармацевтичного інгредієнта, виготовлених на основі різних гелеутворювачів.

Визначення оптимальних допоміжних речовин (гелеутворювачів) та дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних характеристик запропонованих систем.

Методи дослідження. У роботі використовувалися органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (дослідження структурно-механічних характеристик), математичні (статистична обробка результатів), біофармацевтичні (вивчення проникності діючої речовини) методи досліджень.

Наукові публікації:

1. Животовська Т. В., Вилегжаніна А. В., Кухтенко О. С. Дослідження реологічних показників косметичного крему під час розробки складу і технології *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 27 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 85-86.

2. Завада А.О., Вилегжаніна А.В., Кухтенко О.С. Дослідження основи крему для застосування в косметологічній практиці. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : Зб. наук. матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 25 жовтня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 316 - 317.

3. Vylehzhhanina A.V., Kukhtenko O.S. The role of molecular and functional imaging in the development of innovative drugs – Cardiology. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2024. – С. 128 - 130.

4. Vylehzhhanina A. V., Sc. Supervis. Kukhtenko O. S. Toxicokinetic effects of paracetamol in solid dosage forms. *Youth Pharmacy Science*: матеріали V Всеукраїнської науково - практичної конференції з міжнародною участю (10- 11 грудня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 136-138.

5. Демченко М.В., Вилегжаніна А.В., Кухтенко О.С. Фармакотехнологічні дослідження сухого екстракту листя сени / Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармацевції і охороні здоров'я: Матер. II міжнарод. наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю, Харків, 19 січня 2024 - Харків : НФаУ, 2024. – С. 399 -400.

6. Вилегжаніна А.В., Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С. Біофармацевтичні аспекти розробки та оцінки гелів як м'яких лікарських форм для місцевого застосування. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXXI міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 109-110.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Наукова робота викладена на 45 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків.

Список використаної літератури містить 36 джерел. Робота ілюстрована 8 таблицями та 18 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Підходи до біофармацевтичного аналізу гелів, емульсій та їх основ

Біофармацевтичний аналіз м'яких лікарських форм, зокрема гелів та емульсій, є ключовим етапом у процесі їх розробки та оцінки ефективності для місцевого застосування. Такий аналіз дозволяє встановити, як фізико-хімічні та фармацевтичні властивості впливають на вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та їх проникнення через шкірний бар'єр, що безпосередньо визначає терапевтичну ефективність засобу.

Головним завданням біофармацевтичного аналізу є дослідження взаємозв'язку між складом лікарської форми, її структурно-механічними характеристиками та біологічною доступністю АФІ. У випадку гелів та емульсій такий підхід дозволяє:

1. Оцінити ефективність вивільнення АФІ.

Структура гелевої або емульсійної основи значною мірою впливає на кінетику вивільнення активних речовин. Використання різних гелеутворювачів змінює реологічні властивості системи, що, у свою чергу, визначає рівномірність розподілу засобу на шкірі й здатність АФІ проникати у глибші шари епідермісу.

2. Проаналізувати стабільність лікарської форми.

Біофармацевтичні дослідження дозволяють вивчити сумісність компонентів основи між собою та з активною речовиною, оцінити стабільність системи протягом зберігання та потенційні зміни в її терапевтичних характеристиках.

3. Обґрунтувати вибір допоміжних речовин і технології виготовлення.

Аналіз біофармацевтичних характеристик є основою для розробки ефективної формули, підбору оптимального гелеутворювача або емульгатора та вдосконалення технологічного процесу.

Під час біофармацевтичного аналізу гелів оцінюють наступні ключові показники (рис. 1.1):



Рисунок 1.1 - Показники, що визначаються під час біофармацевтичного аналізу

Основа гелю або емульсії є визначальним чинником у контексті біодоступності АФІ. Її фізико-хімічні характеристики — гідрофільність чи гідрофобність, здатність до утворення в'язкої структури, наявність косолвентів або поверхнево-активних речовин — можуть як покращити, так і обмежити дифузію діючої речовини. Відомо, що деякі допоміжні речовини здатні змінювати проникність рогового шару, підвищуючи ефективність препарату.

Особливе значення мають також реологічні властивості системи — в'язкість, тиксотропність, консистенція. Вони впливають як на фармакологічну

дію (шляхом регулювання товщини нанесення та швидкості дифузії АФІ), так і на споживчі характеристики, зокрема намазуваність, екструзію з туби, відчуття після нанесення тощо.

Таким чином, біофармацевтичний аналіз є невід'ємним елементом створення м'яких лікарських форм, що поєднують у собі високу терапевтичну ефективність, стабільність та відповідність вимогам користувача. Застосування комплексного підходу до оцінки гелевих та емульсійних препаратів дозволяє оптимізувати їх склад і технологію виготовлення, підвищуючи рівень довіри як з боку пацієнтів, так і фахівців охорони здоров'я.

1.2 Споживчі якості лікарських засобів: акцент на м'які лікарські форми (гелі, емульсії)

У сучасній фармації, поряд з терапевтичною ефективністю лікарських засобів, усе більшого значення набувають їх споживчі характеристики, що безпосередньо впливають на прихильність пацієнтів до лікування, особливо у випадку м'яких лікарських форм (МЛФ), зокрема гелів та емульсій для місцевого (дермального) застосування.

М'які лікарські форми, що наносяться на шкіру, є засобами прямої взаємодії з користувачем, і тому не лише фармакологічна дія, але й органолептичні та ергономічні властивості визначають їхню ефективність на практиці. До таких властивостей належать: консистенція, тиксотропія, легкість нанесення (намазуваність), екструзія з упаковки, сенсорне сприйняття, а також післядія (залишкове відчуття, швидкість поглинання, липкість, жирність тощо).

Особливу увагу в сучасній розробці гелевих препаратів приділяють структурно-механічним властивостям, що визначають реологічну поведінку гелю: в'язкість, еластичність, тиксотропію та деформаційно-релаксаційні властивості. Ці параметри залежать не лише від складу, але й від типу гелеутворювача, способу його диспергування, нейтралізації, температури та

інших технологічних чинників.

Карбопол як гелеутворювач і його вплив на споживчі характеристики

У межах цієї кваліфікаційної роботи акцент зроблено на гелях на основі карбополу (карбомерів) — синтетичних гідрофільних полімерів на основі поліакрилової кислоти. При нейтралізації карбополутриетаноламіном або натрію гідроксидом утворюється тривимірна гелева матриця з високою в'язкістю навіть при низьких концентраціях (0,5–2,0%), що надає гелям прозорості, однорідності, а також легкої намазуваності.

Реологічні властивості карбополів є ключовими для оцінки:

- Намазуваності (spreadability) — здатності препарату рівномірно розподілятися по шкірі без надмірного зусилля. Завдяки тиксотропним властивостям карбопол утворює гелі, які при механічному впливі тимчасово знижують в'язкість, що забезпечує легкість нанесення, а після — відновлюють початкову структуру.

- Екструзії (extrudability) — легкості видавлювання з упаковки. В'язкість гелю на карбопольній основі повинна бути збалансованою для зручного використання навіть пацієнтами з обмеженою моторикою.

- Сенсорних характеристик (sensory perception) — включаючи перше враження (відчуття холодку або легкості), поведінку при нанесенні (відсутність "скочування", плівкоутворення) і післядію (відсутність липкості, жирності, швидке поглинання тощо).

Як показано у попередньому підрозділі (1.1), реологічні характеристики гелів мають не лише сенсорне, але і біофармацевтичне значення, оскільки впливають на розподіл препарату, товщину нанесеного шару, концентраційний градієнт активної речовини, а отже, і на її проникнення через шкіру.

Емульсії та споживчі властивості

Окрім гелів, у сучасній дерматологічній практиці широке застосування знаходять м'які лікарські засоби у формі емульсій (здебільшого типу «олія у

воді»), які можуть бути стабілізовані традиційними поверхнево-активними речовинами (ПАР) або твердими частинками у разі Pickering-емульсій. В обох випадках реологічна поведінка є критичним фактором, що визначає стабільність емульсій, їх консистенцію, зміну текстури під час зберігання, а також комфорт нанесення.

Для підвищення стабільності та регулювання споживчих властивостей, емульсії часто комбінуються з полімерами-структуроутворювачами, такими як карбопол або пектин. Це дозволяє створювати гелево-емульсійні системи з регульованою в'язкістю та покращеними сенсорними характеристиками.

Оцінка споживчих властивостей: методичні аспекти

Оцінювання споживчих якостей може проводитися як інструментально, так і суб'єктивно:

- Інструментальні методи включають вимірювання в'язкості (ротаційні або капілярні віскозиметри, реометри), сили екструзії (екструзіометри), тиксотропії, та аналіз текстури (пенетрометрія, компресійні тести).
- Сенсорне тестування із залученням добровольців або фокус-груп дозволяє оцінити відчуття при використанні за шкалами приємності, намазуваності, жирності, липкості тощо.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведення біофармацевтичного аналізу гелів є ключовим етапом у розробці ефективних лікарських засобів для місцевого застосування. Він дозволяє не лише оцінити вивільнення та проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів через шкірний бар'єр, але й забезпечити стабільність та ефективність препарату. Врахування як фармакотехнологічних, так і споживчих властивостей є важливим для створення лікарських форм, які відповідають вимогам якості, зручності у використанні та терапевтичної ефективності.
2. Споживчі властивості відіграють важливу роль не тільки в безпосередньому терапевтичному ефекті, але й у конкурентоспроможності лікарського засобу на ринку. Вони сприяють підвищенню привабливості препарату для кінцевого користувача, що може суттєво покращити прихильність пацієнтів до лікування. Зручність використання, приємні сенсорні відчуття, відсутність небажаних відчуттів після застосування гелю чи емульсії є важливими чинниками, які сприяють кращій сприйнятливості та тривалому використанню лікарського засобу.

РОЗДІЛ II.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Методологічний підхід до комплексного дослідження гелів та емульсій

На сьогоднішній день у світовій практиці не існує універсального механізму для визначення ефективної основи м'яких лікарських форм (гелів). Ряд робіт, проведених провідними вченими на базі Національного фармацевтичного університету (м. Харків), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя), Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), а також науковців із Львова, Тернополя, Одеси та інших міст, присвячені визначенню оптимальних реологічних показників м'яких лікарських форм, часто базуються на основах, що були розроблені А. Аркушею ще в 80-х роках минулого століття. Однак із ростом вимог до фармацевтичної розробки та контролю якості лікарських засобів і з появою новітнього обладнання з'явилася необхідність вдосконалення підходів до обґрунтування ефективних основ для м'яких лікарських форм, зокрема для гелів.

У контексті досліджень у галузі фармацевтики, особливо в напрямку біофармацевтичних характеристик лікарських форм, особливо важливим є комплексний підхід до вивчення реології та споживчих властивостей препаратів. Для визначення оптимальної гелевої основи були застосовані різні методи досліджень, що включають реологічні тести, аналіз споживчих властивостей через анкетування, а також методику вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) через трансдермальну систему з використанням «комірок Франца» і синтетичних мембран.

Цей комплексний підхід дозволяє всебічно оцінити гелеві основи та підготувати алгоритм для вибору найефективнішої основи для лікарських форм. У якості діючого компонента для проведених досліджень було використано

провітамін В5 (декспантенол) у концентрації 5% від загальної маси модельного зразка.

Додатково, на основі здобутих знань та методів, робота також була доповнена дослідженнями, проведеними в рамках нашої роботи в Université Bourgogne Europe (UBe) у Франції, що дозволяє використовувати новітні методики та технічні можливості в фармацевтичних розробках, зокрема в галузі дослідження емульсій та гелів для дермального застосування.

2.2 Методи дослідження фізико-хімічних, реологічних та сенсорних властивостей

У виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати зразки як вихідних речовин, так і лікарських форм.

Визначення величини рН

Величина рН є важливим показником, що характеризує фізико-хімічні властивості гелів. Від цього параметра залежить стабільність препарату, всмоктування лікарських речовин, а також індиферентність гелю щодо живих тканин. Вимірювання рН проводили згідно з ДФУ 2001, 2.2.3 за допомогою потенціометричного методу. Зразок гелю поміщали у скляний стакан місткістю 50 мл, шар препарату мав бути не менше 1,5 см, після чого вимірювали рН за допомогою приладу рН-150-МИ. Отримані значення рН використовувались при нейтралізації карбомеру, що є важливим етапом у виготовленні гелевих основ.

Діаліз крізь напівпроникну мембрану

Для дослідження проникнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) через модельну мембрану використовували систему Franz Cell (Hanson Research, Chatsworth, LA, USA). Площа дифузії мембрани становила 1,767 см², а об'єм рецепторного середовища – 7 мл (PBS, рН 7,4). Система підтримувалась при температурі 36±0,5°C за допомогою термостатичної ванни, при цьому

рецепторне середовище постійно перемішувалося зі швидкістю 350 об/хв. Для дослідження проникнення АФІ використовували синтетичні мембрани з різними характеристиками. Кожну мембрану обережно розміщували на межі розділу між донорським і рецепторним відділами, в той час як ExelonПатч 10 поміщали на поверхню мембрани. Аліквоти об'ємом 1 мл збирали через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4 години. Після кожного збору замінювали той самий об'єм рецепторного середовища, підтримуючи постійну температуру $36 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Усі зібрані зразки аналізували за допомогою ВЕРХ (рідинної хроматографії), а кількісну оцінку проводили за допомогою рівняння регресії, отриманого з стандартної кривої, яку побудували в день аналізу.

Хроматографічний аналіз на наявність декспантенола в діалізаті

Для визначення кількості декспантенолу в діалізаті використовували метод рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29). Аналіз проводили на рідинному хроматографі Waters Alliance 2690 з УФ-детектором UV 486. Для хроматографування використовували колонку розміру 250 x 4,6 мм, заповнену сорбентом з привитою фазою октадецилсилікагель (зернення 5 мкм). Рухома фаза складалася з дегазованого ацетонітрилу та дегазованого буферного розчину з рН 3,0. Під час хроматографії застосовували градієнтне елюювання. Довжина хвилі детектування становила 200 нм, швидкість потоку – 0,8–1 мл/хв, а температура термостату колонки – 30°C .

Визначення реологічних (структурно-механічних) властивостей гелів

Реологічні властивості зразків гелів визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» фірми Anton Paar (Німеччина) з коаксіальними циліндрами С-CC27/SS. Вимірювання проводили в три етапи:

Етап 1: лінійне збільшення швидкості зсуву від $0,1 \text{ c}^{-1}$ до 350 c^{-1} , кількість точок вимірювання – 115, тривалість вимірювання кожної точки – 1 секунда.

Етап 2: постійний зсув при швидкості 150 c^{-1} , кількість точок вимірювання – 1, тривалість вимірювання – 1 секунда.

Етап 3: лінійне зменшення швидкості зсуву від 350 c^{-1} до $0,1 \text{ c}^{-1}$, кількість точок вимірювання – 115, тривалість вимірювання – 1 секунда.

Сенсорний аналіз (анкетування)

Для роботи із цільовою аудиторією використовувалося анкетування, яке проводилось серед друзів та колег. Ці особи здійснювали сенсорний аналіз запропонованих модельних зразків гелів. Одержані результати опитування дозволили отримати об'єктивні відгуки щодо споживчих властивостей препаратів. Для аналізу була застосована спрощена формула обчислення простої ймовірнісної вибірки при опитуванні громадської думки, що дозволило отримати результати в межах звичайної міри надійності.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Розглянуті методи дослідження гелевих і емульсійних систем вказують на необхідність комплексного підходу для визначення оптимальних характеристик м'яких лікарських форм. У рамках цього підходу застосовуються не лише класичні реологічні тести, а й новітні методи, зокрема використання «комірок Франца» для дослідження вивільнення активного інгредієнта, що дозволяє більш точно оцінити проникнення АФІ через мембрани.

Завдяки дослідженням, проведеним у співпраці з Université Bourgogne Europe, вдалося застосувати сучасні фармацевтичні методики та технічні можливості, що значно розширюють спектр оцінки ефективності гелів для дермального застосування. Вибір провітаміну B5 (декспантенолу) як діючої речовини дозволяє проводити глибоке дослідження фармацевтичних властивостей та вивчення біофармацевтичних характеристик гелів.

2. Дослідження фізико-хімічних та реологічних властивостей гелів надають важливу інформацію для забезпечення стабільності та ефективності лікарських форм. Визначення рН є критично важливим, оскільки впливає на стабільність та сумісність гелю з живими тканинами. Використання потенціометричного методу забезпечило точні результати, які були враховані під час нейтралізації карбомеру в процесі виготовлення гелів.

Метод діалізу через напівпроникну мембрану, з використанням системи Franz Cell, дозволив досліджувати проникнення декспантенолу в умовах, наближених до реальних, що важливо для подальшої розробки трансдермальних систем. Рідинна хроматографія (ВЕРХ) продемонструвала високу точність при визначенні концентрації АФІ в діалізаті, що є необхідним для оцінки фармацевтичної ефективності препаратів.

Реологічні дослідження за допомогою ротаційного віскозиметра дозволяють оцінити структурно-механічні властивості гелів, що є ключовим для

створення оптимальних фармацевтичних форм. Виконаний сенсорний аналіз на основі анкетування серед цільової аудиторії додатково підтвердив споживчі властивості гелів, що є важливим етапом для підготовки до практичного використання препаратів.

РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Формування рецептури модельних гелів (з АФІ)

При проведенні аналізу на визначення алгоритму підбору ефективної гелевої основи, було проаналізовано фармацевтичний ринок України щодо наявності лікарських засобів у формі гелів. Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів та електронних ресурсів аптечних мереж, а також аналізу наукової літератури, найпоширенішими гелеутворювачами у фармацевтичній та косметичній продукції є карбомери різних марок, ксантанова камедь, карбоксиметилцелюлоза натрію та пектин.

З метою розробки геля з декспантенолом, ми обрали ці гелеутворювачі для подальшого дослідження. Карбомер — карбопол Ultrez 21 був обраний як найбільш технологічний завдяки своїй швидкості набухання, що забезпечує ефективну формування гелевої основи. Концентрація гелеутворювачів в розроблених зразках варіювалася в залежності від обраної рецептури, а додаткові допоміжні речовини, які використовувалися як консерванти та зволожувачі, не змінювались у процентному співвідношенні (табл. 3.1 – 3.6).

Таблиця 3.1

Модельні зразки гелів на основі карбополу (НФаУ)

Діючі та допоміжні речовини	Склад речовин, %			
	Зразок №1.1	Зразок №1.2	Зразок №1.3	Зразок №1.4
Декспантенол	5,00			
Карбомер (Ultrez 21)	0,50	0,70	0,80	0,90
Тріетаноламін (для нейтралізації рН)	до рН 5,5	до рН 5,5	до рН 5,5	до рН 5,5
Гліцерин	3,00			
Пропіленгліколь	3,00			

Ніпагін	0,20
Ніпазол	0,05
Вода очищена	До 100,00

Таблиця 3.2

Модельні зразки гелів на основі карбополу (UBe)

Діючі та допоміжні речовини	Склад речовин, %		
	Зразок №1.1	Зразок №1.2	Зразок №1.3
Декспантенол	5,00		
Карбомер (Ultrez 21)	0,50	0,75	1,00
Тріетаноламін (для нейтралізації рН)	до рН 5,5	до рН 5,5	до рН 5,5
Гліцерин	3,00		
Пропіленгліколь	3,00		
Ніпагін	0,20		
Ніпазол	0,05		
Вода очищена	До 100,00		

Технологія виробництва.

Ніпагін та ніпазол розчиняли при нагріванні 50 °С та перемішуванні в суміші гліцерина та пропленгліколя. Декспантенол розчиняли у воді, після чого до водного розчину декспантенолу додавали при перемішуванні карбомер. Масу карбомера із водним розчином декспантенола перемішували 30 хв до повного набухання карбомеру, після чого додавали нейтралізатор (триетаноламін) і контролювали рН розчину (5,5). В утворений гель вводили розчин консерванта в гліцерині та пропіленгліколі і перемішували до однорідності.

Таблиця 3.3

Модельні зразки гелів на основі ксантанової камеді (НФаУ)

Діючі та допоміжні речовини	Склад речовин, %			
	Зразок №2.1	Зразок №2.2	Зразок №2.3	Зразок №2.4
Декспантенол	5,00			
Ксантанова камедь	0,70	0,80	0,90	1,00
Динатрієва сіль EDTA (для стабільності)	0,05			
Гліцерин	3,00			
Пропіленгліколь	3,00			
Ніпагін	0,20			
Ніпазол	0,05			
Вода очищена	До 100			

Технологія виробництва.

Ніпагін та ніпазол розчиняли при нагріванні 50 °С та перемішуванні в суміші гліцерина та пропленгліколя. Ксантанову камедь диспергували у воді з сумішшю консервантів в гліцерині (щоб уникнути грудочок). Отримана суміш настоювалась 4 год для повної гідратації. В отриману масу вводили декспантенол та EDTA. Перемішували до однорідності, рН регулюють до 5.5 (при потребі – молочною кислотою або NaOH). Отриманий гель залишають на добу для стабілізації в'язкості.

Модельні зразки гелів на основі карбоксиметилцелюлозинатрія (НФаУ)

Діючі та допоміжні речовини	Склад речовин, %			
	Зразок №3.1	Зразок №3.2	Зразок №3.3	Зразок №3.4
Декспантенол	5,00			
КМЦ натрію	1,25	1,5	1,75	2,00
Гліцерин	3,00			
Пропіленгліколь	3,00			
Ніпагін	0,20			
Ніпазол	0,05			
Вода очищена	До 100			

Таблиця 3.5

Модельні зразки гелів на основі карбоксиметилцелюлозинатрія (UBe)

Діючі та допоміжні речовини	Склад речовин, %		
	Зразок №3.1	Зразок №3.2	Зразок №3.3
Декспантенол	5,00		
КМЦ натрію	1,00	2,00	3,00
Гліцерин	3,00		
Пропіленгліколь	3,00		
Ніпагін	0,20		
Ніпазол	0,05		
Вода очищена	До 100		

Технологія виробництва.

КМЦ поступово додавали до гарячої (60–70°C) води. Залишали для набрякання на 6 год. Ніпагін та ніпазол розчиняли при нагріванні 50 °C та перемішуванні в суміші гліцерина та пропленгліколя. В розчин КМЦ вносять

декспантенол, суміш консервантів в гліцерині і ПГ, добре перемішували. При необхідності корегують рН. Готовий гель охолоджували і фасували.

Таблиця 3.6

Модельні зразки гелів на основі низькоетерифікованого пектину (UBe)

Діючі та допоміжні речовини	Склад речовин, %
	Зразок № 4.1
Декспантенол	5,00
Низькоетерифікованого пектину	3,00
Гліцерин	3,00
Пропіленгліколь	3,00
Ніпагін	0,20
Ніпазол	0,05
Вода очищена	До 100

Технологія виробництва.

Пектин поступово додавали до гарячої (60°C) води при постійному перемішуванні. Суміш залишали для набрякання на 8 годин. Консерванти (ніпагін та ніпазол) розчиняли в суміші гліцерину та пропіленгліколю при температурі 50 °C за умов інтенсивного перемішування. До готового гідратованого розчину пектину додавали декспантенол, а потім — суміш консервантів у допоміжних розчинниках, після чого гомогенізували до отримання однорідної маси. Готовий гель охолоджували до кімнатної температури та фасували.

Отримані гелі НФаУ (рис. 3.1, 3.2, 3.3) досліджувались на однорідність та за показником рН.

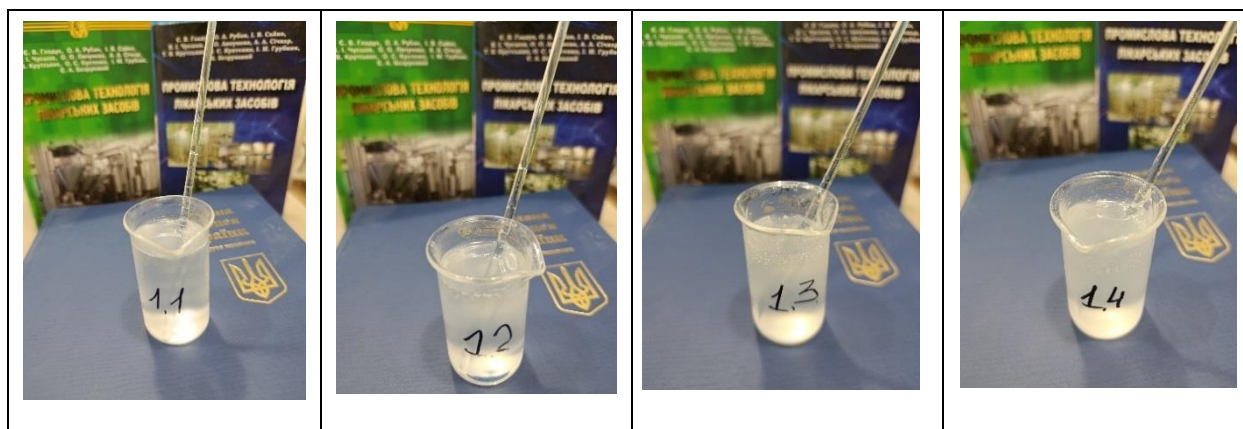


Рисунок 3.1 Модельні зразки гелів на карбопольній основі (позначення відповідають таблиці 3.1)

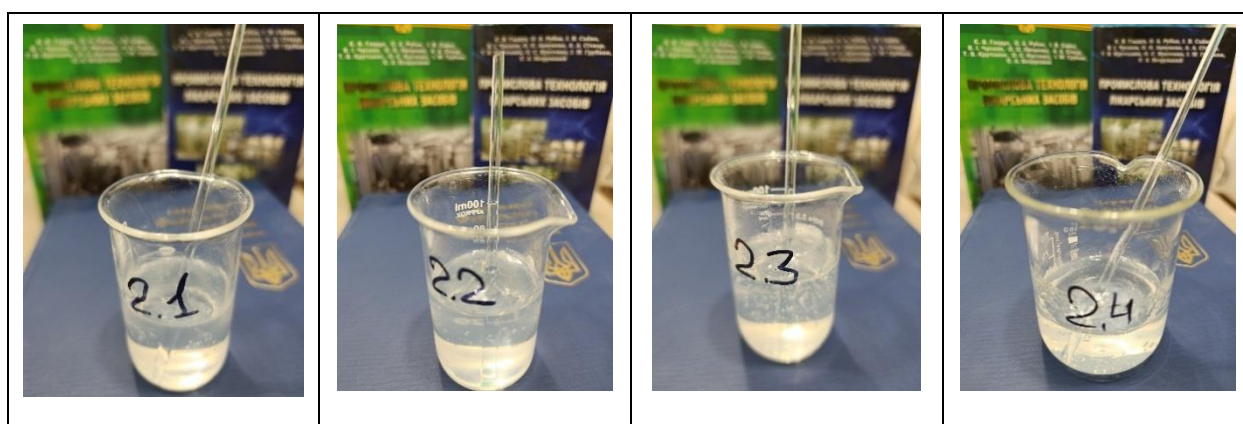


Рисунок 3.2 Модельні зразки гелів на основі ксантанової камеді (позначення відповідають таблиці 3.3)

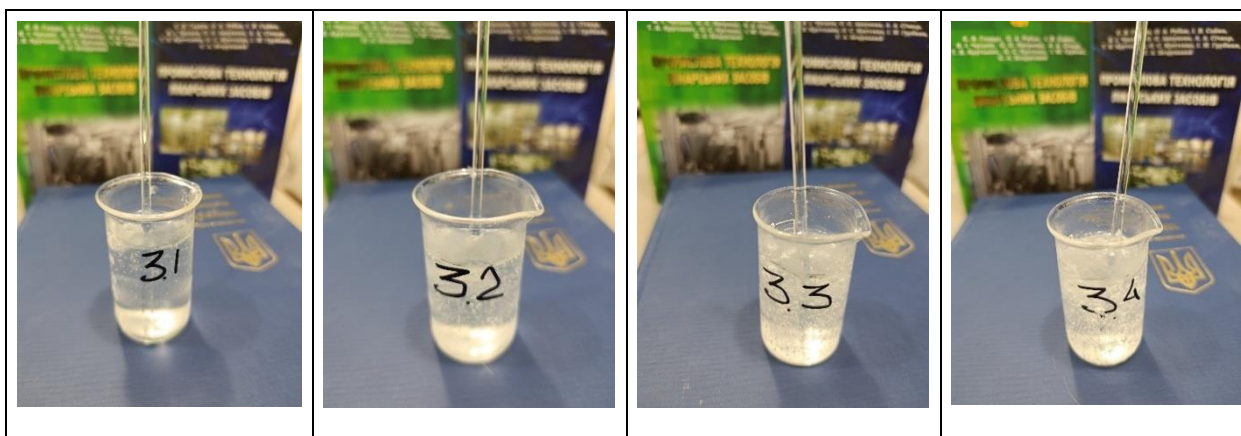


Рисунок 3.3 Модельні зразки гелів на основі натріяКМЦ (позначення відповідають таблиці 3.4)

Отримані гелі UBe (рис. 3.4, 3.5) досліджувались на однорідність та за показником рН.



Рисунок 3.4 Модельні зразки гелів на карбопольній основі (позначення відповідають таблиці 3.2)



Рисунок 3.5 Модельні зразки гелів на основі натрія КМЦ (позначення відповідають таблиці 3.5)

За результатами аналізу отриманих зразків за однорідністю – всі зразки були однорідні та не містили нерозчинних часточок компонентів гелю. Приклад проведення дослідження на однорідність наведено на рисунку 3.6, на якому представлено фото гелю на основі ксантанової камеді із вмістом гелеутворювача 0,80 %. Показник кислотності гелю (рН) всіх зразків був на рівні 5,5.



Рисунок 3.6 Перевірка гелю на однорідність (зразок 2.2)

3.2 Реологічні дослідження модельних гелевих зразків

До ключових параметрів, що підлягають дослідженню, як було зазначено вище, відносяться: структурна в'язкість, межа плинності, тиксотропність і напруга зсуву. Визначення цих характеристик є ефективним та об'єктивним засобом контролю якості продукції, що відповідає концепції «Quality by Design / Якість через Дизайн». Реологічні властивості тісно пов'язані з дисперсною структурою системи і дозволяють виявляти структурні зміни, які відбуваються під час перемішування, нагрівання, транспортування, дозування, зберігання та застосування засобу [2].

Отримані реологічні дані важливі під час масштабування виробництва та трансферу технологій з лабораторного рівня до промислового, а також можуть обґрунтувати споживчі характеристики лікарського засобу. При проведенні експерименту - вимірювання реологічних характеристик гідрогелів проводили через 24 години після приготування відповідно до методики, наведеної в розділі 2.

На рис. 3.7, 3.8, 3.9 наведено експериментальні реограми гелевих основ на основі карбополу, ксантанової камеді та натрію КМЦ. Наведені реограми ілюструють залежність напруги зсуву та структурної в'язкості від швидкості зсуву в режимі контрольованої швидкості зсуву (CSR), за умов поетапного

підвищення та зниження градієнта швидкості зсуву.

Як свідчать результати, усі досліджувані зразки гелів демонструють псевдопластичний характер плинину: зі зростанням напруги зсуву спостерігається зниження в'язкості, а початок плинину розташовується поблизу точки перетину координатних осей.

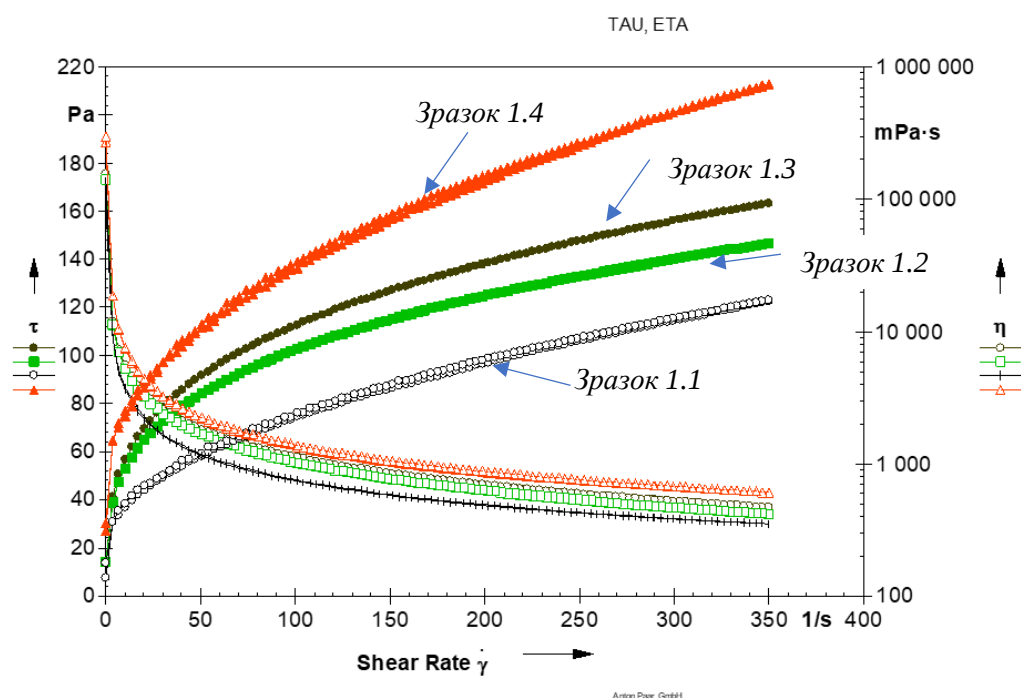


Рис. 3.7 Експериментальні реограми плинину гелю на основі карбополу

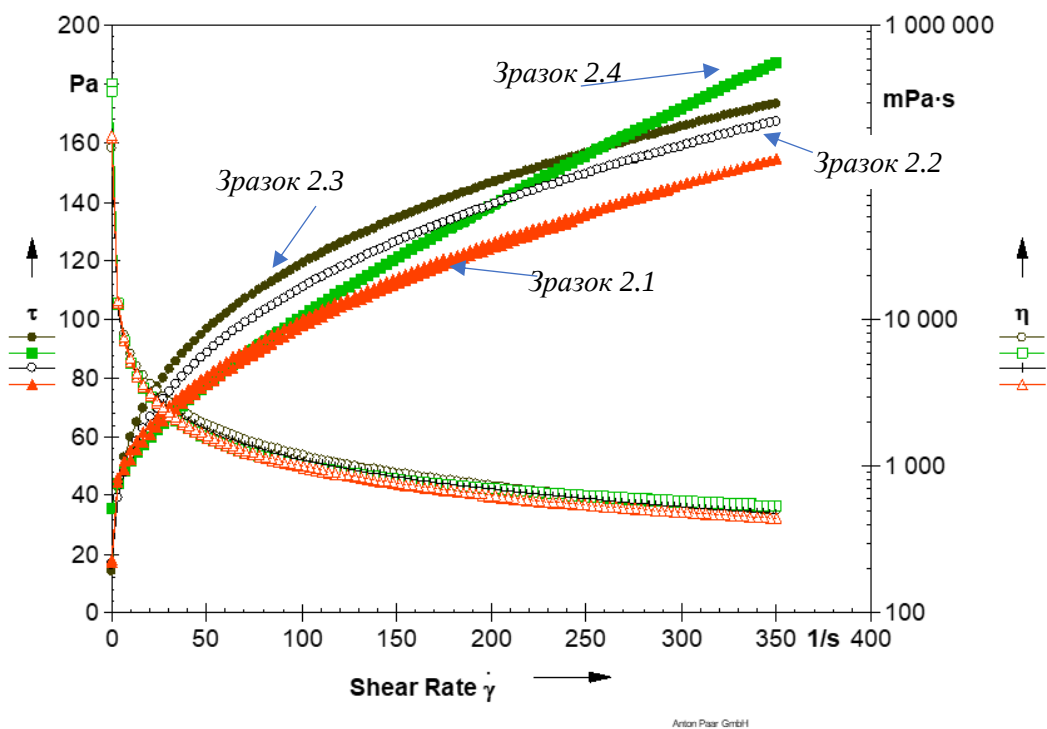


Рис. 3.8 Експериментальні реограми плинугелю на основі ксантанової камеді

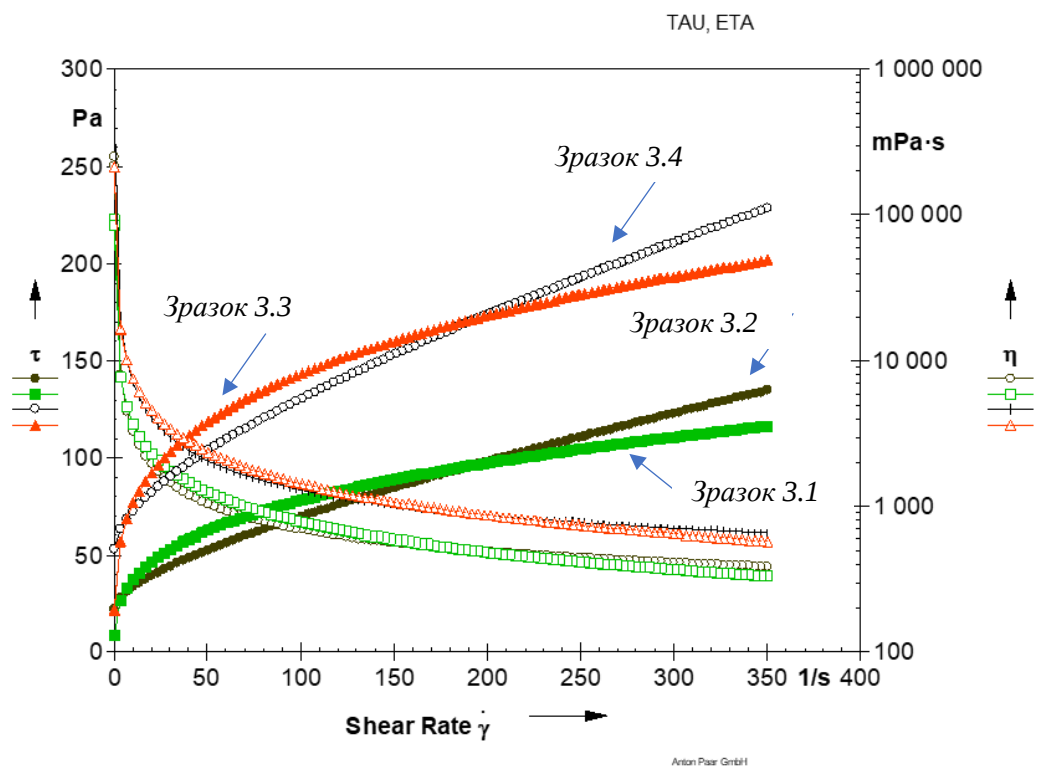


Рис. 3.9 Експериментальні реограми плинугелю на основі натрію КМЦ

Гідрогелі на основі наведених гелеутворювачів характеризуються високою тиксотропністю, що підтверджується майже повним збігом висхідної та низхідної кривих плинності з утворенням петлі гістерезису мінімальної площі. Це вказує на ефективне відновлення структури після дії напруги зсуву, причому процес структурного відновлення збігається у часі з процесом розрідження системи.

Тиксотропна поведінка є важливою властивістю для препаратів місцевої дії: під впливом механічної сили сітчаста структура гелю руйнується, що сприяє зменшенню в'язкості й полегшує нанесення засобу на шкіру. Після припинення дії зусилля в'язкість поступово відновлюється, забезпечуючи утримання лікарського засобу на поверхні шкіри.

Зі збільшенням концентрації спостерігається зростання реопексивних властивостей: у діапазоні низьких швидкостей зсуву збільшується різниця між в'язкістю при зворотному ($350 \text{ s}^{-1} \rightarrow 0,1 \text{ s}^{-1}$) та прямому ($0,1 \text{ s}^{-1} \rightarrow 350 \text{ s}^{-1}$) режимах зміни швидкості.

Отримані результати дозволяють ідентифікувати модельні зразки з низькими структурно-механічними характеристиками, які проявляють схильність до самовільного плинності, що, у свою чергу, знижує ефективність їх адгезійних властивостей.

3.3 Аналіз сенсорних показників модельних гелевих зразків

При аналізі сенсорних показників геля використовували добровольців, які досліджували гель за наступними показниками:

- *Екструзія із туби* — зусилля, необхідне для витискування гелю.
- *Консистенція* — візуальне та тактильне сприйняття (густота, однорідність).
- *Тягучість (в'язкість)* — наскільки гель розтягується чи стікає.
- *Намазуваність (spreadability)* — легкість розподілу по поверхні.

- *Вбирання (абсорбція)* — як швидко всотується у шкіру.
- *Сухий залишок (after-feel)* — чи залишається плівка, жирність, липкість.

Для зручності проведення досліджень модельні зразки фасували в тубу та вручну завальцовували (рис. 3.10).

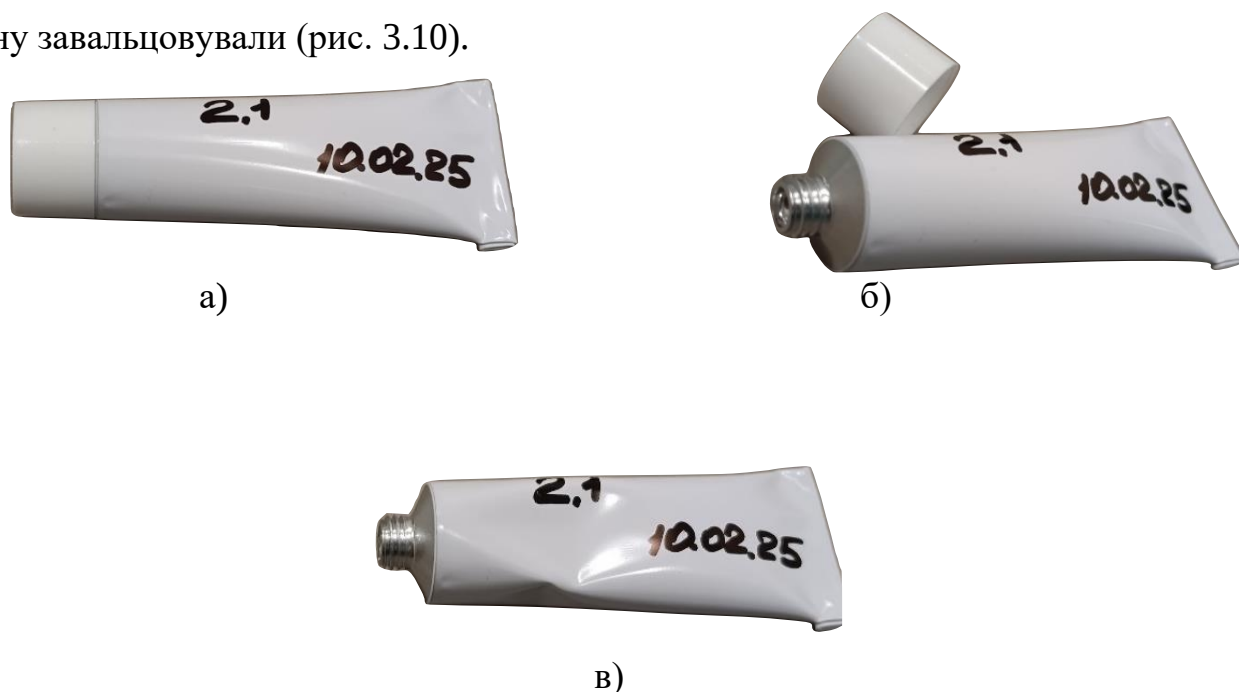


Рис. 3.10 Зовнішній вигляд туби з гелем: а, б – туба закладена на зберігання в) гель на основі ксантанової камеді після екструзії з туби

Кожен із показників оцінювався за п'ятибальною шкалою, де 5- найкращий результат, 0 – найгірший результат.

В дослідженні взяли участь лише 20 респондентів, тому отримані результати мають обмежену достовірність та не можуть вважатися репрезентативними з точки зору статистичної надійності. В той же час, наші дослідження продовжуються, тож очікуємо на розширення результатів і, тим самим, якісної валідності отриманих висновків.

Результати проведених досліджень на визначення споживчих (сенсорних) характеристик наведені в таблиці 3.7.

Згідно отриманих даних, найкращі показники мали зразки на основі ксантанової камеді №№ 2.3, 2.4. На рівні з даними модельними зразками

виступав зразок 1.4 на основі карбопола.

Слід зазначити, що оцінка екструзії із туби запропонованих зразків варіювалась від *«гелева маса вільно витікала»* до *«гель добре видавлювався з туби, не вимагав надмірного зусилля»*. Не було варіантів із необхідністю надмірного зусилля для екструзії гелю.

Консистенція гелю лише в поодиноких зразках у респондентів була відмічена як *«щільна»* (№3.3, 3.4). Більшість оцінили консистенцію як *«однорідну, доволі рідку»*.

Сухий залишок (плівка та липкість) була притаманна майже всім гелям на основі натріяКМЦ, карбопола та ксантанової камеді.

Таблиця 3.7

Середні оцінки сенсорних показників 12 зразків гелю за 5-бальною шкалою (n = 20 респондентів)

Показник	Зраз ок 1.1	Зраз ок 1.2	Зраз ок 1.3	Зраз ок 1.4	Зраз ок 2.1	Зраз ок 2.2	Зраз ок 2.3	Зраз ок 2.4	Зраз ок 3.1	Зраз ок 3.2	Зраз ок 3.3	Зраз ок 3.4
Екструзія із туби	1	2	4	5	2	3	5	5	4	4	3	2
Консисте нція	2	2	4	4	2	3	4	4	2	3	2	1
Тягучість (в'язкість)	2	2	4	4	2	2	4	4	2	4	3	3

Намазуваність (spreadability)	1	2	4	4	1	3	4	4	2	3	2	2
Вбирання (абсорбція)	2	2	3	3	2	3	4	4	2	2	3	3
Сухий залишок (after-feel)	2	2	2	3	2	3	3	2	3	2	2	2
Σ значення	1,8	2	3,5	3,8	1,8	2,8	4	3,8	2,5	3	2,5	2,2

n=20

3.4 Залежність вивільнення АФІ декспантенола від основи геля

Аналіз вивільнення декспантенолу із наведених модельних зразків гелів проводили на базі та обладнанні Університету Бургундії (м. Діжон, Франція) (рис. 3.11). Кумулятивну кількість декспантенолу, що пройшла через напівпроникну мембрану, розраховували з урахуванням площі плями ($\text{мг}/\text{см}^2$), з результатами, нанесеними на графік як функція часу (години). При розрахунку загальної кількості речовини, що перейшла у розчин, враховували її кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах.



Рис. 3.11 Обладнання Університету Бургундії (м. Діжон, Франція) –Franz cell

Найкращу модель кінетики було обрано на основі значень коефіцієнта кореляції, отриманих за допомогою лінійної регресії (Коста і Лобо, 2001). Визначення виходу декспантенолу в діалізіат визначали методом ВЕРХ.

Як видно з даних, наведених на рис. 3.12, 3.13 та 3.14, концентрація діючої речовини в діалізіаті з часом збільшується, але вивільнення суттєво залежить від природи гелевої основи.

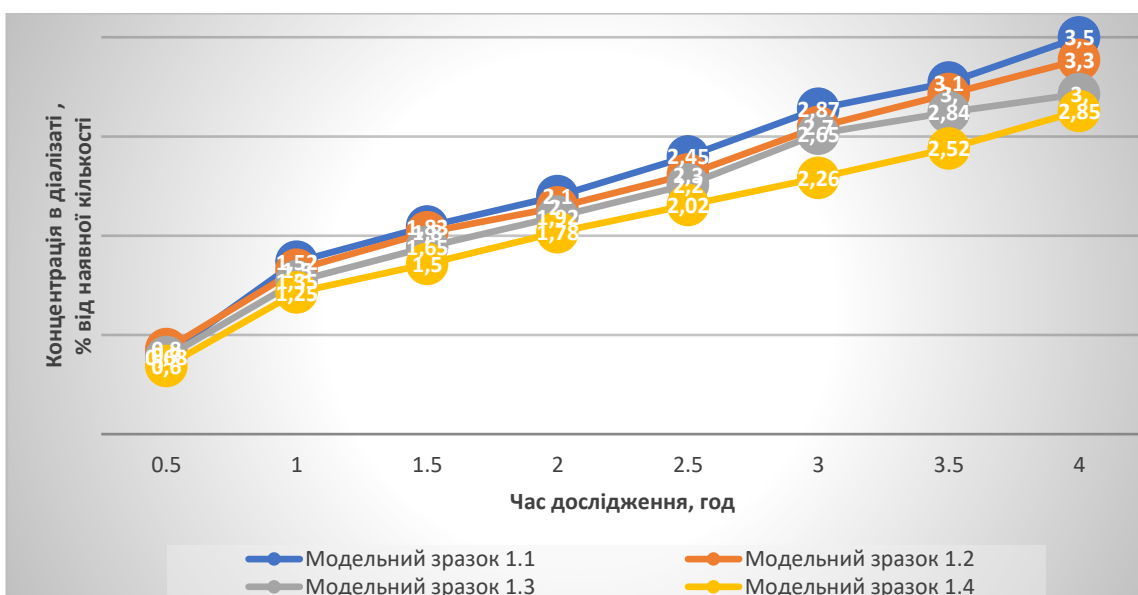


Рисунок 3.12 -Динаміка вивільнення декспантенолу з дослідних зразків (основа карбопол)

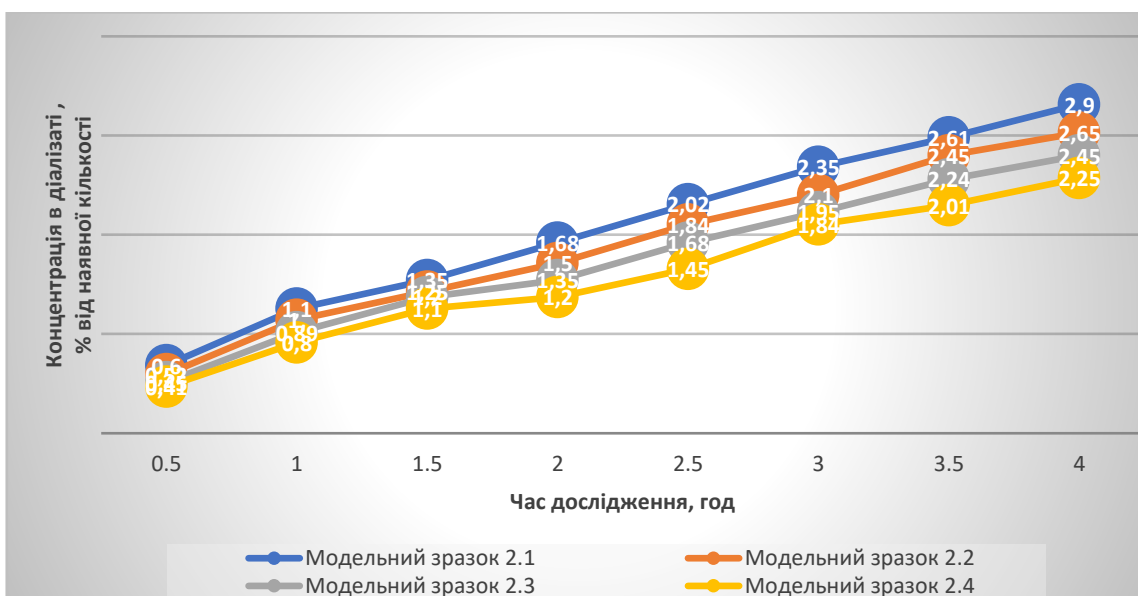


Рисунок 3.13 -Динаміка вивільнення декспантенолу з дослідних зразків (основа ксантанова камедь)

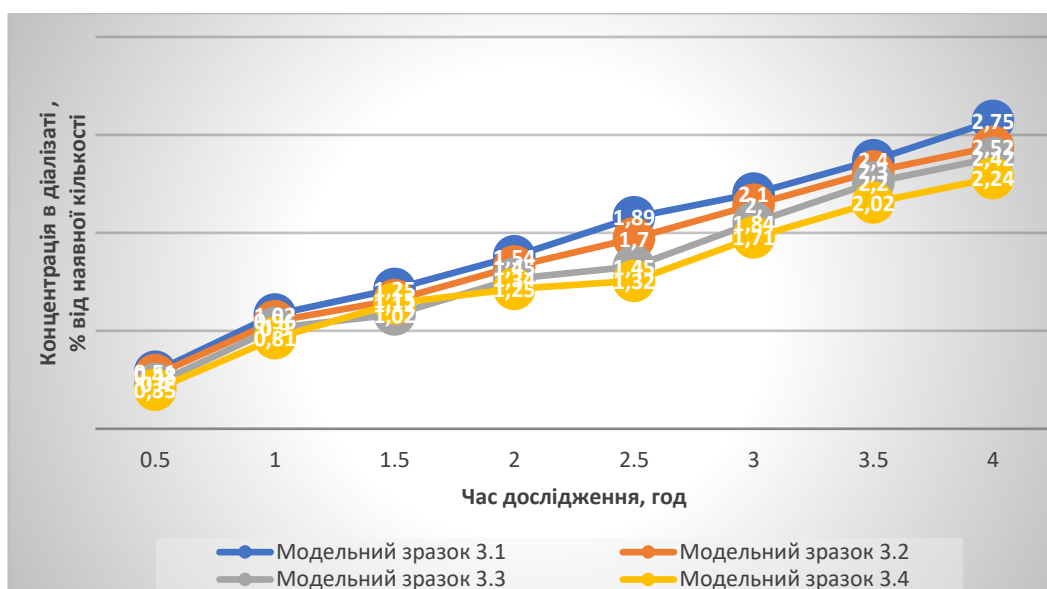


Рисунок 3.14 -Динаміка вивільнення декспантенолу з дослідних зразків (основа натріякарбоксиметилцелюлоза)

Згідно даних, наведених на рисунках 3.12-3.14, при підвищенні кількості гелеутворювача – зменшується вихід діючої речовини (декспантенолу) зі складу лікарської форми. При порівнянні модельних зразків за гелеутворювачем, найбільший вихід в діалізат забезпечують модельні зразки на основі карбомера (карбопол).

Максимальне вивільнення декспантенола в діалізат на карбопольній основі дорівнює 3,5% від початкової маси в складі геля. Натомість гель на основі ксантанової камеді має максимальне вивільнення 2,9%; а на основі натріякарбоксиметилцелюлози – 2,75%.

3.5 Аналіз впливу кальцію хлориду на структуру гелів пектинової та карбопольної основи

У цьому дослідженні було проаналізовано вплив додавання іонів кальцію (у формі розчину CaCl_2) на структурні зміни гелевих зразків на основі пектину та карбополу. Експеримент проводили з метою вивчення можливостей іонної крос-

лінкізації (перехресного зшивання) як інструменту для модифікації реологічних та візуальних характеристик гелів.

Після додавання розчину CaCl_2 до зразків гелів було зафіксовано суттєву різницю у поведінці двох систем:

Пектинова гелева основа

Пектин, як низькоетерифікований полімер природного походження, є типовим представником гелеутворювачів, структура яких чутлива до присутності двовалентних катіонів, зокрема Ca^{2+} . За механізмом гелеутворення типу "яєчна коробка" (egg-boxmodel) рис. 3., іони кальцію зв'язуються з карбоксильними групами пектинових ланцюгів, утворюючи міжмолекулярні містки. Це призводить до додаткової структурної організації гелевої матриці.

У досліді, після додавання розчину кальцію хлориду до пектинового гелю, вже через декілька хвилин візуально спостерігалось утворення щільних гелевих крапель у водній фазі (рис. 3.15). Ці краплі є результатом локальної іонної крос-лінкізації пектину, яка відбувається нерівномірно при додаванні розчину з поверхні, де концентрація іонів Ca^{2+} вища. Отримані мікроструктурні гелеві скупчення — це своєрідні тривимірні агрегати, що демонструють сильну гелеутворюючу здатність пектину за участі катіонів кальцію.



Рис. 3.15 - Щільні гелеві краплі у водній фазі пектинового гелю

Наявність таких структур свідчить про високу реактивність пектину до іонного гелеутворення, що може бути використано для створення направлено модифікованих гелів з підвищеною механічною міцністю або для інкапсуляції активних речовин (наприклад, у створенні систем контрольованого вивільнення).

Карбопольнагелева основа

На відміну від пектину, карбопол — це синтетичний полімер акрилової кислоти, нейтралізований до фізіологічного рН для досягнення гелеутворення за рахунок розгортання ланцюгів у водному середовищі. Структура карбополу стабілізується переважно за рахунок водневих зв'язків та електростатичних відштовхувань між негативно зарядженими групами.

Додавання кальцію хлориду до карбопольного гелю не спричинило формування окремих гелевих крапель або видимих мікроструктур, як це було у випадку з пектином. Це пояснюється відсутністю специфічного механізму іонного зшивання в структурі карбополу. Хоча іони Ca^{2+} можуть певною мірою екранувати заряд на полімерних ланцюгах, це призводить радше до часткової агрегації та втрати в'язкості, ніж до локального гелеутворення. У досліді структура залишалася візуально однорідною, без помітних змін макроскопічного характеру.

3.6 Порівняння емульсійних систем пектинової та карбопольної основи

У ході експериментального дослідження було сформовано емульсійні системи типу «вода в олії» (W/O) із застосуванням двох полімерних стабілізаторів — низькометоксильованого пектину (LMP) та карбополу (CarbopolUltrez 21). Основною метою було встановити відмінності у стабільності та поведінці емульсій залежно від природи гелеутворювача за умов додавання поверхнево-активної речовини (ПАР) та тривалого зберігання (табл. 3.8).

Стабільність емульсії з карбополом (рис. 3.16)

Карбопол виступає як синтетичний гелеутворювач із високою здатністю до утворення в'язких систем при низьких концентраціях. В системі W/O емульсія з карбополом, стабілізована неіонною ПАР (Span 80), продемонструвала високу стабільність вже через 1 годину після приготування. Навіть після 20 годин спокою не спостерігалось явищ коалесценції, стратифікації чи зміни реологічної структури. Такий ефект можна пояснити вираженим стеричним бар'єром, що створюється розгалуженою полімерною мережею карбополу, яка утримує дисперговані краплі та зменшує можливість їх злиття.

Стабільність емульсії з пектином (рис. 3.17)

На відміну від синтетичного карбополу, пектин — це природний полісахарид із функціональними карбоксильними групами, які здатні до іонного зв'язування з двовалентними катіонами, зокрема кальцію. У присутності навіть невеликих кількостей іонів кальцію може відбуватися структурна перебудова пектинової мережі за механізмом «яєчної коробки» (egg-box), що викликає локальне зшивання ланцюгів. У результаті цього процесу в емульсії з пектином спостерігалось утворення гелевих крапель — агрегованих ділянок з підвищеною в'язкістю та зниженою дисперсністю. Це вказує на потенційну взаємодію пектину з іонами кальцію, що може зменшувати стабільність емульсійної системи у випадку зовнішнього або внутрішнього надходження катіонів.

Таблиця 3.8

Порівняльна оцінка емульсійних систем типу «вода в олії» (W/O) із застосуванням двох полімерних стабілізаторів

Критерій	Карбополова емульсія	Пектинова емульсія
Тип полімеру	Синтетичний, акриловий	Природний, полісахарид
ПАР	Span 80	Span 80
Стабільність після 1 год	Висока	Задовільна
Стабільність після 20 год	Незмінна, стабільна система	Ознаки фазового розшарування, гелеві краплі
Чутливість до іонів кальцію	Низька	Висока
Механізм стабілізації	Стеричне гальмування та в'язкість	Гелеутворення через іонні взаємодії

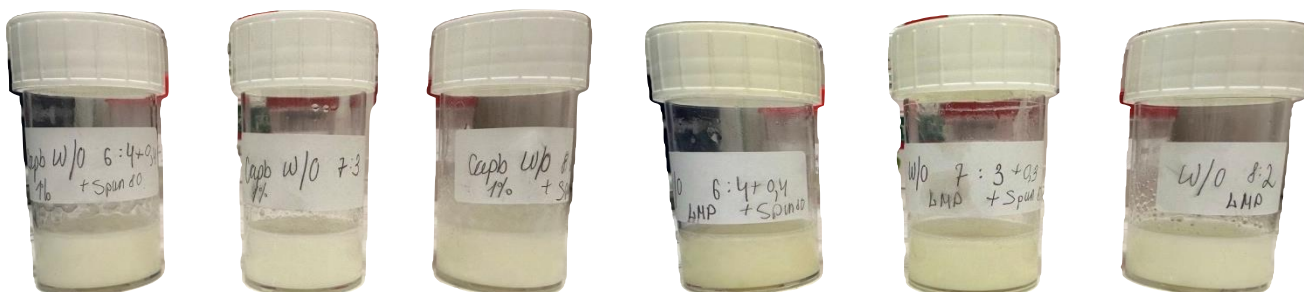


Рис. 3.16 – Стабільність емульсійних систем після 1 год

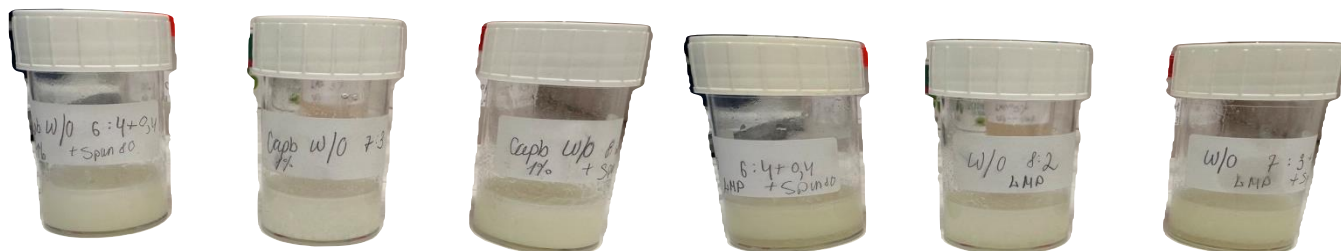


Рис. 3.17 - Стабільність емульсійних систем після 20 год

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. У процесі аналізу підходів до створення ефективної гелевої основи було встановлено, що на фармацевтичному ринку України найчастіше використовуються такі гелеутворювачі, як карбомери, ксантанова камедь та натрієва сіль карбоксиметилцелюлози.

2. Проведені структурно-механічні дослідження гелів показали суттєву залежність реологічних показників від концентрації гелеутворювача. Зразки на основі карбополу Ultrez 21 продемонстрували найвищі показники в'язкості при низьких концентраціях, що свідчить про формування стабільної тривимірної сітки навіть при незначному дозуванні полімеру. У порівнянні з пектином, натрієм КМЦ та ксантановою камеддю, карбопол забезпечив найбільш виражену структурну стабільність та тиксотропну поведінку, яка є важливою для зручності нанесення препарату на шкіру.

3. Аналіз сенсорних показників гелів на основі карбополу мав найкращі органолептичні властивості: однорідну консистенцію, відсутність липкості, швидке поглинання, прозорість і відчуття «шовковистості» при нанесенні. Пектинові та КМЦ-зразки мали більш водянисту або клейку текстуру, що знижує споживчу привабливість.

4. Згідно даних, при підвищенні кількості гелеутворювача – зменшується вихід діючої речовини (декспантенолу) зі складу лікарської форми. При порівнянні модельних зразків за гелеутворювачем, найбільший вихід в діалізат забезпечують модельні зразки на основі карбомера (карбопол).

5. Додавання кальцію хлориду призводило до гелеутворення в зразках з пектином через механізм «яєчної коробки», що супроводжувалося утворенням гелевих крапель і порушенням цілісності структури. У зразках з карбополом кальцій не викликав суттєвих змін, що підкреслює хімічну стабільність та інертність цього полімеру в присутності двовалентних катіонів.

6. Емульсія на основі карбополу, стабілізована поверхнево-активною речовиною, була більш стійкою до розшарування та коалесценції крапель, навіть після тривалого зберігання. Емульсія на основі пектину виявилася менш стабільною, з тенденцією до фазового розшарування, особливо в присутності іонів кальцію.

ВИСНОВКИ

У ході виконання кваліфікаційної роботи, відповідно до поставленої мети та сформульованих завдань, були отримані наступні результати:

1. На основі аналізу наукових джерел та даних фармацевтичного ринку України систематизовано сучасні підходи до вибору гелеутворювачів у складі м'яких лікарських форм. Встановлено, що найбільш часто у фармацевтичній та косметичній практиці застосовуються карбомери, ксантанова камедь, натрію карбоксиметилцелюлоза та пектин, що обґрунтовує доцільність їх подальшого дослідження як базових полімерів для створення гелевих форм.

2. Об'єктом дослідження стали модельні зразки гелів з декспантенолом на основі зазначених гелеутворювачів. Методологія включала реологічні, сенсорні, біофармацевтичні дослідження, а також аналіз стабільності емульсійних систем з додаванням поверхнево-активних речовин.

3. У результаті реологічних випробувань встановлено, що зразки на основі карбополу мають найбільш виражену структурно-механічну стабільність, чітко виражену тиксотропну поведінку та відмінну відновлюваність структури після деформації. Такі властивості є критично важливими для забезпечення рівномірного нанесення та утримання препарату на шкірі.

4. Сенсорний аналіз виявив високу споживчу прийнятність гелів на основі карбополу, які відзначаються прозорістю, відсутністю липкості та легкою текстурою. Гелі на основі пектину та КМЦ продемонстрували дещо вищу липкість і нижчий рівень комфорту при нанесенні.

5. Вивчення вивільнення декспантенолу з модельних гелів показало кращу біодоступність при використанні гелевої основи на основі карбополу, що свідчить про високу ефективність даного полімеру як носія активної речовини.

6. Дослідження впливу іонів кальцію показали, що пектинова основа здатна до структурної трансформації з утворенням гелевих крапель завдяки іонному

зшиванню, тоді як карбопол залишається стабільним і не чутливим до кальцію, що вказує на його хімічну інертність у відповідних умовах.

7. Аналіз емульсійних систем на основі пектину та карбополу показав, що карбопол у поєднанні з поверхнево-активними речовинами забезпечує стабільність емульсії протягом щонайменше 20 годин. Пектинові емульсії виявили схильність до нестабільності у присутності іонів кальцію, що може обмежувати їх використання у відповідних рецептурах.

8.3 урахуванням отриманих результатів, найбільш перспективним гелеутворювачем для створення ефективною та стабільною гелевою форми з декспантенолом є карбопол Ultrez 21, що поєднує високі реологічні, сенсорні, біофармацевтичні та технологічні характеристики.

Таким чином, результати дослідження формують наукову базу для розробки алгоритму підбору гелевої основи для місцевих лікарських засобів з урахуванням їх складу, властивостей АФІ та цільового призначення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Штрімайтис О. В., Кухтенко О. С. Аспекти застосування ретиноїдів у фармацевтичній практиці. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т. 8, № 3. С. 53-59. DOI: 10.24959/sphhcj.22.261.
2. Comparative analysis of carbomer polymers for pharmaceutical and cosmetic practice / Н. Р. Kukhtenko et al. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020. Vol. 22(3). P. 431-436.
3. Дослідження ранозагоювальних властивостей крему на основі кори верби білої та цинку / В. В. Підгайна та ін. *Health & Education*. 2024. № 4. С. 61-66. DOI: 10.32782/health-2024.4.7
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 15.03.2025).
6. Допоміжні речовини в технології ліків : навч. посіб. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
7. Животовська Т. В., Вилегжаніна А. В., Кухтенко О. С. Дослідження реологічних показників косметичного крему під час розробки складу і технології. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 27 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 85-86.
8. Штрімайтис О. В., Кухтенко О. С., Нестерук Т. М. Дослідження м'яких лікарських форм із умістом ретиноїдів. *Health & Education*. 2024. № 1. С. 149-154. DOI: 10.32782/health-2024.1.20. DOI: 10.32782/health-2024.1.20.
9. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines->

uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/.

(дата звернення: 18.03.2025).

10. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закладу / Є. В. Гладух та ін. Вид. 2-ге, випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий світ 2000, 2018. 486 с.

11. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закладу / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 632 с.

12. Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with in vivo-in vitro correlation / A. Simon et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016. Vol. 512(1). P. 234-241. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.08.052

13. Немченко А. С., Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для лікування варикозного розширення вен та запальних захворювань суглобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 3. С. 66-73. DOI: 10.24959/sphhcj.17.87.

14. Кухтенко О. С. Методологічні, технологічні, біофармацевтичні аспекти розробки складних екстрактів та лікарських засобів на їх основі: автореф. дис. д-ра фармацевт наук : 15.00.01. – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, Запоріжжя 2019. 47 с.

15. Study of pharmacological activity of dry extract of Sakhalin willow shoots against the background of experimental thrombophlebitis. / N. V. Borodina et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. Vol.4(44). P. 97-103. DOI:10.15587/2519-4852.2023.286723

16. Malkin A. Ya. Rheology Concepts, Methods and Applications. London : William Andrew, 2006. 474 p.

17. Mezger T. G. The Rheology Handbook. 2-nd ed. London : William Andrew, 2006. 299 p.

18. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate / T. Popova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 3(31). P. 21-32. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234250

19. Штрімайтис О. В., Кухтенко О. С., Солдатов Д. П. Визначення реологічних показників гелів, застосовуваних у лікуванні дерматологічних захворювань шкіри. *Вісник фармації*. 2025. № 1(109). С. 9-19. DOI: 10.24959/nphj.25.168.

20. Development and evaluation of topical film-based formulations / S. F. Ng et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2011. Vol. 37(10). P. 1110- 1117.

21. In vitro skin permeation using Franz cells and synthetic membranes / M. Balouiri et al. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2016. Vol. 11(1). P. 30-35.

22. Design and evaluation of transdermal system of etoricoxib / L. Kaur et al. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2013. Vol. 3(3). P. 22-26.

23. Topical gel of antibiotic using Franz cell / P. Kaur. *Asian Journal of Pharmacy*. 2014. Vol. 8(3). P. 180-186.

24. Singh J., Singh R. Development of topical gel of aceclofenac. *Journal of Pharmacy Research*. 2012. Vol. 5(2). P. 1145-1147.

25. Chantasart D., Li S. K. Structure enhancement for transdermal delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012. Vol. 38(11). P. 1159-1174.

26. Kalia Y. N., Guy R. H. Modeling transdermal drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 48(2-3). P. 159-172.

27. Kogan A., Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2006. Vol. 123-126. P. 369-385.

28. Trommer H., Neubert R. H. H. Overcoming the stratum corneum. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2006. Vol. 19(2). P. 106-121.

29. Development and optimization of transdermal patches for ketoprofen / R. Gannu R et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. Vol. 13(2). P. 232-242.

30. Karande P., Mitragotri S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action. *Journal of Controlled Release*. 2009. Vol. 138(3). P. 231-239.
31. Vaddi H. K., Ho P. C., Chan S. Y. Membrane-controlled transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002. Vol. 238(1-2). P. 181-191.
32. Barry B. W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001. Vol. 14(2). P. 101-114.
33. Lane M. E. Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. Vol. 447(1-2). P. 12-21.
34. In vitro skin permeation using synthetic membranes and animal skin / S. N. Murthy et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2008. Vol. 34(3). P. 276-283.
35. Applications of Franz diffusion cells in drug permeation studies / J. J. Escobar-Chávez et al. *Pharmaceutics*. 2011. Vol. 3(1). P. 89-113.
36. Вилегжаніна А.В., Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С. Біофармацевтичні аспекти розробки та оцінки гелів як м'яких лікарських форм для місцевого застосування. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали XXXI міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків)*. – Харків: НФаУ, 2024. – С. 109-110.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXXI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

23–25 квітня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

	ЗМІСТ
Матус Т.А., Михайленко О.О., Іванаускас Л.; Н. к.: проф. Георгіянц В.А.	94
Рижук А.М.; Н. к.: Баюрка С.В.	95
Шгоян М.Х.; Н. к.: Маслов О.Ю.	97
Nalizko A.I., Voskovets K.I.; S. s-s: Blazheyevskiy M.Ye., Moroz V.P.	99
СЕКЦІЯ 4. ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ	
TECHNOLOGY OF PHARMACEUTICAL, PERFUMERY AND COSMETIC PRODUCTS	
Бережна Є.А.; Н. к.: Федоровська М.І.	102
Білик М.С.; Н. к.: Ковальова Т.М.	104
Богуславський Є.П.; Н. к.: Гой А.М.	106
Бріт В.М.; Н. к.: Рубан О.А.	107
Вилегжаніна А.В., Кухтенко Г.П.; Н. к.: Кухтенко О.С.	109
Горюнова І.О.; Н. к.: Карпова С.П.	110
Гриценко В.Д.; Н. к.: Січкара А.А.	112
Даценко Д.О., Безрукавий Є.А.; Н. к.: Кухтенко О.С.	113
Демченко А.О.; Н. к.: Ковальова Т.М.	114
Касілова Ю.О., Потецкул У.М.; Н. к.: Петровська Л.С.	115
Кравченко Я.І.; Н. к.: Січкара А.А.	116
Куценко О.А.; Н. к.: Рубан О.А.	117
Науменко В.С.; Н. к.: Бобрицька Л.О.	118
Пелешенко Д.В.; Н. к.: Бобрицька Л.О.	120
Пономаренко Є.С.; Н. к.: Рубан О.А.	121
Потапенко К.С.; Н. к.: Криськів О.С.	122
Рибалко О.Д., Гриценко В.І.	124
Рижук А.М., Верховод В.М.; Н. к.: Ковалевська І.В.	125
Сабуні Сара ; Н. к.: Александрова О.І.	126
Сабуні Сіба ; Н. к.: Александрова О.І.	127
Савицька Т.Г.; Н. к.: Кухтенко О.С.	128
Стрелецька А.С.; Н. к.: Гриценко В.І.	130
Тараненко Ю.С., Кухтенко О.С.; Н. к.: Безрукавий Є.А.	131
Тарасенко О.М., Мигаль А.В., Рудюк В.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	132
Чередник А.В.; Н. к.: Ковальова Т.М.	135
Черноусенко К.В.; Н. к.: Половко Н.П.	136
Шафранович О.Ю.; Н. к.: Кухтенко О.С.	138
Шпилька В.Р.; Н. к.: Ковальова Т.М.	140
Штрімайтис О.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	140
Alidrissi Torabi Fidraussi; S. s.:Puliaiev D.S.	142

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

Перспективними напрямками є також використання симбіотиків (поєднання пробіотиків і пребіотиків), ферментованих екстрактів рослин і синергічних формул із постбіотиками.

Таким чином, пробіотики у косметичних засобах становлять інноваційний та ефективний підхід до догляду за шкірою обличчя, заснований на глибокому розумінні біологічних процесів. Їх застосування не лише покращує зовнішній вигляд, а й сприяє довготривалому здоров'ю шкіри шляхом відновлення природного балансу її мікрофлори. Подальші наукові дослідження в цьому напрямку відкривають широкі перспективи для створення ефективніших, безпечніших і більш індивідуалізованих засобів косметичного догляду.

Висновки. Пробиотики у складі косметичних засобів демонструють високу ефективність у покращенні стану шкіри обличчя. Вони сприяють відновленню мікрофлори, зменшують запалення, нормалізують роботу сальних залоз і підсилюють захисний бар'єр шкіри. Завдяки цьому знижується чутливість, зменшується кількість висипань, покращується текстура та загальний вигляд шкіри. Клінічні дослідження підтверджують, що використання пробіотичних засобів є безпечним і доцільним для широкого кола користувачів, особливо тих, хто має проблемну чи чутливу шкіру. Успішне поєднання пробіотиків із пребіотиками та постбіотиками відкриває нові можливості для комплексного догляду. Попри позитивні результати, важливо враховувати індивідуальні особливості шкіри, а також якість та склад продуктів. Перспективи розвитку пробіотичної косметики включають персоналізований підхід, розширення асортименту та подальше наукове обґрунтування. Отже, пробіотики – це не лише ефективна інновація, а й новий стандарт у догляді за шкірою, спрямований на підтримку її природного балансу та здоров'я.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТА ОЦІНКИ ГЕЛІВ ЯК М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Вилегжаніна А.В.^{1,2}, Кухтенко Г.П.^{1,3}

Науковий керівник: Кухтенко О.С.¹

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

² Університет Бургундії (Université Bourgogne Europe), Діжон, Франція

³ Опольський університет (Uniwersytet Opolski), Ополе, Польща

kukhtenk@gmail.com

Вступ. М'які лікарські форми, зокрема гелі, відіграють ключову роль у сучасній фармації, особливо для препаратів місцевої дії. Їх ефективність залежить не лише від складу, а й від біофармацевтичних характеристик, які визначають вивільнення та проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) через шкіру. Визначення структури, сенсорних властивостей та біодоступності гелів для дермального застосування є ключовим етапом у розробці ефективних та безпечних фармацевтичних і косметичних засобів. Зростаючий акцент на споживчих властивостях також формує нові вимоги до розробки гелів.

Мета дослідження. Огляд сучасних підходів до біофармацевтичного аналізу гелів та значення реологічних і споживчих властивостей у формуванні ефективності та конкурентоспроможності м'яких лікарських форм (гелів).

Матеріали та методи. Об'єктами огляду є м'які лікарські форми у вигляді гелів. Методи включають аналіз наукових публікацій, інструкцій та нормативних документів щодо біофармацевтичного аналізу, реології, а також проведення сенсорного тестування гелів.

Результати дослідження. Біофармацевтичний аналіз гелів спрямований на вивчення взаємозв'язку між складом, фізико-хімічними властивостями та біодоступністю АФІ. Структура та тип гелеутворювача безпосередньо впливають на реологічні характеристики, що визначають швидкість вивільнення, глибину проникнення та стабільність препарату. Водночас реологічні показники (в'язкість, тиксотропія, екструзія, намазуваність) формують споживче сприйняття гелю та впливають на прихильність до лікування. Включення ПАР та ко-солвентів дозволяє покращити дифузію АФІ, змінюючи проникність рогового шару.

Оцінка сенсорних властивостей дозволяє за участю добровольців отримати уявлення про зручність застосування гелю, відчуття під час і після нанесення, що безпосередньо впливає на успішність терапії. Підбір оптимальної гелевої основи з урахуванням її гідрофільності, стабільності та взаємодії з АФІ забезпечує створення ефективного, безпечного та комфортного у використанні лікарського засобу.

Висновки. Біофармацевтичний аналіз є ключовим етапом у створенні м'яких лікарських форм, зокрема гелів. Його проведення дозволяє оптимізувати склад, підібрати ефективні гелеутворювачі, покращити споживчі властивості та забезпечити високу біодоступність АФІ.

Урахування реологічних та органолептичних характеристик на етапі розробки лікарської форми сприяє створенню конкурентоспроможного та зручного в застосуванні препарату.

АНАЛІЗ КОСМЕТИЧНИХ ПРОДУКТІВ НА ОСНОВІ КОЛОЇДНИХ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ

Горюнова І.О.

Науковий керівник: Карпова С.П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

lgx135irka@gmail.com

Вступ. Сучасні косметичні засоби вийшли за межі простих продуктів догляду за шкірою чи волоссям, ставши високотехнологічними системами, створеними на стику хімії, біології, фізики та фармації. Колоїдна хімія відіграє особливу роль у їхньому дослідженні та розробці, забезпечуючи основу для структури, стабільності, біодоступності та функціональності. Колоїдні системи, такі як емульсії, гелі, суспензії та міцелярні розчини, визначають ключові фізико-хімічні властивості косметичних засобів, зокрема текстуру, проникність, стабільність і комфорт під час застосування. Глибоке розуміння колоїдних закономірностей дає змогу науковцям розробляти інноваційні продукти з високим рівнем безпеки, стабільності та ефективності. Цей підхід відкриває нові перспективи для створення формул, які забезпечують цільову доставку активних компонентів у шкіру, покращують споживчі характеристики та подовжують термін зберігання засобів без втрати їхніх властивостей.

Мета дослідження. Вивчення колоїдної структури основних видів косметичних продуктів та визначення впливу типів колоїдних систем на їхню стабільність, текстуру і ефективність.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 19 » червня 2025 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Анна ДРОЗДОВА/