

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**фармацевтичний факультет**  
**кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ  
РОЗРОБЦІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО  
АПАРАТУ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи

Фм20(4,10д)і у-01

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Уссама БКАКЛА

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

Інна КОВАЛЕВСЬКА

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри  
аптечної технології ліків , д. фарм. н., професор

Світлана ЗУЙКІНА

**Харків – 2025 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 40 сторінок, 7 таблиць, 8 рисунків, список джерел літератури з 34 найменування.

Метою роботи є дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату. Як АФІ у складі бігелю обрано диклофенак натрію, який має додаткову перевагу при місцевому застосування, оскільки це дозволяє досягати високої концентрації діючої речовини в ураженій ділянці з мінімальним системним впливом та меншим ризиком побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. При виконання кваліфікаційної роботи досліджувалися зразки емульгелевих основ та зразок бігелю.

*Ключові слова:* допоміжні речовини, емульгель, бігель, диклофенак натрію, поллоксамер-407.

## ANNOTATION

The qualification thesis consists of 40 pages, 7 tables, 8 figures, and a list of 34 references.

The aim of the study is to investigate the selection of excipients in the development of a gel for the treatment of musculoskeletal disorders. Diclofenac sodium was selected as the active pharmaceutical ingredient (API) in the bigel formulation due to its additional advantage in topical application, as it enables the achievement of high concentrations of the active substance at the site of injury with minimal systemic exposure and a reduced risk of gastrointestinal side effects. During the course of the qualification work, samples of emulgel bases and one sample of bigel were investigated.

*Keywords:* excipients, emulgel, bigel, diclofenac sodium, poloxamer 407.

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП                                                                                                            | 5  |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ<br>ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ                                                 | 7  |
| 1.1 Бігелі: визначення, методи отримання та характеристика                                                       | 8  |
| 1.2. Склад і методи виробництва                                                                                  | 10 |
| Висновки до розділу 1                                                                                            | 15 |
| РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ<br>ВИГОТОВЛЕННЯ БІГЕЛІВ                                             | 17 |
| 2.1 Сучасні методи аналізу властивостей бігелю                                                                   | 17 |
| 2.2 Аналіз асортименту бігелів                                                                                   | 21 |
| 2.3 Характеристика сировини та методів, що використовувалися при<br>проведенні досліджень                        | 25 |
| Висновки до розділу 2                                                                                            | 29 |
| РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН<br>ПРИ РОЗРОБЦІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПОРНО- РУХОВОГО<br>АПАРАТУ | 30 |
| 3.1 Визначення розміру частинок гелю                                                                             | 30 |
| 3.2 Визначення температури гелеутворення                                                                         | 33 |
| 3.3 Структурно-механічні дослідження зразків емульгелю та бігелю<br>з диклофенаком натрію                        | 34 |
| 3.4 Визначення стабільності та фізико-хімічних показників                                                        | 36 |
| Висновки до розділу 3                                                                                            | 43 |
| ВИСНОВКИ                                                                                                         | 44 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ                                                                                       | 45 |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АПТ – аналіз профілю текстури

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс

Н/О – гідрогель-в-органогелі

О/Н – органогель-в-гідрогелі

НМГУ – низькомолекулярні гелеутворювачі

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Лікування захворювань опорно-рухового апарату пероральними засобами супроводжується низкою складностей, що зумовлюють обмеження у їх ефективності та безпеці. По-перше, системна дія пероральних препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), часто асоціюється з ризиком розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (гастрити, виразки, кровотечі), серцево-судинної системи та нирок, особливо при тривалому застосуванні. По-друге, ефективна концентрація діючої речовини у вогнищі запалення може досягатися лише за умови високих системних доз, що додатково підвищує ризик токсичності. По-третє, пероральне введення не забезпечує локалізованої дії, що є критично важливим у лікуванні суглобового та м'язового болю, запалення чи набряку. Окрім того, фармакокінетичні бар'єри (метаболізм у печінці, низька біодоступність, варіабельність всмоктування) обмежують ефективність багатьох препаратів при пероральному застосуванні. У зв'язку з цим зростає інтерес до місцевих лікарських засобів, які дозволяють уникнути системного навантаження, забезпечити контрольоване вивільнення активної речовини та безпосередню дію в зоні патологічного процесу.

Актуальність створення м'яких лікарських засобів із двофазною системою для лікування захворювань опорно-рухового апарату обумовлена необхідністю підвищення ефективності локальної терапії, покращення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів та забезпечення пролонгованої дії препарату. Двофазні системи, зокрема бігелі, що поєднують водну та олійну фази, дозволяють одночасно забезпечити зволоження шкіри, зменшення транс епідермальної втрати вологи та сприяти кращому проникненню активних речовин крізь шкірний бар'єр. Такий підхід є особливо перспективним для доставки нестероїдних протизапальних препаратів, анальгетиків та екстрактів природного походження без системного навантаження на організм. Крім того, сучасні двофазні гелеві системи можуть

бути адаптовані до індивідуальних потреб пацієнтів, що відповідає принципам персоналізованої медицини.

**Метою роботи** є дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз сучасних підходів до виготовлення лікарських засобів у вигляді бігелю.
2. Дослідити особливості технології отримання двофазних систем для місцевої терапії.
3. Вивчити вплив допоміжних речовин на процес розробки складу і технології м'якого лікарського засобу у вигляді бігелю.

Об'єкт дослідження – вибір допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату у.

Предмет дослідження – зразки емульгелю та бігелю з різними концентраціями допоміжних речовин.

**Методи дослідження.** При виконанні роботи був використаний комплекс аналітичних, фармакотехнологічних та фізико-хімічних методів дослідження: пошук та аналіз літературних джерел, порівняльне вивчення властивостей допоміжних речовин, що використовуються в технології отримання м'яких лікарських засобів, структурно-механічний аналіз, визначення рН тощо.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати роботи були представлені та обговорені на XXXI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (22-24 квітня 2025 року, м. Харків).

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота містить перелік умовних позначень, вступ, огляд джерел літератури, експериментальну частину, висновки, перелік використаних літературних джерел. Обсяг кваліфікаційної роботи складає 44 сторінки.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Серед різноманітних систем доставки особливу увагу привертають гелеподібні структури, а саме двофазні гелі, завдяки своїм властивостям захисту та контрольованого вивільнення нестійких біоактивних речовин у складних харчових системах. Гелі — це напівтверді системи, де рідка фаза утримується в тривимірній мережі [1,5]. Вони класифікуються за типом рідкої фази: гідрогелі мають водну фазу, тоді як органогелі — неполярну, наприклад, масляну. Якщо органогель виготовлений з їстівних компонентів, його називають олеогелем. Ці два терміни використовуються як синоніми, якщо це доречно.

Комбінація гідрогелю й органогелю утворює бігель — двофазну гелеподібну структуру, що має потенціал як ефективна система доставки біоактивних молекул у харчових продуктах завдяки таким властивостям:

1. Обидві фази мають гелеподібну структуру, що забезпечує високу фізичну стабільність. Жорсткість і еластичність бігелів можуть додавати продуктам певну текстуру та консистенцію [2,6];
2. Двофазна природа дає змогу одночасно доставляти компоненти з різними фізико-хімічними характеристиками;
3. Властивості вивільнення та функціональні характеристики бігелів можуть бути точно налаштовані шляхом зміни складу та структури кожної фази [3,7].

Бігелі були широко досліджені як засоби доставки ліків, особливо для трансдермального застосування. У лікарських засобах застосування бігелю було дуже обмеженим і здебільшого обмежувалося замінниками твердого жиру та транспортними засобами для функціональних сполук.

### **1.1. Бігелі: визначення, методи отримання та характеристика**

Бігелі, також відомі як двофазні або гібридні гелі, являють собою новий клас м'яких лікарських засобів, що складаються з двох незалежних гелевих фаз — найчастіше гідрогелю та органогелю. Обидві фази істотно впливають на сукупні фізико-хімічні властивості системи [1,8]. Характеристики окремих гідрогелів та органогелів, зокрема їх фізико-хімічні та реологічні властивості, а також ефективність у системах доставки, були детально досліджені і представлені у наукових публікаціях [4,9]. Отримані знання щодо поведінки окремих гелевих систем створюють основу для раціонального складу бігелів із заданими функціональними характеристиками.

Попри інтеграцію двох компонентів, бігелева система часто зберігає певні властивості кожної з гелевих фаз, що, своєю чергою, може призводити до функціонального синергізму або підсилення окремих ефектів [10]. Завдяки присутності як гідрофільної, так і ліпофільної фази, бігелі здатні інкапсулювати та транспортувати широкий спектр активних речовин із різною розчинністю. Наприклад, при місцевому застосуванні органогелі демонструють здатність зволожувати роговий шар шкіри, сприяючи підвищенню проникності діючих речовин [11].

Бігелі вирізняються технологічною простотою виготовлення, хорошими характеристиками нанесення та легкістю видалення з поверхні шкіри [12]. Комбінуючи гелеві фази з різними структурними та функціональними характеристиками, а також варіюючи їх співвідношення, можливо цілеспрямовано модифікувати як фізико-хімічні властивості системи, так і параметри вивільнення інкапсульованих сполук. Крім того, структура бігелів сприяє підвищенню фізичної стабільності систем завдяки одночасному захопленню обох рідких фаз у тривимірну мережу, що вигідно відрізняє їх від емульгелів, які структуровані лише частково [13].

Однак через широку варіативність можливих комбінацій та параметрів процесу отримання бігелів, прогнозування їх властивостей залишається складним завданням. У зв'язку з цим актуальними є подальші дослідження,

спрямовані на встановлення чітких взаємозв'язків між структурними особливостями та функціональними характеристиками таких систем [14].

Залежно від характеру розподілу гелевих фаз — органогелю та гідрогелю — бігелеві системи класифікують на три основні типи: органогель-в-гідрогелі (О/Н), гідрогель-в-органогелі (Н/О) та складні структури, які можуть мати бі-неперервну, напів/бі-неперервну або конфігурацію типу «матриця в матриці» (рис. 1.1) [15]. Серед них найбільш вивченими на сьогодні є бігелі типу О/Н. Однак останнім часом зростає науковий інтерес до систем Н/О та структур зі складною морфологією.

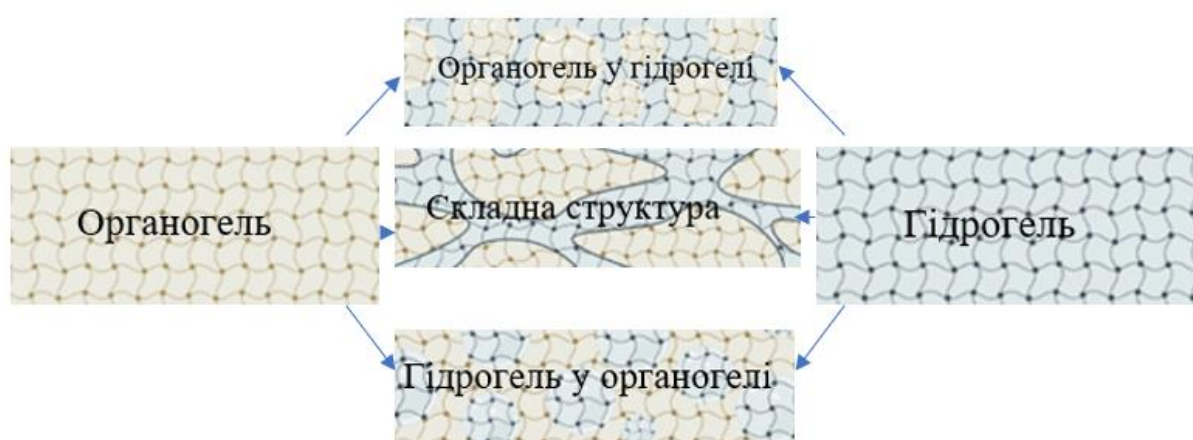


Рис. 1.1. Схематична ілюстрація органогелів, гідрогелів і бігелевих систем

Окрім хімічного складу, характер фазового розподілу істотно визначає фізико-хімічні властивості бігелевих систем, зокрема їхні реологічні параметри, стабільність, особливості вивільнення інкапсульованих сполук та ефективність транспортування біоактивних компонентів.

## 1.2. Склад і методи виробництва

Бігелі отримують переважно двома основними способами: (i) шляхом змішування розплавлених органогелю та гідрогелю при високому зсувному навантаженні з подальшим формуванням гелевої структури, або (ii) окремим

приготуванням та гелеутворенням обох гелів перед їх змішуванням під дією високого зсуву [10]. Підготовка окремих гелів, як правило, є нескладним процесом, під час якого гелеутворювач (гідро- або органогелеутворювач) диспергується або розчиняється в рідкій фазі. Далі запускається механізм гелеутворення відповідно до властивостей вибраного гелеутворювача (рис. 1.2).

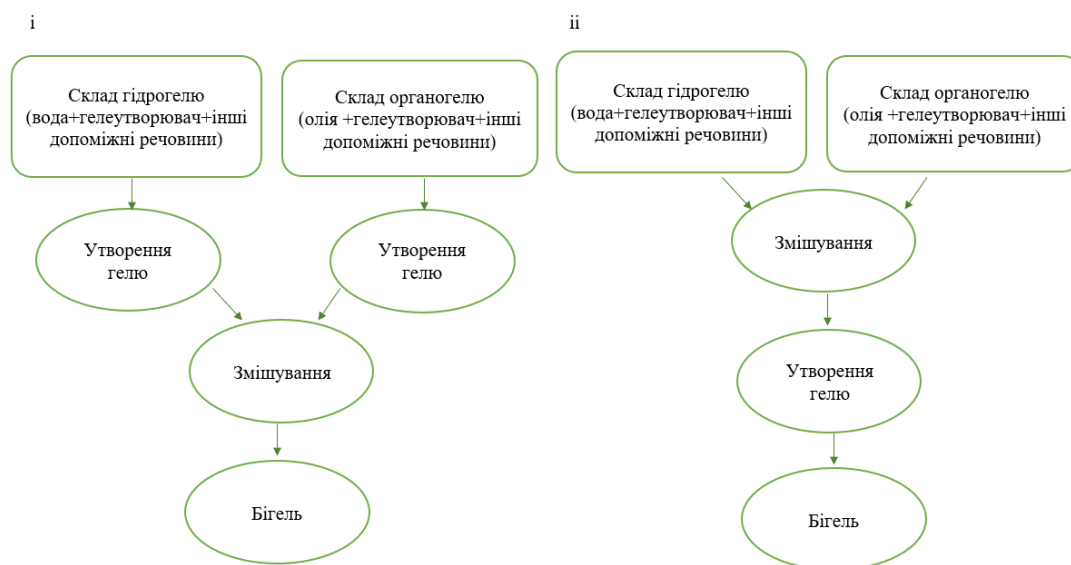


Рис. 1.2. Технологічна схема виробництва бігелю за допомогою двох основних методів змішування. ( i ) Окремі гідрогелі/органогелі утворюються, а потім об'єднуються за допомогою змішування з високим зсувом. ( ii ) Бігель отримують шляхом змішування гідрогелю та органогелю з високим зсувом.

Гелеутворювачі класифікують за їх молекулярною масою як низькомолекулярні, високомолекулярні або полімерні [16]. Низькомолекулярні гелеутворювачі (НМГУ, <1 кДа) здатні до утворення за допомогою нековалентних зв'язків навіть при концентраціях, що не перевищують 2%. Такі фізичні взаємодії призводять до утворення великих агрегатів, які переплітаються між собою, спричиняючи гелеутворення матриці шляхом хімічного зшивання [16]. Утворені ланцюги можуть бути як міцними, так і слабкими [16].

Високомолекулярні гелеутворювачі (>2 кДа), або полімерні гелеутворювачі, зазвичай утворюють гелі при ще нижчих концентраціях

(<2%), ніж НМГУ. Гелі на основі високомолекулярних органогелеутворювачів можуть бути як фізичними (на основі нековалентних взаємодій), так і хімічними (зі зшиванням) [17]. Більшість відомих НМГУ проявляють найкращі властивості в неполярних розчинниках [18]. Через це найчастіше у гідрогелях застосовуються полімерні гелеутворювачі, хоча вони ідентифіковані також як гідрофільні НМГУ [19].

У системах доставки лікарських засобів гелеутворювачі мають бути біосумісними, тоді як для медичних застосувань вони повинні бути біосумісними та затвердженими відповідними регуляторними органами. У гідро- й органогелях вибір гелеутворювача має ключове значення для досягнення необхідних характеристик кінцевого продукту.

Хімічні органогелі є менш чутливими до температурних коливань завдяки формуванню супрамолекулярної полімерної мережі через нековалентні зв'язки [19]. У той же час, органогелі (особливо фізичні) зазвичай переходять із твердого стану в рідкий при перевищенні температури переходу з солю до гелю [18]. За даними літератури, для формулювання бігелів було використано чимало органогелеутворювачів, включаючи ефіри сорбітану (наприклад, сорбітан монопальмітат і монстеарат), моногліцериди, жирні кислоти, віск, лецитин тощо [20].

Рідкі фази, які використовуються у складі органогелів, також повинні бути схвалені регуляторними органами. Органогелеутворення зазвичай відбувається шляхом нагрівання суміші рідкої фази з органогелеутворювачем до необхідної температури, після чого суміш охолоджують для утворення гелю.

Полімери, що використовуються для гідрогелеутворення, можуть бути природного, напівсинтетичного або синтетичного походження. Незалежно від джерела, усі вони повинні бути здатні формувати полімерну мережу, яка утримує значну кількість води [21]. Серед природних полімерів, які вже застосовувалися для створення бігелів, можна виділити хітозан, гелан, пектин, ксантанову камедь, гуарову камедь, крохмаль, камедь річкового дерева,

альгінат, агарозу, колаген та желатин [21]. До синтетичних полімерів, що використовуються для створення модифікованих гідрогелів, належать карбомери, полуксамер, полівініловий спирт, поліетиленоксид та поліакрилова кислота, хоча ці сполуки не мають застосування у харчових бігелях [20]. Нарешті, напівсинтетичні полімери, метилцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), також можуть бути використані у виробництві бігелів [20].

Гідрогелеутворення може відбуватися завдяки фізичним взаємодіям (перехресні зв'язки, спричинені фізичними заплутуваннями та водневими зв'язками) та/або хімічному зшиванню. Такі полімери утворюють гелі з різними фізичними характеристиками та здатні реагувати на фізичні тригери (температуру, рН, ферменти тощо) для контрольованого вивільнення.

Поверхнево-активні речовини також можуть бути включені до складу бігелів і, як показано, впливають на їхні реологічні властивості. Наприклад, естери сахарози з різним значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) були введені до системи типу О/Н з метою модифікації її реологічних характеристик [21]. Додавання ПАР із нижчим значенням ГЛБ призводило до формування зразків з вираженими пружними властивостями, що нагадують тверду фазу. Це явище пов'язують із меншим середнім розміром диспергованих частинок органогелю в системі [21].

Не лише значення ГЛБ, але й тип та концентрація поверхнево-активних речовин мають суттєве значення. У бігелях типу О/Н із додаванням моногліцеридів і дигліцеридів підвищення їх концентрації спричиняло фазовий інверсійний перехід у Н/О-бігель [22]. Крім того, моно- та дигліцериди негативно впливали на твердість бігелю, на відміну від естерів сахарози, які не спричиняли такого ефекту [22].

Введення активних фармацевтичних інгредієнтів також може змінювати властивості гелів. Наприклад, поліфеноли іноді спричиняють агрегацію біополімерів, що може як підвищити, так і знизити міцність гелевої структури під час формування гідрогелю [23]. У бігелях, які містили водні екстракти

поліфенолів з кори дубу звичайного, підвищення концентрації поліфенолів супроводжувалося зростанням індексу консистенції системи [22]. Аналогічно, додавання вітаміну Е зумовлювало сигмоподібне, залежне від дози підвищення міцності гелю та температури фазового переходу органогелю на основі 12-гідроксистеаринової кислоти/воску канделільського [21].

Умови приготування бігелів мають бути ретельно контрольованими, оскільки вони істотно впливають на властивості кінцевого продукту. Наприклад, температура приготування є критичним параметром, особливо при інкорпорації термолабільних активних речовин. Водночас температура може впливати на механічні, реологічні та структурні характеристики остаточної бігельної системи [23]. Зазвичай обидва гелі змішують у розплавленому стані ( $>70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), що сприяє більш рівномірному розподілу фаз у системі [23]. Така однорідність зумовлена рідким агрегатним станом обох фаз за високих температур. Альтернативно, кожен гель можна сформувати окремо, дати йому затверднути, а потім змішати після зберігання (рис. 1.2) [15]. Цей другий підхід може забезпечити повніше гелеутворення окремих фаз, проте іноді призводить до меншої загальної стабільності та однорідності системи. Однак за наявності термочутливих активних речовин або нестабільних до нагрівання гелеутворювачів гідрофільної фази, перевагу надають саме другому способу через зменшений вплив агресивних умов на активний компонент [23].

Швидкість зсуву під час змішування також істотно впливає на розмір частинок дисперсної фази (тобто окремих гелевих частинок, розміщених у суцільній гелевій матриці) [24]. Наприклад, у Н/О бігелях зі сталою часткою гідрогелю зменшення розміру його частинок ( $\sim 40\text{ мкм}$ ) сприяло вираженому ефекту активного наповнювача в безперервній органогелевій фазі [22]. Бігелі з малим розміром частинок демонстрували найвищі реологічні та текстурні характеристики порівняно зі зразками, що містили частинки середнього чи великого розміру [24]. Крім того, зменшення розміру частинок підвищувало здатність органогелю до зв'язування олії. Таким чином, регулювання розміру

частинок дисперсної фази є ключовим етапом у створенні бігелю з оптимальними властивостями для певного застосування.

Співвідношення гідрогель : органогель також впливає на тип бігелю (О/Н, Н/О або складний), а також на текстурні, реологічні та структурні властивості системи [25]. Загалом, із підвищенням частки органогелю (тобто зі зростанням співвідношення О:Н) бігелі характеризуються зменшенням твердості та легшим намазуванням, водночас зростають показники клейкості та когезії [21]. Наприклад, у системі О/Н на основі бджолиного воску та альгінату реологічні характеристики бігелю значною мірою визначались саме властивостями органогелевої фази [15]. В іншій Н/О системі збільшення вмісту органогелю сприяло утворенню більш кристалічної структури з підвищеною термічною стабільністю, м'якішою текстурою, зниженою в'язкістю та задовільним співвідношенням пластичності/намазуванням [25]. Натомість збільшення частки гідрогелю призводило до вищої в'язкості та загальної міцності бігелю [26].

Нарешті, на властивості бігелів впливає і час зберігання [27]. Наприклад, у бігелях, створених із використанням моноацилгліцеридів як органогелеутворювача, зберігання у холодильнику протягом 15 днів покращувало механічні характеристики системи, що було пов'язано з поступовим структуроутворенням моноацилгліцеридів [27]. До закінчення цього періоду показник твердості бігелю ще не досягав максимального значення, що свідчить про необхідність врахування параметра тривалості зберігання при виробництві бігелів [27].

## **Висновки до розділу 1**

1. За результатами аналізу джерел літератури встановлено, що бігелі є перспективними багатофазними системами, що поєднують властивості гідро- та органогелів. Особливості їх отримання залежать від вибраного технологічного підходу: у першому варіанті попередньо готують гідрогель та органогель окремо, після чого змішують при високому зсуві, що забезпечує стабільність структури; у другому варіанті змішування проводять без попереднього гелеутворення, що спрощує процес, однак може впливати на стабільність та реологічні властивості бігелю. Ці особливості є критичними при розробці лікарських засобів із контрольованим вивільненням діючої речовини.

2. Встановлено чинники, що впливають на властивості бігелів: технологія, час зберігання, співвідношення гідрогель : органогель, розмір частинок дисперсної фази, шлях введення АФІ.

## РОЗДІЛ 2

### ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ БІГЕЛІВ

#### 2.1. Сучасні методи аналізу властивостей бігелю

Аналітичні методи відіграють ключову роль у всебічній характеристиці отриманого бігелю та встановленні його функціональних властивостей. Для оцінки характеристик системи бігелю зазвичай застосовують низку методик, проте первинним етапом дослідження є проведення інверсійного тесту. Цей тест дозволяє визначити, чи сформувався «правильний» бігель — тобто система, здатна зберігати свою форму та протистояти дії гравітації, поводячись як тверде тіло.

Для вивчення морфології бігелів часто проводять структурні аналізи. Мікроскопія — це простий метод визначення характеристик, що охоплює кілька режимів, які чітко підходять для аналізу різних типів бігелів. Зазвичай використовують конфокальне лазерне сканування, фазовий контраст, оптичне (включаючи флуоресценцію і поляризоване світло, світлову електронну та скануючу електронну мікроскопію [30]. Усі методи мікроскопії дають змогу зрозуміти мікроструктуру бігеля та, точніше, розташування фаз. Однак можна вибрати унікальні методи мікроскопії, щоб отримати додаткову інформацію про зразки гелю. Наприклад, методи мікроспектроскопії, такі як Раманівська, можуть забезпечити просторове хімічне картографування матеріалу без фарбування зразків, потенційно надаючи розуміння розподілу активних агентів у бігелі [30]. Мікроскопи з підігрівом можуть дозволити візуалізувати поведінку плавлення бігелів для застосування заміників насиченого жиру та стратегій контрольованого вивільнення, що спираються на термічні тригери.

Реологічні та механічні властивості бігелів зазвичай використовуються для оцінки якості отриманих зразків, оскільки це безпосередньо впливає на споживчі характеристики продукції.

На текучість і в'язкість гелів істотно впливає молекулярна маса, концентрація та структура гелеутворювачів [31]. Випробування коливального зсуву малої амплітуди зазвичай використовуються для вивчення в'язкопружних властивостей гелів за малих деформацій. Вони дозволяють нам отримати уявлення про (тип, силу та кількість) взаємодію та характер фаз, що лежать в основі загальної структури гелю [32]. Перед випробуванням зсуву малої амплітуди для визначення лінійної в'язкопружної області використовується тест розгортки деформації, що дозволяє ідентифікувати ступінь деформації, яку може зазнати структура гелю до того, як стане очевидним структурне руйнування або текучість. Випробування на навантаження дозволяє визначити межу текучості, пов'язану зі структурою гелю. Більші деформації можуть бути застосовані при випробуванні на повзучість. У цьому тесті реакція гелю на постійне навантаження надає інформацію про в'язкопружну поведінку гелю за помірних деформацій. Після зняття напруги відсоток відновлення гелю пов'язаний з пружною поведінкою або накопиченням енергії деформації в структурі гелю. Як і вимірювання зсуву малої амплітуди, ці тести дають непряму інформацію про взаємодії та молекулярні конформації, що лежать в основі загальної структури гелю.

Результати на визначення міцності, когезії, адгезії та здатності до розтікання, отримують за допомогою тестів на стиснення-декомпресію, таких як аналіз профілю текстури (АПТ) [32]. Бігель повинен мати можливість утворювати безперервний шар на поверхні, витримувати високі швидкості зсуву та деформацію розтягування, а також імітувати поведінку потоку, твердість і профіль плавлення [30]. Отже, реологічні та текстурні тести мають велике значення для скринінгу потенційних зразків бігелю.

Незважаючи на те, що властивості органогелю та гідрогелю впливають на остаточні реологічні властивості, бігелі є, зрештою, багатофазними структурами, загальна реологічна поведінка яких залежить від багатьох факторів, таких як властивості кожної окремої фази, розподіл часток за розміром та об'ємна частка дисперсної фази [30]. Точний взаємозв'язок і

взаємодія між будь-якими або всіма цими факторами та реологічною поведінкою бігеля ще не повністю з'ясовані. Проте були розроблені емпіричні модифікації встановлених теоретичних реологічних моделей для складних гелеподібних систем [30]. Згодом вони можуть бути використані для кращого розуміння внеску гідрогелів і органоделів у реологію біделів [31].

На додаток до структурних, реологічних і текстурних властивостей, інші характеристики визначають можливість використання складів бігеля для конкретних застосувань. Термічний аналіз, наприклад, дозволяє визначити термічну стабільність/температуру плавлення складу бігелю. Залежне від температури перетворення від твердої до рідкої поведінки має вирішальне значення для практичного застосування у фармацевтичній промисловості. Це перетворення впливає на профіль вивільнення закритих компонентів і структурні характеристики бігеля. Випробування температурної розгортки з використанням реометра, як описано вище, дозволить «візуалізувати» фазові переходи як функцію температури шляхом вивчення в'язкопружних параметрів [31]. Фактичний фазовий перехід між твердою та рідкою структурами також можна досліджувати за допомогою диференціальної скануючої калориметрії. Для цього випробування зважена кількість бігеля нагрівається або охолоджується в діапазоні температур, і тепловий потік реєструється для бігеля та порівнюється з тепловим потоком до еталонного матеріалу, який зазнає того самого профілю нагрівання або охолодження. Ендо- та екзотермічні піки вказують на процеси плавлення або кристалізації. Зокрема, температури, при яких відбуваються ці переходи, будуть цікавими для застосовності бігеля [30]. Термогравіметричний аналіз виконують з метою отримання інформації про термічні події, такі як танення та випаровування води [30].

Інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (ІЧСФ) застосовується для ідентифікації функціональних груп на полімерах і хімічних взаємодій між самими компонентами бігеля та активними фармацевтичними інгредієнтами. Наприклад, у Carborol® 934/сорбітан моностеарат і бігель

кунжутної олії характерні піки сировини дуже нагадували піки окремих систем, що вказує на відсутність хімічної взаємодії між двома полімерами [29]. Дифракція рентгенівських променів є ще одним корисним інструментом, який використовується для з'ясування того, чи є структури бігелів аморфними чи вони містять кристалічні субструктури [28]. Електричний імпеданс також використовувався для оцінки змін у мікроструктурі, спричинених, наприклад, різними співвідношеннями О:Н матеріалу на основі провідності фаз та їх взаємозв'язку [27]. Значення імпедансу залежать від дифузії розчинених речовин у гелевих матрицях. Більш високий імпеданс пов'язаний з низькими коефіцієнтами дифузії для розчинених речовин, за умови наявності взаємопов'язаних каналів [30].

Також можна провести аналіз для визначення характеристик вивільнення та відповідних властивостей бігелю. У фармацевтичному застосуванні це тестування зазвичай виконується в умовах *in vivo* та *in vitro*. Мукоадгезія, проникнення через шкіру *in vivo* та *in vivo*, цитосумісність *in vitro* та вивільнення ліків *in vivo* — усі це корисні тести для оцінки поведінки та ефективності бігелів як систем доставки. Модифіковані клітини Франца є звичайною основою, що використовується для вимірювання вивільнення, проникнення та дифузії ліків. Вони можуть вимірювати мукоадгезію залежно від використовуваного бар'єрного матеріалу [27]. Біодоступність АФІ у шлунково-кишковому тракті також можна виміряти за допомогою моделей травлення *in vitro* [28]. Вивільнення ліків через дифузію можна ефективно оцінити на основі закону Фіка [30]. Набухання структури гелю дозволить розширити канали та пори в структурі гелю та сприятиме дифузії [29]. Гідрогелева частина бігеля визначає поведінку набухання. Фактори, що впливають на набухання, включають температуру, рН та іонну силу. Крім того, присутність, пропорція та розподіл органогелів у бігелі мають тенденцію контролювати набухання і, таким чином, вивільнення інкапсульованих молекул, особливо через відсутність набухання структури органогелю [27].

Хоча бігелі мають більшу фізичну стабільність, ніж подібні колоїди, двофазні системи все ще можуть зазнавати дестабілізації з часом. Тому слід оцінити їх стійкість. Дослідження зберігання використовуються для оцінки змін структурних, термічних і реологічних властивостей протягом заздалегідь визначеного часу при заданому температурному профілі [30]. Також доцільно використовувати прискорені тести на фотостабільність, де кількість фотолабільного АФІ вимірюється після впливу денного світла [31].

## **2.2. Аналіз асортименту бігелів**

На сьогодні відомо багато досліджень з отримання бігелів. Ці основи дозволяють отримати необхідні терапевтичні ефекти, захищаючи включені сполуки до тих пір, поки вони не вивільняться з бігеля в цільове місце. Трансдермальна/місцева доставка є однією з областей, де бігелі були досліджені завдяки їх численним перевагам з точки зору нанесення, охолодження та зволоження, змивання водою зі шкіри та стабільності під час зберігання [32]. Шкіра є найбільшим органом тіла, і місцева доставка є перевагою, оскільки вона неінвазивна, не вимагає наявності медичного персоналу та представляє менший ризик для здоров'я [32]. Щоб досягти ефективної місцевої терапії за допомогою бігелів, важливо розуміти їх текучу поведінку, проникність ліків через шкіру та фізико-хімічні властивості АФІ [30]. На додаток місцева, назальна, ректальна, букальна, пероральна та парентеральна доставка є багатообіцяючими способами використання бігелів [31]. При отриманні бігелів мають вплив різні чинники (наприклад, рН, температура та ферменти) на вивільнення АФІ, залежно від вимог лікування та механізмів утворення бігеля. Проте до цього дня більшість застосувань бігеля для доставки ліків покладалися лише на вивільнення, опосередковане дифузією. У таблиці 2.1 підсумовано різні системи бігелів із застосуванням у фармацевтиці.

Було проведено основоположні дослідження ролі складу бігеля на профілі вивільнення фармацевтичних препаратів. Гідрогель тамариндової

камеді/стеаринової кислоти та масло рисових висівок олеогель бігелі при різних співвідношеннях О:Н призвели до утворення бігелів з різними мікроструктурами та, зрештою, інверсією фази (О/Н проти Н/О) [32]. Ці різноманітні мікроструктури (О/Н, Н/О або комплексні) були виявлені на основі змін електричного опору композицій. Результати свідчать про зміну дифузійних властивостей досліджуваного розчиненого АФІ (моксифлоксацин гідрохлорид використовувався як модельний препарат), що впливає на його вивільнення [25]. В іншій композиції ципрофлоксацин (протимікробний засіб) був доданий до желатинового гідрогелю зі Span 60 і кунжутною олією [22]. Вивільнення АФІ в цьому випадку також було опосередковано дифузією, і набухання в бігелі було утруднено порівняно з окремим гідрогелем [24]. Включення нанокристалів целюлози, отриманої з фінікової пальми, в гель з гуаровою камеддю, канделільським воском і кунжутною олією змінило фізичні та біохімічні властивості бігеля [22]. Підвищення концентрації нанокристалів підвищило міцність бігеля та змінило профіль вивільнення АФІ незалежно від дози, що вказує на те, що включення нанокристалів або інших наповнювачів модифікувати дію лікарського засобу [30]. Для оцінки проникнення іміквімоду (використовується для лікування шкірних захворювань) через шкірний бар'єр були приготовлені зразки гелю з альгінатом натрію, ГПМЦ, бджолиним воском, вітаміном D [31]. Бігелі є ефективними засобами трансдермальної доставки, а наявність олійної фази покращувала проникнення через шкіру [27]. Структура бігеля також ефективно захищала полі ненасичені жирні кислоти у вітаміні D від окислення [22].

### Приклади лікарських препаратів у вигляді бігелю

| Застосування            | Олеогель            |                       | Гідрогель            | Співвідношення<br>О:Н | Тип бігелю | АФІ            |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------|----------------|
|                         | Гелеутворювач       | Розчинник             | Гелеутворювач        |                       |            |                |
| Антибактеріальний засіб | Стеаринова кислота  | Масло рисових висівок | Тамаринд             | 80:20                 | Н/О        | Моксифлоксацин |
|                         | Span 60             | Кунжутна олія         | Желатин              | 40:60                 | О/Н        | Ципрофлоксацин |
|                         | Канделільський віск |                       | Гуарова камедь       | 12:88                 | Комплекс   | Моксифлоксацин |
|                         | Бджолиний віск      | Риб'ячий жир          | Альгінат натрію/ГПМЦ | 75:25                 | Н/О        | Іміквімод      |
| Косметичний засіб       | Span 60             | Масло мигдалю         | Карбопол             | 10:90                 | О/Н        | -              |
|                         | Холестерин          | Рідкий парафін        |                      | 5:95                  |            |                |
|                         | Цинку стеарат       | Парафін               |                      | 7:93                  |            |                |

Як згадувалося раніше, тип та властивості вихідної сировини також модулюють кінцеві властивості бігелю. Бігелі, що містять різні комбінації та концентрації гіпромелози, колагену, желатину, альгінату, кунжутної олії, тригліцеридів середнього ланцюга та ізопропілміристату, отримані за допомогою різних режимів змішування, демонстрували різні профілі вивільнення та фізико-хімічні властивості. Ці спостереження підкреслюють критичний вплив вихідної сировини та умов обробки на властивості бігелю [21]. Також було досліджено вплив емульгаторів та інших допоміжних речовин (наприклад, антиоксидантів) [23]. Наприклад, включення полісорбату 80 до бігелю на основі полоксамерного гідрогелю, мінеральної олії та діоксиду кремнію призвело до зниження температури золь-гелю, уповільнення вивільнення АФІ (циклопіроксоламіну) та кращої стабільності при заморожуванні-відтаванні [34]. Аналогічно, додавання вітаміну Е збільшило діаметр крапель дисперсної фази. Однак вітамін Е не впливав на реологічні характеристики, мікроструктуру, біологічну поведінку та окислювальну стабільність зразків бігелю, що складаються з різних сумішей канделільського воску, 12-гідроксистеаринової кислоти, мінеральної олії та/або соняшникової олії з гідрогелями акрилатного полімеру [30]. Нові методи термічної обробки були предметом публікацій щодо умов обробки бігелю. Використання мікрохвильового нагрівання для приготування бігелю з Carborol<sup>®</sup>, PEG 400 тимохіноном не мало негативного впливу на фізико-хімічні властивості або властивості вивільнення бігелю. Мікрохвильове нагрівання було більш енергоефективним, ніж звичайне нагрівання [34].

### **2.3. Характеристика сировини та методів, що використовувалися при проведенні досліджень**

У роботі були використані мінеральна олія Poloxamer 407 (Kolliphor<sup>®</sup> P 407) (оксиетилен 71,5–74,9%), Aerosil 300 (питома поверхня 270–330 м<sup>2</sup>/г, вміст SiO<sub>2</sub> > 99,8 %), диклофенак натрію (>98%), вода очищена.

Отримання бігелю відбувалося в декілька етапів:

1. Гідрогель готували змішуванням полоксамера 407 (25%) з очищеною водою при 500 об/хв за допомогою змішувача при 5 °С до повного розчинення полоксамера 407. У готовий гідрогель вводили діючу речовину (диклофенак натрію) у концентрації 1% ( мас. / мас. ). Отриману масу витримували при кімнатній температурі ( $20 \pm 2$  °С) протягом доби.

2. Для приготування олеогелю гелеутворювач (аеросил, 5%) поступово додавали до мінеральної олії та перемішували при 500 об/хв за допомогою лабораторного змішувача при 80 °С.

3. Емульгель №1. Мінеральну олію змішували з гідрогелем у співвідношенні 1:1 за допомогою лабораторного гомогенізатора.

4. Емульгель №2. Мінеральну олію з полісорбатом 80 змішували з гідрогелем у співвідношенні 1:1 за допомогою лабораторного гомогенізатора.

5. Отримання бігелю №3. Олеогель змішували з гідрогелем у співвідношенні 1:1 за допомогою лабораторного гомогенізатора.

Склад зразків наведений у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Склад зразків бігелю для лікування захворювань ОРА**

| Компоненти, %     | №1   | №2   | №3   |
|-------------------|------|------|------|
| Диклофенак натрію | 1,0  | 1,0  | 1,0  |
| Очищена вода      | 36,5 | 36,5 | 36,5 |
| Полоксамер 407    | 12,5 | 12,5 | 12,5 |
| Мінеральна олія   | 50,0 | 47,5 | 47,5 |
| Діоксид кремнію   | —    | —    | 2,5  |
| Полісорбат 80     | —    | 2,5  | —    |

Розмір і розподіл часток олії оцінювали за допомогою Mastersizer 3000 з блоком Hydro EV. Зразки без розведення додавали по краплях у диспергатор (воду) для отримання затемнення лазера від 9,5% до 10,5%. Швидкість насоса підтримувалася постійною на рівні 2400 об/хв. Показник заломлення, що використовується для диспергатора та диспергуючого матеріалу, становив

1,330 та 1,467 відповідно. Розподіл частинок за розміром вимірювали в п'яти циклах і розраховували середнє значення. Композиції були описані значеннями процентилів ( $D_{10}$ ,  $D_{50}$  і  $D_{90}$ ).

Аналіз температури гелеутворення золь-гель проводили за допомогою ротаційного реометра MCR102 (Anton Paar GmbH, Грац, Австрія), оснащеного геометрією пластина–пластина (зазор 1,0 мм); температуру контролювали за допомогою системи Пельтьє. Аналіз зміни температури проводили в діапазоні від 40 до 0 °C в умовах лінійної в'язкопружної області (кутова частота 10 рад/с, деформація 0,2%). Швидкість нагрівання становила 1 °C/хв. Розраховано модуль зберігання ( $G'$ ) і модуль втрат ( $G''$ ). Tsol/гель вважався температурою, при якій  $G'$  була посередині між розчином і гелем.

Аналіз текстури проводили за допомогою TA.XT Plus Texture Analyzer (Stable Micro Systems, Godalming, UK). Вимірювали твердість, консистенцію, когезійність та індекс в'язкості. Усі ці параметри були виміряні методом зворотної екструзії для напівтвердих продуктів. Параметри: швидкість перед випробуванням 1,5 мм/с, швидкість випробування 2 мм/с, швидкість після випробування 2 мм/с, відстань 10 мм, сила спуску 0,294 Н (30 г). Гель поміщали в спеціальний контейнер і проводили тест за заданими параметрами. Зразки аналізували в трьох повторях і розраховували середні значення.

Водневий показник експериментальних напівтвердих композицій вимірювали за допомогою рН-метра з електродом (SE 104 N).

Для тесту центрифугування використовували пробірки Safe-lock (2,0 мл). У пробірки додавали  $1,7 \pm 0,1$  г зразку.

Початкову стабільність експериментальних напівтвердих систем оцінювали центрифугуванням (10000 об/хв, 10 хв). Система вважалася стабільною, якщо після центрифугування не спостерігалось відділення масла.

Було проведено два типи досліджень стабільності: заморожування–відтавання та охолодження–нагрівання. Тест на заморожування–розморожування складався з 12 годин заморожування ( $-20 \pm 1$  °C) з

подальшим 12 годинами відтавання ( $20 \pm 1$  °C). Цикли заморожування-відтавання повторювали 5 разів.

Випробування на охолодження-нагрівання складалося з 12 годин охолодження ( $5 \pm 1$  °C), а потім 12 годин нагрівання ( $40 \pm 1$  °C). Цикли охолодження-нагрівання повторювали 5 разів. Для тестів на стабільність використовували пробірки Safe-lock (2,0 мл). У пробірки додавали  $1,7 \pm 0,1$  г зразку. Наприкінці кожного циклу склади перевіряли на наявність будь-яких видимих фізичних змін. Розмір частинок вимірювали після кожного циклу. Коли спостерігалось фізичне розділення фаз, композицію більше не досліджували.

Прилад USP 4 використовувався для тестування вивільнення *in vitro*. Проточні кювети (діаметр 22,6 мм) з адаптером для МЛЗ використовували в закритій системі. Температуру системи тримали на рівні  $34 \pm 0,5$  °C. Приблизно  $1 \pm 0,1$  г досліджуваної композиції поміщали в адаптер і закріплювали целюлозною мембраною. Потім циркулювали 50 мл дистильованої води зі швидкістю потоку 16 мл/хв (120 імпульсів/хв). Зразки об'ємом 1,5 мл відбирали та замінювали свіжим середовищем через визначені інтервали часу (1, 2, 3, 4, 5 та 6 год). Дослідження повторювали тричі для кожного зразка. Усі зразки аналізували методом ВЕРХ.

Статистичний аналіз результатів проводили шляхом розрахунку середніх значень (стандартних відхилень) вимірювань трьох незалежних експериментів за допомогою програмного забезпечення. Для дослідження відмінностей між характеристиками композицій використовували непараметричні тести (критерій Манна-Уїтні U та тест Вілкоксона для 2 змінних і тест Краскела-Уолліса та тест Фрідмана для 3 і більше змінних). Відмінності були статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## **Висновки до розділу 2**

1. Наведено характеристика сучасних методів отримання бігелевих систем, які враховують їх особливості.
2. Проаналізовано сучасний ринок м'яких лікарських засобів щодо наявності засобів у вигляді бігелів. Встановлено, що вони широко використовуються у різноманітних системах доставки ліків: місцевій, назальній, ректальній, букальній, пероральній та парентеральній.
3. Надана характеристика сировини, методів, що використовувалися при проведенні досліджень. Наведений склад зразків емульгелів та бігелю.

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

### 3.1. Визначення розміру частинок гелю

Розмір частинок і їх розподіл є важливими параметрами для всіх дисперсій. Дисперсії з меншими розмірами частинок, як правило, більш стабільні, ніж з великими частинками. На рисунку 3.1 наведено гранулометричний склад зразків, що досліджувалися.

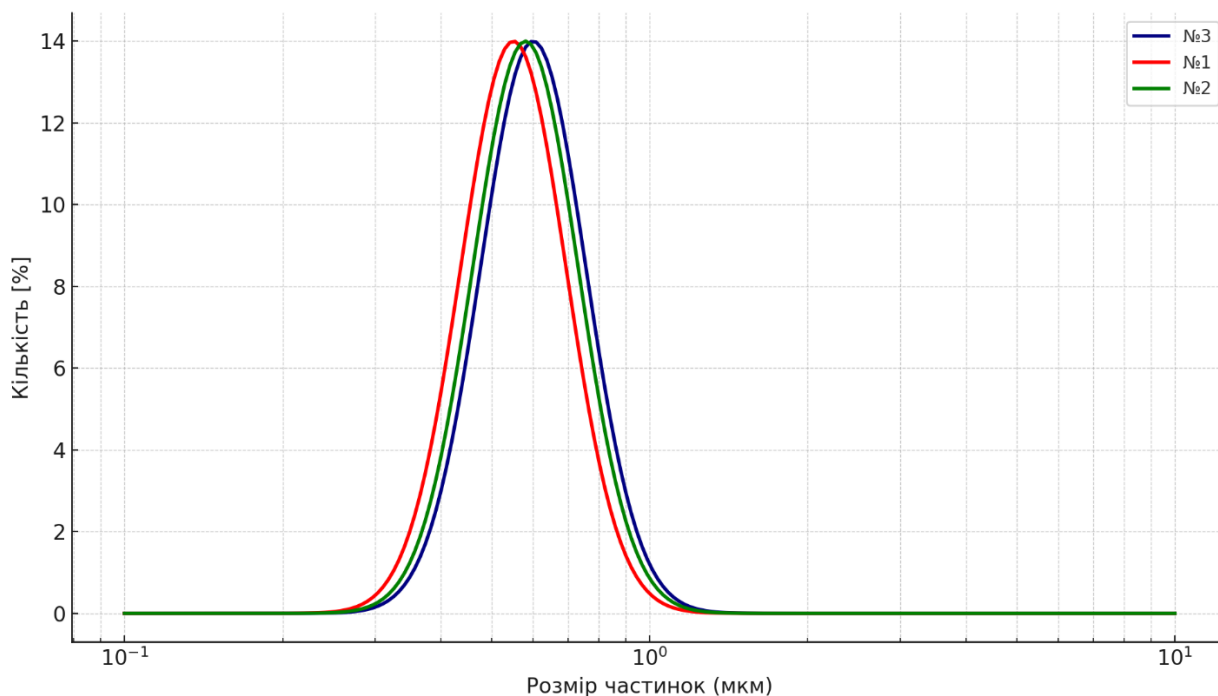


Рис. 3.1. Гранулометричний склад зразків бігелю та емульгелів

Встановлено, що спосіб додавання олії має незначний вплив на розміри та розподіл часток, оскільки частки всіх зразків, що тестувалися, розподілені в однаковому діапазоні: №3 0,214–1,88 мкм, №1 0,214–2,13 мкм, №2 0,214–1,88 мкм.

Процентилі  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  і  $D_{90}$  вказують на розмір, відповідно для якого 10, 50 і 90 відсотків частинок дорівнюють або менше. Середній діаметр  $D_{50}$  є таким

розподілом, що 50% частинок мають об'єм, рівний або менший. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між різними композиціями при порівнянні процентилів  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  і  $D_{90}$  ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,67$ ,  $p = 0,99$  відповідно).

Розмір частинок вимірювали одразу після приготування та через 1, 2, 3 та 4 тижні (табл. 3.2, 3.3, 3.4).

Таблиця 3.2

**Значення процентилів ( $D_{10}$ ) для зразків бігелю та емульгелів з  
диклофенаком натрію (мкм)**

| Термін    | №3            | №1            | №2            |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| 0 тиждень | 0,337 (0,051) | 0,327 (0,027) | 0,286 (0,008) |
| 1 тиждень | 0,285 (0,025) | 0,330 (0,014) | 0,275 (0,016) |
| 2 тижні   | 0,284 (0,028) | 0,337 (0,020) | 0,287 (0,009) |
| 3 тижні   | 0,284 (0,026) | 0,338 (0,028) | 0,290 (0,010) |
| 4 тижні   | 0,283 (0,023) | 0,371 (0,009) | 0,297 (0,021) |

Таблиця 3.3

**Значення процентилів ( $D_{50}$ ) для зразків бігелю та емульгелів з  
диклофенаком натрію (мкм)**

| Термін    | №3            | №1            | № 2           |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| 0 тиждень | 0,420 (0,046) | 0,484 (0,055) | 0,470 (0,085) |
| 1 тиждень | 0,421 (0,034) | 0,495 (0,029) | 0,404 (0,036) |
| 2 тижні   | 0,422 (0,039) | 0,508 (0,039) | 0,427 (0,012) |
| 3 тижні   | 0,422 (0,036) | 0,510 (0,048) | 0,433 (0,014) |
| 4 тижні   | 0,422 (0,033) | 0,567 (0,015) | 0,442 (0,030) |

Таблиця 3.4

**Значення процентиля ( $D_{90}$ ) для зразків бігелю та емульгелів з  
диклофенаком натрію (мкм)**

| Термін    | №3            | №1            | № 2           |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| 0 тиждень | 0,700 (0,077) | 0,865 (0,102) | 0,716 (0,021) |
| 1 тиждень | 0,705 (0,058) | 0,869 (0,080) | 0,681 (0,064) |
| 2 тижні   | 0,705 (0,064) | 0,893 (0,094) | 0,725 (0,02)  |
| 3 тижні   | 0,707 (0,058) | 0,890 (0,101) | 0,732 (0,019) |
| 4 тижні   | 0,708 (0,055) | 0,992 (0,026) | 0,744 (0,037) |

Протягом усього дослідження зразки №3  $D_{10}$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$  становили 0,283–0,337 мкм, 0,420–0,422 мкм і 0,700–0,708 мкм відповідно. Зразок №1  $D_{10}$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$  становили 0,327–0,371 мкм, 0,484–0,567 мкм і 0,865–0,992 мкм відповідно. Водночас зразок №2  $D_{10}$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$  становили 0,275–0,297 мкм, 0,404–0,470 мкм і 0,681–0,744 мкм відповідно.

Відразу після формування, у випадку  $D_{10}$ , частинки зразку №2 були меншими, ніж частинки зразків №3 та №1. Через 4 тижні, частинки зразків №3 та №2 були меншими, ніж у №1. Відразу після отримання, у випадку  $D_{50}$ , частинки №3 були меншими, ніж №1 та №2. Через 4 тижні, частинки №3 та №2 були меншими, ніж №1. Як після отримання, так і через 4 тижні у випадку  $D_{90}$ , частинки №3 та №2 були меншими, ніж №1. Однак, в обох випадках (після виробництва та через 4 тижні) відмінності не були статистично значущими.

Було помічено, що хоча частки №1 збільшувалися під час тесту в усіх випадках ( $D_{10}$ ,  $D_{50}$ ,  $D_{90}$ ), збільшення через 4 тижні не було статистично значущим. Зміни розміру частинок у №3 і №2 були менш вираженими і не були статистично значущими. Це може бути пов'язано з двофазною структурою, посиленою емульгатором або гелеутворювачем. Подібні результати були отримані з емульгелями карбополу 940.

### 3.2. Визначення температури гелеутворення

Зразки, що досліджувалися, складалися з полуксамерного гелю та олійної фази. Полуксамер має унікальні властивості: при низьких температурах розчини полуксамерів є рідкими, а з підвищенням температури в'язкість розчину полуксамеру 407 зростає, утворюється жорсткий гель. Температура гелеутворення — це температура, при якій композиція переходить із твердого стану в рідкий (або навпаки). Знаючи температуру гелеутворення, ми можемо передбачити поведінку препарату при різних температурах і вибрати найбільш підходящі умови виробництва та зберігання.

Було виявлено, що поведінка досліджуваних зразків така ж, як і полуксамерного гідрогелю: в'язкість була низькою при низьких температурах, вона зростала з підвищенням температури. Залежність модуля накопичення ( $G'$ ) від температури показано на рисунку 3.2.

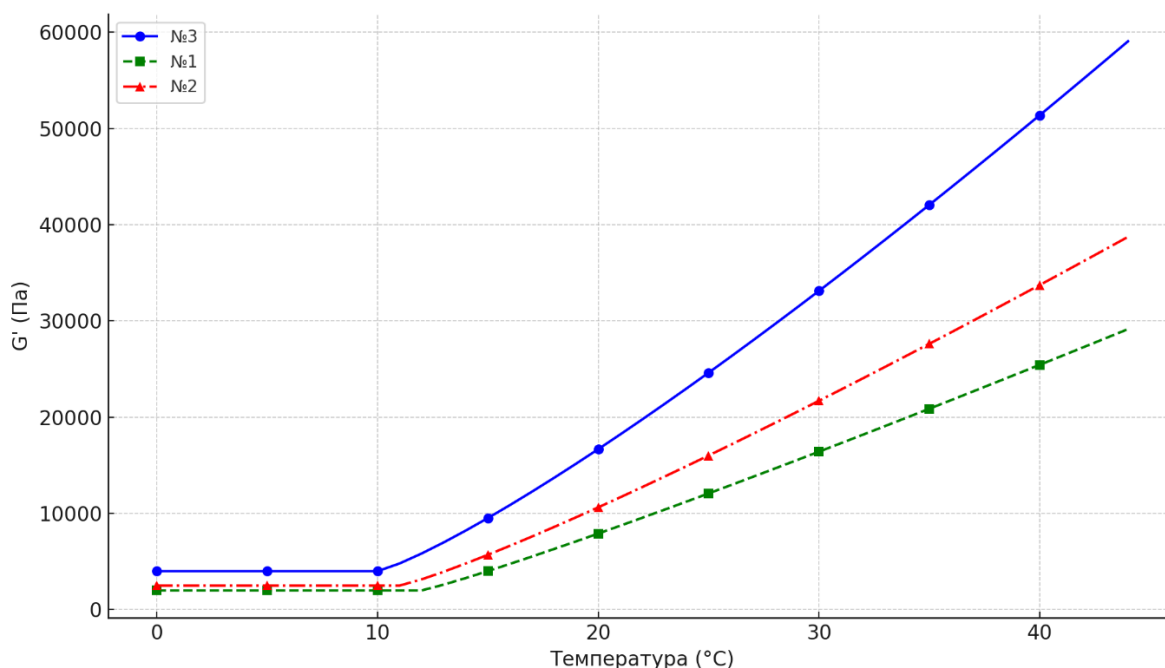


Рис. 3.2. Визначення температури гелеутворення

Температурою золь-гель вважали температуру, при якій  $G'$  була посередині між розчином і гелем. Температуру золь-гель переходу визначали як OPG 14 °C, APG 14,5 °C і EPG 10 °C. Значення модуля втрат ( $G''$ ) зростали,

а потім зменшувалися. Розташування піку збігається з температурами золь-гель, визначеними за зміною  $G'$ . Значення  $G''$  залишалися нижчими, ніж  $G'$  протягом усього дослідження.

Додавання полісорбату 80 (№2) знижує температуру гелеутворення та утворює гель при нижчій температурі, ніж у композиціях без полісорбату 80. Полісорбат 80 перешкоджає міцелам, утвореним поллоксамером, і покращує структури, утворені поллоксамером. Аеросил збільшує в'язкість, але не впливає на температуру гелеутворення. Усі зразки мали жорстку консистенцію при кімнатній температурі та ставали рідкими при зберіганні в холодильнику ( $5 \pm 1$  °C). В'язкість зразків, нанесених на шкіру, була дещо підвищена, тому вони не стікали з місця нанесення.

Вимірюючи температуру гелеутворення емульгелів поллоксамеру, було визначено, що температура гелеутворення знижується зі збільшенням концентрації поллоксамеру 407. В іншому дослідженні 25% гель поллоксамера 407 з 50% олії не утворював жорсткий гель, хоча в нашому дослідженні утворювалися жорсткі емульгелі. Ці відмінності можуть бути наслідком використання різних допоміжних речовин.

### **3.3. Структурно-механічні дослідження зразків емульгелю та бігелю з диклофенаком натрію**

Твердість певною мірою вказує на легкість, з якою м'який лікарський засіб може бути розподілений, і важливо знати, що зразки, зроблені в різний час, мають однакову здатність до розподілу. ЛЗ з низькою консистенцією можна більш ретельно наносити на шкіру та легше вбирати. З іншого боку, ЛМЗ з високою консистенцією можна використовувати для ефективного покриття рани. В'язкість продукту визначається його опором текучості, і в догляді за шкірою чим вища в'язкість, тим густіша речовина. Параметр когезії показує імітаційну силу, необхідну для екструдування зразка, і описує значення деформації перед розривом.

Після порівняння міцності всіх продуктів було встановлено, що всі зразки мають твердість вище 1500 г, вони були в'язкими та легкими для нанесення, а емульгелі та бігелі не стікали з області нанесення. Найвищу твердість мав зразок №3, а найнижчу – №1 (результати наведено в таблиці 3.5).

Таблиця 3.5

**Результати текстурних властивостей емульгелів і бігелів з  
диклофенаком натрію**

| Показник                  | №3                   | №1                   | №2                   |
|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Твердість (г)             | 2213,31 (46,16)      | 1562,08 (91,21)      | 1763,37 (134,02)     |
| Консистенція (г·с)        | 8257,48 (492,92)     | 6024,86 (348,29)     | 6653,80 (741,92)     |
| Когезивність (г)          | -1983,57 (60,44)     | -1414,63 (76,24)     | -1623,47<br>(142,97) |
| Індекс в'язкості<br>(г·с) | -6793,20<br>(868,51) | -5255,84<br>(237,74) | -5526,72<br>(257,89) |

Визначено статистично значущі відмінності твердості зразків №1 та №3 ( $p = 0,034$ ). Бігель, що містить 3% гелеутворювача олійної фази, мав 1284,84 г твердості, а 6% - 1218,56 г (співвідношення олеогелю та гідрогелю було 1:99). У цьому дослідженні кількість гелеутворювача олійної фази становила 2,5%. Після порівняння кількості гелеутворювача у гідрогелі 2% альгінату натрію та 12,5% полаксамера 407 було встановлено, що емульгель №1 має в 1,27 рази вищу твердість. Найбільшу консистенцію мав бігель (№3) ( $8257,48 \pm 492,92$  г). Цей параметр показує густину та в'язкість продукту, чим вищий параметр, тим вище ці властивості, і навпаки. Крім того, були виявлені статистично значущі результати між зразками №3 і №1 ( $p = 0,034$ , параметри консистенції та індекс в'язкості). Різниця між значеннями параметра когезивності не була статистично значущою ( $p > 0,05$ ) у всіх зразках. Усі чотири параметри текстури, визначені методом зворотної екструзії, були найвищими у зразку №3 (значення зв'язності та індексу в'язкості були негативними, але їх значення було найвищим), середніми у №2 та найнижчими у №1. Ці результати

показують, що бігель (гель з полоксамером 407, змішаним з гелем діоксиду кремнію) створює найміцнішу структуру зразка. Полісорбат 80, як допоміжна речовина, підвищує міцність та інші параметри зразка №2, але статистично незначно порівняно зі зразком №1.

### **3.4. Визначення стабільності та фізико-хімічних показників**

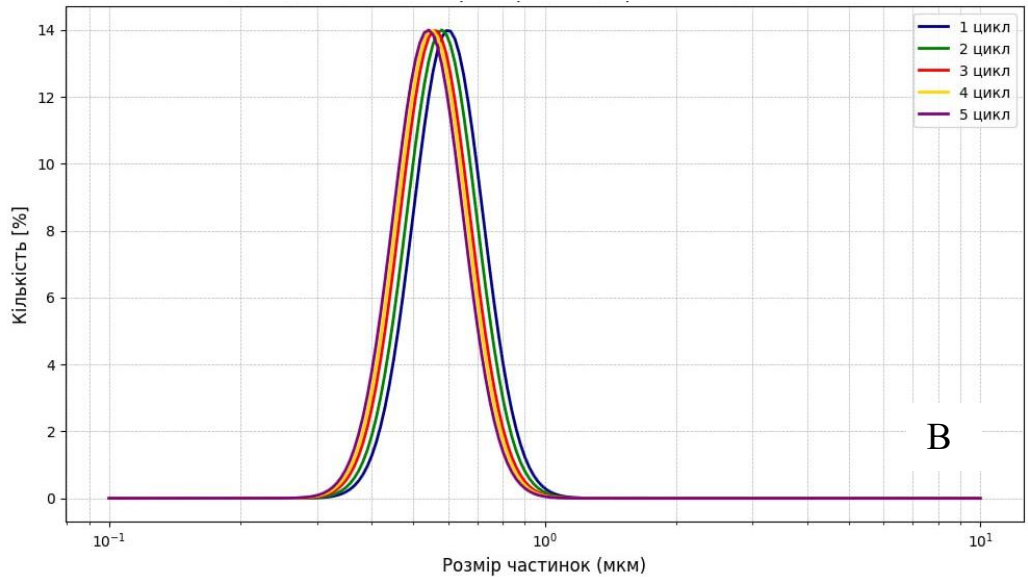
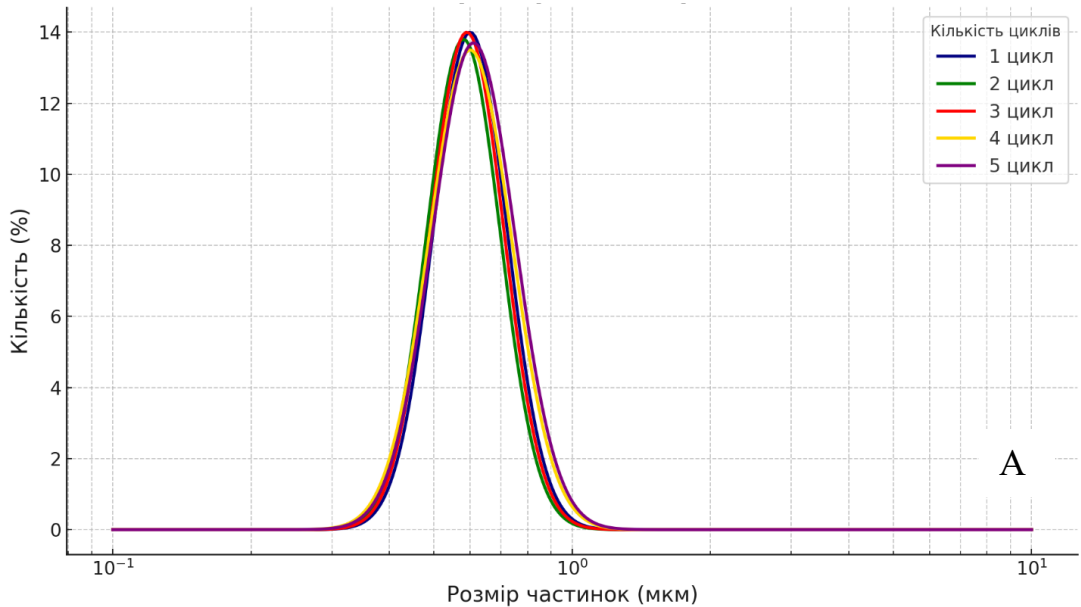
pH зразку №1 становив 9,3 (0,1), pH емульгелю №2 pH становило 9,2 (0,1), а pH бігелю №3 становив 9,0 (0,1). Ці результати показують, що експериментальні м'які лікарські засоби є лужними, ймовірно, через диклофенак натрію, оскільки допоміжні речовини є нейтральними, неіонними речовинами (мінеральна олія, полоксамер, полісорбат, діоксид кремнію). Рівень pH поверхні шкіри становив 4–6. Через лужний pH зразків не слід наносити їх на шкіру, оскільки це може викликати її подразнення. Тому необхідно відрегулювати pH цих МЛЗ.

Одним із випробувань якості емульсійних систем є центрифугування. Центрифугування менш стабільних рецептур розділяє фази. Зразки залишалися стабільними під час центрифугування зі швидкістю 10 000 об/хв протягом 10 хвилин. Це вказує на те, що полоксамер 407 утворює гель твердої структури та здатний підтримувати емульсійну систему незалежно від способу включення олії: шляхом включення чистої олії, шляхом використання емульгаторів в олії або шляхом гелеутворення олії.

Відомо, що емульгелі з полоксамером і високим вмістом олії менш стабільні при низьких температурах через збільшення часток. Тому важливо визначити стабільність отриманих емульгелів і бігелів при низьких температурах.

Полоксамер 407 має унікальні властивості: при охолодженні гелі полоксамера 407 розріджуються, і існує ризик розділення фаз емульсійних систем з полоксамером 407. Було проведено два типи випробувань на холодостійкість: випробування на охолодження-нагрівання та випробування на заморожування-відтавання.

Тест на охолодження-нагрівання показує стабільність композицій, коли температура опускається нижче температури гелеутворювання та повертається знову. Візуальних змін протягом усього дослідження не спостерігалось. Після вимірювання частинок після кожного циклу виявилось, що частинки не змінюються під час дослідження та залишаються в тому ж діапазоні (рис. 3.3).



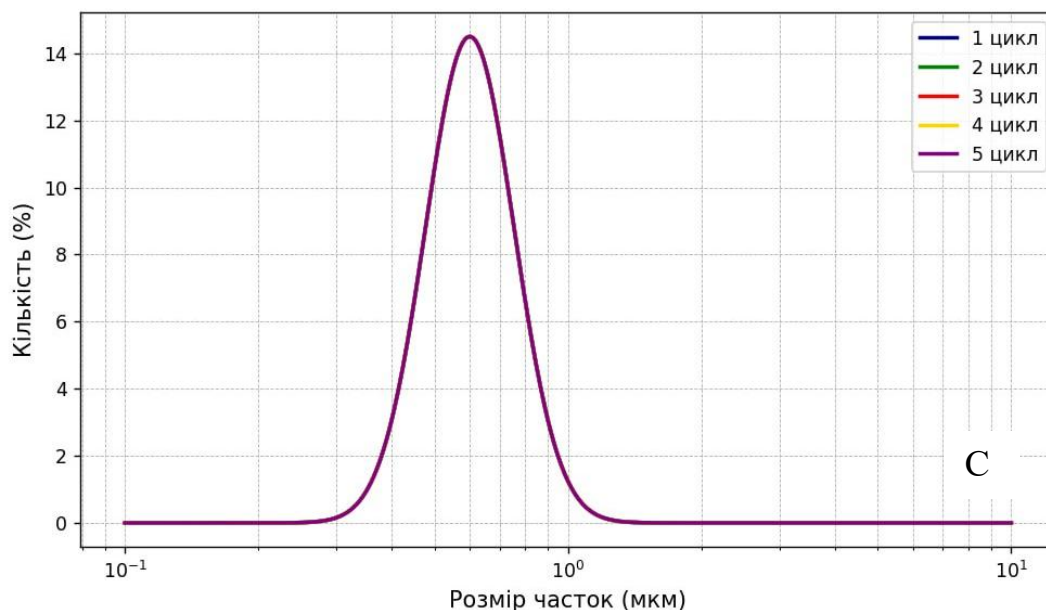


Рис. 3.3. Розмір частинок під час випробування на охолодження-нагрівання: ( А ) — №1, ( В ) — №2, ( С ) — №3.

Тест на заморожування-розморожування показує стабільність композицій, коли композиції не тільки розріджуються, але й заморожуються. Утворення кристалів льоду може порушити структуру емульсії, тому важливо визначити поведінку препаратів при замерзанні.

У тесті на заморожування-розморожування фази зразків №1 і №3 були розділені після першого циклу. Жодних змін в №2 не спостерігалось візуально протягом усього дослідження (протягом п'яти циклів). Вимірювання розміру частинок (рис. 3.4) показало, що частинки №2 залишалися в тому самому діапазоні протягом усього дослідження. Процентиль  $D_{10}$  знаходився в межах 0,312–0,327 мкм,  $D_{50}$  0,461–0,493 мкм;  $D_{90}$  0,781–0,872 мкм. Статистично значущого збільшення часток не спостерігалось, тому можна стверджувати, що додавання емульгатора зміцнює емульсійну систему.

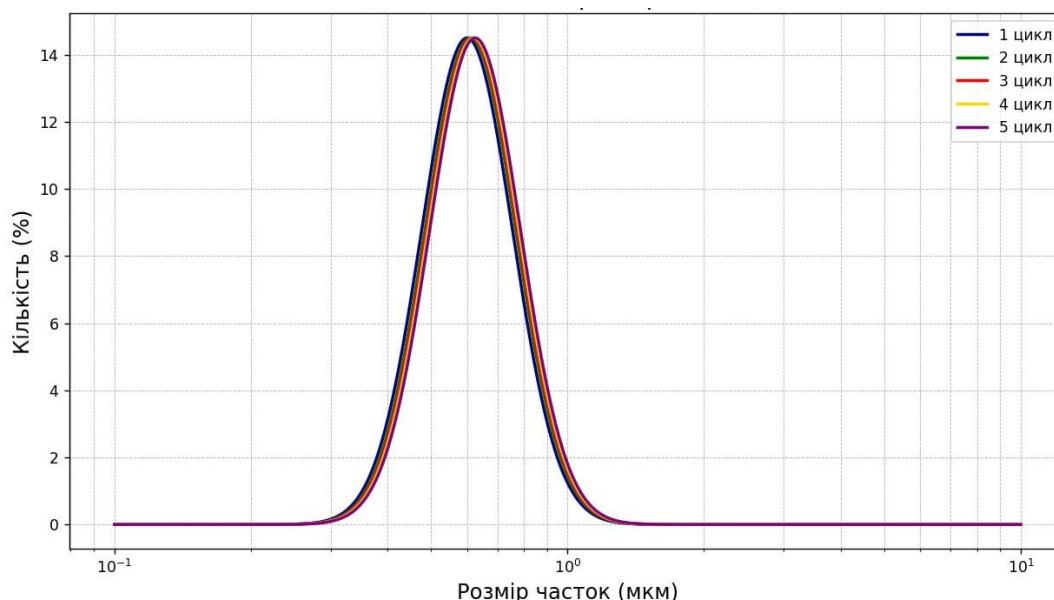


Рис. 3.4. Розмір частинок зразку №2 під час тесту на заморожування-відтавання

Температура в холодильнику залишалася достатньо високою для того, щоб молекули полуксамера утримували міцели, тому всі зразки залишалися стабільними. Температура в морозильній камері ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) нижча за температуру утворення міцели, тому фазовий поділ спостерігався в рецептурах, у яких міцели складалися лише з полуксамерів. В емульгелі з емульгатором (№2) міцели складаються з полуксамера та полісорбату 80, тому структура міцел зберігається, а склад залишається незмінною навіть при  $-20^{\circ}\text{C}$  (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Зовнішній вигляд зразків після проведення тесту на стабільність

Враховуючи, що двофазні системи схильні до дестабілізації, бігелі зазвичай піддають дослідженню стабільності при різних значеннях температури і вологості. Тому ми вирішили в наших подальших дослідженнях визначити стабільність при зберіганні зразків бігеля з диклофенаком натрію. Розроблені продукти зберігалися в двох різних наборах умов: у кліматичній камері ( $40 \pm 2$  °C/ $75 \pm 5\%$  RH) і при кімнатній температурі ( $25 \pm 2$  °C/ $60 \pm 5\%$  RH). Параметри якості оцінювали протягом 6 місяців зберігання відповідно до Стабільності рекомендацій ICH.

Органолептичні властивості зразків бігелів та значення pH залишалися незмінними при зберіганні за двох температурних режимів. Зразки пройшли випробування на колоїдну стабільність і стабільність при заморожуванні-відтаванні, при цьому не спостерігалось поділу фаз або інших змін, що підтверджує стійкість двофазної системи до температурних впливів і їх стабільність протягом усіх інтервалів випробувань. Під час контрольного терміну зберігання також визначено кількісний вміст АФІ, який залишався в межах допустимої 5 відсотків. Структурно-механічні та в'язкісні характеристики бігелів також не зазнали істотних змін. Лише за умови  $40 \pm 2$  °C/ $75 \pm 5\%$  відносної вологості спостерігалися незначні варіації механічних властивостей, але поділ фаз не спостерігався.

Отже, на основі проведених досліджень встановлено, що протягом усього терміну зберігання за двох температурних режимів розроблені бігелі з диклофенаком натрію залишалися фізико-хімічно та технологічно стабільними протягом 1, 3 та 6 місяців.

Важливим етапом розробки нової лікарської форми є кількісне визначення АФІ. Кількісний вміст диклофенаку натрію визначали за допомогою рідинної хроматографії високого тиску — аналіз фотодіодної матриці. Концентрацію диклофенаку натрію в бігелі розраховують за рівнянням лінійної регресії  $y = 2,10 \times 10^6 x - 2,39 \times 10^4$ , де y відповідає площі піку, а x — концентрації речовини. Концентрація диклофенаку натрію в зразку бігеля була визначена як 1% з точністю 0,002%. Кожен зразок аналізували в

трьох повторях і середнє значення використовували для розрахунку. Концентрацію диклофенаку натрію виражали в мг/мл бігеля, потім конвертували у відсоткову концентрацію. Отримана концентрація диклофенаку натрію відповідає кількості, доданий під час приготування бігелю.

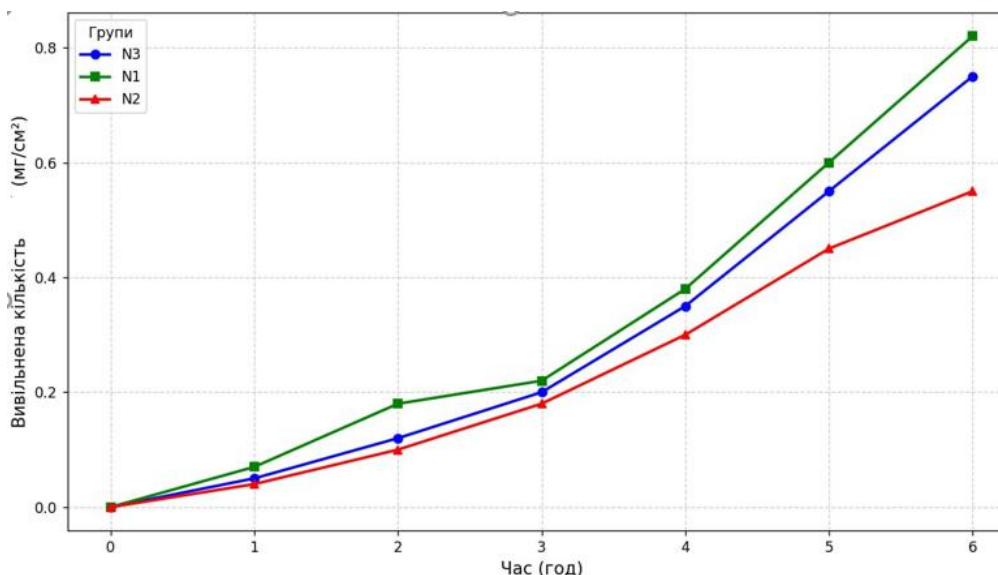


Рис. 3.6. Профілі вивільнення диклофенаку натрію з експериментальних зразків емульгелю та бігелю.

Було проведено аналіз вивільнення *in vitro* для визначення вивільнення диклофенаку натрію протягом 6 годин з різних композицій. Потоки диклофенаку з композицій №3, №1 та №2 протягом 6 годин становили 0,716 (0,006) мг/см², 0,805 (0,042) мг/см², 0,491 (0,029) мг/см² відповідно (рис. 3.6). Диклофенак натрію вивільнявся з №2 на статистично значно нижчих рівнях. Емульгатор (полісорбат 80) використовувався у складі цього зразку як співрозчинник АФІ. Не було виявлено статистично значущої різниці між композиціями №1 та №3, тому різна в'язкість композицій не вплинула на вивільнення препарату.

Міцелярна система є стабільною в емульгелі, а диклофенак натрію є відносно ліпофільною речовиною, тому він залишається в міцелярній системі, і тому його вивільнення з композиції №2 є нижчим. Тим часом емульгель №1

і бігель №3 утворюють слабшу міцелярну систему, що призводить до більш високого вивільнення АФІ.

Завдяки використанню целюлозної мембрани та середовища дифузії (очищена вода) у цьому тесті можлива зворотна дифузія. Це зменшує в'язкість композицій і може сприяти кращому вивільненню діючої речовини. Випробувані композиції містили однакову кількість гідрогелю, тому цей ефект повинен бути однаковим для всіх тестованих композицій.

Дослідження показало, що диклофенак натрію повільно вивільнявся з випробуваних емульгелів і бігелю. Інші дослідники виявили пролонговане вивільнення наступних активних речовин з емульгелів: ібупрофен [20], циклопіроксоламін [30] і ванкоміцин [19]. Такий профіль вивільнення підходить для протизапальних препаратів, коли препарат використовується протягом тривалого часу і має бути забезпечена присутність препарату в місці дії.

Вивільнення діючих речовин залежить від властивостей діючої речовини; тому в майбутньому плануються дослідження з іншими діючими речовинами, щоб оцінити, як додавання додаткових допоміжних речовин (емульгаторів, гелеутворювачів) змінює вивільнення та проникнення активних речовин у шкіру людини.

### Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що спосіб додавання олії має незначний вплив на розміри та розподіл часток, оскільки частки всіх тестованих зразків розподілені в однаковому діапазоні: №3 0,214–1,88 мкм, №1 0,214–2,13 мкм, №2 0,214–1,88 мкм. Визначено, що зміни розміру частинок у всіх зразків не були статистично значущими. Це може бути пов'язано з двофазною структурою, посиленою емульгатором або гелеутворювачем.

2. За результатами реологічних досліджень встановлено, що в'язкість була низькою при низьких температурах, вона зростала з підвищенням температури. Додавання полісорбату 80 (№2) знижує температуру гелеутворення та утворює гель при нижчій температурі, ніж у композиціях без полісорбату 80.

3. Ці результати показують, що експериментальні м'які лікарські засоби є лужними, ймовірно, через диклофенак натрію, оскільки допоміжні речовини є нейтральними, неіонними речовинами (мінеральна олія, полоксамер, полісорбат, діоксид кремнію).

4. Після порівняння міцності всіх продуктів було встановлено, що всі зразки мають твердість вище 1500 г, вони були в'язкими та легкими для нанесення, а емульгелі та бігелі не стікали з області нанесення. Найвищу твердість мав зразок №3, а найнижчу – №1.

5. Зразки залишалися стабільними під час центрифугування зі швидкістю 10 000 об/хв протягом 10 хвилин. Це вказує на те, що полоксамер 407 утворює гель твердої структури та здатний підтримувати емульсійну систему незалежно від способу включення олії: шляхом включення чистої олії, шляхом використання емульгаторів в олії або шляхом гелеутворення олії.

6. На основі проведених досліджень встановлено, що протягом усього терміну зберігання за двох температурних режимів розроблені бігелі з диклофенаком натрію залишалися фізико-хімічно та технологічно стабільними протягом 1, 3 та 6 місяців.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу джерел літератури встановлено, що бігелі є перспективними багатофазними системами, що поєднують властивості гідрогелю та органогелів. Особливості їх отримання залежать від вибраного технологічного підходу: у першому варіанті попередньо готують гідрогель та органогель окремо, після чого змішують при високому зсуві, що забезпечує стабільність структури; у другому варіанті змішування проводять без попереднього гелеутворення, що спрощує процес, однак може впливати на стабільність та реологічні властивості бігелю. Ці особливості є критичними при розробці лікарських засобів із контрольованим вивільненням діючої речовини.

2. Встановлено, що спосіб додавання олії має незначний вплив на розміри та розподіл часток, оскільки частки всіх зразків, що тестувалися, розподілені в однаковому діапазоні: №3 0,214–1,88 мкм, №1 0,214–2,13 мкм, №2 0,214–1,88 мкм. Визначено, що зміни розміру частинок у всіх зразків не були статистично значущими. Це може бути пов'язано з двофазною структурою, посиленою емульгатором або гелеутворювачем.

3. За результатами реологічних досліджень встановлено, що в'язкість була низькою при низьких температурах, вона зростала з підвищенням температури. Додавання полісорбату 80 (№2) знижує температуру гелеутворення та утворює гель при нижчій температурі, ніж у композиціях без полісорбату 80.

4. Ці результати показують, що експериментальні м'які лікарські засоби є лужними, ймовірно, через диклофенак натрію, оскільки допоміжні речовини є нейтральними, неіонними речовинами (мінеральна олія, полоксамер, полісорбат, діоксид кремнію).

5. Після порівняння міцності всіх продуктів було встановлено, що всі зразки мають твердість вище 1500 г, вони були в'язкими та легкими для

нанесення, а емульгелі та бігелі не стікали з області нанесення. Найвищу твердість мав зразок №3, а найнижчу – №1.

6. Зразки залишалися стабільними під час центрифугування зі швидкістю 10 000 об/хв протягом 10 хвилин. Це вказує на те, що полуксамер 407 утворює гель твердої структури та здатний підтримувати емульсійну систему незалежно від способу включення олії: шляхом включення чистої олії, шляхом використання емульгаторів в олії або шляхом гелеутворення олії.

7. На основі проведених досліджень встановлено, що протягом усього терміну зберігання за двох температурних режимів розроблені бігелі з диклофенаком натрію залишалися фізико-хімічно та технологічно стабільними протягом 1, 3 та 6 місяців.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. McClements D. J. Delivery by Design (DbD): A Standardized Approach to the Development of Efficacious Nanoparticle- and Microparticle-Based Delivery Systems. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018. Vol. 17. P. 200–219.
2. McClements D. J. Designing Biopolymer Microgels to Encapsulate, Protect and Deliver Bioactive Components: Physicochemical Aspects. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2017. Vol. 240. P. 31–59.
3. Wang M., Doi T., McClements D. J. Encapsulation and Controlled Release of Hydrophobic Flavors Using Biopolymer-Based Microgel Delivery Systems: Sustained Release of Garlic Flavor during Simulated Cooking. *Food Res. Int.* 2019. Vol. 119. P. 6–14.
4. Design of Gel Structures in Water and Oil Phases for Improved Delivery of Bioactive Food Ingredients / L. Mao et al. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 60. P. 1651–1666.
5. The Oxidative Quality of Bi-, Oleo- and Emulgels and Their Bioactives Molecules Delivery / A. E. Tanislav et al. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023. Vol. 8. P. 1–27.
6. Oleogels and Bigels as Alternatives to Saturated Fats: A Review on Their Application by the Food Industry / P. M. Silva et al. *JAOCs J. Am. Oil Chem. Soc.* 2022. Vol. 99. P. 911–923.
7. Bigels as Drug Delivery Systems: From Their Components to Their Applications / A. Martín-Illana et al. *Drug Discov. Today* 2022. Vol. 27. P. 1008–1026.
8. Padma Ishwarya S., Sandhya R., Nisha P. Advances and Prospects in the Food Applications of Pectin Hydrogels. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 62. P. 4393–4417.
9. An Updated Review of Macro, Micro, and Nanostructured Hydrogels for Biomedical and Pharmaceutical Applications / C. S. A. de Lima et al. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. P. 970.

10. Organogels in Drug Delivery: A Special Emphasis on Pluronic Lecithin Organogels / H. Alsaab et al. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 19. P. 252–273.
11. Bigels and Multi-Component Organogels: An Overview from Rheological Perspective / A. Shakeel et al. *Food Hydrocoll.* 2021. Vol. 111. P. 106190.
12. Esposito C. L., Kirilov P., Roullin V.G. Organogels, Promising Drug Delivery Systems: An Update of State-of-the-Art and Recent Applications. *J. Control. Release.* 2018. Vol. 271. P. 1–20.
13. Ultrasonic Treatment of Food Colloidal Systems Containing Oleogels: A Review / Y. Frolova et al. *Gels.* 2022. Vol. 8. P. 801.
14. Singh A. Auzanneau F. I. Rogers M. A. Advances in Edible Oleogel Technologies—A Decade in Review. *Food Res. Int.* 2017. Vol. 97. P. 307–317.
15. Food-Grade Bigels with Potential to Replace Saturated and Trans Fats in Cookies / M. Quilaqueo et al. *Gels* 2022. Vol. 8. P. 445.
16. Bigels: A Unique Class of Materials for Drug Delivery Applications / A. Shakeel et al. *Soft Mater.* 2018. Vol. 16. P. 77–93.
17. Key Characteristics and Modelling of Bigels Systems: A Review / A. Shakeel et al. *Mater. Sci. Eng. C.* 2019. Vol. 97. P. 932–953.
18. A Rheological and Microstructural Characterisation of Bigels for Cosmetic and Pharmaceutical Uses / F. R. Lupi et al. *Mater. Sci. Eng. C.* 2016. Vol. 69. P. 358–365.
19. Novel Bigels Constructed from Oleogels and Hydrogels with Contrary Thermal Characteristics: Phase Inversion and 3D Printing Applications / Z. Chen et al. *Food Hydrocoll.* 2023. Vol. 134. P. 108063.
20. Catastrophic Phase Inversion of Bigels Characterized by Fluorescence Intensity-Based 3D Modeling and the Formability for Decorating and 3D Printing / Q. Jiang et al. *Food Hydrocoll.* 2022. Vol. 126. P. 107461.
21. To Gel or Not to Gel: Correlating Molecular Gelation with Solvent Parameters / Y. Lan et al. *Chem. Soc. Rev.* 2015. Vol. 44. P. 6035–6058.

22. Adams D. J. Personal Perspective on Understanding Low Molecular Weight Gels. *J. Am. Chem. Soc.* 2022. Vol. 144. P. 11047–11053.
23. Golodnizky D., Davidovich-Pinhas M. The Effect of the HLB Value of Sucrose Ester on Physiochemical Properties of Bigel Systems. *Foods*. 2020. Vol. 9. P. 1857.
24. Saffold A. C., Acevedo N. C. The Effect of Mono-Diglycerides on the Mechanical Properties, Microstructure, and Physical Stability of an Edible Rice Bran Wax–Gelatin Biphasic Gel System. *JAOCs J. Am. Oil Chem. Soc.* 2022. Vol. 99. P. 1033–1043.
25. Effect of Aqueous Extracts of *Quercus Resinosa* on the Mechanical Behavior of Bigels / J. A. Gallegos-Infante et al. *Sci. Pharm.* 2022. Vol. 90. P. 73.
26. Influence of the Mixtures of Vegetable Oil and Vitamin E over the Microstructure and Rheology of Organogels / R. M. Martinez et al. *Gels*. 2022. Vol. 8. P. 36.
27. Vershkov B., Davidovich-Pinhas M. The Effect of Preparation Temperature and Composition on Bigel Performance as Fat Replacers. *Food Funct.* 2023. Vol. 14. P. 3838–3848.
28. Development and Characterization of Gelatin-Based Hydrogels, Emulsion Hydrogels, and Bigels: A Comparative Study / S. Satapathy et al. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015. Vol. 132. P. 41502.
29. Habibi A. Kasapis S. Truong T. Effect of Hydrogel Particle Size Embedded into Oleogels on the Physico-Functional Properties of Hydrogel-in-Oleogel (Bigels). *LWT*. 2022. Vol. 163. P. 113501.
30. Hybrid Gels: Influence of Oleogel/Hydrogel Ratio on Rheological and Textural Properties / A. J. Martins et al. *Food Res. Int.* 2019. Vol. 116. P. 1298–1305.
31. Barroso L. A., Bovi Karatay G. G., Hubinger M. D. Effect of Potato Starch Hydrogel:Glycerol Monostearate Oleogel Ratio on the Physico-Rheological Properties of Bigels. *Gels*. 2022. Vol. 8. P. 694.

32. Effect of Storage Time on the Mechanical and Microstructural Properties of Bigels Based on Xanthan Gum and Castor Oil / J. L. Pérez-Salas et al. *JAACS J. Am. Oil Chem. Soc.* 2023. Vol. 98. P.458-463.
33. The Development and Characterization of Novel In-Situ Bigel Formulation / T. Samui et al. *Food Hydrocoll.* 2021. Vol. 113. P. 106416.
34. Structural Characterization of Hydrogel-Oleogel Biphasic Systems as Affected by Oleogelators / J. Yang et al. *Food Res. Int.* 2022. Vol. 158. P. 111536.

## ДОДАТКИ

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний

Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітньо-професійна програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри  
промислової технології  
ліків та косметичних засобів**

Олена РУБАН

« 26 » вересня 2024 року

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Уссами БКАКЛА**

1. Тема кваліфікаційної роботи «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату», керівник кваліфікаційної роботи Інна КОВАЛЕВСЬКА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «27» вересня 2024 року № 237.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи травень 2025 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: диклофенпк натрію, зразки емульгелю та бігелю.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 7 таблиць, 8 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ | Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта                                                                         | Підпис, дата      |                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
|        |                                                                                                             | завдання<br>видав | завдання<br>прийняв |
| 1      | Інна КОВАЛЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів | 26.09.2024 р.     | 26.09.2024 р.       |
| 2      | Інна КОВАЛЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів | 28.10.2024 р.     | 28.10.2024 р.       |
| 3      | Інна КОВАЛЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів | 10.02.2025 р.     | 10.02.2025 р.       |

7. Дата видачі завдання: «26» вересня 2024 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

| №<br>з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи                                                                                                                                             | Термін виконання<br>етапів<br>кваліфікаційної<br>роботи | Примітка        |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|
| 1.       | Загальні характеристики бігелів. Оформлення розділу 1.                                                                                                                          | вересень-грудень<br>2024 р.                             | <b>Виконано</b> |
| 2.       | Характеристика об'єктів та методів властивостей. Оформлення розділу 2.                                                                                                          | січень<br>2025 р.                                       | <b>Виконано</b> |
| 3.       | Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі бігелю. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату. Оформлення розділу 3. | лютий-квітень<br>2025 р                                 | <b>Виконано</b> |

**Здобувач вищої освіти**

\_\_\_\_\_ Уссама БКАКЛА

**Керівник кваліфікаційної роботи**

\_\_\_\_\_ Інна КОВАЛЕВСЬКА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 237**

По Національному фармацевтичному університету  
від 27 вересня 2024 року

Затвердити теми кваліфікаційних робіт здобувачам вищої освіти 5-го курсу ФМ20(4,10д) 2024-2025 навчального року, освітньо-професійної програми – Фармація, другого (магістерського) рівня вищої освіти, спеціальності 226 – Фармація, промислова фармація, галузь знань 22 Охорона здоров'я, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом (мова навчання англійська та українська) згідно з додатком № 1.

| Прізвище, ім'я здобувача вищої освіти                          | Тема кваліфікаційної роботи                                                                     |                                                                                                                     | Посада, прізвище та ініціали керівника | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| по кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів |                                                                                                 |                                                                                                                     |                                        |                                  |
| Бакла Уссам (укр)                                              | Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату | Research on the choice of auxiliaries in the development of a soft dosage form for the treatment of musculoskeletal | проф. Ковалевська І.В.                 | проф. Зуйкіна С.С.               |



## **ВИСНОВОК**

**експертної комісії про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

**здобувача вищої освіти**

**«02» травня 2025 р. № 331104278**

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Бакла Уссама, групи ФМ20(4.10)і у-01, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» навчання на тему: «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно- рухового апарату / Research on the choice of auxiliaries in the development of a soft dosage form for the treatment of musculoskeletal», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
проректор ЗВО з НПР,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

## **ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Уссама БКАКЛА**

**на тему: «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю  
для лікування опорно-рухового апарату»**

**Актуальність теми.** Захворювання опорно-рухового апарату супроводжуються вираженим больовим синдромом, запальними процесами та зниженням функціональної активності суглобів і м'язів. Традиційна терапія часто базується на системному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, що забезпечують ефективне зменшення болю і запалення, однак супроводжуються значним ризиком розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та сечовидільної систем. У цьому контексті актуальним напрямом є розробка топічних лікарських форм, зокрема бігелів — новітньої двофазної системи, що поєднує гідрофільну (гідрогель) та ліпофільну фази. Така структура забезпечує подвійні переваги: з одного боку — ефективну доставку водорозчинних та жиророзчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, з іншого — оптимальні реологічні властивості, біосумісність, пролонговану дію та покращену пенетрацію через шкіру до уражених тканин. Бігелі дозволяють уникати піків системної концентрації, що мінімізує побічну дію та підвищує безпечність лікування, особливо при хронічних формах патології. Крім того, така форма забезпечує зручність застосування, відчуття охолодження і швидке полегшення болю, що сприяє покращенню комплаєнсу пацієнтів. Отже, створення бігелевих лікарських засобів для лікування патологій опорно-рухового апарату є перспективним напрямом сучасної фармацевтичної розробки, який поєднує високі показники ефективності, безпеки та комфорту для пацієнтів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Проведено скринінг літературних джерел можливості використання бігелевих основ при розробці м'яких лікарських засобів для лікування захворювань опорно-рухового апарату. Визначено фізико-хімічні, технологічні властивості ЛЗ на різних основах.

**Оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Уссами БКАКЛА відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Інна КОВАЛЕВСЬКА

«13» травня 2025 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226  
Фармація, промислова фармація**

**Уссами БКАКЛА**

**на тему: «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю  
для лікування опорно-рухового апарату».**

**Актуальність теми.** Опорно-руховий апарат є однією з найчастіших мішеней патологічних процесів, пов'язаних із запаленням, болем та дегенеративними змінами суглобів і м'язів. З огляду на обмеження системної терапії, особливо тривалого прийому нестероїдних протизапальних засобів, все більшого значення набуває створення місцевих лікарських форм, зокрема гелів, які забезпечують локалізовану дію з мінімальними побічними ефектами. Одним із ключових етапів у розробці ефективного та стабільного гелю є вибір допоміжних речовин, які впливають на: реологічні характеристики; стабільність гелевої системи; швидкість та глибину проникнення активної речовини; біодоступність; сумісність з АФІ; органолептичні та споживчі властивості.

Недостатньо обґрунтований вибір гелеутворювачів, консервантів, розчинників або пенетрантів може призвести до зниження ефективності препарату, його фізико-хімічної нестабільності або навіть інактивації діючої речовини.

Отже, дослідження з вибору оптимального складу допоміжних речовин є необхідним та доцільним етапом фармацевтичної розробки, що забезпечує отримання якісного, стабільного, ефективного та безпечного гелю для лікування захворювань опорно-рухового апарату.

**Теоретичний рівень роботи.** Дослідження відзначається достатнім теоретичним рівнем. Автор детально обґрунтував вибір допоміжних речовин.

Використані методи досліджень відповідають сучасним стандартам і забезпечують надійність отриманих результатів.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Автор запропонував науково обґрунтовану рецептуру бігелю, оптимізував технологію його виготовлення та визначив умови зберігання.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

**Недоліки роботи.** У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Уссами БКАКЛА за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

\_\_\_\_\_

проф. Світлана ЗУЙКІНА

«15» травня 2025 р.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 12**

«16» травня 2025 року

м. Харків

засідання кафедри

промислової технології ліків та косметичних засобів

**ПРИСУТНІ:** проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Кухтенко О.С., проф. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., доц. Ніколайчук Н.О., доц. Січкарь А.А., доц. Безрукавий Є.А., доц. Манський О.А., доц. Солдатов Д.П., доц. Кутова О.В., доц. Пуляєв Д.С., доц. Петровська Л.С., доц. Трутаєв С.І., ас. Пономаренко Т.О.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

**СЛУХАЛИ:** здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм20(4,10д)і у-01 Уссама БКАКЛА про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату». (Керівник: д.фарм.н., професор Інна КОВАЛЕВСЬКА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Сліпченко Г.Д., ас. Пономаренко Т.А.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм20(4,10д)і у-01 Уссами БКАКЛА на тему: «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ПТЛ та КЗ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Антоніна СІЧКАР**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Уссама БКАКЛА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньо-професійною програмою Фармація

на тему: «Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці гелю для лікування опорно-рухового апарату»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Уссама БКАКЛА в процесі роботи встановив загальні напрямки отримання бігелів для лікування опорно-рухового апарату, обґрунтував доцільність допоміжних речовин, дослідив їх вплив на якість лікарського засобу, що розробляється. Здобувач вищої освіти Уссама БКАКЛА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_  
«13» травня 2025 року

Інна КОВАЛЕВСЬКА

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Уссама БКАКЛА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
промислової технології ліків та косметичних засобів

\_\_\_\_\_  
«16» травня 2025 року

Олена РУБАН

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«    » червня 2025 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Володимир ЯКОВЕНКО /