

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КУПЕРОЗУ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТПК320(4,10)-02 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Технологія парфумерно-косметичних засобів Катерина ОХРІМЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, к. фарм. н., доцент Ірина КРИКЛИВА

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

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінки, 7 рисунків, 3 таблиці, список літератури з 30 найменувань

З метою розробки складу та технології гелю для лікування куперозу, в якості активного фармацевтичного інгредієнта було обрано сухий екстракт кореня іглиці колючої. В якості основи було обрано гелеутворювач - Lecigel. В якості консерванта обрано Germaben II.

Обґрунтовано технологію одержання дерматологічного гелю для лікування куперозу.

Ключові слова: купероз, сухий екстракт іглиці колючої, Lecigel, склад, технологія.

ANOTATION

The qualification work contains 42 pages, 7 figures, 3 tables, a list of references of 30 titles.

In order to develop the composition and technology of a gel for the treatment of couperose, dry extract of the root of the Ruscusea pear was chosen as the active pharmaceutical ingredient. A gelling agent - Lecigel was chosen as the base. Germaben II was chosen as the preservative.

The technology for obtaining a dermatological gel for the treatment of couperose was substantiated.

Keywords: couperose, dry extract of the root of the Ruscusea, Lecigel, composition, technology.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Огляд літератури.....	8
1.1. Купероз. Симптоми, причини та стадії розвитку.....	8
1.2. Діагностика, лікування та догляд за шкірою з ознаками куперозу.....	13
1.3. Хімічний склад та медичне застосування іглиці колючої	15
Висновки до розділу 1.....	18
Розділ 2. Об'єкти та методи дослідження.....	19
1.1. Характеристика об'єктів дослідження.....	19
1.2. Характеристика методів дослідження.....	27
Висновки до розділу 2.....	29
Розділ 3. Експериментальна частина.....	30
Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці м'якої лікарської форми для лікування куперозу.....	30
3.1. Фізико – хімічні властивості сухого екстракту іглиці колючої.....	30
3.2. Експериментальні дослідження по вибору карбомера та його концентрації.....	31
3.3. Розробка та обґрунтування технології промислового виробництва гелю.....	36
Висновки до розділу 3.....	42
Висновки.....	43
Список використаних джерел.....	44
Додатки.....	47

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

ЛРС – лікарська рослинна сировина

МЛФ – м'які лікарські форми

ВСТУП

Актуальність теми.

Купероз – це захворювання в дерматології, яке виникає через зниження еластичності та ламкості капілярів шкіри, що призводить до порушення мікроциркуляції крові. За статистикою, купероз зустрічається майже у кожної 3-ї жінки та кожного 5-го чоловіка. Це захворювання не становить загрози для життя пацієнта, але, зустрічаючись переважно на обличчі, впливає на психоемоційний стан, викликаючи невдоволення своєю зовнішністю [26].

Лікування куперозу на обличчі має бути комплексним. На ранніх стадіях розвитку патології пацієнту призначається місцева терапія, яка включає використання м'яких лікарських форм, точу числі і гелів. Вони є зручною лікарською формою для застосування у дерматології, добре наносяться та розподіляються на поверхні шкіри. До складу гелів можна вводити гідрофільні та ліпофільні лікарські речовини, які завдяки основі гелю впливають на їх вивільнення та біодоступність, підвищують ефективність та безпеку препаратів, що є важливим аспектом для лікарської форми, яка наноситься на шкіру. Гель є оптимальною лікарською формою для введення активного комплексу біологічно активних речовин, а також їх поступового вивільнення для досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Форма гелю сприяє проникненню діючої речовини в тканини, викликає додатковий охолоджуючий ефект, зручна в застосуванні. Переваги, притаманні гелям, роблять їх дуже перспективними при розробці місцевого препарату для нанесення на шкіру [20,28].

Препарати на основі синтетичних субстанцій не завжди ефективні, при тривалому прийомі можуть викликати роздратування і звикання. У зв'язку з цим великий інтерес представляє розробка і створення лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини. Фітопрепарати мають м'яку дію, можуть застосовуватися тривалий час, практично не виявляють побічної дії [25].

Сучасний фармацевтичний ринок України лікарських засобів для зовнішнього застосування, що використовуються у дерматології, представлений

переважно дорогими лікарськими препаратами імпортного виробництва. Тому, розробка вітчизняних ефективних та доступних препаратів для лікування куперозу є актуальною проблемою медичної та фармацевтичної науки [5,9].

У той же час, незважаючи на постійне розширення асортименту синтетичних лікарських засобів, значне місце в лікуванні та профілактиці даної патології займають препарати рослинного походження, які завдяки комплексу БАР, мають різні фармакологічні дії [10,27].

Тому, метою нашої роботи є розробка лікарського препарату на основі лікарської рослинної сировини на лікування куперозу.

Мета та завдання дослідження.

Метою нашої роботи є розробка складу та технології м'якої лікарської форми, а саме гелю для лікування такого дерматологічного захворювання як купероз. Для досягнення цієї мети було поставлено такі завдання:

- провести аналіз літературних даних про сучасні тенденції лікування куперозу;
- експериментально обґрунтувати склад гелю з АФІ;
- дослідити фізико-хімічні, біофармацевтичні та структурно-механічні властивості розробленої м'якої лікарської форми;
- розробити раціональну технологію промислового виробництва гелю.

Об'єкти дослідження. Гелеутворювачі, водні та неводні розчинники, що входять до складу модельних зразків; активні фармацевтичні інгредієнти.

Предмет дослідження. Розробка та наукове обґрунтування складу та технології гелю для лікування куперозу. Вивчення фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних властивостей розробленого гелю.

Методи дослідження. Розробка складу та технології гелю базувалися на використанні різних сучасних фізико-хімічних (визначення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів, величини рН), структурно-механічних (реологічних), біофармацевтичних (визначення вивільнення діючих речовин), математичних (статистична обробка результатів) досліджень, що дозволяють

оцінювати показники якості дослідних зразків та вибрати найбільш оптимальний склад та технологію гелю для застосування у дерматології.

Апробація результатів дослідження та публікації. В збірнику наукових праць «Problems and achievements of modern biotechnology», була опубліковані тези за темою «The relevance of creating a gel for the treatment of such a dermatological disease as couperose», де була доведена актуальність створення гелю для лікування куперозу.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з 42 сторінок тексту і включає - вступ, 3 розділи, висновків до кожного розділу та загальні висновки, список використаних джерел та додатки. Бібліографія містить 30 джерел літератури. Робота ілюстрована 7 рисунками та 3 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Купероз. Симптоми, причини та стадії розвитку



Рис.1.1 Купероз

Куперозом називають дерматологічну патологію, яка виникає через те, що знижується еластичність капілярів в поверхневих шарах дерми. Вони стають ламкими. Це призводить до порушень мікроциркуляції. Підвищується чутливість шкіри. Вона активно реагує на всі зовні та внутрішні негативні фактори. Згодом шкірні покриви червоніють та запалюються. Пацієнт відчуває поколювання у місці поразки. Виникає відчуття печіння, нерідко турбує свербіж [26]. Найчастіше почервоніння розташовані в наступних зонах:

- ✓ лоб;
- ✓ ніс;

- ✓ підборіддя;
- ✓ щоки [26].

Купероз також виникає ще і на тілі. Згодом ці почервоніння набуває постійного характеру. Зона ураження поширюється на всю поверхню шиї та обличчя. Під впливом провокуючих факторів, формується розширення та слабкість судин і в них викає застій крові. Капіляри стають помітними і мають вигляд характерних зірочок. Далі формуються сіточки з розширених капілярів, що розташовані на поверхні епідермісу [11].

Захворювання частіше виявляють в осіб віком від 35 років. Більшість пацієнтів із куперозом на обличчі – це жінки, які мають тонку, світлу, схильну до алергії шкіру. У чоловіків така патологія виникає не часто [12].

Причини розвитку захворювання

Досі при цій патології не виявлено провідного фактору, який викликає патологію. Припускають, що основну роль розвитку недуги грає спадкова схильність [11,17].

Купероз відносять до групи поліетиологічних захворювань. Її поява провокує наступний комплекс факторів:

- дія ультрафіолетового випромінювання, яке вражає судини, розташовані в поверхневих шарах дерми;
- агресивна дія факторів довкілля (холод, вітер та інше);
- наявність температурних перепадів з різкими переходами від холодного до гарячого викликає розширення капілярів із наступним застоєм;
- зловживання спиртними напоями, що викликають розширення капілярів;
- прийом гарячих напоїв та страв, які стимулюють різке зниження судинного тону;
- негативний вплив токсинів які містяться у сигаретах;
- прийом напоїв, що містять вазоактивні речовини (міцний чай, гарячий шоколад, кава);
- хвороби травного тракту;

- гіпертонічна хвороба;
- печінкові патології;
- ураження яєчників;
- прийом певних препаратів протягом тривалого часу (глюкокортикоїди, контрацептиви);
- надмірне споживання солоних чи гострих продуктів;
- нераціональне харчування (зловживання фаст-фудом та напівфабрикатами);
- виникнення емоційних змін, що спричиняють гормональний сплеск, що сприяє розширенню капілярів;
- розлади функціонування ендокринної та кровоносної системи;
- стан імунодефіциту, що розвивається у пацієнтів із синдромом Луї-Барра;
- наявність ауто імунних захворювань (системний червоний вовчак, склеродермія та інші);
- генетичні хвороби;
- судинні патології;
- депресивні стани;
- злоякісні новоутворення [17]

Часто ці фактори у різних поєднаннях в одного пацієнта комбінуються між собою. За цих патологічних станів синтезуються біологічно активні речовини, які негативно впливають на стінки судин [11,17].

Через їх вплив порушується еластичність капілярів. Це викликає ламкість та розширення судин. При прогресування купероз веде до раннього старіння шкірних покривів, оскільки вони не отримують достатньо кисню, нутрієнтів, мікроелементів [17,30].

Симптоми куперозу

Улюбленою локалізацією патологічних змін при цьому захворюванні з переважним ураженням є область підборіддя, крила носа, чола, щік. Це пов'язують з особливостями будови дерми, її еластичністю та товщиною.

Прояви сітки при куперозі можливі і інших частин тіла – ногах, руках і навіть на спині чи грудях [26].

У людини порушується цілісність судинних стінок. Виникають дрібні крововиливи з червоно-рожевим або темно-фіолетовим кольором, помітні неозброєним оком. Капіляри проступають крізь поверхню шкіри, на ній з'являються судинні сіточки та зірочки [30].

Забарвлення і зовнішній вигляд цих елементів визначається тим, як сильно уражені судини, а також який у них діаметр. Чим у капілярів менша товщина, тим буває світліше забарвлення плям. У зоні, де є розширені судини, відсутній біль. Іноді у місці судинних змін виникає легке відчуття печіння та сверблячки [26].

Коли купероз супроводжується ураженням печінки, до звичайних симптомів цього серйозного захворювання у вигляді почервоніння шкіри додається пожовтіння шкірних покривів і виражений свербіж. Ці симптоми виникають через подразнення нервових закінчень, розташованих в епідермісі, жовчними кислотами. Крім цього, такі речовини надають шкідливий вплив на капіляри, що викликає їх розширення та застій крові [30].

Якщо людина страждає на аутоімунні патології, виникає ураження сполучної тканини в стінці судини. Розширені капіляри легко ушкоджуються.

Відбувається формування запального процесу неспецифічного характеру. В результаті відзначається почервоніння шкіри і набряклість нижче розташованої клітковини [17,26].

Якщо не проводити в домашніх умовах за шкірою спеціальний догляд, а також лікувальні процедури, патологія поступово прогресуватиме. У цьому випадку розширюється дедалі більше капілярів [12,30].

У середині капілярів виникає застій крові. В результаті змінюється забарвлення на синюшне- червоний колір уражених шкірних покривів. У сусідніх зонах погіршується кровообіг, знижується синтез колагенових волокон. Шкіра стає тьмяною, втрачає еластичність. Для неї характерна

підвищена в'ялість. У цьому захворюванні виникають не тільки симптоми шкірного ураження. Можливі прояви, які не пов'язані зі шкірними покриттями:

- подразнення слизової очей;
- розширення капілярної сітки на склерах;
- слъозотеча;
- набряклість та почервоніння повік [30].

Купероз не завжди є самостійним захворюванням. За інших хвороб він може бути симптомом ураження судин дрібного калібру. Купероз не завжди є самостійним захворюванням. При інших хворобах він може бути симптомом ураження судин дрібного калібру [26].

Дерматологи виділяють 4 основні стадії прояву куперозу:

1 стадія – при тривалому перебуванні у спекотному середовищі з дуже сухим повітрям на обличчі з'являються роздратування. На шкірі проявляється кілька розширених капілярів. Проблема має локальний характер [11].

2 стадія – з часом сусідні розширені капіляри об'єднуються в одну сітку, судини стають помітнішими і набувають яскраво вираженого відтінку [11].

3 стадія – сітка судин стає більш помітною, почервоніння не проходить самостійно і набуває постійного характеру [11].

4 стадія – патологічний процес зачіпає не тільки дрібні судини, а всі судини на поверхні обличчя. Через масивний капілярний спазм з'являються зони локального збліднення шкіри, капіляри стають максимально помітними [11].

За конфігурацією судинні зірочки від куперозу поділяють на:

- ❖ павукоподібні;
- ❖ точкові;
- ❖ лінійні [17].

1.2. Діагностика, лікування та догляд за шкірою з ознаками куперозу

Поставити діагноз при цій хворобі не завдає жодних труднощів лікарю через наявність типових клінічних проявів. Самостійно проводити діагностику не потрібно. Купероз іноді є проявом небезпечних для здоров'я людини хвороби у їхній початковій стадії (спадкові аутоімунні патології, хвороби сполучної тканини та інші) [11].

Тому за перших ознак куперозу на обличчі або інших частинах тіла, потрібно звернутися за медичною допомогою. Лише фахівець виявляє причину розвитку хвороби. На цій підставі він підбирає ефективну терапію. Під час консультації лікар з'ясовує, які причини у пацієнта впливають на розвиток хвороби. Він визначає, чи є у пацієнта соматичні хвороби та патології, пов'язані з розладом гормональної секреції [11].

Щоб краще візуалізувати патологічні зміни на шкірі, фахівець під час огляду застосовує дерматоскоп. Прилад дозволяє вивчити в деталях тонку мережу розширених капілярів, які поки що не можливо побачити неозброєним оком [12].

Потім додатково проводяться наступні інструментальні та лабораторні обстеження:

- загально-клінічний аналіз сечі та крові з визначенням лейкоцитарної формули;
- біохімія;
- вимір у крові тироксину, прогестерону, тиреотропного гормону, тестостерону та інших;
- УЗД черевної порожнини та щитовидної залози [12].

За потреби пацієнта направляють на консультації вузьких фахівців для виявлення наявності соматичних патологій. Особливу увагу слід звернути на судинну систему [12].

Лікування куперозу

Пацієнту не варто самостійно займатись лікуванням. Щоб отримати кваліфіковану медичну допомогу, варто звернутися на консультацію до дерматолога чи дерматокосметолога. Лікар на підставі виявлених причин підбере методи лікування куперозу, які підходять пацієнтові [26,30].

Програма корекції змін залежить від стадії хвороби. Принципи терапії такі:

1 стадія. Для усунення симптомів переважно використовують косметичні засоби з профілактичної групи. Застосовується косметика, що захищає від ультрафіолетових променів та температурних перепадів. Призначають засоби для зволоження дерми. Використовують МЛФ, які покращують мікроциркуляцію у шкірних покриттях [26,30].

2 стадія. Проводиться корекція обмінних розладів у поверхневих шарах дерми при куперозі та заходи, що покращують стан стінки в зоні ураження судин. За допомогою косметологічних процедур відновлюють уражені тканини. Застосовуються лікарські засоби для зовнішнього застосування та фізіотерапевтичні процедури [26,30].

Пізні стадії. Для лікування проводять коагуляцію чи склерозування судин [26,30].

Пацієнтам рекомендується дотримуватись дієти. Успішно застосовуються лікувально-профілактичні процедури у вигляді щадного масажу, гімнастики для м'язів обличчя. Без терапії захворювання прогресує. Корекція патологічних змін спрямована на те, щоб усунути дефект шкіри, важливо лікувати основну хворобу, що призвела до пошкодження капілярів. Пацієнту, щоб упоратись з проявами розладу, часто потрібна консультація ендокринолога, гастроентеролога, ревматолога чи іншого фахівця [26,30].

Догляд за шкірою обличчя

Уражена шкіра потребує особливого догляду

- заборонене використовувати агресивну косметику (гомаж, плівчасті маски, спиртовмісні лосьйони, маски з блакитної глини);
- при покупці нового косметичного продукту потрібно спочатку протестувати його на невеликій ділянці шкіри та з'ясувати її реакцію;
- втирають засоби в епідерміс, використовуючи делікатні кругові рухи та не натискаючи на поверхню;
- забороняється механічне чищення;
- після вмивання шкіру треба лише промокнути серветкою;
- заборонено терти обличчя щіткою;
- уникати перебування в умовах високої або низької температури;
- при виході на вулицю треба наносити сонцезахисний крем;
- з косметичних процедур краще вибрати лімфо дренажний масаж та колагенову маску [11,12].

За дотримання цих рекомендацій вдається підтримувати здоровий стан шкіри. При проведенні правильного догляду сповільнюється прогрес хвороби [11,12].

1.3. Хімічний склад та медичне застосування іглиці колючої



Рис. 2.1 Іглиця колюча

Вічнозелений кореневищний чагарник висотою 30-50 (100) см з дрібним лускатим листям, у пазухах яких розвиваються видозмінені стебла 9 кладодії);

вони плоскі, листоподібні, 1-3 см завдовжки і до 1см завширшки, колюче загострені. Квіти одностатеві, дрібні, напоказні, по 1-2 розташовані на нижній стороні кладоди в пазусі маленького лускоподібного приквітка. Тичинок 3, що зрослися в трубку. Плід – одно двонасінна червона куляста ягода, що дозріває майже через рік після цвітіння. Ростає в дубових і ялівцевих лісах Південного берега Криму, в основному в західній частині, де може бути домінантом чагарникового ярусу, рідше в соснових лісах. Може утворювати монодомінантні чагарники на десятках квадратних метрів із проективним покриттям до 40-70%. Загальна площа зростання в Криму – 333,5 км², її простягання – 95 км. Двостатеві рослини. Цвіте у лютому – квітні. Плодоносить у жовтні – грудні. Плід – м'ясиста червона ягода 8-13 мм у діаметрі, на короткій ніжці, одно- або двонасінна. Насіння майже кулясте. Плоди іглиці їстівні, дозрівають у листопаді – грудні. Розмножуються вегетативно (кореневищами) та насінням [1,10].

У своєму складі іглиця містить білки, жири, сахарозу, вітамін С та РР; Мікроелементи: кальцій, магній, залізо, калій, кремній, кобальт, марганець, фосфор, хром, алюміній [10].

Корені містять стиролі, флавоноїди, антрахінони, ефірну олію та жирну олію. Іглиця має протизапальні та діуретичні властивості. Також за допомогою препаратів з кореневища іглиці можна лікувати артрити та артрози, а ще – відновлювати порушений обмін речовин [23].

Ця рослина чудово справляється з виведенням шлаків і токсинів з м'язової тканини, порушує метаболізм і запобігає частим запальним процесам в організмі. Вона також стимулює кровообіг та сприяє відновленню водно-сольового обміну [25].

Надбанням медицини стали властивості іглиці, що дозволяють зміцнювати венозні стінки, а також покращувати метаболізм клітин та зміцнювати капіляри. У зв'язку з цим, іглиця – відмінний засіб для запобігання утворенню тромбів. Також ця рослина допомагає боротися з варикозним розширенням вен. Її рекомендують для лікування передменструального

синдрому та полегшення станів, пов'язаних з венозно – лімфатичною недостатністю (тяжкість у ногах, варикозне розширення вен, геморой). Це також гарний спосіб проти судом та набряків [16].

При пероральному застосуванні препаратів іглиці виявлено, що вони спричиняють звуження судин шкіри [16].

Екстракт іглиця застосовується у косметології і має такий ефект:

- усуває застій крові;
- знижує проникність та ламкість судинної стінки;
- проти набряковий засіб;
- знімає запалення;
- активізує кровообіг;
- асептичні властивості;
- звужує судини;
- дренажний ефект;
- сприяє виведенню токсинів із тканин;
- зменшує темні кола під очима;
- відновлює водно-сольовий обмін [10,19].

Добре зарекомендувала себе іглиця і при лікуванні куперозу – розширених судинах та червоних зірчастих плямах на шкірі обличчя, що виникають внаслідок порушення кровообігу [1,10,11,12,].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Розглянуто сучасні питання причин виникнення, симптомів та стій розвитку куперозу, лікування якого має бути комплексним, з урахування стадій хвороби, стану пацієнта ті інших факторів.

2. Наведено хімічний склад та медичне застосування іглиці колючої, яка була обрана активним фармацевтичним інгредієнтом у складі дерматологічного гелю для лікування куперозу.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

В експериментальних дослідженнях використовувалися субстанції, допоміжні речовини, реактиви та сировина, що відповідають нормативній документації.

Характеристика основних активних фармацевтичних інгредієнтів



Рис.2.1 Сухий екстракт іглиці колючої

Сухий екстракт коренів іглиці колючої представляє собою дрібнодисперсний гігроскопічний порошок, світло-коричневого кольору. Запах специфічний, притаманний рослині з якої був одержаний.

Активні речовини, сконцентровані головним чином у коренях – сапонозиди (такі як рускогенін) і гетерозиди (рутозид). Сапонозиди надають

позитивний вплив на судини, рускогенін – пригнічує запалення та відновлює пошкоджені тканини і рускус – звужує судини [16,19,23,25].

Сухий екстракт іглиці колючої

Загальна інформація			
Сировина, яка використовується	Підземна частина	Розчинювальна речовина	Вода
Ботанічна назва	Іглиця колюча		
Параметр	Опис	Методика	Висновок
Колір	Світло – коричневий	Органолептичний	Відповідає
Запах	Характерний	Органолептичний	Відповідає
Зовнішній вигляд	Тонко дисперсний порошок	Органолептичний	Відповідає
Аналітична якість			
Доля вмісту екстракту	1:1		Відповідає
Ситовий аналіз	100% через сито 80 меш	USP32<786>	Відповідає
Втрата ваги при висушуванні	< 5,0%	Eur.Ph 6.0 [2.8.17]	4,42%
Загальний вміст зольних речовин	< 10,0%	Eur.Ph 6.0 [2.4.16]	6,64%

Насипна щільність	40-60 г/100мл	Eur.Ph 6.0 [2.9.15]	57г/100мл
Щільність утруски	60-90 г/100мл	Eur. Ph 6.0 [2.9.15]	86г/100мл
Вміст важких металів			
Свинець	< 3,0мг/кг	Eur.Ph 6.0 <2.2.58> мас- спектрометрія з індукційною плазмою	0,2673мг/кг
Миш'як	< 2,0мг/кг	Eur.Ph 6.0 <2.2.58> мас- спектрометрія з індукційною плазмою	0,6592мг/кг
Кадмій	< 1,0мг/кг	Eur.Ph 6.0 <2.2.58> мас- спектрометрія з індукційною плазмою	0,0329мг/кг
Ртуть	< 1,0мг/кг	Eur.Ph 6.0 <2.2.58> мас- спектрометрія з індукційною плазмою	0,0153мг/кг
Розчинний	Відповідає Eur.Ph	Eur.Ph 6.0	Відповідає

залишок	6.0 <5.4>	<2.4.24>	
Залишок пестицидів	Відповідає вимогам USP	USP32<561>	Відповідає
Мікробіологічні свідчення			
Чашковий підрахунок	<1000 КОЕ/г	USP<61>	Відповідає
Дріжджові і плісняві гриби	<1000 КОЕ/г	USP<61>	Відповідає
Кішкова паличка	Відсутня	USP<61>	Відповідає

Характеристика допоміжних речовин

Для експериментальних досліджень було використано допоміжні речовини, подані в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Допоміжні речовини

Назва	Характеристика
Amigel®	Гомополісахарид, що містить глюкозу якості єдиного маномера. Його молярна маса становить 5-6 мільйонів дальтон. Особливий тип ланцюгів в молекулі забезпечує високу стабільність продукту: створюється єдиний ланцюг, що з'єднує молекули D-глюкози з ланцюгами бета 1-

	3. Інша молекула D-глюкози приєднується до ланцюга через кожні три сегменти, завдяки ланцюга бета 1-6. У розчині Amigel® набуває форму міцної потрійної спіралі, в який молекули глюкози запобігають агрегації, тим самим сприяючи розчинності. Водні розчини Amigel® мають тривале зберігання, а завдяки чудовим реологічним характеристикам, залишаються стабільними в екстремальних фізико-хімічних умовах. Amigel® - натуральна гелеутворююча речовина і загусник. Дуже стійкий полісахарид. Починаючи з 0,8% концентрації, водні розчини Amigel® утворюють щільний гель. Не потребує нейтралізації. Amigel® 1% - стійкий в широкому діапазоні: температур (від 5° до 70° C), концентрації солей (від 1 до 12%), pH від (2 до 11). Amigel® може використовуватись в рецептурах з високим вмістом етанолу (до 20%), пропіленгліколю (до 25%) [3,6,8].
Lecigel	Тонко дисперсний порошок світло – бежевого кольору. Дозволяє

	приготування процесу як гарячим, так і холодним способом. Сумісним з усіма косметичними компонентами. Містить фосфоліпиди сої, які і слугують системою доставки корисних компонентів. Економічний – при введенні 2% лецитинового гелеутворювача утворюється густий гель, здатний утримувати багато активів, 1% - нормальний гель середньої густини [3,6,8].
Sepineo P 600	Представляє собою комбінацію полімера гелеутворювача, емульгатора типа О/В і емоленга, що обумовлює його багато функціональне призначення. Білий аморфний дрібнодисперсний порошок. Добре диспергується у воді, утворюючи при цьому в'язкі дисперсії. Забезпечує ефективне гелеутворення в широкому діапазоні рН: від дуже кислих рН 2 до лужних рН 12. Sepineo P 600 можна застосовувати в препаратах з високим вмістом гідрофільних неводних розчинників: етанолу, ацетону, гліцерина, гліколей. Sepineo P 600 володіє унікальними технологічними

	характеристиками і продовжує лінію полімерів, які працюють по технології «крапель, що розвертаються». Sepineo P 600 має рідку консистенцію і представляє собою попередньо нейтралізований полімер у вигляді зворотної емульсії типу В/О. В композиції застосовують ізогексадекан, що визначає гарну переносимість Sepineo P 600 шкірою. Ізогексан – це високоефективний емомент, який пом'якшує шкіру і створює відчуття повітряності при нанесенні, прибирає залишкове відчуття жирності, захищає шкіру, зберігає її вологість, забезпечує легке розподілення по її поверхні [3,6,8].
Гліцерин	Сироподібна, масляниста нна дотик, безбарвна або практично безбарвна, прозора рідина, дуже гігроскопічна. Змішується з водою і 96% спиртом у будь – яких співвідношеннях, мало розчинна в ацетоні, практично нерозчинна в ефірі, жирних та ефірних оліях. Поглинає воду з повітря (до 40% за масою) [3,6,8].
Germaben II	Комплекс консервантів: ніпагі, ніпазол,

	імідазоліденсечовина у пропіленгліколі, прозора в'язка безбарвна або ясно-жовтого кольору рідина, з м'яким специфічним запахом. Значення рН 10% розчину – 7,0-8,0. Добре розчиняється у воді, може додаватися на будь-якій станції технологічного процесу при температурі до 60° С. Широко розповсюджений у косметологічній промисловості. Активний проти широкого спектру мікроорганізмів та грибів в широкому діапазоні рН від 3 до 8. Рекомендована концентрація до 1% [3,6,8].
Вода очищена	Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. $T_{\text{кип}}=100^{\circ}\text{C}$. Використовується у фармацевтичній промисловості як розчинник; змішується з усіма полярними розчинниками [4,6].

2.2. Характеристика методів дослідження

Розробка складу та технології гелю базувалася на використанні різноманітних сучасних фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати показники якості дослідних зразків та обирати найбільш раціональний склад та технологію створюваного лікарського препарату. Результати аналізів опрацьовані систематично на основі 5 експериментальних визначень [4].

Опис

Контролювали зовнішній вигляд, органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію). Зовнішній вигляд і запах визначають органолептичним після нанесення гелю на предметне скло або лист білого паперу шаром 2-4 мм. Досліджувані модельні зразки перевіряли наявність ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування) [4].

Мікроскопічний аналіз та визначення розчинності

Проводили за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus Academy» (Італія), оснащеного відеокамерою ScopeTek. Зображення обробляли за допомогою програмного забезпечення ScopePhoto (version 3.0.12.498) [4]

Вимірювання реологічних параметрів модельних зразків проводили на ротаційному віскозиметрі “Myr 3000 V2R” (Viscotech, Іспанія) у системі коаксіальних циліндрів за методикою ДФУ (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Дослідження проводили при температурі $(37 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. За результатами вимірювання будували реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D_r) [4].

Визначення однорідності досліджуваних зразків проводили за методикою, наведеною в ДФУ 1.0, с.511 [4].

Визначення колоїдної стабільності. (ГОСТ 29188.3-91). Пробірки, на 2/3 заповнені зразком, поміщали на водяну баню з температурою ($45 \pm 2^\circ\text{C}$) на 20 хв, після чого центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально, за наявності розшарування – нестабільна, без змін – стабільна.

Визначення термостабільності. (ГОСТ 29188.3-91). Для визначення брали 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали досліджуємими зразками (8-10) мл і поміщали в термостат марки ТС-80М-2 з температурою $42,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ на 7 діб. Після цього зразки ставили на 7 діб в холодильник з температурою $(6 \pm 2)^\circ\text{C}$ і потім у продовж 3 діб витримували при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в одній пробірці не спостерігалось розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення рН водних розчинів гелів. Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично відповідно до методики ДФУ 2.0, Том 1, п.2.2.3, с. 51–53. У роботі використовували прилад «рН-150 МІ» [4].

Статистична обробка результатів досліджень

Статистичне опрацювання результатів фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних досліджень проводили згідно з вимогами ДФУ, Доп. 1, п. 5.3 [4].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Охарактеризовано властивості АФІ та допоміжних речовин, які були використані при розробці дерматологічного гелю.

2. Визначено та описано необхідні методи та умови проведення технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати якість розробленого гелю.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ДІКУВАННЯ КУПЕРОЗУ

3.1. Фізико – хімічні властивості сухого екстракту іглиці колючої

Рациональне введення АФІ в м'яку лікарську форму забезпечує високу біологічну доступність лікарського препарату. При розробці технології лікарських препаратів для місцевого застосування, важливим фактором є ступінь дисперсності лікарських речовин, спосіб їх введення до маzewої основи. Всі ці перелічені параметри впливають на однорідність та консистенцію, реологічні властивості, стабільність та терапевтичну стабільність лікарського засобу [21].

Сухий екстракт іглиці є легким гігроскопічним порошком, світло-коричневого кольору, сипким, з запахом характерним для лікарської рослини. Це полідисперсний порошок з анізодіаметричною формою частинок. Розмір частинок менше 10 мкм (рисунок 3.1)

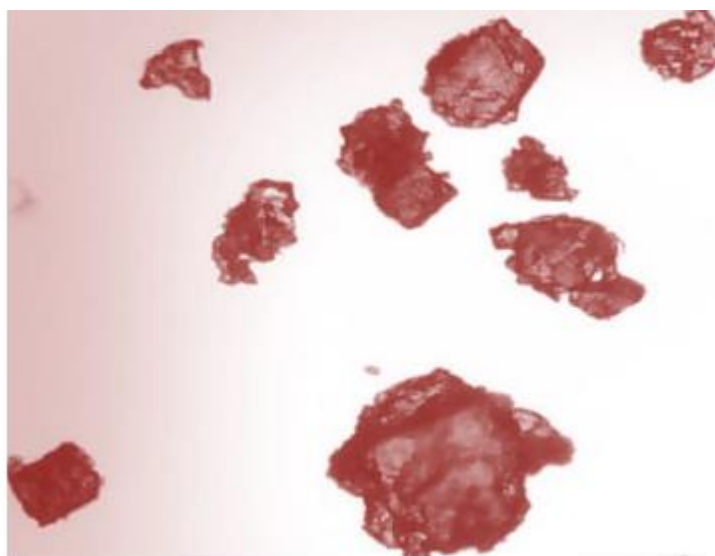


Рис.3.1 Сухий екстракт іглиці колючої

Наступним етапом наших досліджень була вивчена розчинність сухого екстракту іглиці в таких розчинниках: вода очищена, пропіленгліколь, гліцерин, етанол 96%. Результати представлені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Дослідження розчинності сухого екстракту іглиці

Розчинник	Сухий екстракт іглиці
Вода очищена (20° С)	Розчинний
Етанол 96%	Не розчинний
Пропіленгліколь	Не розчинний
Гліцерин	Не розчинний

Таким чином, за результатами досліджень було обгрунтовано введення АФІ до складу гелю - сухий екстракт іглиці раціонально вводити у вигляді розчину у воді очищеній при температурі 20 ° С. рН водного розчину - 5,5.

3.2. Експериментальні дослідження по вибору карбомера та його концентрації

Одним з питань при розробці гелю є вибір гелеутворювача та його раціональна концентрація. Для проведення експериментальних досліджень з метою вибору оптимального гелеутворювача у складі дерматологічного гелю нами були виготовлені експериментальні зразки з дозволеними до медичного застосування гелеутворювачами: Amigel®, Lecigel та Sepineo P 600.

Вибір вказаних гелеутворювачів було обґрунтовано тим, що вони технологічні, не потребують нейтралізації, досить швидко набухають, стабільні до деградації при зсувній напрузі межі плинності, сумісні з полярними органічними розчинниками, забезпечують отримання гелів різної в'язкості, яка варіюється залежно від кількості полімеру, що використовується. Зразки гелів були виготовлені постійним вмістом гелеутворювачів (1%) та постійним вмістом АФІ. Дані приведені в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Склад модельних зразків

Речовини	Модельні зразки		
	№1	№2	№3
Сухий екстракт іглиці колючої	2,0	2,0	2,0
Amigel®	1,0	-	-
Lecigel	-	1,0	-
Sepineo P 600	-	-	1,0
Гліцерин	5,0	5,0	5,0
Germaben II	0,5	0,5	0,5
Вода очищена	до 100		

Зразки готували загальноприйнятою технологією: на вагах відважували необхідну кількість гелеутворювача Amigel®, Lecigel або Sepineo P 600 та додавали потрібну кількість води очищеної, періодично перемішуючи до розчинення. Окремо відміряли необхідну кількість води очищеної, додавали відважену на електронних вагах необхідну кількість сухого екстракту іглиці,

Germaiben II перемішували до однорідності. До розчина гелеутворювача додавали водний розчин АФІ та гліцерин, все перемішували до отримання гомогенного, однорідного гелю, без видимих механічних включень. Приготовлені зразки оцінювали за органолептичними і споживчими властивостями, визначали їх колоїдну та термостабільність і рівень рН. Дані приведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Органолептичні та фізико-хімічні властивості модельних зразків

№ зразка	Органолептичні показники	Колоїдна стабільність	Термостабільність
1	Гель не однорідної консистенції, непрозорий, бежевого кольору, з характерним запахом. Липкий	Не стабільний	Не стабільний
2	Гель однорідної консистенції, непрозорий, бежевого кольору, з характерним запахом. Ніжної текстури та не липкий	Стабільний	Стабільний
3	Гель не однорідної консистенції, непрозорий, бежевого кольору, з характерним запахом. Липкий.	Не стабільний	Не стабільний

Дані таблиці 3.3 свідчать, що дослідні зразки гелів № 1 та 3 не відповідали критеріям якості дерматологічних гелів. Тому, для подальшого

дослідження був обраний зразок №2, який відповідав всім критеріям.

З метою вибору оптимальної концентрації Lecigel у складі гелю, наступним етапом наших досліджень стало визначення структурно- механічних властивостей дослідних зразків, які містили гелеутворювач у концентрації 1% 1,5% та 2%

За результатами вимірювання були побудовані реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнту зсуву (D_t), та визначення тип течії, межі плинності та наявності тиксотропних властивостей.

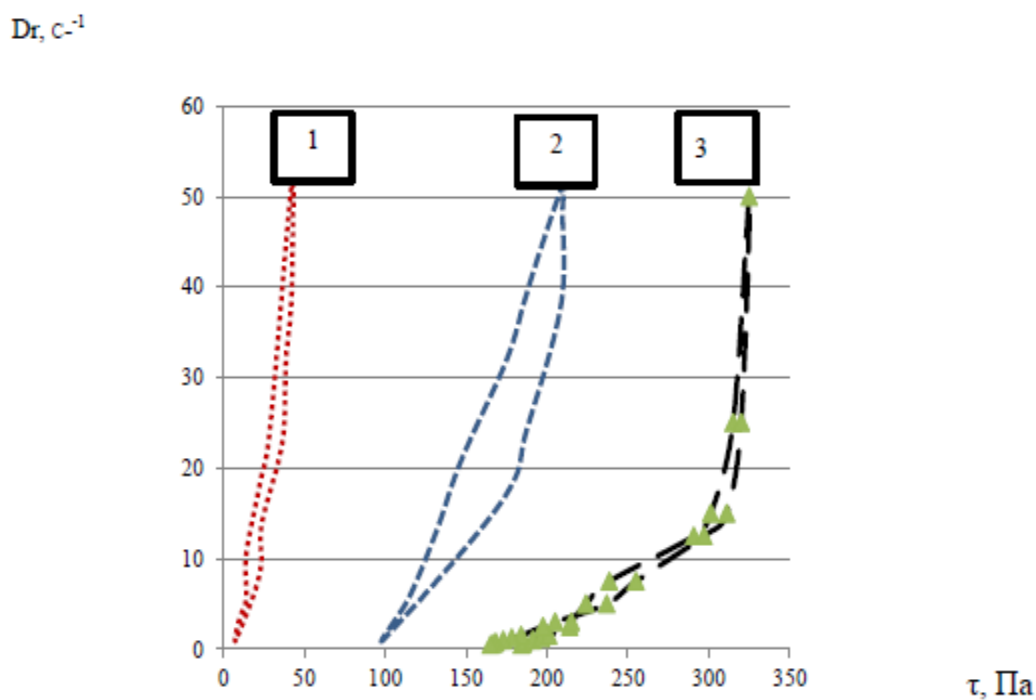


Рис.3.2 Реограма плинності дослідних зразків дерматологічного гелю на основі гелеутворювача (№ 1 -1%, № 2-1,5%, № 3-2%),

Як видно з рисунку 3.2, на реограмах низхідні та висхідні криві утворюють петлю гистерезису, що підтверджує тиксотропність досліджуваних зразків. Аналізуючи петлі, можна зробити висновок, що всі дослідні зразки мають достатню тиксотропність, про свідчить площа їх поверхонь.

Використання гелеутворювача у кількості 2% (зразок № 3) сприяє

отриманню структури гелю з високою в'язкістю, що дозволяє прогнозувати незручність його нанесення, фасування, а також екструзію з туб.

Застосування гелеутворювача у кількості 1,5% (зразок № 2) викликає часткове руйнування структури зразка з поступовим відновленням при зниженні напруги зсуву.

Площа петлі гистерезису зразка № 1 з концентрацією 1% була менше площ петель інших зразків і має плавну висхідну і низхідну криві. Як видно на графіку зразок має прямо пропорційну залежність між в'язкістю та швидкістю обертів, отже при збільшенні обертів шпинделя структурна в'язкість зменшується.

Таким чином, у всіх зразках спостерігається вплив концентрації гелеутворювача на в'язкість геля. Отримані результати досліджень свідчать про неньютоновський тип плинності гелевих систем.

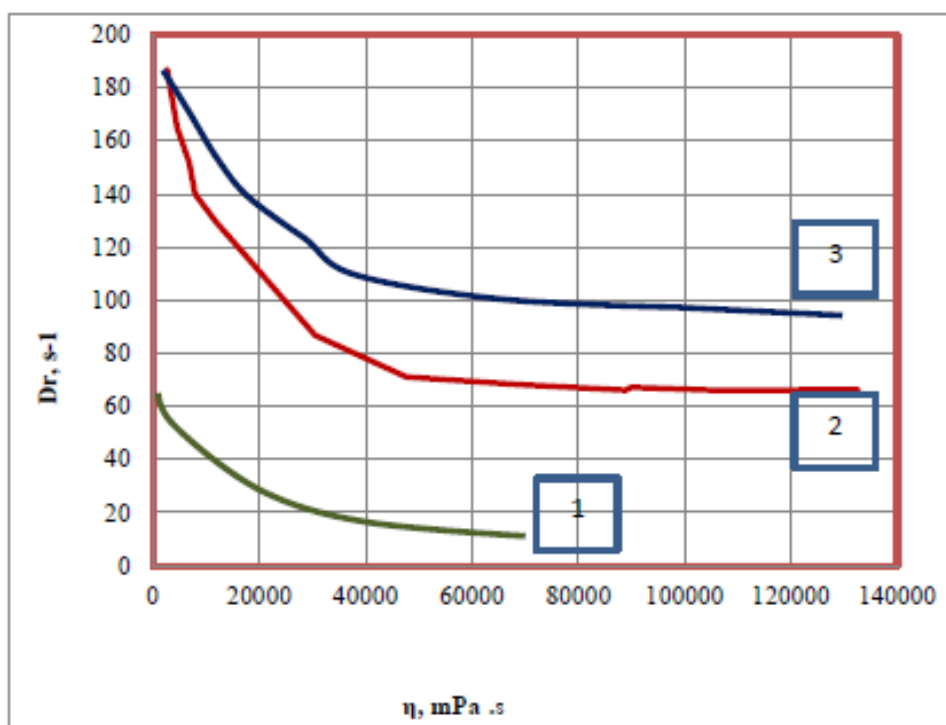


Рис. 3.3 Залежність в'язкості зразків від напруги зсуву

Усі досліджувані зразки демонстрували псевдопластичну течію, при якій із підвищенням напруги зсуву знижується їх в'язкість (рис. 3.3).

При зниженні напруги в'язкість зразків поступово встановлюється, що підтверджує тиксотропні властивості досліджуваних зразків гелю. Відповідно, найменшою в'язкістю володів зразок Lecigel з концентрацією 1%, а найбільшою в'язкістю зразок з концентрацією Lecigel 2%.

Тому, отримані результати дозволяють стверджувати, що раціональним є вміст гелеутворювача Lecigel у концентрації 1% (зразок № 1). Даний гель володіє найбільш гарною пластичністю, утворює стійкий стан рівноваги між руйнуванням структури та її відновленням, тому буде легко наноситися та розподілятися на шкірі та видавлюватися з туби, що вказує на гарні споживчі характеристики.

Таким чином, на підставі проведених фізико-хімічних, біофармацевтичних та реологічних досліджень пропонується склад гелю для лікування куперозу:

Сухий екстракт іглиці	1,0
Lecigel	1,0
Гліцерин	5,0
Germaben II	0,5
Вода очищена	до 100 мл

3.3. Розробка та обґрунтування технології промислового виробництва гелю

Фізико-хімічні властивості, стабільність та фармакологічний ефект гелю залежить від умов ведення технологічного процесу. Тому розробка технології вимагає науково обґрунтованого індивідуального відбору технологічних

операцій для окремих лікарських компонентів, що входять до складу лікарської форми. Технологію одержання гелю представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.3

Технологія промислового виробництва розробленого гелю

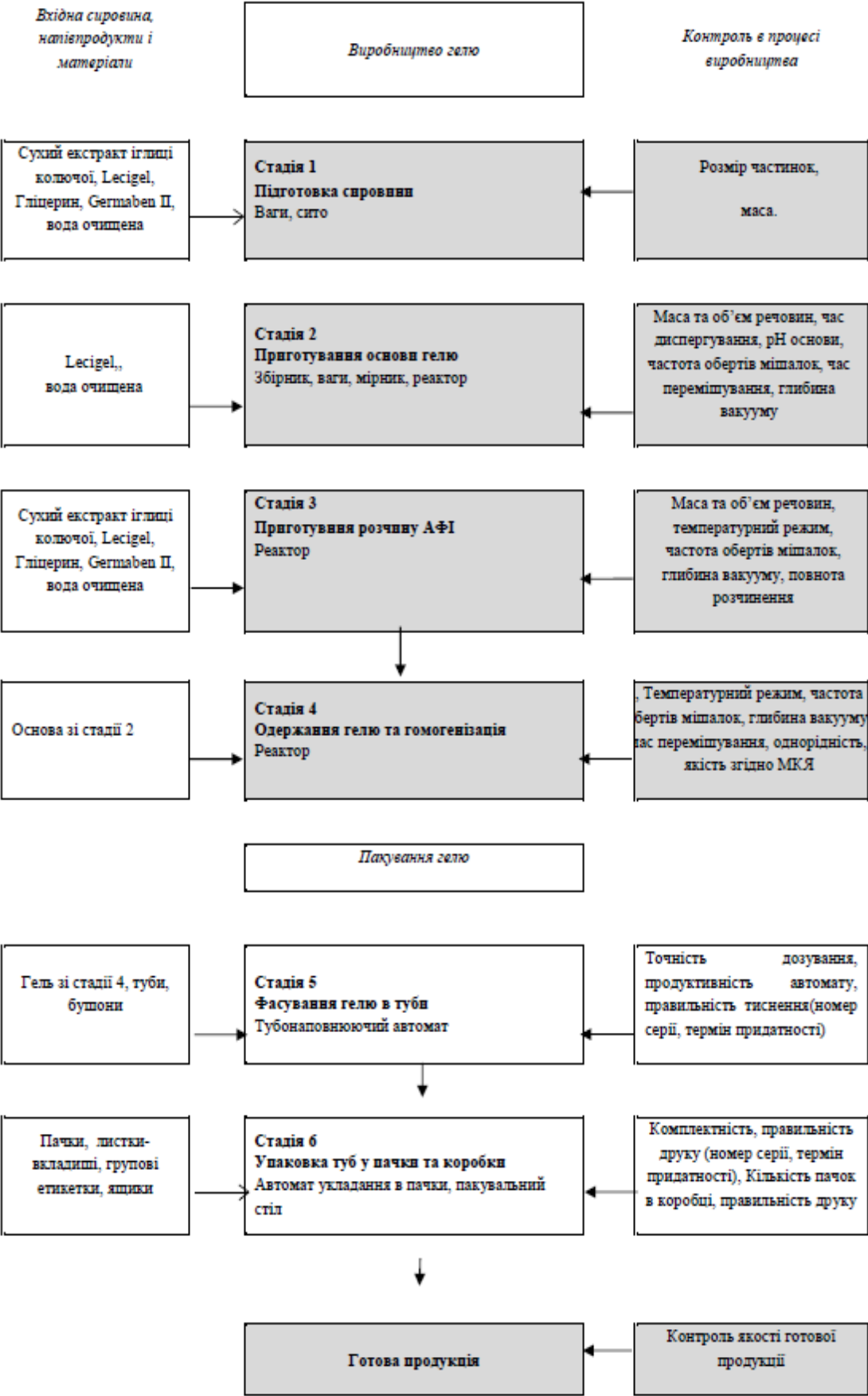
<i>Стадія 1 Підготовка сировини</i>	На вагах відважують необхідну кількість сухого екстракту іглиці колючої, Lecigel, гліцерину, Germaben II. У мірнику відміряють необхідну кількість води очищеної.
<i>Стадія 2 Приготування основи гелю</i>	Необхідну кількість води очищеної відміряють у реактор, туди ж на поверхню води відважену кількість Lecigel і залишають набухати. Потім систему перемішують до одержання гомогенного гелю.
<i>Стадія 3 Приготування розчину АФІ</i>	Змішують розраховану кількість сухого екстракту іглиці з водою, перемішують до повного розчинення, додають Germaben II та гліцерин і ще раз все перемішують.
<i>Стадія 4 Одержання гелю та гомогенізація</i>	У приготовленій на стадії 3 розчин АФІ невеликими порціями вводять гелеву основу і перемішують. Щоб уникнути утворення бульбашок повітря при отриманні гелю, операцію перемішування проводять під вакуумом.

	Отримана маса має бути однорідною (контролюють візуально), прозорою, без видимих включень. Контролер ВТК перевіряє рН гелю. Відбирають контрольні проби з різних зон реактора та проводять аналіз проміжного продукту.
<i>Стадія 5 Фасування гелю туби</i>	Перед фасуванням гелю проводять перегляд туб. Туби з дефектами відбраковують. Якісні туби укладають у касети та поміщають у резервуар для туб в автоматі. На апараті встановлюють набір цифр, які відповідають номеру серії. Перевіряють справність тубонаповнювального автомату та плавність ходу на холостому ходу. Виставляють дозування на 30,0 г. За допомогою стиснутого повітря гель завантажують в бункер тубонаповнювального апарату до повного заповнення. Включають автомат, при цьому порожні туби автоматично вводяться в гнізда поворотного ствола, за допомогою заглибного сопла заповнюється гелем та зафальцовуються. Контролюють точність дозування, продуктивність автомата та правильність маркування на тубі (номер серії та термін придатності). Туби із

	гелем передають за допомогою конвеєра на стадію 6.
<i>Стадія 6 Упаковка туб в пачки та коробки</i>	Упаковка готової продукції здійснюється на автоматі для пакування туб у пачки. Кожну тубу разом з інструкцією упаковують у пачки з картону. Пачки з тубами поміщають у картонні коробки вручну на столі для пакування. У кожную коробку вкладають по 50 шт. пачок з тубами, листок вкладиш «Пакувальника» або наносять номер пакувальника чи контролера на торцеву частину коробки. Від готової серії продукції контролер ВТК забирає середню пробу для аналізу. За позитивного висновку про відповідність готової продукції вимогам НД серію, на яку видано аналітичний паспорт, передають на склад готової продукції.

Технологічна схема виробництва гелю наведена на рисунку 3.4.

Технологічна схема виробництва гелю



ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На підставі патентного пошуку обґрунтовано введення такого активного фармацевтичного інгредієнта у складі дерматологічного геля – сухий екстракт кореня іглиці колючої.
2. На підставі проведених фізико- хімічних та біофармацевтичних досліджень обрано раціональний структуроутворювач - Lecigel, що забезпечує максимальне вивільнення АФІ.
3. Вивчено реологічні параметри розробленого гелю. Доведено, що досліджуємиий гель має тиксотропні властивості та має хороші споживчі властивості (пластичність, хорошу намазування та екструзію з туб).
4. На підставі проведено комплексу досліджень розроблено оптимальний склад та технологію виробництва гелю для лікування куперозу.

ВИСНОВКИ

1. Доведено доцільність створення дерматологічного гелю на основі активного фармацевтичного інгредієнту – сухого екстракту кореня іглиці колючої для лікування куперозу
2. При визначенні органолептичних властивостей модельних зразків приготовлених основах (Amigel®, Lecigel та Sepineo P 600) було встановлено, що зразок на основі Lecigel володів гарними органолептичними властивостями та потрібною стабільністю.
3. За результатами проведених структурно – механічних досліджень з вибору концентрації у складі дерматологічного гелю доведено, що оптимальною його концентрацією є 1%.
4. Були досліджені реологічні властивості гелю, утвореного Lecigel, та встановлено, що він володіє пластичним типом течії і характеризується як структурована дисперсна система, що забезпечить легкій, рівномірний розподіл гелю на шкірі.
5. Розроблено раціональну технологію отримання гелю, яка передбачає певну послідовність та умови введення діючих речовин та основи- носія до складу лікарського засобу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Аннамухамедова О. О., Аннамухамедова А. О. Лікарські рослини в таблиця та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Байва П. П., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Вивчення реологічних властивосте та розробка технології гелю «Фузіпан – Дерма» для лікування вугрової хвороби. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. № 3 (4). С. 12–19.
3. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 63–68.
4. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с. ; Доп. 1 2004. 494 с. ; Доп. 2. 2008. 620 с. ; Доп. 3. 2009. 280 с. ; Доп. 4. 2011. 560 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 10.10.2024).
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
7. До питання комбінованих лікарських засобів / А. Б. Зіменковський та ін. *Клінічна фармація та медична стандартизація*. 2014. № 3–4. С. 8–15.
8. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
9. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: [http //www.compendium.com.ua/uk](http://www.compendium.com.ua/uk) (дата звернення: 20.12.2024).
10. Кілеєва О. П., Гудзенко О. П., Бушуєва І. В. Фітотерапія та лікарські косметичні засоби в дерматології та косметології : монографія / рец.: А. Г.

Сербін, Г. І. Макуріна ; МОЗ України, Запор. держ. мед. ун-т, ДЗ «Луганський держ. мед. ун-т» (м. Рубіжне). Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. 116 с.

11. Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О., Михайлик О. А. Клінічна косметологія : навч.-метод. посіб. для студентів фармац. ф-ту за спец. «Технологія парфумерно-косметичних засобів» заочної форми навчання для практ. занять та самост. роботи / рец.: С. Я. Доценко, І. М. Фуштей ; МОЗ України, Запор. Держ. мед. Ун-т, Каедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 80 с.

12. Краса та косметологія. Можливості та реалії : рекомендований список літератури / уклад. І. А. Калініченко ; ЗДМУ. Запоріжя, 2021. 12 с.

13. Марченко К. О., Рубан О. А. Актуальність розробки лікувально – профілактичного засобу для терапії куперозу з екстрактом центели азійської. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. С. 261–262.

14. Метью Іроко Імамузо. Дослідження асортименту гелів на фармацевтичному ринку України. *Український вісник психоневрології*. 2015. Т. 23, № 3 (84). С. 40-43.

15. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах / А. О. Дроздова та ін. Київ : Освіта України, 2015. 130 с.

16. Основи фармакогнозії та фітотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута. 2015. 456 с.

17. Патологічна фізіологія. Лекції : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / за ред. Н. М. Кононенко. Харків : НФаУ, 2021. 453 с.

18. Половко Н. П. Розробка технології та дослідження гелю з клотримазолом. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 1 (10). С. 41-42.

19. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

20. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Чинамере
Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38-42.

21. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів
ВНЗ: у 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид. перероб. і допов. Харків : НФаУ :
Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.

22. Торгонська І. О., Криклива І. О. Вибір активних фармацевтичних
інгредієнтів при розробці гелю для терапії імпетигу. *Сучасні досягнення
фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. Вип. 1. С.
230.

23. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт. ф-
тів.) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харів : НФаУ : Золоті
сторінки, 2015. 736 с.

24. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ
; ред. рада.: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В.
Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид. допов. Київ : МОРІОН,
2016. 1952 с.

25. Фітотерапія : сучасні тенденції до використання в лікарській практиці
та перспективи подальшого розвитку / В. А. Туманов та ін. *Фітотерапія.
Часопис*. 2012. № 1. С. 4-11.

26. Dahan S. Laser and pblsed light management of couperose and rosacea.
Annales de Dermatologie de Venereologie. 2011. Vol. 138. P. S219-S222.

27. Evseeva S. B., Sysuev B. B. Herbal and mineral components in antiaging
cosmetics. *International journal of and fundamental research*. 2015. Vol. 9(12). P.
1658-1662.

28. Hemendrasinh R., Dhruti M. A. Review on Pharmaceutical Gel.
International Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 1(1). P. 33-47.

29. Mahalingam R., Li X., Jasti B. R. Semisolid Dosages : Ointments, Creams,
and Gels. *Pharmaceuticals Manufacturing Handbook*. NJ, 2023. P. 267- 312.

30. Okhrimenko K. V., Kryklyva I. O., Sichkar A. A. The relevance of creating

a gel for the treatment of such a dermatological disease as couperose. *Problems and achievements of modern biotechnology* : materials of the V international scientific practical online conference, Kharkiv, March 28, 2025. Kharkiv : National University of Pharmacy, 2025. P.

ДОДАТКИ