

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Попова Тетяна Валеріївна

УДК 615.218:615.454.1/.2:616-022.913

ДИСЕРТАЦІЯ

Розробка складу та технології гелю для лікування інсектної алергії

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

підпис

Т. В. Попова

ініціали та прізвище дисертанта

Науковий керівник Кухтенко Галина Павлівна, кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри косметології і ароматології НФаУ

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Попова Тетяна Валеріївна. Розробка складу та технології гелю для лікування інсектної алергії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертаційну роботу присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, технології виготовлення, розробленню методик контролю якості, дослідженню ефективності та безпечності гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом для лікування інсектної алергії.

У першому розділі дисертаційної роботи розглянуто питання поширеності алергічних захворювань та виявлено, що значна частка алергічних реакцій припадає на шкіру. Одним із проявів місцевої алергії є інсектна алергія, що виникає у разі контакту людини зі слиною, отрутою або продуктами життєдіяльності комах. Розглянуто симптоматику проявів інсектної алергії та стратегію надання медичної допомоги хворим відповідно до Протоколу надання медичної допомоги при інсектній алергії за Наказом МОЗ України від 03.07.06 р. № 432.

Відповідно до Протоколу надання медичної допомоги при інсектній алергії, фармакотерапія включає призначення антигістамінних препаратів системної та місцевої дії. Встановлено, що препарати групи R06A – Антигістамінні засоби для системного застосування широко представлені на фармацевтичному ринку України, проте препарати групи D04A А – Антигістамінні засоби для місцевого застосування представлені лише 5 найменуваннями, 4 з яких закордонного виробництва. Проведено дослідження доступності фармацевтичної допомоги хворим на інсектну алергію в Україні.

Обґрунтовано доцільність розробки нового лікарського засобу для місцевої терапії проявів алергічних реакцій, зокрема інсектної алергії, у формі гелю з комбінацією антигістамінної речовини диметиндену малеату та репаративної і протизапальної речовини декспантенолу. Розроблення вітчизняного препарату для лікування ІА сприятиме розширенню асортименту фармацевтичного ринку та імпортозаміщенню.

У *другому розділі* теоретично обґрунтовано склад й кількісний вміст активних речовин диметиндену малеату 0,1% та декспантенолу 3,0% та гелеву форму лікарського засобу базуючись на аналізі етіопатогенезу та симптомів перебігу місцевих проявів ІА. Диметиндену малеат – похідне фенілалкіламіну, належить до групи антигістамінних препаратів I покоління, забезпечує протиалергічний та протисвербіжний терапевтичний ефект шляхом блокування H1-рецепторів. Декспантенол – похідне пантотенової кислоти (провітамін B5), стимулює регенерацію шкіри та нормалізує клітинний метаболізм. Перевагою гелів, як лікарської форми, є їх охолоджувальна і заспокійлива дія на ділянки шкіри, уражені комахами. Особливістю біоадгезивних гідрогелів є забезпечення більш тривалого перебування у місці нанесення, тим самим підтримуючи високу локальну концентрацію активного інгредієнта в навколишніх тканинах протягом тривалого періоду. Поєднання диметиндену малеату та декспантенолу в гелевій лікарській формі сприятиме комплексному терапевтичному впливу на запальний процес.

Наведено фізико-хімічну характеристику активних і допоміжних речовин. На підставі теоретичних знань про методологію проведення фармацевтичної розробки МЛЗ та фізико-хімічних властивостей активних і допоміжних речовин обґрунтовано коло методів дослідження, необхідних для розроблення складу, технології та стандартизації параметрів якості гелю, що розробляється.

Розроблено алгоритм проведення експериментальних досліджень із розробки складу та технології гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу.

У третьому розділі наведено результати фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біофармацевтичних експериментальних досліджень з обґрунтування складу допоміжних речовин гелю і технології виготовлення.

Наведено результати дослідження впливу багатоатомних спиртів (пропіленгліколь, гексиленгліколь, бутиленгліколь, гліцерин) та макрогол 400 на розчинність диметиндену малеату та на біофармацевтичні властивості модельних зразків гелю із диметинденом малеатом та декспантенолом.

За допомогою реологічних досліджень встановлені закономірності тиксотропної та реотропної поведінки гелеутворювачів ГПМЦ, ксантанової камеді та карбомеру (марка Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF). Визначено, що гідрогель на основі карбомеру є в'язко-пружним твердим тілом, гідрогелі на основі ксантанової камеді та ГПМЦ – в'язко-пружною рідиною, що свідчить про здатність лише гелів карбомеру до біоадгезії. На підставі комплексних реологічних та біофармацевтичних досліджень гелів із вмістом 0,1 % диметиндену малеату та 3,0 % декспантенолу, виготовлених на основі ГМПЦ, ксантанової камеді та карбомеру, обґрунтовано використання в якості носія гелевої системи карбомеру у кількості 0,75%. Використання карбомеру як системи доставки забезпечує вивільнення 28,33 % диметиндену малеату на 5 годину експерименту, в порівнянні до гелю ксантанової камеді – 25 %, гелю ГПМЦ - 7,33 %.

Досліджено вплив використаного багатоатомного спирту як розчинника диметиндену малеату на показники структурної в'язкості карбомерного гелю, адсорбційні властивості та кінетику вивільнення диметиндену із гелевої системи. За сукупністю показників, раціональним є використання пропіленгліколю для розчинення діючої речовини. Обґрунтовано технологію введення діючих речовин до основи гелю.

Наведено мікробіологічні дослідження із вивчення ефективності антимікробних консервантів Euxyl 9010 (феноксіетанол 90%, етилгексилгліцерин 10%), бензалконію хлориду, метилпарагідроксибензоату (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоату (ніпазол, E216) та калію сорбату (E202) для розроблення складу гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. Експериментально обґрунтовано доцільність використання як консерванта Euxyl 9010 у концентрації 0,75 %.

За результатами фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано склад гелю під умовною назвою «Покусіл»: диметиндену малеат – 0,1 %, декспантенол – 3,0 %, карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF – 0,75 %, Euxyl 9010 – 0,75 %, пропіленгліколь – 10 %, динатрію ЕДТА – 0,1 %, трометамол (30 %) – до рН $6,5 \pm 0,2$, води очищеної до 100 %.

За допомогою реологічних досліджень вивчено структурно-механічну поведінку гелю під час механічної обробки, доведено її тиксотропність та обґрунтовано швидкісні параметри проведення технологічного процесу.

У четвертому розділі наведено результати стандартизації гелю «Покусіл» й результати досліджень стабільності гелю при зберіганні.

Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин – диметиндену малеату і декспантенолу та консерванта – Euxyl 9010 (в перерахунку на феноксіетанол) в гелі «Покусіл» методом високоефективної рідинної хроматографії. Хроматографування проводили на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором у градієнтному режимі з використанням колонки хроматографічної розміром 4,6 мм × 250 мм, заповненої силікагелем для хроматографії (октадецилсилільним) з розміром частинок 5 мкм, детектуванням за довжини хвилі 206 нм для диметиндену малеату та декспантенолу і 260 нм для феноксіетанолу. Для ідентифікації складових гелю на хроматограмах випробовуваного розчину час утримування двох основних піків має

співпадати з часом утримування цих піків на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$.

Проведено вивчення валідаційних характеристик (специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) та правильність) методики кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу методом ВЕРХ відповідно до вимог ДФУ. Отримані результати підтверджують валідність методики, тобто використання даної методики дає достовірні результати.

Запропоновано для установлення хімічної чистоти лікарської форми визначати супутню домішку декспантенолу (3-амінопропанолу) методом тонкошарової хроматографії. На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає плямі 3-амінопропанолу, за величиною та інтенсивністю забарвлення не має перевищувати пляму на хроматограмі розчину порівняння (не більше 1 %).

Розроблено методики контролю якості нагель «Покусіл» за критеріями якості: опис, ідентифікація, кількісне визначення, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, рН. На основі вивчення фізико-хімічної стабільності і мікробіологічної чистоти препарату установлений термін придатності лікарського засобу 2 роки.

У *п'ятому розділі* показано результати фармакологічних досліджень розробленого гелю «Покусіл». Вивчено протизапальну активність зразків гелю на моделі гострого термічного запалення у мишей та протиалергічну активність гелю на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4 динітрохлорбензолом. Встановлено, щогель «Покусіл» виявив ефективність, яка за низкою показників переважає ефективність препаратів порівняння – крему «Бепантен» та гелю «Феністил». Встановлено, що поєднання двох активних речовин у гелі «Покусіл» посилює антиалергічну дію досліджуваного засобу. За результатами токсикологічних досліджень із вивчення гострої токсичності розробленого гелю, встановлено, щогель є малотоксичним і відноситься до речовин IV класу токсичності.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № u 2020 02439 від 10.07.2020 р., патент України на винахід № а 202002438 від 13.10.2020 р. «Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники».

Розроблені проєкти методик контролю якості і технологічного регламенту пройшли апробацію на ПАТ «ХФЗ Червона зірка» м. Харків.

Окремі фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

Ключові слова: інсектна алергія, диметиндену maleat, декспантенол, гель, карбомер, ксантанова камедь, ГПМЦ, протиалергічна активність, протизапальна активність

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті (Scopus / web of science)

1. Кухтенко Г. П., Попова Т. В., Гладух Е. В., Кухтенко А. С. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>. (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, виконала частину порівняльного аналізу, підготувала статтю до друку).

2. Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 3 (31). С. 11-18. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>. (Особистий внесок – виконана частина експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку).

3. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S., Olkhovska A. B. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled

shear rate. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, № 2. P. 105-113. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>. (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, частину реометричних досліджень, підготувала статтю до друку).

Статті у фахових виданнях

4. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08> (Особистий внесок – виконала частину експериментального дослідження, підготувала статтю до друку).

5. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Литкін Д. В. Вивчення гострої токсичності гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65) С. 30-34. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.285> (Особистий внесок – виконала частину експериментального дослідження, підготувала статтю до друку).

6. Попова Т. В., Немченко А. С., Кухтенко Г. П., Міщенко В. І. Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовуються в терапії інсектної алергії, та підходи щодо розробки нових лікарських засобів у формі гелю для місцевого лікування. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7 (№ 3). С. 53-63. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.221> (Особистий внесок – виконала частина аналізу, підготувала статтю до друку).

Патенти

1. Попова Т.В., Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С., Гладух Є.В. Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники : пат. 143211 Україна. № u 2020 02439; заявл. 16.04.2020 ; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. – патент на корисну модель. (Особистий внесок – виконала частина експериментального дослідження, підготувала матеріали для подання в патентне бюро).

2. Попова Т.В., Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С., Гладух Є.В.

Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники : пат. 122319 Україна. № а 202002438; заявл. 16.04.2020; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19 – патент на винахід. (*Особистий внесок – виконала частина експериментального дослідження, підготувала матеріали для подання в патентне бюро*).

Тези

9. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигістамінних лікарських засобів місцевого застосування. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 101-102.

10. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Анализ фармацевтического рынка Украины относительно препаратов группы D04 противозудные препараты (включая антигистаминные, местноанестезирующие и прочие средства). *Хабаршысы (Ветник) ЮКГФА*. 2017. № 3 (80) : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы V междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 8-9 дек. 2017 г. Шымкент, 2017. С. 80–82.

11. Popova T. V., Kukhtenko H. P. Analysis of pharmaceutical market of medicines in the form of gels. *The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy* : book of abstracts, December 15, 2017. Kaunas, 2017. P. 104.

12. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз консервантів, що застосовуються в технології виробництва м'яких лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 122-124.

13. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Вивчення реологічних властивостей гелів карбополу з різним діапазоном рН. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. VII наук.-практ.

дистанційної конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 319-320.

14.Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Зависимость в'язко-пластических свойств гелей карбопола от показателя рН. *Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике* : сб. материалов II науч.-практ. конф., 25 апреля 2019 г. Ташкент, 2019. С. 127-128.

15.Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Использование карбомеров в разработке лекарственных препаратов. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств* : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. Алматы : КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2019. С 77-78.

16.Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Вивчення ефективності антимікробних консервантів при розробці складу гелю для лікування інсектної алергії. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанційної наук.-практ. конф. м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 65

17.Попова Т.В., Кухтенко Г.П. Исследование растворимости диметиндена малеата. *«Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы»*: материалы международной науч.-практ. конф., Ташкент, 2020. С.70-71.

18.Кухтенко Г. П., Гладух Є. В., Кухтенко О. С., Попова Т. В., Солдатов Д. П. Камеді як ексципієнти у технології розробки лікарських засобів. *International scientific and practical conference «Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries»* : Conference proceedings, December 27–28, 2019. Lublin : Baltija Publishing, 2019. P. 172-177.

19.Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie.V. Analysis of pharmacopean and trade names of carbomers. *Український медичний часопис*. 2019. № 6 (134), Т. 2 – XI/XII : Science and modern pharmaceutical manufacturing : VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, November 21, 2019, Kyiv. С 13-14.

20.Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Анализ антимикробных консервантов используемых в рецептуре гелей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020* : сб. тезисов докладов LXXIV Междунар. научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2020. С. 12-13.

21.Попова Т. В., Бевз Н. Ю., Кухтенко Г. П. Дослідження вивільнення диметиндену малеату із гідрогелевих основ. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 верес. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 100-101.

22.Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Исследование влияния растворителя на кинетику высвобождения диметиндена малеата из геля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IX міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Харків : НФаУ, 2021. С. 83-84.

23.Попова Т. В., Литкін Д. В., Кухтенко Г. П. Дослідження активності гелю протиалергічної дії. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 168-170

24.Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Лыткин Д. В. Исследования острой токсичности геля для лечения инсектной аллергии. *Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя* : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 27-28 берез. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 91-93.

25.Попова Т. В., Литкін Д. В., Кошова О. Ю., Кухтенко Г. П. Вивчення протиалергічної активності гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, 19 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 237-238.

26.Popova T. V., Kukhtenko H. P., Lytkin D. V. Research of anti-inflammatory activity of gel for treatment of insect allergy. *Scientific achievements*

of modern society : abstracts of the 8th International scientific and practical conference. Liverpool, United Kingdom : Cognum Publishing House, 2020. P. 115-118. URL: <http://sci-conf.com.ua>_(Date of access: 16.12.2021).

ANNOTATION

Popova Tetiana Valeriivna. Development of composition and technology of a gel for insect allergy treatment. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation on competition of a scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 "Pharmacy, Industrial Pharmacy" - the National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The dissertation work is devoted to the theoretical and experimental justification of the composition, manufacturing technology and development of quality control methods, research of effectiveness and safety of a gel with dimethindene maleate and dexpanthenol for the treatment of insect allergy.

The first chapter of the dissertation discusses the prevalence of allergic diseases and reveals that a significant portion of allergic reactions affects the skin. One manifestation of local allergy is insect allergy, which occurs when a person comes into contact with the saliva, venom, or waste products of insects. The symptomatology of insect allergy manifestations and the strategy of providing medical care to patients following the Protocol for the Provision of Medical Assistance in Insect Allergy, as outlined in Order No. 432 of the Ministry of Health of Ukraine dated July 3, 2006, are considered.

According to the Protocol for the Provision of Medical Assistance in Insect Allergy, pharmacotherapy involves the prescription of both systemic and local antihistamines. It has been established that drugs belonging to the R06A group - Antihistamines for systemic use - are widely represented in the pharmaceutical market in Ukraine. However, drugs belonging to the D04A A group - Antihistamines for topical use - are represented by only 5 types, 4 of which are

produced abroad. The availability of pharmaceutical care for patients with insect allergies in Ukraine has been studied.

The expediency of developing a new medicinal product for the local therapy of allergic reactions in the form of a gel with a combination of the antihistamine dimethindene maleate and the reparative substance dexpanthenol has been substantiated. The development of a domestic drug for the treatment of insect allergy will contribute to the expansion of the pharmaceutical market range and import substitution.

The second chapter theoretically justifies the composition and quantitative content of active substances - 0.1% dimethindene maleate and 3.0% dexpanthenol - and the gel dosage form of the drug based on the analysis of the etiopathogenesis and symptoms of local manifestations of insect allergy. Dimethindene maleate, a phenylethylamine derivative, belongs to the first-generation antihistamines and provides an anti-allergic and anti-itch therapeutic effect by blocking H₁-receptors. Dexpanthenol, a derivative of pantothenic acid (provitamin B₅), stimulates skin regeneration and normalizes cellular metabolism. The advantage of gels as a dosage form is their cooling and calming effect on areas of the skin affected by insects. The peculiarity of bioadhesive hydrogels is that they provide a longer residence time at the application site, thereby maintaining a high local concentration of the active ingredient in the surrounding tissues for a prolonged period. The combination of dimethindene maleate and dexpanthenol in a gel dosage form will contribute to a comprehensive therapeutic effect on the inflammatory process.

The physicochemical characteristics of the active and auxiliary substances are presented. Based on the theoretical knowledge of the methodology for pharmaceutical development of soft medicinal products and the physicochemical properties of the active and auxiliary substances, the range of research methods necessary for the development of the composition, technology, and standardization of quality parameters of the gel under development are substantiated.

An algorithm for conducting experimental studies on the development of gel composition and technology containing dimethindene maleate and dexpanthenol has been developed.

The third chapter presents the results of experimental studies on the physical-chemical, structural-mechanical, microbiological, and biopharmaceutical properties, which justify the composition of the auxiliary substances in the gel and the manufacturing technology.

The results of a study on the effect of polyatomic alcohols (propylene glycol, hexylene glycol, butylene glycol, glycerin) and macrogol 400 on the solubility of dimethindene maleate and the biopharmaceutical properties of model gel samples containing dimethindene maleate and dexpanthenol are presented.

Using rheological studies, regularities of thixotropic and rheotropic behaviour of gel-forming agents such as HPMC, xanthan gum, and Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF were established. It was determined that the hydrogel based on Carbopol is a viscoelastic solid, while the hydrogels based on xanthan gum and HPMC are viscoelastic fluids, indicating the ability of Carbopol gels to adhere to biological surfaces. Based on complex rheological and biopharmaceutical studies of gels containing 0.1% dimethindene maleate and 3.0% dexpanthenol, made on the basis of HPMC, xanthan gum, and Carbopol, the use of Carbopol as a carrier of the gel system in an amount of 0.75% was substantiated. The use of Carbopol as a delivery system provides for the release of 28.33% dimethindene maleate at the 5-hour mark of the experiment, compared to xanthan gum gel at 25% and HPMC gel at 7.33%.

The influence of multi-atomic alcohol used as a solvent for dimethindene maleate on the structural viscosity, adsorption properties, and release kinetics of dimethindene from the carbomer gel was studied. Based on the combination of indicators, it is rational to use propylene glycol for dissolving the active substance. The technology for introducing the active substance into the gel base has been justified.

Microbiological studies were conducted to investigate the effectiveness of antimicrobial preservatives, including Euxyl 9010 (phenoxyethanol 90%, ethylhexylglycerin 10%), benzalkonium chloride, methylparaben (nipagin, E218), propylparaben (nipasol, E216), and potassium sorbate (E202), for the development of a gel composition containing dimethindene maleate and dexpanthenol. It was experimentally proven that using Euxyl 9010 as a preservative in a concentration of 0.75% is appropriate.

Based on the results of physico-chemical, rheological, microbiological, and biopharmaceutical studies, the composition of the gel, under the provisional name "Pokusil," has been justified: dimethindene maleate - 0.1%, dexpanthenol - 3.0%, Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF - 0.75%, Euxyl 9010 - 0.75%, propylene glycol - 10%, disodium EDTA - 0.1%, trometamol (30%) - to pH 6.5 ± 0.2 , purified water up to 100%.

The structural-mechanical behaviour of the gel during mechanical processing was studied using rheological investigations. Its thixotropic nature was demonstrated and the speed parameters of the technological process were justified.

The fourth chapter presents the results of the standardization of the gel "Pokusil" and the results of the stability studies of the gel during storage.

A methodology for identification and quantitative determination of active ingredients - dimethindene maleate and dexpanthenol, and preservative - Euxyl 9010 (calculated as phenoxyethanol) in the gel "Pokusil" was developed by high-performance liquid chromatography. Chromatography was carried out on a liquid chromatograph with a spectrophotometric detector in a gradient mode using a chromatographic column sized 4.6 mm $\times$ 250 mm filled with silica gel for chromatography (octadecylsilyl) with a particle size of 5 μ m, detection at a wavelength of 206 nm for dimethindene maleate and dexpanthenol and 260 nm for phenoxyethanol. For identification of the components of the gel on the chromatograms of the test solution, the retention time of the two main peaks should match the retention time of these peaks on the chromatogram of the reference solution with an accuracy of $\pm 2\%$.

The validation characteristics (specificity, linearity, precision, and accuracy) of the method for the quantitative determination of dimethindene maleate, dexpanthenol, and phenoxyethanol by HPLC were studied by the requirements of the State Pharmacopoeia. The obtained results confirm the validity of the method, meaning that the use of this method provides reliable results.

It is proposed to determine the impurity of 3-aminopropanol (dexpanthenol) by thin-layer chromatography to establish the chemical purity of the dosage form. On the chromatogram of the test solution, the spot corresponding to the spot of 3-aminopropanol should not exceed in size and intensity the spot on the chromatogram of the reference solution (not more than 1%).

Quality control methods have been developed for the gel "Pokusil" based on the quality criteria of description, identification, quantitative determination, container content mass, microbiological purity, and pH. The drug's shelf life has been established for 2 years based on the study of the physical and chemical stability and microbiological purity of the preparation.

The fifth section presents the results of pharmacological studies of the developed gel "Pokusil". The anti-inflammatory activity of the gel samples was studied on a model of acute thermal inflammation in mice, and the anti-allergic activity of the gel was studied on a model of allergic contact dermatitis induced by 2,4-dinitrochlorobenzene. It was established that the "Pokusil" gel showed effectiveness that, according to some indicators, exceeded the effectiveness of the comparison drugs - "Bepanten" cream and "Fenistil" gel. It was also found that the combination of two active substances in the "Pokusil" gel enhances the anti-allergic action of the tested product. Based on the results of toxicological studies of acute toxicity of the developed gel, it was established that the gel is of low toxicity and belongs to the IV toxicity class.

Based on the results of the research, the patent of Ukraine for the utility model No. u 2020 02439 dated 10.07.2020, and patent of Ukraine for the invention No. a 202002438 dated 13.10.2020 "Pharmaceutical composition in the form of a gel for the treatment of allergic skin reactions to irritants" were obtained.

The developed projects of quality control methods and technological regulations have undergone testing at the Public Joint-Stock Company "Kharkiv Pharmaceutical Plant "Red Star" in Kharkiv.

Some fragments of dissertation research have been implemented in the educational process of several pharmaceutical (medical) higher education institutions in Ukraine.

Keywords: insect allergy, dimethindene maleate, dexpanthenol, gel, carbomer, xanthan gum, HPMC, anti-allergic activity, anti-inflammatory activity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІНСЕКТНОЇ АЛЕРГІЇ (Огляд літератури)	28
1.1 Алергічні захворювання шкіри	28
1.2 Сучасна терапія інсектної алергії	30
1.3 Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовують для лікування інсектної алергії	34
1.4 Дослідження доступності фармацевтичної допомоги хворим на інсектну алергію в Україні	42
Висновки до розділу 1	48
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1 Теоретичне обґрунтування складу гелю для лікування інсектної алергії	50
2.2 Об'єкти досліджень	54
2.3 Методи досліджень	64
2.3.1 Фізико-хімічні методи досліджень	64
2.3.2 Структурно-механічні (реологічні) методи досліджень	64
2.3.3 Біофармацевтичні методи досліджень	67
2.3.4 Мікробіологічні методи досліджень	70
2.3.5 Методи фармацевтичного аналізу готового лікарського засобу	73
2.3.6 Фармакологічні методи досліджень	79
2.3.7 Статистична обробка результатів дослідження	83
Висновки до розділу 2	84
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНСЕКТНОЇ АЛЕРГІЇ	85
3.1 Дослідження розчинності диментиндену малеату	85
3.2 Обґрунтування фармацевтичної системи доставки диментиндену малеату та декспантенолу нашкірного	87

	застосування	
3.3	Дослідження впливу фармацевтичної системи доставки АФІ на вивільнення диметиндену малеату	104
3.4	Дослідження впливу розчинника на біофармацевтичні властивості гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом	108
3.5	Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом	112
3.6	Опис технології виробництва гелю	120
	Висновки до розділу 3	127
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ГЕЛЮ	131
4.1	Обґрунтування методів контролю якості гелю	131
4.2	Вивчення валідаційних характеристик кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу та феноксіетанолу методом ВЕРХ	137
4.3	Визначення стабільності та терміну придатності гелю	145
	Висновки до розділу 4	152
РОЗДІЛ 5	РЕЗУЛЬТАТИ ДОКЛІНІЧНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГЕЛЮ З ДИМЕТИНДЕНУ МАЛЕАТОМ ТА ДЕКСПАНТЕНОЛОМ	154
5.1	Доклінічні фармакологічні дослідження активності гелю «Покусіл»	154
5.1.1	Вивчення протизапальної активності гелю на моделі гострого термічного запалення у мишей	155
5.1.2	Вивчення протиалергічної активності гелю на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4 - динітрохлорбензолом	156
5.2	Результати вивчення гострої токсичності препарату	161
	Висновки до розділу 5	168
	ВИСНОВКИ	170
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	172
	ДОДАТКИ	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

WAO – World Allergy Organization (Всесвітня організація з алергії)

ATC – Anatomical Therapeutic Chemical

АНД – аналітична нормативна документація

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДМ – диметиндену малеат

ДФУ – Державна Фармакопея України

ІА – інсектна алергія

КУО – колонієутворювальні одиниці

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб

МКЯ – методики контролю якості

МЛЗ – м'який лікарський засіб

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ПЗА – протизапальна активність

ПП – препарат порівняння

СІТ – специфічна імунотерапія

ТЗ – тест-зразків

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Проблема інсектної алергії (ІА) є актуальною у зв'язку з надзвичайною різноманітністю видів комах, алергени яких здатні чинити сенсibiliзуювальний вплив на організм людини з високою частотою, гостротою і тяжкістю реакцій, включаючи місцеві та системні, аж до розвитку анафілактичного шоку, а також через обмежену інформацію із зазначеної проблеми у сучасній вітчизняній літературі. Інсектна алергія (лат. *insecta* – комахи) – алергічні реакції, що виникають у разі контакту людини зі слиною, отрутою або продуктами життєдіяльності комах [1-4].

Найбільш тяжкі реакції розвиваються від ужалень комах, які належать до перетинчастокрилих. ІА також здатні викликати і види комах, що не мають здатності до ужалення: комарі, таргани, блохи та ін. Поширеність інсектної алергії до дії комах становить 1,7-17,5 % залежно від регіону проживання та віку людини. Зазначені показники відображають проблему поширеності ІА та необхідність фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами.

За останні десятиліття проблема алергії набула масштабу глобальної медико-соціальної проблеми. Незважаючи на те, що алергічні хвороби відомі людині понад дві з половиною тисячі років, але і сьогодні проблеми, пов'язані з питаннями діагностики, терапії і профілактики алергопатологій, залишаються актуальними для сучасної медицини і фармації. Значна поширеність алергічних захворювань зумовлена посиленням алергенного навантаження на сучасну людину. До основних чинників, що сприяють розвитку й поширенню алергічних захворювань можна віднести екологічний стан, самолікування лікарськими препаратами, повторні контакти з хімічними речовинами, що викликають алергічні реакції, урбанізацію, зміну в характері харчування та тощо [5-8].

Відповідно до Протоколу надання медичної допомоги при ІА за

Наказом МОЗ України від 03.07.06 р. № 432 фармакотерапія інсектної алергії включає призначення антигістамінних препаратів системної та місцевої дії. Якщо препарати групи R06A – Антигістамінні засоби для системного застосування є багаточисленними, то препарати групи D04A А – Антигістамінні засоби для місцевого застосування представлені 5 найменуваннями, 4 з яких закордонного виробництва.

З огляду на потужний розвиток вітчизняної промислової фармації, а також високу вартість імпортованих лікарських засобів, актуальним є розроблення гелю комбінованої антигістамінної та дерматопротекторної дії шляхом поєднання диметиндену малеату і декспантенолу для місцевої фармакотерапії інсектної алергії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000945).

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є наукове обґрунтування складу, розроблення технології виготовлення, методик контролю якості (МКЯ), вивчення ефективності та безпечності лікарського засобу у формі гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом для лікування інсектної алергії.

Завдання для досягнення поставленої мети дослідження:

- ✓ проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо алергійних захворювань шкіри, ІА та аспектів її поширеності та фармакотерапії;
- ✓ провести аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності препаратів рекомендованих протоколом лікування ІА;
- ✓ обґрунтувати склад та концентрації діючих й допоміжних речовин

лікарського засобу, що розробляється;

✓ обґрунтувати раціональну технологію виготовлення гелю, визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу;

✓ розробити методики контролю якості лікарського засобу, вивчити стабільність в процесі зберігання, встановити термін придатності та умови зберігання ;

✓ проаналізувати та узагальнити дані біологічних досліджень розробленого гелю для лікування ІА;

✓ розробити проекти технологічного регламенту та МКЯ на гель для лікування ІА й апробувати їх у промислових умовах.

Об'єкти дослідження: фармацевтична розробка м'якого лікарського засобу зовнішнього застосування.

Предмет дослідження: експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості гелю для лікування ІА з використанням фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних методів досліджень.

Методи дослідження

У роботі були застосовані такі методи: органолептичні (зовнішній вигляд), фізико-хімічні (дослідження розчинності диметиндену малеату), реологічні (визначення структурно-механічних показників гідрогелевих систем доставки АФІ), біофармацевтичні (дослідження кінетики вивільнення диметиндену малеату з гідрогелевих систем доставки, осмотичні властивості), методи фармацевтичного аналізу (розробка методів аналізу кількісного і якісного складу діючих речовин), мікробіологічні (ефективність антимікробного консерванту), фармакологічні (вивчення протизапальної та протиалергійної активності, дослідження гострої токсичності гелю).

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше проведено комплекс фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень гелевих основ та гелів на підставі яких обґрунтовано склад, технологію виготовлення гелю з

диметиндену малеатом та декспантенолом, визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу. Розроблені методики контролю якості, встановлено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональне упакування, що забезпечує стабільність препарату протягом 2 років.

Фармакологічними дослідженнями доведено терапевтичну антиалергічну та протизапальну активність та токсикологічну безпечність гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом.

Розроблений препарат відповідно до класифікації лікарських засобів на підставі їх еквівалентності належить до групи А.3 – Оригінальний лікарський засіб із фіксованою комбінацією.

Наукова новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 143211 від 10.07.2020 та патентом України на винахід № 122319 від 13.10.2020 «Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники».

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний лікарський засіб у формі гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом під умовною назвою «Покусіл». Розроблено проекти МКЯ та промислового технологічного регламенту на виробництво гелю. Апробовано проекти МКЯ та промислового ТР на виробничій ділянці ПАТ «ХФЗ Червона зірка» (акти апробації від 15.12.2021 р.)

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 30.09.2021 р.), Донецького національного медичного університету (акт впровадження від 10.12.2021 р.), Івано-франківського національного медичного університету (акт впровадження від 08.12.2021 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 26.12.2021 р.), Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 05.10.2022 р.), Казахського

національного медичного університету ім.. С.Д. Асфендиярова (акт впровадження від 04.10.2021 р.), Львівського національного медичного університету ім.. Данила Галицького (акт впровадження від 09.09.2021 р.), Української військово-медичної академії (акт впровадження від 17.12.2021 р.), Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 02.12.2021 р.).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо авторкою проведено інформаційний пошук та узагальнено дані літературних джерел щодо фармакотерапії ІА, проаналізовано фармацевтичний ринок України щодо препаратів групи D04 – Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезуючі та інші засоби), D04A A – Антигістамінні засоби для місцевого застосування; D04A B – Місцевоанестезуючі препарати; D04A X10 – Різні препарати. На підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень особисто авторка обґрунтована і розробила склад і технологію виготовлення гелю під умовною назвою «Покусіл» для лікування місцевих проявів ІА, провела фізико-хімічні, біофармацевтичні, реологічні дослідження, систематизувала й узагальнила, отримані результати й зроблено висновки, а також розроблено проєкт МКЯ на заявлений склад гелю.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Є. В. Гладухом, Н. Ю. Бевз, Д. В. Литкіним, А. С. Немченко, В. І. Міщенко, О. П. Стрілець, А. Б. Ольховською) вказано за текстом дисертації. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: міжнародній науково-практичній конференції «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (м.Харків, 29-30 вересня 2017 р.); V Международной научной конференции молодых ученых и

студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (м. Шимкент, 8-9 грудня 2017 р., форма участі – публікація тез); The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy (м. Каунас, 15 грудня 2017 р., форма участі – публікація тез); VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р., форма участі – постерна доповідь, публікація тез); VII науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології», Харків, 2018; II научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике», (м.Тошкент, 25 квітня 2019, форма участі – публікація тез); VI науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 25 листопада 2018 р., форма участі – публікація тез); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств» (м.Алмати, 5-6 грудня 2019 р., форма участі – публікація тез); Дистанційній науково-практичній конференції «Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині» (м. Харків, 19 березня 2020 р., форма участі – публікація тез); International scientific and practical conference «Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries», (м.Люблін, 27-28 грудня 2019 р., форма участі – публікація тез); VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement «Science and modern pharmaceutical manufacturing» (м. Київ, 21 листопада 2019, форма участі – постерна доповідь, публікація тез); XXVII Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (м. Харків, 8-10 квітня 2020 р., форма участі –

публікація тез); LXXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, (м. Мінськ, 5 лютого – 11 березня 2020 р., форма участі – публікація тез); Міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (м. Львів, 27-28 березня 2020 р., форма участі – публікація тез); Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», (м. Тошкент, 6 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез); III науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 19 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез); IX міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 5 листопада 2021 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (м. Харків, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез); 8th International scientific and practical conference. (м. Ліверпуль, 1-3 квітня 2020 р., форма участі – публікація тез).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 36 таблицями та 32 рисунками. Список використаних джерел містить 166 найменувань, з них 94 кирилицею та 72 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАКМАКОТЕРАПІЇ ІНСЕКТНОЇ АЛЕРГІЇ (Огляд літератури)

1.1 Алергічні захворювання шкіри

Алергія – хвороба сучасності, яка серед хронічних захворювань у країнах Європи посідає значне місце. На сьогодні за даними Всесвітньої організації з алергії (World Allergy Organization; WAO), розповсюдженість алергічної патології у світовій популяції становить від 10 до 40 %. Саме тому WAO ще з 8 липня 2005 р. запропонувала відзначати цей день як Всесвітній день боротьби з алергією. Наразі WAO об'єднує 84 національні й регіональні організації з алергії, астми та клінічної імунології в усьому світі [1-3]. Також дані всесвітньої European Academy of Allergy and Clinical Immunology свідчать, що понад 150 млн європейців страждають на хронічні алергічні захворювання. Експерти прогнозують, що до 2025 р. майже половина всього населення країн Європи страждатиме на алергію [2,3,4]. Слід зазначити, що на початок 2020 р. академія нараховує понад 50 національних спілок, 12 тис. членів зі 125 країн світу [19,21,22]. Також дослідження понад 6000 практикуючих алергологів, імунологів та медичних працівників Американського коледжу алергії, астми та імунології (American College of Allergy, Asthma & Immunology; ACAAI) свідчать, що понад 50 млн. американців усіх вікових груп щороку страждають на алергію. Поширеність харчової та шкірних проявів алергії протягом 1997-2011 рр. значно збільшилася в дитячій популяції віком до 18 років [16-18]. За статистикою ВООЗ, до 2025 р. понад 50 % населення великих міст матиме ті чи інші прояви алергії. Існують різноманітні види алергії, одна з яких ІА. Слід зазначити, що до 5 % людей у світі мають схильність до загальних реакцій на укуси комах.

До найбільш поширених факторів, що провокують алергічні

захворювання, відносять: повітряні алергени (пилок, лупа тварин, пилові кліщі та пліснява, спори грибів); певні продукти (арахіс, горіхи, пшениця); укуси комах (комарів, бджіл, ос); деякі ЛЗ (антибіотики пеніцилінового ряду, сульфаніламідні препарати) та ін. [10].

Місцеві алергічні реакції на шкірі особливо поширені та мають такі прояви, як набряк, почервоніння, висипання і свербіж. Особливо гостро стоїть питання терапії наслідків укусів комах у дітей. Постійне розчісування місць укусів є загрозою інфікування ран та затримки загоєння. За ступенем тяжкості реакції організму на укуси комах бувають різноманітними, іноді виникають хронічний рецидивний алергодерматоз та резистентність до терапії [15].

Упродовж останніх десятиліть для лікування місцевих алергічних реакцій популярним є використання МЛФ. Це питання досліджують вітчизняні вчені Грошовий Т. А., Вонс В. П., Чубка М. Б. [4,18]. Розробленням доступних засобів інсектної терапії, які мають ефективні та нетоксичні властивості, на основі гелю займаються іноземні вчені під керівництвом Ручі Шивхаре (Ruchi Shivhare) [17]. На сьогодні перспективним і доцільним є створення нових ЛЗ у вигляді м'яких форм, а саме гелів, які б стимулювали регенеративні процеси шкіри за рахунок антигістамінної, протисвербіжної дії та покращували репаративні процеси у разі укусів або ужалень комах.

Найпоширеніші шкірні алергічні захворювання: контактна алергія, екземи, токсикодермія, атопічний дерматит і кропив'янка.

Контактна алергія являє собою подразнення шкірного покриву, яке виникає в місці безпосереднього зіткнення шкіри і речовини-подразника. Висипання з'являються на певній ділянці шкіри, мають локалізований характер. Для усунення симптомів необхідно терміново припинити контакт з алергеном, тоді дерматит згодом пройде самотійно [24].

Екземи – подразнення шкіри, які можуть з'являтися через різні причини. Висипання характеризуються сильним свербінням, з часом на

ураженій ділянці з'являються невеликі мокнучі виразки, які поступово покриваються кіркою.

Токсидермія – реакція, спровокована потраплянням алергену в організм з їжею, хімічними речовинами. Захворювання виявляється у вигляді висипів, які можуть з'явитися на різних ділянках шкіри. Шкірні покриви уражаються поступово, висипання з'являються протягом 3 – 5 днів.

Атопічний дерматит – захворювання, що має хронічний характер. Іноді виникає на тлі інших хвороб, таких як риніт і астма. У хронічну форму атопічний дерматит часто переходить через несвоєчасне вжиття заходів, оскільки має схожу симптоматику з діатезом [23-25].

Кропив'янка – різновид шкірної алергії, що характеризується висипом, який вражає значні ділянки шкіри, сильним свербінням.

Також до шкірних реакцій відносять ІА. Інсектна алергія (лат. *Insecta* – комахи) - це алергічні реакції, що виникають при контакті людини зі слиною, отрутою або продуктами життєдіяльності комах.

1.2 Сучасна терапія інсектної алергії

Інсектна алергія – алергічна реакція, що виникає у разі контакту з комахами чи продуктами їх життєдіяльності (укуси, вдихання частинок тіла комах, потрапляння у шлунково-кишковий тракт тощо). Термінологічне визначення наведено у Протоколі надання медичної допомоги при інсектній алергії за Наказом МОЗ України від 03.07.06 р. № 432 [15]. Алергічні реакції на укуси комах, що жалять (бджіл, ос, джмелів, мурашок, шершнів, мух) та комах, що висмоктують кров у людини і тварин (кліщів, клопів, комарів), можуть мати такі прояви:

- висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка;
- набряклість губ, язика або горла;
- задуха, свистяче дихання або хрипи;
- запаморочення та/або непритомність;

- біль у шлунку, блювота, здуття живота або діарея [16].

Гострі алергічні реакції на укуси можуть бути місцевими (локальними), що виявляються лише у місці укусу, та системними, що є найнебезпечнішими для здоров'я. Системна алергічна реакція на укуси комах може мати легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг (у вигляді анафілактичного шоку) [15]. За часом виникнення і механізмом розвитку поділяють ранні та пізні, також для них характерні чотири ступені тяжкості, що наведені на рис. 1.1. [15].



Рис. 1.1 Ступені тяжкості системних алергічних реакцій на укуси комах

Згідно з МКХ-10 (Міжнародна класифікація хвороб) алергічні захворювання шкіри відносять до класу XII Хвороби шкіри та підшкірної клітковини і класифікують за кодом L00-L99, який містить вісім блоків: L00-L08 – Інфекції шкіри та підшкірної клітковини; L10-L14 - Бульозні порушення; L20-L30 – Дерматит та екзема та ін. [11]. Згідно з Протоколом надання медичної допомоги при ІА здійснюється за кодом МКХ-10 L.50.8 – Інша кропив'янка, з урахуванням вираженості реакції із застосуванням антигістамінних ЛЗ місцевої та системної дії [15, 16].

Зовнішня терапія алергічних захворювань шкіри є обов'язковою частиною лікування ІА та відіграє провідну роль. Відповідно до АТС-

класифікації ЛЗ, що застосовуються для лікування ІА, належать до групи D «Дерматологічні засоби» та чотирьох підгруп: D04 – Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезувальні та інші засоби); D04A A – Антигістамінні засоби для місцевого застосування; D04A B – Місцевоанестезуючі препарати; D04A X10 – Різні препарати [9,10].

ІА має різні ступені тяжкості проявів, які можуть відрізнятися залежно від кількості алергену, який потрапив в організм, виду комахи, ступеня чутливості до певного алергену у пацієнта.

До основних причин виникнення ІА відносять генетичну схильність до алергічних реакцій на контакт з перетинчастокрилими (шершні, оси, бджоли, джмелі, мурашки), а також комахами різних груп, що жалять (комарі, мошки, гедзі, клопи, воші, блохи, жуки, таргани, мотиль, моль, метелики, сарана, коники).

Контакт з алергенами (речовинами, які сприймаються імунітетом як чужорідні і викликають алергічну реакцію) комах може викликати алергічну реакцію сам по собі, а також може посилювати перебіг інших вже наявних алергічних захворювань, наприклад, бронхіальної астми.

Алергія на укуси комах перебігає у вигляді негайної або уповільненої реакції в місцях укусу. Приблизно у 5% хворих із вираженою місцевою реакцією в анамнезі у разі повторного ужалення комах може розвинути генералізована системна реакція із загрозливим для життя станом – анафілактичним шоком. Найчастіше такі реакції викликаються ужаленням ос, бджіл, рідше джмелів і шершнів; у 30% випадків хворі не можуть назвати вид комах [22]. Реакція здорової людини на укуси декількох десятків комах характеризується місцевими проявами у вигляді болю, набряку і гіперемії, а також ознобом, головним болем, нудотою і блювотою. Після укусів 100-200 комах розвивається токсична реакція середньої тяжкості, у разі одночасного ужалення 300-400 особинами виникає тяжка токсична реакція. Понад 500 укусів, як правило, смертельні.

Згідно з класифікацією U.R Muller (1990) алергічні реакції на укуси

можуть бути місцевими і системними. Системна реакція на укуси комахами може мати легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг, а також виявлятися у вигляді анафілактичного шоку. Крім того, за часом виникнення і механізмом розвитку виділяють ранні та пізні реакції на укуси [38].

Лікування гострої алергічної реакції (місцева алергічна реакція) проводиться відповідно до Протоколу надання медичної допомоги при інсектній алергії, за Наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 432, за яким слід [15]:

- ✓ накласти джгут на кінцівку вище місця укусу;
- ✓ жало, що залишилося в шкірі хворого, необхідно видалити без пошкодження мішечка з отрутою;
- ✓ на місце укусу прикласти лід;
- ✓ місце укусу рекомендовано обколоти 0,1 % розчином адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл на 4,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду;
- ✓ у разі значної місцевої і загальної реакції підшкірно вводять 0,2-0,5 мл 0,1 % розчину адреналіну;
- ✓ антигістамінні препарати першого покоління вводять внутрішньом'язово (за умови нормального артеріального тиску);
- ✓ показані антигістамінні препарати другого (лоратадин або цетиризин по 10 мг на добу) і третього (фексофенадин 180 мг 1 раз на добу) поколінь протягом 2-3 днів;
- ✓ місцево рекомендовано мазі з вмістом глюкокортикостероїдів (целестодерм, метилпреднізолон, мометазон тощо), феністил-гель 2-4 рази на добу.

Лікування системних алергічних реакцій проводиться в терапевтичному або алергологічному відділенні протягом 5-10 днів:

- ✓ за зниженого артеріального тиску – в/в введення адреналіну, мезатону;
- ✓ в/в введення глюкокортикостероїдів (дексаметазон 4-8 мг, преднізолон 30-60 мг);

- ✓ за нормального артеріального тиску - в/в введення антигістамінних препаратів (тавегіл 2 мл 0,1 % розчину, супрастин 1мл 2,5);
- ✓ антигістамінні препарати першого покоління (тавегіл 0,001 г 2-3 рази на добу, супрастин 0,25 г 3-4 рази на добу), другого або третього (лоратадин, цетиризин, фексофенадин 1 раз на добу) покоління протягом 7 днів;
- ✓ у разі виникнення бронхообструктивного синдрому – еуфіліну 2,4 % 10 мл на ізотонічному розчині натрію хлориду в/в.

Специфічна імунотерапія (СІТ) алергенами абсолютно дозволяється хворим із системними алергічними реакціями на укуси перетинчастокрилих і позитивними результатами шкірних тестів. Можливі різні схеми проведення СІТ (тривалі, прискорені, ультрашвидкі). Вибір схеми лікування здійснює лікар-алерголог. Частіше рекомендують проведення СІТ алергенами із жалкого апарату комах парентеральним методом за класичною схемою [31-34].

1.3 Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовують для лікування інсектної алергії

Для аналізу були використані наукові публікації, дані МКХ-10 і Державного реєстру лікарських засобів України, протокол надання медичної допомоги у разі ІА.

На фармацевтичному ринку України група ЛЗ D04 – Протисвербіжні препарати станом на 01.04.2021 р. нараховує понад 60 препаратів, а група D04A А – Антигістамінні засоби для місцевого застосування алергічних захворювань налічує лише 5 ЛЗ з урахуванням форм випуску (табл. 1.1): Псило-Бальзам, гель 1 % туба 20 г, «Стада Арцнайміттель АГ», Німеччина; Дермадрин, мазь 20 мг/г туба 20 г, мазь 20 мг/г туба 50 г, «Фармацеутіше Фабрік Монтавіт ГмбХ» Австрія; Едермік, гель 0,1 % туба 30 г ПАТ «Фармак», Україна; Феністил-гель, гель 0,1 % туба 30 г «ГСК Консьюмер

Хелскер», Швейцарія; Феністил-емульсія, емульсія нашкірна 0,1 % флакон 8 мл, «ГСК Консьюмер Хелскер», Швейцарія. Слід відзначити, що ЛЗ із групи D04A А – Антигістамінні засоби для місцевого застосування для симптоматичного лікування ІА нечисленна. Усі аналізовані ЛЗ на 80 % іноземного виробництва, переважає ЛФ гель – 60 %, а мазь та емульсія займають по 20 % [14,59].

Враховуючи патогенез ІА, дослідили асортимент ЛЗ, що мають протизапальну, антиалергічну, протисвербіжну дію та можуть застосовуватися для місцевого лікування укусів комах, за Державним реєстром лікарських засобів України станом на 01.04.2021 р. [4]. Виявлено 18 торговельних найменувань ЛЗ (39 % рецептурних та 61 % безрецептурних) (табл. 1.2). За АТС класифікацією належать до трьох груп: D04 – Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезувальні та інші засоби) (66,7 %); D0 – Кортикостероїди для застосування в дерматології (27,8 %); D03 – Засоби для лікування ран та виразкових уражень (5,6 %) [8]. Практично усі ЛЗ мають виражену протиалергічну дію й особливості при застосуванні, проте їх використання обмежене для пацієнтів дитячого віку, за винятком Бепантену, мазь 5 % 30 г («Байер», Німеччина), яку застосовують для лікування пелюшкового дерматиту у немовлят [5]. Однакову протиалергічну та протисвербіжну дію за рахунок кортикостероїдів у складі мають такі мазі, як: Синафлан 0,025 % 15 г (ФК «Здоров'я», Україна), Преднізолонова 0,5 % 10 г (ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна), Фторокорт 1 мг/г 15 г («Гедеон Ріхтер», Німеччина), Елоком, крем 0,1 % 15 г («Шерінг-Плау», Німеччина). Недоліки, притаманні цим ЛЗ, спільні для всіх гормональних засобів [9].

Таблиця 1.1

ЛЗ, що застосовуються для лікування ІА згідно з АТС класифікацією D04A A – Антигістамінні засоби для місцевого лікування алергічних захворювань

Назва	ЛФ	Виробник	Діючі речовини	Показання до застосування	*Сер. роздр. ціна, грн
1	2	3	4	5	6
D04A A32 Дифенгідрамін					
Псило-Бальзам	Гель 1 % туба 20 г	Стада Арцнайміттель АГ, Німеччина	Дифенгідрамін 1%	Сонячні опіки, інші опіки першого ступеня, укуси комах, кропив'янка, свербіж різної етіології, екзема зі свербежем, вітряна віспа	116,58
Дермадри н	Мазь 20 мг/г туба 20 г	«Фармацеутіше Фабрік Монтавіт ГмбХ», Австрія	Дифенгідрамін	Лікування проявів свербєжу, місцевого болю	96,80
	та місцевих реакцій гіперчутливості у випадках: алергічних дерматитів, укусів комах, дерматитів, кропив'янки, сверблячих дерматозів, екземи, свербєжу країв ран та саден; термічних опіків, також і сонячних			115,50	
D04A A13 Диметинден					
Едермік	Гель 0,1 % туба 30 г	ПАТ «Фармак», Україна	Диметиндену малеат	Шкірний свербіж, укуси комах, невелика сонячна еритема, неускладнені невеликі опіки шкіри та алергічні подразнення невеликих розмірів	80,50

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5	6
Феністил-гель	Гель 0,1 % туба 30 г	ГСК Консьюмер Хелскер, Швейцарія	Диметиндену малеат	Шкірний свербіж, укуси комах, невелика сонячна еритема, неускладнені невеликі опіки шкіри та алергічні подразнення невеликих ділянок шкіри	98,60
Феністил-емульсія	Емульсія нашкірна 0,1 % флакон 8 мл	ГСК Консьюмер Хелскер, Швейцарія	Диметиндену малеат	Шкірний свербіж, укуси комах, алергічні подразнення невеликих ділянок шкіри, кропив'янка, неускладнені невеликі опіки шкіри та невелика сонячна еритема	105,50

Примітка: * - дані сайту від 10 січня 2021 року.

Таблиця 1.2

Асортимент ЛЗ, які мають протизапальну, протиалергічну, протисвербіжну дію та можуть застосовуватися для місцевого лікування укусів комах (згідно з Державним реєстром лікарських засобів станом на січень 2021 р.)

№	Назва	Форма випуску	Фірма-виробник	Діючі речовини	Фармакологічна дія	Особливості застосування	R/без
1	2	3	4	5	6	7	8
D04 – Протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезувальні та інші засоби)							
1.	Феністил	Гель 30 г	ГСК Консьюмер Хелскер С.А., Швейцарія	Диметинден у малеат	Антигістамінна	Обмежено для пацієнтів дитячого віку, можливе виникнення сухості у місці нанесення та відчуття печії	без R
2.	Феністил	Емульсія 0,1% 8 мл	ГСК Консьюмер Хелскер С.А., Швейцарія	Диметинден у малеат	Антигістамінна	Обмежено для пацієнтів дитячого віку	без R
3.	Едермік	Гель 0,1% 30 г	ПАТ «Фармак», Україна	Диметинден у малеат	Протиалергічна, протисвербіжна	Не застосовувати немовлятам і дітям молодшого віку (до 2–х років)	без R
4.	Псило-Бальзам	Гель 1% 20 г,	Штада, Німеччина	Дифенгідра мін	Місцева анестезувальна, знеболювальна	З обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку та з гострими захворюваннями	без R
5.	Дермадрин	Мазь 20 мг/г по 20 г або по 50 г	Фармацеутише фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія	Дифенгідра мін	Протиалергічна, протисвербіжна, знеболювальна, охолоджувальна	Нанесення на відкриті рани, переломи або слизові оболонки; на великі зони ураженої шкіри; для лікування вітряної віспи, кору, везикулярних уражень шкіри	без R

Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4	5	6	7	8
6.	Лідокаїн	Спрей 10%, 38 г	ЗАТ ФЗ ЕГІС, Угорщина	Лідокаїн	Місцева анестезувальна	У разі нанесення іноді виникають набряк, зниження чутливості	R
7.	Лідокаїн-Здоров'я	Спрей 10%, 38 г	ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	Лідокаїн	Місцева анестезувальна	-"	R
8.	Меновазан	Мазь 40 г	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	Ментол рацемічний	Подразнювальна, відволікальна	Впливає на швидкість реакції під час керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами	без R
9.	Зірка	Бальзам 4 г	Данафа Фармасьютіка л Джоїнт Сток Компані, В'єтнам	Ментол, камфора, олії м'яти перцевої, евкаліптова, гвоздикова	Протизапальна, місцевозігрівальна, антисептична, анестезувальна	Не застосовувати для лікування пошкоджень шкіри, опіків, порушень цілісності шкіри, екземи, дерматиту, гнійничкових захворювань	без R
10.	Зірка	Бальзам рідкий 5 мл	-"	-"	-"	-"	-"
11.	Ірикар	Мазь 50 гр	Альпен Фарма АГ, Швейцарія	Матричний настій Cardiospermum	Протизапальна, протисвербіжна, протиалергічна	Жирова мазева основа не поглинає виділення у разі алергодерматозів	без R
12.	Меновазин	Розчин 40 мл	ФФ ПАТ «Віола» та ін. вітч. вироб Україна	Ментол, прокаїн, бензокаїн	Знеболювальна, протисвербіжна	Не наносити на обличчя, не застосовувати вагітним жінкам, маленьким дітям	без R

Продовж. табл. 1.2

1	2	3	4	5	6	7	8
D07 кортикостероїди для застосування в дерматології							
13.	Синафлан	Мазь 0,025% 15 г	ФК «Здоров'я», Україна	Флуоцинолону ацетонід	Протизапальна, протиалергічна	У складі є стероїдний гормон, жирова основа сприяє утворенню «парникового ефекту» – відчуття сальності	R
14.	Мазь преднізолон	Мазь 0,5% 10 г	ПАТ ХФЗ «Червона зірка», Україна	Преднізолон	Протизапальна, епідермостатична, антиалергічна	Преднізолон проникає крізь плацентарний бар'єр і у невеликих кількостях проникає у грудне молоко	R
15.	Фторокорт	Мазь 1 мг/г 15 г	Гедеон Ріхтер, Німеччина	Тріамцинолону ацетонід	Протизапальна, протиалергічна, протисвербіжна	Застосування оклюзійної пов'язки у дітей протипоказано	R
16.	Елоком	Крем 0,1% 15 г	Шерінг-Плау, Німеччина	Мометазону фуруат	Протизапальна, антипсоріатична	Не застосовувати для лікування уражень великої площі шкіри	R
17.	Елоком	Мазь 0,1% 30 г	Шерінг-Плау, Німеччина	Мометазону фуруат	Протизапальна, антипсоріатична	Не застосовують для лікування уражень великої площі шкіри	"-"
D03 - Засоби для лікування ран та виразкових уражень							
18.	Бепантен	Мазь 5% 30 г	Байєр, Німеччина	Декспантенол	Прискорення загоєння, епітелізації шкіри	Алергічні реакції з боку шкіри	без R

Ретроспективний аналіз за країнами-виробниками аналізованих ЛЗ установив імпортозалежність – переважна більшість ЛЗ (66,7 %) іноземного виробництва, а в Україні налагоджено випуск лише 33,3 % (рис. 1.2). Проведений аналіз свідчить, що основну частку ЛЗ (44,5 %) виробляють виробники Німеччини (27,8 %, чотири фармацевтичні компанії: Штада, Геден Рихтер, Шерінг-Плау, Байер) та Швейцарії (16,7 %). Аналіз структури асортименту досліджуваної групи показав, що ЛЗ випускаються у 8 ЛФ (рис. 1.3). Основна частка м'яких ЛФ (61,1%) представлена у вигляді мазі (44,4 %) та гелю (16,7 %).

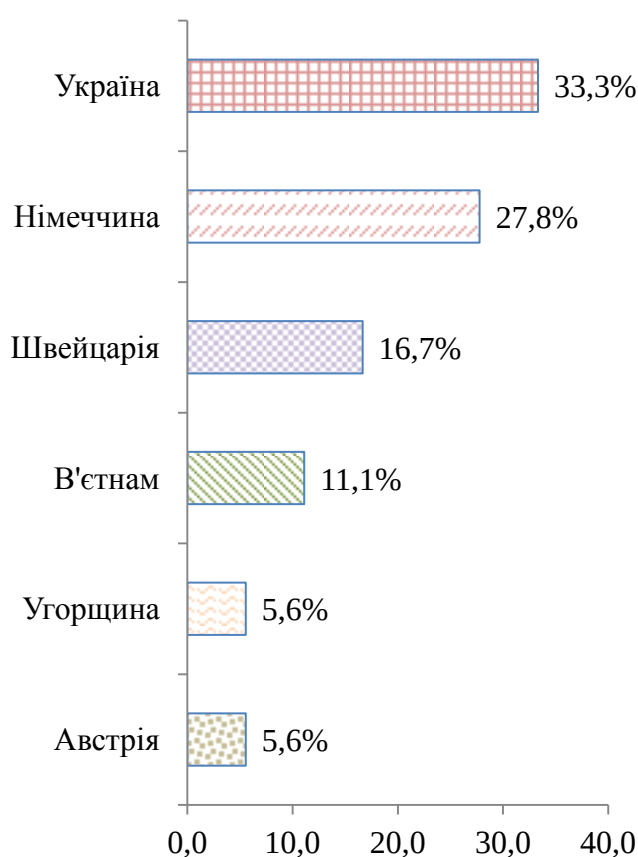


Рис. 1.2 Ретроспективний аналіз ЛЗ, які мають протизапальну, антиалергічну та протисвербіжну дію за країнами-виробниками

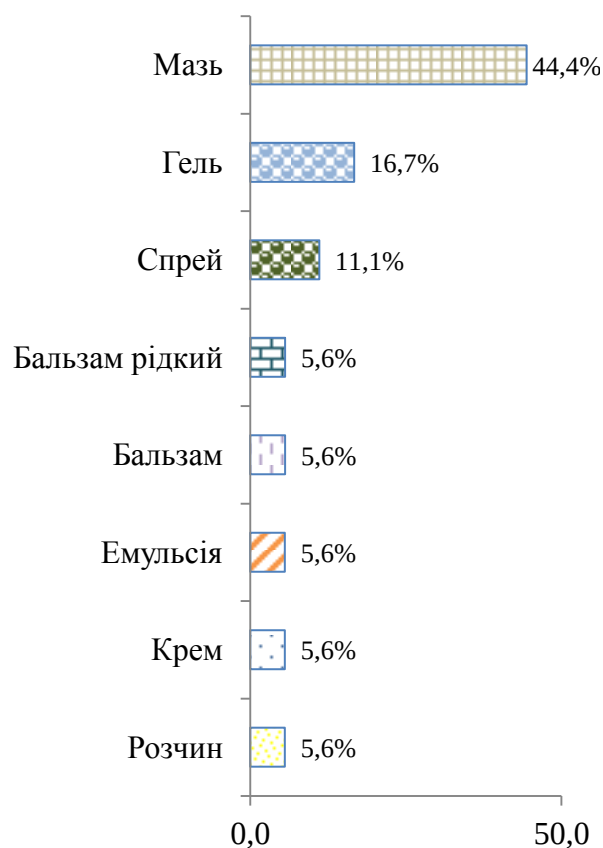


Рис. 1.3 Розподіл ЛЗ, які мають протизапальну, антиалергічну та протисвербіжну дію за ЛФ

Отже, більш доцільними для місцевого лікування ІА є застосування ЛФ гелю, що є м'якими дисперсними системами, реологічні властивості яких,

обумовлені наявністю гелеутворювача в невеликих кількостях [58]. Перевагою гелів, як лікарської форми, тут є їх охолоджувальна і заспокійлива дія на ділянки шкіри, уражені комахами [59]. Особливістю гідрогелів є забезпечення більш тривалого перебування у місці нанесення, тим самим підтримуючи високу локальну концентрацію активного інгредієнта в навколишніх тканинах протягом тривалого періоду, що важливо для пролонгованого впливу на запальний процес і зниження частоти застосування препарату. Цей механізм може використовуватись для доставки активних інгредієнтів, призначених як для поверхневої, так і для резорбтивної дії [14, 15].

1.4 Дослідження доступності фармацевтичної допомоги хворим на інсектну алергію в Україні

З метою дослідження доступності фармацевтичної допомоги хворим на інсектну алергію в Україні було проведено аналіз цінових показників доступності ЛЗ (табл. 1.3), які мають протизапальну, антиалергічну, протисвербіжну дію та можуть застосовуватися для місцевого лікування укусів комах [58]. Для аналізу були використані середні роздрібні ціни на ЛЗ за 2016-2020 рр. Коефіцієнт ліквідності (C_{liq}) відображає стан розвитку конкурентного середовища на фармацевтичному ринку та певною мірою може бути використаний в аналізі доступності ЛЗ (табл. 1.3) [4].

Розраховані та узагальнені середні значення C_{liq} у разі місцевого лікування ІА з урахуванням країни їх походження протягом 2016-2020 рр. дозволили стверджувати, що в цілому значення коефіцієнта ліквідності ціни ЛЗ не перевищують 0,5, що свідчить про високий рівень конкуренції в цьому сегменті ринку.

Таблиця 1.3

**Формули розрахунків показників соціально-економічної доступності ЛЗ,
що мають протизапальну, протиалергічну, протисвербіжну дію**

Коефіцієнт ліквідності (C_{liq})	Коефіцієнт адекватності платоспроможності ($C_{a.s}$)	Показник соціальної доступності (D)
1	2	3
$C_{liq} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}},$ де C_{max} – максимальна ціна ЛЗ за відповідний період часу; C_{min} – мінімальна ціна ЛЗ за аналогічний період часу	$C_{a.s} = \frac{P}{W_{aw}} \%,$ де P – середня роздрібна ціна ЛЗ за певний період часу; W_{aw} – середня заробітна плата в Україні за відповідний період часу. C_{liq} = від 0,0 до 0,5 - високий рівень конкуренції та більша доступність ЛЗ	$D = \frac{I_x \times Z_{min}}{I_s \times V_k},$ де I_x – індекс зміни середньої заробітної плати за певний період; Z_{min} – мінімальна заробітна плата у країні на час аналізу; I_s – зведений індекс цін на ЛЗ за той же період; V_k – вартість споживчого кошика за досліджуваний період. $D \geq 1$ - показник доступності має дорівнювати або вище одиниці

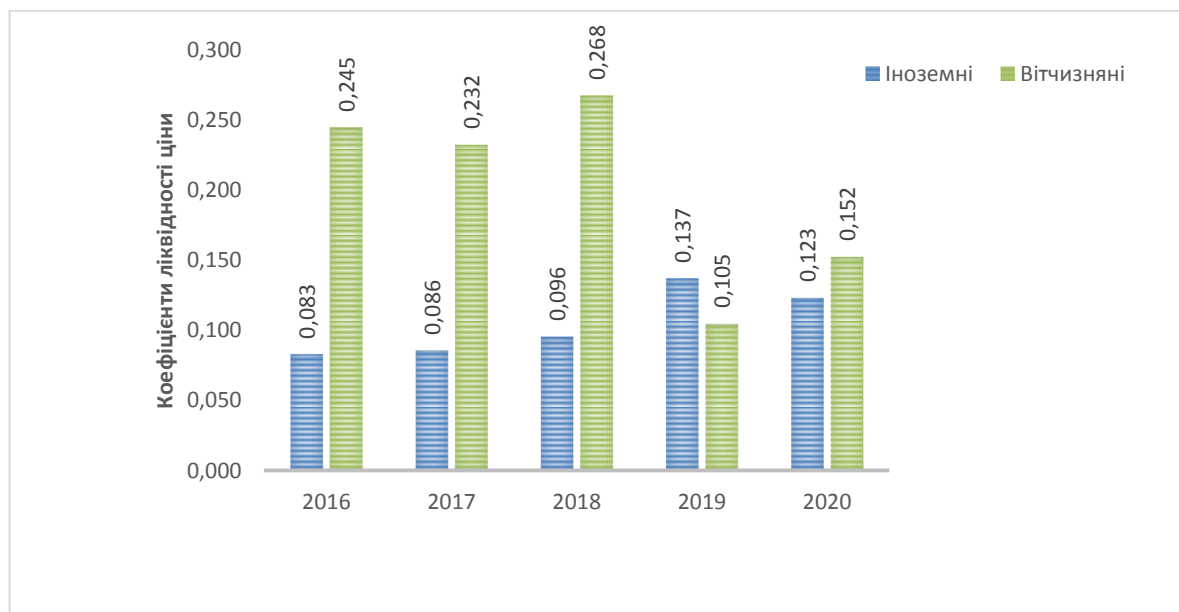


Рис. 1.4 Аналіз динаміки коефіцієнтів ліквідності цін на ЛЗ, які застосовуються для лікування ІА, протягом 2016-2020 рр.

Середнє значення C_{liq} для іноземних ЛЗ становить 0,105, а для вітчизняних – 0,200. Доволі низькі значення коефіцієнтів ліквідності позитивно характеризують доступність препаратів для ІА для населення (рис. 1.4).

У ході дослідження було розраховано та визначено коефіцієнт адекватності платоспроможності ($C_{a.s}$) – одного з відносних показників соціально-економічної доступності (табл. 1.4) [12]. За даними аналізу середніх коефіцієнтів адекватності платоспроможності (табл. 1.4) у динаміці років встановлено, що упродовж 2016-2020 рр. найнижчі значення традиційно спостерігалися серед ЛЗ вітчизняного виробництва $C_{a.s} = 0,217 \%$, найвищі – в іноземних $C_{a.s} = 1,127 \%$.

Таблиця 1.4

Динаміка середніх коефіцієнтів адекватності платоспроможності цін на ЛЗ, які застосовуються для лікування ІА за 2016-2020 рр.

Роки	Вітчизняні препарати, $C_{a.s}, \%$	Іноземні препарати, $C_{a.s}, \%$
2016	0,210	1,412
2017	0,181	1,088
2018	0,214	1,129
2019	0,256	1,094
2020	0,227	0,914
Сер. значення	0,217	1,127

Значення середнього показника адекватності платоспроможності у вітчизняних ЛЗ коливалися в межах від 0,181 % (2017 р.) до 0,256 % (2019 р.) і за всією сукупністю були невисокими, що забезпечується доступною ціною, порівняно з іноземними. Установлено, що серед вітчизняних ЛЗ найбільшу доступність для споживачів у 2019 р. мав Меновазин, р-н спирт. д/зовніш. заст. фл. 40 мл (АТ «Лубнифарм», Україна) ($C_{a.s} = 0,083 \%$), а найменшу у 2016 р. мав Меновазан, мазь туба 40 г («Житомирська ФФ» ТОВ, Україна) ($C_{a.s} = 0,878 \%$). Результати дослідження коефіцієнтів адекватності платоспроможності серед іноземних ЛЗ за 2016-2020 рр. показали, що

найбільш доступним для населення у 2020 р. був Зірка бальзам, 4 г (Данафа Фармасьютікал Джоінт Сток Компані, В'єтнам) ($C_{a.s} = 0,249\%$), а найменш доступним у 2016 р.- Ірикар, крем туба 50 г (Alpen Pharma AG, Швейцарія) ($C_{a.s} = 2,462\%$).

Існування високого рівня конкуренції в аналізованому сегменті фармацевтичного ринку відповідно до визначених коефіцієнтів адекватності платоспроможності, значення яких свідчать про відносну доступність ЛЗ, потребує додаткового аналізу. Тому наступним етапом досліджень став аналіз показників соціально-економічної доступності (D) ЛЗ за 2016-2020 рр., що застосовуються для терапії ІА (табл. 1.3), результати якого наведено на рис. 1.5. За результатами проведених досліджень встановлено, що за весь досліджуваний період ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва мали близькі показники доступності $D \geq 1$. Це пов'язано з вузькою спеціалізацією аналізованих ЛЗ та незначним підвищенням цін на препарати в цьому сегменті, що є результатом високої конкуренції [55,64-66].

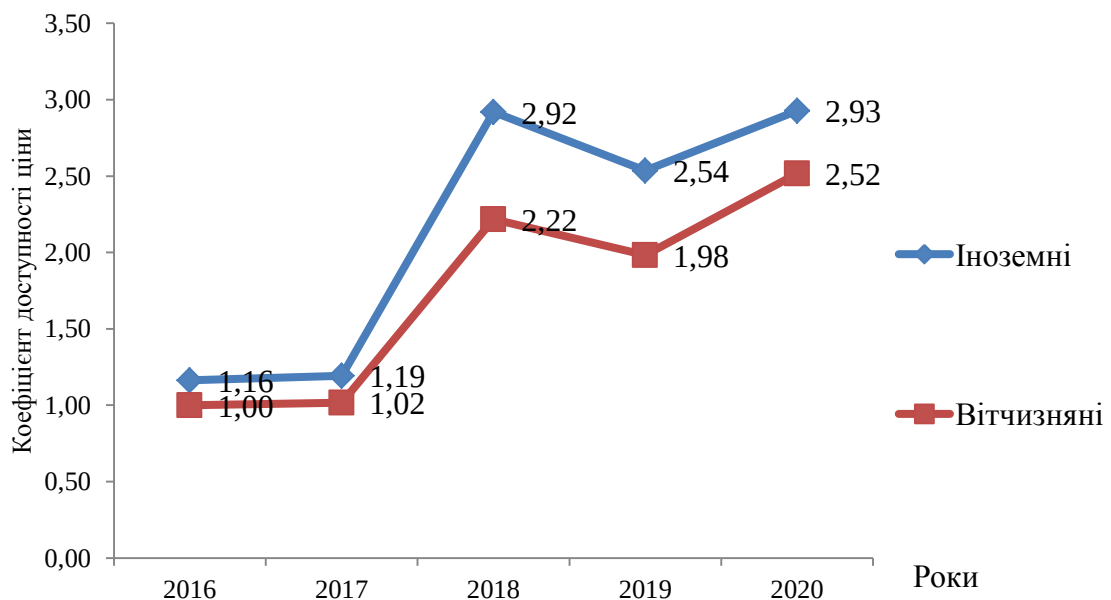


Рис. 1.5 Аналіз показників доступності на ЛЗ, які застосовуються для лікування ІА за 2016-2020 рр.

За період 2016-2017 рр. встановлено стабільний рівень доступності у вітчизняних ЛЗ та підвищення у 2018 р. на 118 %. Зростання показника D для більшості ЛЗ є результатом збільшення розміру споживчого кошика та підвищення середньої заробітної плати (середній індекс зміни середньої заробітної плати в Україні у 2017 р. становив 1,37, порівняно з 2016 р. – 1,24). У 2019 р. було виявлено зниження показника доступності на 12 %, що свідчить про погіршення соціальних стандартів у країні на той час. У 2020 р. зафіксовано збільшення D на 27 %, що також зумовлено підвищенням середньої заробітної плати.

Серед іноземних ЛЗ встановлено відносну стабільність аналізованого показника протягом 2016-2017 рр. та різкий стрибок у 2018 р. порівняно з 2017 р. на 145 %, що викликано залежністю від непрогнозованих коливань курсу долара. У 2019 р. зафіксовано зниження D на 14 %. Про відносне зростання доступності аналізованих ЛЗ у 2020 р. свідчить зростання показника доступності на 15 %, що є позитивним з огляду на складне соціально-економічне становище споживачів [57].

За динамікою років у 2016 р. найбільш доступними для населення серед вітчизняних ЛЗ у м'якій ЛФ був Меновазан®, мазь туба 40 г (ТОВ «Житомирська ФФ», Україна) ($D = 1,24$) та у 2019 р. – Едермік, гель 0,1 % туба 30 г (ПАТ «Фармак», Україна) ($D = 2,48$). Оптимальне значення розрахованого показника протягом аналізованих років мав Меновазин, р-н спирт. д/зовніш. застосув. фл. 40 мл. Вважаємо, що це є наслідком низької ціни ЛЗ, через високу конкуренцію серед 8 вітчизняних виробників. Також зазначений ЛЗ переважно застосовують місцево у разі суглобового та м'язового болю. Серед іноземних ЛЗ доступним упродовж аналізованих років був Феністил, гель 0,1 % туба 30 г (Консьюмер Хелскер С.А., Швейцарія), ($D = 2,98$ та $2,83$ за 2018-2019 р.р.) та Ірикар мазь туба 50 (Alpen Pharma AG, Швейцарія), ($D = 1,30$ та $3,19$ за 2016 і 2019 роки) [69].

Отже, для населення країни протягом 2016-2020 р. традиційно більш доступними були вітчизняні ЛЗ, що застосовуються для лікування ІА,

порівняно з іноземними (рис. 1.5).

За рахунок зростання конкуренції серед ЛЗ встановлено зменшення коефіцієнтів адекватності платоспроможності та показників їх доступності протягом 2016-2020 рр. Розраховані коефіцієнти доступності для більшості ЛЗ свідчать, що зростання цін значно перевищило зростання заробітної плати, економічна нестабільність української економіки формує негативну тенденцію до зниження доступності ЛЗ для споживачів.

Систематизуючи результати досліджень, можна стверджувати, що розроблення нових доступних за ціною ЛЗ для лікування місцевих прояв ІА вітчизняного виробництва у формі гелю з комбінацією антигістамінної речовини диметиндену малеату та репаративної речовин декспантенолу є соціально необхідним і актуальним напрямом подальших наукових досліджень.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Розглянуто поширеність алергічних захворювань, виявлено, що значна частка алергічних реакцій припадає на шкіру. Одним із проявів місцевої алергії є ІА, що виникає у разі контакту людини зі слиною, отрутою або продуктами життєдіяльності комах. Розглянуто симптоматику проявів ІА та стратегію надання медичної допомоги хворим відповідно до Протоколу надання медичної допомоги при інсектній алергії за Наказом МОЗ України від 03.07.06 р. № 432.

2. Здійснено аналіз фармацевтичного забезпечення ЛЗ, які застосовують для лікування ІА. Установлено, що основу місцевої терапії ІА складають місцеві антигістамінні, протисвербіжні препарати, якими недостатньо насичений український фармацевтичний ринок і переважна більшість з яких закордонного виробництва. Проведено дослідження доступності фармацевтичної допомоги хворим на ІА в Україні.

3. Установлено доцільність розробки нового ЛЗ для місцевої терапії проявів алергічних реакцій на укуси комах у формі гелю з комбінацією антигістамінної речовини диметиндену малеату та репаративної речовини декспантенолу.

4. Розроблення вітчизняного препарату для лікування ІА сприятиме розширенню асортименту фармацевтичного ринку та імпортозаміщенню.

Результати експериментальних досліджень наведені в таких публікаціях:

1. Попова Т. В., Немченко А. С., Кухтенко Г. П., Міщенко В. І. Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовуються в терапії інсектної алергії, та підходи щодо розробки нових лікарських засобів у формі гелю для місцевого лікування. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7 (№ 3). С. 53-63. DOI: <http://doi.org/10.24959/sphhcj.21.221>.

2. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз вітчизняного

фармацевтичного ринку антигістамінних лікарських засобів місцевого застосування. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 101-102.

3. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Анализ фармацевтического рынка Украины относительно препаратов группы D04 противозудные препараты (включая антигистаминные, местноанестезирующие и прочие средства). *Хабаршысы (Ветник) ЮКГФА*. 2017. № 3 (80) : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы V междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 8-9 дек. 2017 г. Шымкент, 2017. С. 80–82.

4. Popova T. V., Kukhtenko H. P. Analysis of pharmaceutical market of medicines in the form of gels. *The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy* : book of abstracts, December 15, 2017. Kaunas, 2017. P. 104.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Теоретичне обґрунтування складу гелю для лікування інсектної алергії

За даними фахової літератури, з кожним роком збільшується кількість випадків прояву гіперчутливості до різних представників комах. В осіб з гіперчутливістю до алергенів комарів зазвичай відзначається розгорнута алергічна місцева реакція у вигляді набряку, різкого почервоніння, ознак папульозного або пухирцевого висипу на шкірі в місці укусів. Зустрічаються неадекватні реакції на укуси навіть однієї комахи у вигляді гігантської інфільтрації тканин у місці укусу, яка зберігається протягом 3-4 тижнів, а також системних проявів у вигляді генералізованого висипання, нападів задухи. Нерідко місця укусів інфікуються бактеріальною флорою. Особливо гостро стоїть питання терапії наслідків укусів комах у дітей, оскільки постійне розчісування місць укусів є загрозою інфікування ран та затримки їх загоєння [40-42]. Як зазначалося у розділі 1, одним із шляхів медикаментозного лікування ІА з урахуванням вираженості реакції є застосування антигістамінних ЛЗ системної і місцевої дії.

За даними електронного ресурсу ВООЗ для надання місцевої терапії алергічних реакцій шкіри можуть використовуватись такі речовини групи АТС D04AA: thonzylamine, mepyramine, thenalidine, tripelemnamine, chloropyramine, promethazine, tolpropamine, dimetindene, clemastine, bamipine, pheniramine, isothipendyl, diphenhydramine, diphenhydramine methylbromide, chlorphenoxamine.

Із перерахованих речовин на фармацевтичному ринку України є препарати диметиндену maleату Феністил-гель, гель 0,1% та Феністил-емульсія, емульсія на шкірну 0,1 % виробництва «ГСК Консьюмер Хелскер»,

Швейцарія – оригінальні ЛЗ зареєстровані за повним реєстраційним досьє (код А1 за класифікацією лікарських засобів на підставі їх еквівалентності). Віднедавна, а саме з 13.06.2019 р., на фармацевтичний ринок України був введений генеричний препарат Едермік гель 0,1 % туба 30 г ПАТ «Фармак» [58].

З огляду на обмеженість українського асортименту препаратів групи АТС D04AA із вмістом сучасних активних сполук порівняно з провідними країнами та з урахуванням етіопатогенезу алергічних проявів шкіри на контакт із комахами раціональним є створення ЛЗ із комбінацією диметиндену maleату та декспантенолу в гелевій формі. Відповідно до класифікації лікарських засобів на підставі їх еквівалентності нова комбінація відомих діючих речовин також вважається оригінальним лікарським засобом (Код А.3 Лікарський засіб з фіксованою комбінацією). Виведення на фармацевтичний ринок препаратів категорії А.3 має переваги ширшої терапевтичної дії та мінімально достатньої кількості клінічних випробувань. Вивчення фіксованих комбінацій діючих речовин стосовно їх ефективності та безпеки обов'язково включає проведення власних доклінічних випробувань (фармакологічних і токсикологічних) і клінічних досліджень. Відсутність звітів про проведення певних випробувань/досліджень замінюють наданням посилань на літературні джерела. Доведення ефективності та безпеки даного лікарського препарату буде визначатися обсягом проведених досліджень і ступенем доказовості отриманих результатів [25].

З урахуванням економічних аспектів вартості імпортованих ЛЗ, які склалися наразі в Україні, а також потужного розвитку вітчизняної промислової фармації розробка гелю з вмістом антигістаміної речовини диметиндену maleату та дерматопротекторної речовини декспантенолу є актуальним. Порівняльна характеристика фармакологічної дії та нозологічного застосування зазначених речовин наведена у табл. 2.1.

**Фармакологічна характеристика диметиндену малеату та
декспантенолу**

Диметиндену малеат	Декспантенол
1	2
Фармакологічна група	
Н1-антигістамінні речовини	Вітаміни і вітаміноподібні речовини, дерматотропні засоби, регенеранти та репаранти, офтальмологічні засоби
Нозологічна класифікація МКХ-10	
J30 Вазомоторний та алергічний риніт, L20 Атопічний дерматит, L29 Сверблячка, L30.9 Дерматит неуточнений, L50 Кропив'янка, R21 Висипання та інші неспецифічні шкірні висипи, T30 Термічні та хімічні опіки неуточненої локалізації, T78.3 Ангіоневротичний набряк, T78.4 Алергія неуточнена, W57 Укус або ужалення неотруйною комахою та іншими неотруйними членистоногими	H16.0 Виразка рогівки, H16.*9 Кератит неуточнений, H18.4 Дегенерація рогівки, L02 Абсцес шкіри, фурункул та карбункул, L13.9 Бульозні зміни неуточнені, L22 Пелюшковий дерматит, L25 Контактний дерматит неуточнений, L30.4 Еритематозна поприлість, L55 Сонячний опік, L89 Декубітальна виразка, L98.4.2* Виразка шкіри трофічна, N64.0 Тріщина і свищ соска, N86 Ерозія й ектопія шийки матки, R23.4 Зміни структури шкіри, R23.8.0* Сухість шкіри, T14.0 Поверхнева травма неуточненої ділянки тіла, T14.1 Відкрита рана неуточненої ділянки тіла, T26 Термічні і хімічні опіки, обмежені ділянкою ока та його придатками, T30 Термічні і хімічні опіки неуточненої локалізації, Z94.5 Наявність трансплантованої шкіри, Z97.3 Наявність окулярів і контактних лінз
Фармакологічна дія	
<i>Протиалергічна, антигістамінна, протисвербіжна</i> Блокує Н1-гістамінові рецептори, виявляє антибрадікінінову, слабку М-холінолітичну та	<i>Протизапальна, дерматопротективна</i> Відновлює дефіцит пантотенової кислоти, має протизапальну дію, стимулює процеси регенерації. В організмі утворює активний метаболіт -

1	2
седативну дію. Знижує вираженість алергічної реакції, зменшує проникність капілярів, свербіння та ін. Попереджає розвиток алергічних реакцій негайного типу та їх посилення, обумовлене вивільненням нових порцій гістаміну	пантотенову кислоту, що є субстратним (єдиний незамінний компонент) стимулятором синтезу коферменту А; останній каталізує в організмі ацилювання, бере участь практично в усіх метаболічних процесах (цикл трикарбонових кислот, обмін вуглеводів, жирів та жирних кислот, фосфоліпідів, білків та ін.), забезпечує утворення кортикостероїдів, ацетилювання холіну з утворенням ацетилхоліну. За місцевого застосування швидко абсорбується та перетворюється на пантотенову кислоту, зв'язується з білками плазми (головним чином з бета-глобуліном та альбуміном). Стимулює регенерацію шкіри.

Терапевтична доза диметиндену малеату у складі засобів на шкірної дії становить 1 мг/1 г (0,1 %), декспантенолу – 30-50 мг/1 г (3-5 %). Розроблення ЛЗ із поєднанням диметиндену малеату та декспантенолу в гелевій формі є актуальним напрямом наукових досліджень, спрямованим на забезпечення населення високоефективними препаратами та сприяє імпортозаміщенню.

Як уже зазначалося, саме гелева форма є найбільш прийнятною для лікування ІА через її охолоджувальну та заспокійливу дію у разі місцевого застосування. Теоретично у якості гелеутворювачів може використовуватись досить широкий асортимент речовин, але з практичної точки зору асортимент застосовуваних подібних речовин значно менший. З метою визначення переліку гелеутворювачів, які набули практичного застосування, ми здійснили аналіз компонентного складу ЛЗ виготовлених у формі гелю, що зареєстровані в Україні [73,74]. Було встановлено, що із загальної кількості гелевих лікарських засобів, понад 80 % найменувань лікарських засобів виготовляються на карбомерних носіях різної модифікації (карбополи). У

решти зареєстрованих гелевих ЛЗ використовують:

- гідроксіетилцелюлозу – Катеджель з лідокаїном®, Фармацеутише Фабрік МОНТАВІТ ГмбХ, Австрія; Холісал, Фармзавод Єльфа А.Т., Польща; Хітозан-гента, ТОВ «ЄВРАЗІЯ», Україна;
- оксіетилцелюлозу – Галазолін® Варшавський фармацевтичний завод Польфа АТ, Польща;
- гідроксіпропілметилцелюлозу – «Віброцил®», Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія; Диклак® гель, Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина; «Фіналгель®» Ц.П.М. КонтрактФарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина;
- комбінацію гідроксиетилцелюлози з гідроксіпропілцелюлозою – Олфен™ гель, Меркле ГмбХ, Німеччина;
- комбінацію полоксамерів із карбомерами – Еффезел, ЛАБОРАТОРІЇ ГАЛДЕРМА, Франція; Белакне, Белупо, ліки та косметика д.д., Хорватія; Долгіт® гель, ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; Пантестін-Дарниця, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна.

Серед гелеутворювачів природного походження використовують ксантанову камедь – Контрактубекс®, Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА, Німеччина.

Для розроблення ліпофільних гелевих композицій (олеогелів) використовують кремнію діоксид колоїдний безводний –Простин Є2, Пфайзер Менюфекчуриг Бельгія Н.В., Бельгія.

На підставі аналізу асортименту гелеутворювальних речовин для розроблення складу гідрогелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу було обрано такі речовини [17]:

- 1) гідроксіпропілметилцелюлоза (ГПМЦ) марки Metolose SR-90SH-100000SR (Ph. Eur. 9.2), виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Японія;
- 2) ксантанова камедь марки Ziboxan F200 (Ph. Eur. 9.2) виробництва Deosen Biochemical Ltd, Китай;
- 3) карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF (USP32–NF27) виробництва Lubrizol Corp., США.

Обрані речовини відрізняються за природою походження та механізмом гелеутворення. Карбомери (Carbomers) – це група синтетичних високомолекулярних полімерів акрилової кислоти, зшитих аліловим етером сахарози або пентаеритритолом [17]. Використання похідних поліакрилової кислоти, за свідченням авторів, забезпечує біoadгезивні властивості ЛЗ [9,20].

ГПМЦ – це частково метильована і гідроксипропільована целюлоза, яку отримують із деревної целюлози (волокон) у контрольованих умовах [17].

Ксантанова камедь – це позаклітинний аніонний полісахарид, що продукується мікроорганізмами *Xanthomonas campestris*. Утворюється у процесі складного ферментаційного процесу на поверхні клітинної стінки бактеріями *Xanthomonas campestris* у процесі їх звичайного життєвого циклу [17].

Для вирішення поставленої мети був розроблений план досліджень із вибору кількісного складу діючої та допоміжних речовин у складі гелю (рис. 2.1) [6]:

- проведення фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень з метою вибору допоміжних речовин та їх кількісного складу у композиції гелю;
- розроблення раціональної технології виготовлення гелю та обґрунтування контрольних параметрів технологічного процесу;
- проведення фармакологічних досліджень гелю з метою встановлення терапевтичної ефективності та безпечності розроблюваного гелю;
- розроблення МКЯ готового ЛЗ та установлення критеріїв якості препарату;
- дослідження стабільності препарату в процесі зберігання.



Рис. 2.1 Алгоритм побудови плану експериментальних досліджень

2.2. Об'єкти досліджень

Об'єктом досліджень були модельні зразки гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом, а також активні і допоміжні речовини, які наведені нижче.

Діючі речовини

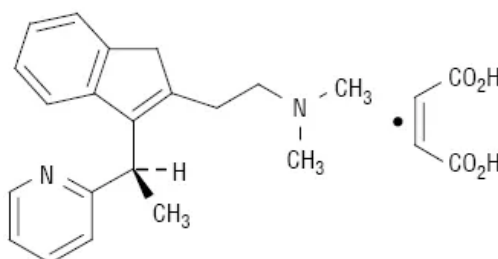
Диметиндену малеат Ph Eur 8.2; BASF SE, Germany

АФІ синтетичного походження, є похідним фенілалкіламіну. Білий або майже білий кристалічний порошок, малорозчинний у воді та етиловому спирті, розчинний у метанолі. Зберігають у добре закупореній тарі.

Фармакологічна група. DO7AA13; R06AB03 — протиалергічні препарати (блокатори H₁-гістамінових рецепторів).

Фармакологічні ефекти. Антигістамінний, протиалергічний, протисвербіжний, слабкий седативний, слабкий М-холінолітичний.

Структурна формула:



Хімічна назва: (Dimetinden maleas), N,N-диметил-2-[3-[(RS)-1-(піридин-2-іл)етил]-1H-інден-2-іл]етанамін (Z)-бутендіонат.

Брутто-формула: C₂₄H₂₈N₂O₄

Молекулярна маса: 408,6

Код CAS: 5636-83-9

Декспантенол Ph Eur 8.2; BASF SE, Germany

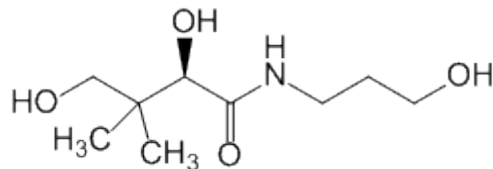
АФІ синтетичного походження. Безбарвна або ледь жовтувата, в'язка гігроскопічна рідина, легкорозчинний у воді, спирті, важкорозчинний в ефірі. Зберігають у добре закупореній тарі.

Фармакологічна група. D03AX03, A11HA30, S01XA12 — вітамінні

препарати.

Фармакологічні ефекти. Протизапальний, дерматопротективний, регенеруючий.

Структурна формула:



Хімічна назва: R-2,4-дигідрокси-N-(3-гідроксипропіл)-3,3-диметилбутирамід

Брутто-формула: $C_9H_{19}NO_4$

Молекулярна маса: 205,2515

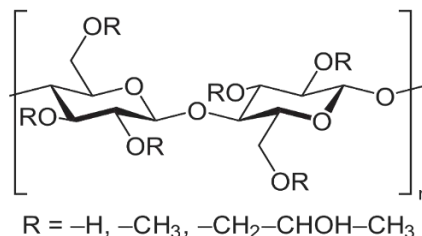
Код CAS: 81-13-0

Безбарвна або ледь жовтувата, в'язка гігроскопічна рідина, легкорозчинний у воді, спирті, важкорозчинний в ефірі.

Гелеутворювачі

Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) Ph. Eur. 9.2

Структурна формула:



Брутто-формула: $C_{56}H_{108}O_{30}$

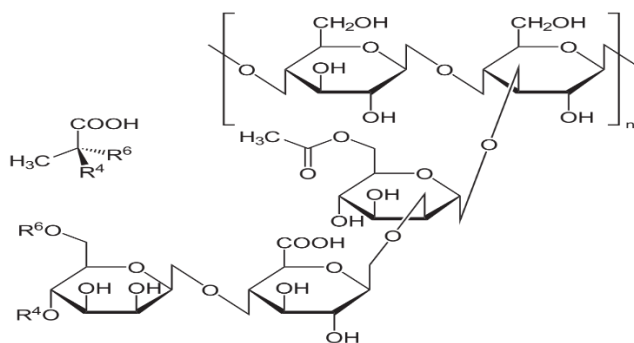
Молекулярна маса: 1261,45

Код CAS: 9004-65-3

Світлий гігроскопічний порошок або гранулят.

Ксантанова камедь Ph. Eur. 9.2

Структурна формула:



Брутто-формула: $(C_{35}H_{49}O_{29})_n$

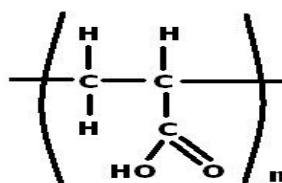
Молекулярна маса: >20000

Код CAS: 11138-66-2

Білий або сірувато-білий порошок без запаху та смаку.

Карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF USP32–NF27

Структурна формула:



Брутто-формула: $C_3H_4O_2$

Молекулярна маса: 72,063

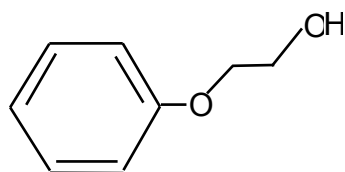
Код CAS: 618-347-7

Білий пухнастий гігроскопічний порошок.

Консерванти

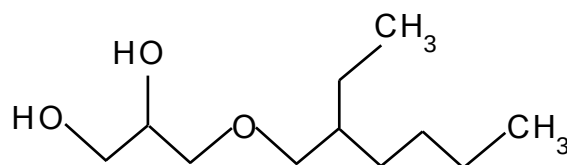
Euxyl PE 9010 Ph Eur 8.2 «Schulke & Mayr GmbH», Germany. До складу входить 90% феноксіетанолу та 10% етилгексилгліцерину.

Структурна формула:



Хімічна назва:

2-феноксіетанол



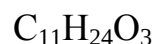
3-[2-(Етилгексил)оксил]-1,2-пропандіол

Брутто-формула



Молекулярна маса:

138,17



204,31

Хімічна назва: 2-феноксіетанол (3-[2-(Етилгексил)оксил]-1,2-пропандіол)

Брутто-формула: $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3$

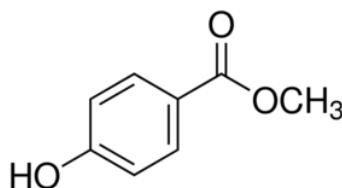
Молекулярна маса: 204,31

Код CAS: 122-99-6

Безбарвна прозора рідина із слабким характерним запахом, має обмежену розчинність у воді, легко розчиняється у пропіленгліколі, мало розчинний у октилдодеканолах та ізопропілміристаті. Густина 1,09 г/мл, стійка до гідролізу, зміни величини рН та температури.

Метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218) ДФУ 2.0, том 2

Структурна формула:



Хімічна назва: Метил-4-гідроксибензоат

Брутто-формула: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$

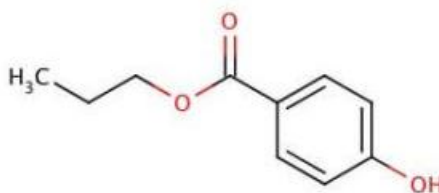
Молекулярна маса: 152,15

Код CAS: 99-76-3

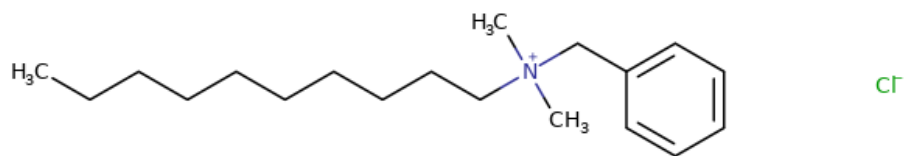
Білий кристалічний порошок, майже без запаху.

Пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216) ДФУ 2.0, том 2

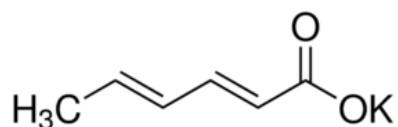
Структурна формула:



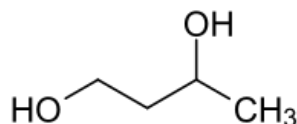
Хімічна назва: Пропіл 4-гідроксибензоат

Бензалконію хлорид Ph Eur 9.2*Структурна формула:**Хімічна назва:* Алкілдиметил(фенілметил)амоній хлорид*Брутто-формула:* $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ *Молекулярна маса:* 227,77*Код CAS:* 8001-54-5

Білий або жовтувато-білий аморфний порошок,

Калію сорбат (E202) Ph Eur 9.2*Структурна формула:**Хімічна назва:* Калієва сіль 2,4-гексадієнної кислоти*Брутто-формула:* $C_6H_7O_2K$ *Молекулярна маса:* 150.22*Код CAS:* 24634-61-5

Білий кристалічний порошок зі слабким характерним запахом.

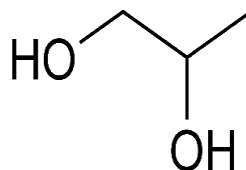
Розчинники**Бутиленгліколь USP40–NF35 S1***Структурна формула:**Хімічна назва:* 1,3-бутандіол*Брутто-формула:* $C_4H_{10}O_2$ *Молекулярна маса:* 90,12*Код CAS:* 107-88-0

Прозора безбарвна в'язка рідина, солодка на смак, має гіркий

післясмак, змішується з водою.

Пропіленгліколь ДФУ 2,0, том 2

Структурна формула:



Хімічна назва: 1,2-пропандіол

Брутто-формула: $C_3H_8O_2$

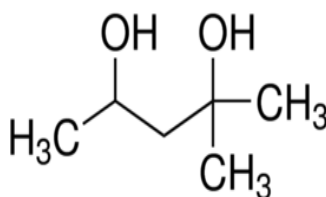
Молекулярна маса: 76,09

Код CAS: 57-55-6

Прозора безбарвна в'язка рідина без запаху, солодка на смак.

Гексиленгліколь USP40–NF35 S1

Структурна формула:



Хімічна назва: 2-метилпентан-2,4-діол

Брутто-формула: $C_6H_{14}O_2$

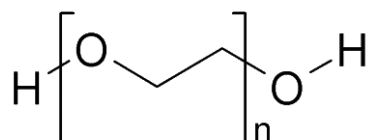
Молекулярна маса: 118.17

Код CAS: 107-41-5

Прозора безбарвна в'язка рідина, змішується з водою, має слабкий запах.

Макрогол 400 ДФУ 2.0, том 2

Структурна формула:



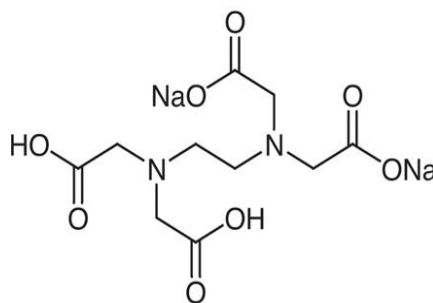
Код CAS: 25322-68-3

Прозора безбарвна в'язка рідина, змішується з водою, має слабкий запах.

Інші допоміжні речовини

Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, динатрію ЕДТА Ph Eur 8.2

Структурна формула:



Хімічна назва: Едетат динатрію

Брутто-формула: $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$

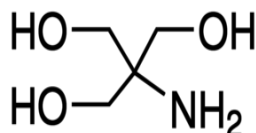
Молекулярна маса: 336,21

Код CAS: 139-33-3

Білий кристалічний порошок

Трометамол (трометамін) ДФУ 2.0, том 2

Структурна формула:



Хімічна назва: Трис(гідроксиметил)амінометан

Брутто-формула: $C_4H_{11}NO_3$

Молекулярна маса: 121,14

Код CAS: 77-86-1

Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, малорозчинний в етилацетаті

Вода очищена ДФУ 2.0, том 2.

Крім того, об'єктами досліджень були гелеві основи з різним складом допоміжних речовин. Склади досліджуваних гелевих основ зазначені у тексті

дисертаційної роботи.

2.3 Методи досліджень

2.3.1 Фізико-хімічні методи досліджень

Зважування здійснювали на вагах аналітичних «Crystal-200» фірми «Gibertini» (Італія), або електронних «Europe-500; 1000» фірми «Gibertini» (Італія).

Змішування інгредієнтів при виготовленні зразків гелів відбувається за допомогою змішувача HS-30D фірми «DAIHAN Scientific Co., Ltd» . Число обертів - 40 – 45 об/хв.

Величина рН Величину рН вимірювали згідно ДФУ 2.0, 2.2.3, потенціометрично. Досліджуваний зразок гелю розміщували у стакан місткістю 50 мл, шар гелю повинен бути не менше ніж 1,5 см і здійснювали вимір величини рН гелю з використанням електроду типу «Porotrode», METER Metrohm AG.

2.3.2 Структурно-механічні (реологічні) методи досліджень

Методика виконання реологічних досліджень зразків гелю в умовах «контрольованої швидкості зсуву» (controlled shear rate CSR або CR)

Вимірювання реологічної поведінки та структурно-механічних показників було виконано за допомогою ротаційного реометра Rheolab QC фірми «Anton Paar» (Австрія) з циліндричною вимірювальною системою С-CC27 / SS, яка відповідає вимогам ISO 3219. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus 32 V3.62, що дозволяє контролювати умови виконання експерименту (температура, діапазон швидкості зсуву, кількість точок виміру і тривалість виміру однієї точки).

За допомогою програмного забезпечення RheoPlus 32 V3.62

здійснювали обчислення площі петлі гістерезису (A , Pa/s); точки (межі) плинну (τ_0 , Pa) та в'язкості за безкінечної швидкості зсуву (η_∞ , Pa·s), використовуючи математичну модель Кассона:

$$\tau^{\frac{1}{2}} = \tau_0 + (\eta_\infty \cdot \dot{\gamma})^{\frac{1}{2}}, \quad (2.1)$$

де τ_0 – межа плинну, Pa;

η_∞ – в'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном, Pa·s;

$\dot{\gamma}$ – швидкість зсуву, s⁻¹.

Модель Кассона описує не ідеально пластичний тип плинну, за якого спостерігається не пропорційна залежність між швидкістю зсуву, та напругою і найбільшою мірою відповідає характеру плинну досліджуваних гідрогелів [24].

Вимірювання реологічні кривої плинну проводили в три етапи:

а) лінійне збільшення градієнта швидкості зсуву від 0,1 до 350 s⁻¹ з 105 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 s;

б) постійний зсув за швидкості зсуву 350 s⁻¹, одна точка виміру тривалістю 1 s;

в) лінійний спад градієнта швидкості зсуву від 350 до 0,1 s⁻¹ зі 105 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 s.

Діапазон градієнта швидкості зсуву 0,1-350 s⁻¹ відповідає діапазону швидкості 0,075-270 об/хв.

Дослідження тиксотропних властивостей проводили в три етапи:

а) постійний зсув за швидкості 1 s⁻¹, 5 точок виміру, тривалість виміру точки 5 s;

б) постійний зсув за швидкості 150 s⁻¹, 50 точок виміру, тривалість виміру точки 1 s;

в) постійний зсув за швидкості 1 s⁻¹, 250 точок виміру, тривалість виміру точки 1 s.

Температура дослідження реологічних властивостей зразків становила 25 ± 0,5°C, кожен зразок термостатували упродовж 20 хвилин.

Розрахунок коефіцієнтів динамічного розрідження

Коефіцієнт динамічного розрідження визначали за швидкостей зсуву 3,4 і 10,3 s⁻¹, що відповідають швидкостей зсуву долоні за розподілу МЛФ по поверхні і в'язкості системи за швидкостях зсуву 27,4 і 150 s⁻¹, що відповідає швидкостям за технологічної обробки в процесі її виготовлення. На підставі отриманих результатів обчислювали величини коефіцієнтів динамічного розрідження системи за формулами:

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3.4} - \eta_{10.3}}{\eta_{3.4}} \cdot 100\% \quad (2.2)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27.4} - \eta_{150}}{\eta_{27.4}} \cdot 100\% \quad (2.3)$$

де K_{d1} і K_{d2} – коефіцієнти динамічного розрідження;

η – структурна в'язкість за відповідних швидкостей зсуву, Па · с.

Методика дослідження в'язко-пружних властивостей гелів в умовах «контрольованої напруги зсуву» (controlled shear stress, CSS або CS)

Оцінку в'язко-пружних властивостей визначали за допомогою реометра MCR 301 фірми «Anton Paar» (Австрія) з геометрією пластина - пластина діаметром 25 мм, зазор між пластинами 0,209 мм. Дослідження в'язко-пружних властивостей виконували у два етапи: амплітудна та частотна розгортки.

Спершу виконували амплітудну розгортку з метою визначення діапазону лінійної в'язко-пружності зразків (LVE-діапазон), у якому структура гелів не руйнується під впливом деформівного зусилля. Для визначення LVE-діапазону виконували амплітудну розгортку в діапазоні 0,01-100 % з постійною кутовою частотою 10 рад/с. Наступним етапом за визначеного та фіксованого деформівного зусилля в межах LVE-діапазону задавали діапазон частотної розгортки від 100 до 0,1 рад/с, дослідження проводили за температури 25°C.

2.3.3 Біофармацевтичні методи дослідження

Методика дослідження кінетики вивільнення диметиндену малеату із гелів

Вивільнення диметиндену малеату із гелів визначали за ступенем дифузії крізь напівпроникну мембрану у фосфатний буферний розчин з рН, що відповідає рН досліджуваного гелю. Використовували діалізаційну камеру, в якості мембрану – інертний пористий целюлозний матеріал Curgorphan, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки. Наважка зразка гелю складала 3,0 г (точна наважка). Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 год), додаючи у камеру такий же об'єм буферного розчину. Дослідження проводили за температури $(34 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ [34].

Концентрацію диметиндену малеату у пробах діалізату визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра в середовищі фосфатного буферного розчину на спектрофотометрі «Evolution 60 S» (США).

Концентрацію диметиндену малеату в одержаних у результаті діалізу розчинах обчислювали за формулою:

$$C = \frac{A \cdot m_{\text{н}}^{\text{ст}} \cdot 1 \cdot V_{\text{р}} \cdot 1000}{A_{\text{ст}} \cdot m_{\text{н}} \cdot 100 \cdot 100}, \quad (2.4)$$

де C – концентрація диметиндену малеату в досліджувану розчині, мг/мл;

A – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{\text{ст}}$ – оптична густина стандартного розчину;

$m_{\text{н}}^{\text{ст}}$ – маса наважки стандартного зразка, г;

$m_{\text{н}}$ – маса наважки досліджуваного зразка, г;

$V_{\text{р}}$ – загальний об'єм розчину в діалізаційній камері, мл;

Для розрахунку загальної кількості диметиндену малеату, що перейшла у розчин, враховували її кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах:

$$X_n = C_n \cdot V_{\text{р}} + \frac{X_{n-1}}{V_{\text{р}}} \cdot V_{\text{а}}, \quad (2.5)$$

де $X_{\text{н}}$ – загальна кількість диметиндену малеату, яка перейшла у розчин

за n годин досліджу;

C_n – концентрація диметиндену малеату в діалізаті через n годин досліджу (мг/мл);

X_{n-1} – загальна кількість диметиндену малеату, що перейшла у розчин за $n-1$ годин досліджу, мг;

V_a – об'єм аликвоти, обраний для аналізу (1 мл).

Концентрацію диметиндену малеату у пробах діалізату визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра в середовищі фосфатного буферного розчину з рН 5,8. Дослідження свідчать, що в ділянці від 200 до 300 нм 0,001% розчин стандартного зразка диметиндену малеату в середовищі фосфатного буферного розчину з рН 5,8 характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 258 нм (рис. 2.2).

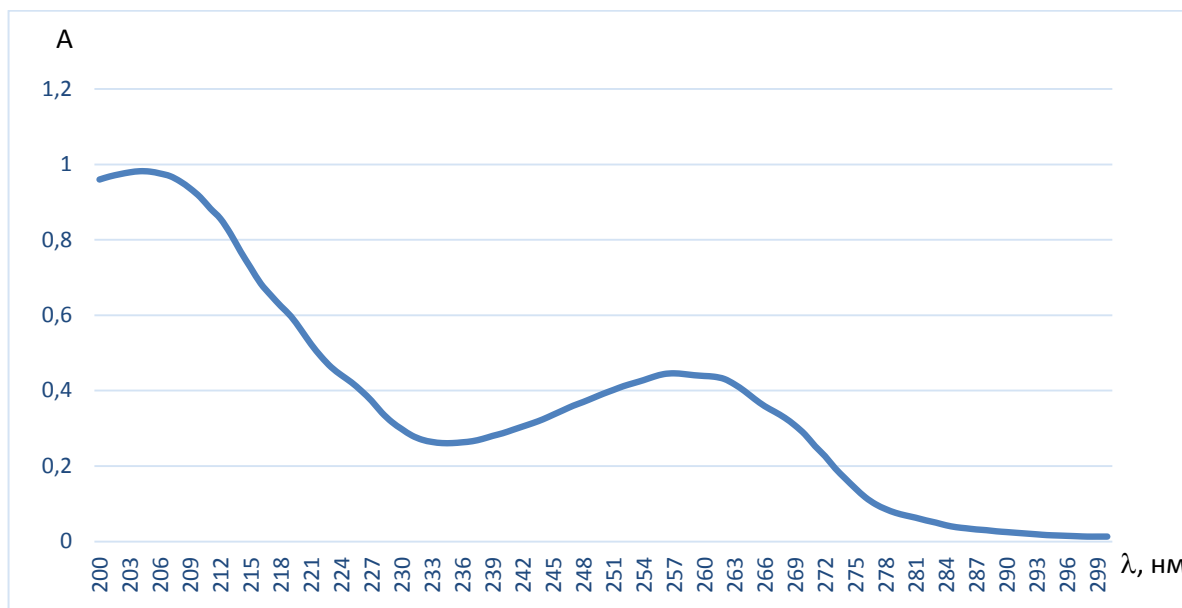


Рис. 2.2 Ультрафіолетовий спектр поглинання 0,001% розчину диметиндену малеату у фосфатному буферному розчині з рН 5.8

Максимум за довжини хвилі 258 нм обраний як аналітична довжина хвилі для подальших випробувань, оскільки підпорядкування розчинів диметиндену малеату в фосфатному буферному розчині з рН 5,8 основному закону світлопоглинання спостерігається в межах концентрації діючої

речовини від 0,002 до 0,02 мг/мл (рис. 2.3).

Подальше вивчення проводили спектрофотометричним методом у середовищі фосфатного буферного розчину з рН 5,8 за довжини хвилі 258 нм. Кількість диметиндену малеату, що перейшла у розчин, визначали за методом стандарту.

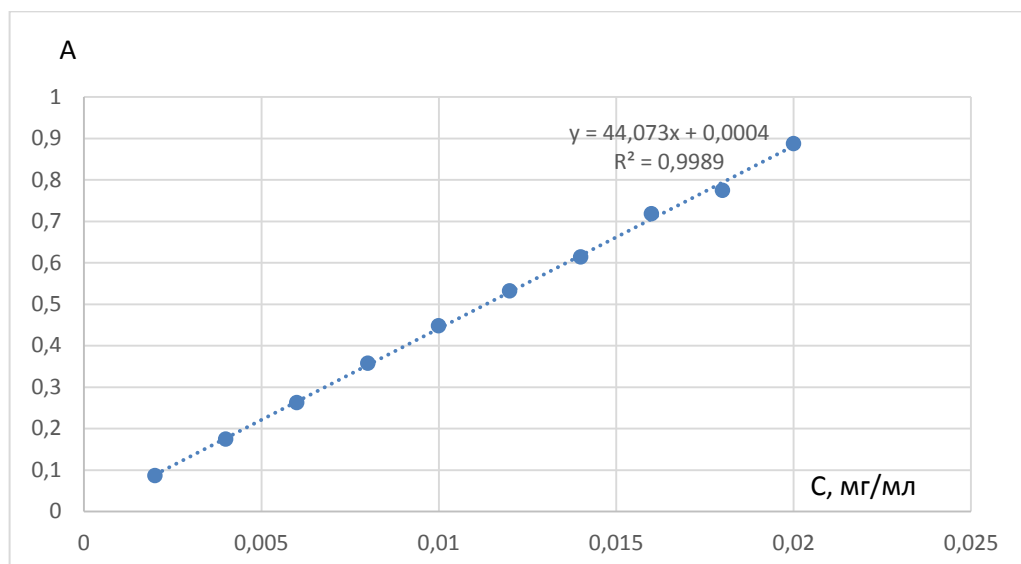


Рис. 2.3 Графік залежності оптичної густини від концентрації стандартних розчинів диметиндену малеату

Методика дослідження абсорбційних (осмотичних) властивостей гелів диметиндену малеату

Осмотичні властивості гелів досліджували шляхом визначення кінетики абсорбції води крізь напівпроникну мембрану. Використовували спеціальний діалізатор, мембрану – інертний пористий целюлозний матеріал Curgorphan, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки.

3,0 г (точна наважка) гелю поміщають у скляний циліндр, дном якої є напівпроникна мембрана. Цей циліндр, зі свого боку, розташовують у камері для діалізу із середовищем (фосфатного буферного розчину з рН 5,8) таким чином, щоб мембрана була занурена у середовище на 2-5 мм. Циліндр із розчином і мембраною зважують до початку дослідження, а потім через певні проміжки часу до досягнення рівноваги, за якої припиняється поглинання води. Кількість адсорбованого розчину виражали у відсотках до вихідної

маси наважки зразка.

2.3.4 Мікробіологічні методи досліджень

Випробування ефективності антимікробної консервувальної дії

Для проведення досліджень використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (п. 5.1.3) [34]. Метод полягає у тому, що в зразки готової лікарської форми з різними консервантами і концентраціями, які знаходяться у первинному пакуванні, вносять певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігають ці зразки за певної температури (від 20 до 25 °С) у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через визначені проміжки часу (засоби для зовнішнього застосування – 2, 7, 14 і 28 діб) з інокульованих зразків відбирають проби (звичайно 1,0 г) і визначають число життєздатних мікроорганізмів.

Усі дослідження виконували в асептичних умовах з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Перед дослідженнями проводили досліди на відповідність ростових властивостей поживних середовищ (кількість вирослих колоній за умови посіву відповідної кількості мікроорганізмів). Поживні середовища інокулювали малою кількістю тест-штамів мікроорганізмів ($10\text{--}10^2$ колонієутворювальних одиниць на мл середовища – КУО/мл). Вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівали на поверхню густого соєво-казеїнового живильного середовища у разі вирощування бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), у разі вирощування грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*) пересівали на густе живильне Сабуро-декстрозне середовище без додавання антибіотиків. Результати досліджень наведені у таблиці 2.2. З яких видно, що всі культури

мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія колоній за умови культивування на поживних середовищах і морфологія клітин під час мікроскопії є типовими, тож ростові властивості поживних середовищ відповідають вимогам.

Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили висіви бактерій на поверхню щільного поживного соєво-казеїнового середовища для висіву грибів використовували Сабуро-декстрозне поживне середовище без додавання антибіотиків. Культури бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* інкубували у термостаті TCO-80 за температури 30-35 °C упродовж 18-24 год., культуру *Candida albicans* інкубували за температури 20-25 °C упродовж 2-3 діб, культуру *Aspergillus brasiliensis* за температури 20-25 °C – 7 діб.

Таблиця 2.2

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура, °C	термін	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїновий агар	30-35 °C	24-72 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїновий агар	30-35 °C	24-72 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Сабуро-декстрозний агар	20-25 °C	24-120 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуро-декстрозний агар	20-25 °C	24-120 год	Морфологія колоній і клітин типова

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури гриба *Candida albicans* мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища стерильним суспендувальним розчином, що містить 9 г/л натрію хлориду *P*,

переносили у стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до 10^8 клітин у мл. Для приготування суспензії культури *Aspergillus brasiliensis* використовували стерильний суспендувальний розчин, який містить 9 г/л натрію хлориду *P* і 0,5 г/л полісорбату-80 *P* і доводили вміст спор до 10^8 у мл. Із кожної суспензії зразу після її приготування відбирали пробу і визначали кількість колонієутворювальних одиниць (КУО) у 1 мл кожної суспензії шляхом прямого висіву на чашки Петрі на щільні поживні середовища, які використовували для початкового вирощування тест-культур.

У кожен зразок гелю, що досліджується, вносили суспензію з вмістом тест-мікроорганізмів з навантаженням 10^8 КУО в 1 мл. У самому зразку мікробне навантаження мало становити від 10^5 до 10^6 КУО/мл.

Критерієм оцінки ефективності антимікробних консервантів було визначення логарифму (lg) зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів за відповідний період зберігання після контамінації зразків. Відповідно до вимог ДФУ в препаратах для зовнішнього використання логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через 2 доби має складати не менше 2-х, через 7 діб – не менше 3-х, у подальшому число життєздатних клітин бактерій не повинно збільшуватись. Логарифми зменшення числа життєздатних клітин грибів за 14 діб має складати не менше 2-х.

Після інокуляції мікроорганізмами зразки (навантаження 10^5 – 10^6 КУО/мл) ретельно перемішували для рівномірного розподілення мікроорганізмів у зразку, з кожного зразка відбирали проби: відразу після обсіменіння та через певні інтервали часу (2, 7, 14 і 28 діб), методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища у чашках Петрі для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і розрахунку логарифму зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Зразки гелю без консерванта № 5 були також інокульовані культурами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa*

ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 і зберігались упродовж 28 діб.

2.3.5 Методи фармацевтичного аналізу готового лікарського засобу

Кількісне визначення декспантенолу, диметиндену малеату та феноксіетанолу проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29).

Розчини готують у захищеному від світла місці!

Буферний розчин рН 2,5. 10 мл *триетиламіну Р* поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають 950 мл *води Р* доводять рН розчину *фосфорною кислотою Р* до 2,5, доводять об'єм розчину до позначки *водою Р* і перемішують.

Випробовуваний розчин. 1,0 г препарату (точна наважка) поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 80 мл рухомої фази А, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують. 5,0 мл розчину центрифугують протягом 10 хв зі швидкістю 8000 об/хв, після чого розчин фільтрують крізь фторопластовий мембранний фільтр з діаметром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

Розчин стандартного зразка диметиндену малеату. Близько 100 мг (точна наважка) СЗ диметиндену малеату (*Диметиндену малеату СЗ ДФУ*, кат. № D0135 або СЗ Dimetindene Maleate, виробництва LGC, кат. № MM0595.00-0250) поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 80 мл *ацетонітрилу Р*, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником і перемішують.

Розчин стандартного зразка декспантенолу. Близько 150 мг (точна наважка) СЗ декспантенолу (*Декспантенол ФСЗ ДФУ*, кат. № D0123 або Dexpanthenol USP RS, кат. № 1179504) поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 40 мл рухомої фази А, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником і перемішують.

Розчин стандартного зразка феноксіетанолу. Близько 250 мг (точна наважка) СЗ феноксіетанолу (*Phenoxyethanol USP RS*, кат. № 1526200)

поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 40 мл *ацетонітрилу Р*, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником і перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка *диметиндену малеату* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 2,0 мл розчину стандартного зразка *феноксіетанолу* і 10,0 мл розчину стандартного зразка *декспантенолу*, доводять об'єм розчину до позначки рухомою фазою А, перемішують та фільтрують крізь фторопластовий мембранний фільтр з діаметром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- ✓ колонка хроматографічна, розміром 4,6 × 250 мм, заповнена *силікагелем для хроматографії, октадецилсилільним Р*, із розміром частинок 5 мкм (наприклад, *Hypersil BDS-C18*, виробництва фірми «Agilent» кат. № 79926BD-585 або аналогічна, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи ;
- ✓ рухома фаза програмується:

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза Б, %
0,01 – 4,00	95	5
4,00 – 4,01	95→80	5→20
4,01 – 11,00	80	20
11,00 – 11,01	80→95	20→5
11,01 – 17,00	95	5

рухома фаза А: буферний розчин рН 2,5 – *ацетонітрил для хроматографії Р* (95:5); рухома фаза Б: *ацетонітрил для хроматографії Р*;

- ✓ швидкість рухомої фази : 2,0 мл/хв;
- ✓ детектування за довжини хвилі: 206 нм для *диметиндену малеату* та *декспантенолу*, 260 нм для *феноксіетанолу*;
- ✓ температура колонки : 40 °С.

Порядок виходу піків на хроматограмах *розчину порівняння*: 1 – пік

диметиндену малеату; 2 – пік декспантенолу; 3 – пік феноксіетанолу.

Хроматографують по 20 мкл *розчину порівняння і випробовуваного розчину*.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі вимоги:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком диметиндену малеату на хроматограмах *розчину порівняння*, становить не менше 3000 теоретичних тарілок;
- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком декспантенолу на хроматограмах *розчину порівняння*, становить не менше 3000 теоретичних тарілок;
- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком феноксіетанолу на хроматограмах *розчину порівняння*, становить не менше 20000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піка диметиндену малеату, піка декспантенолу і піка феноксіетанолу на хроматограмах *розчину порівняння* становить від 0,8 до 1,8;
- коефіцієнт розділення піка диметиндену малеату та піка декспантенолу на хроматограмах *розчину порівняння* становить не менше 3,0;
- відносне стандартне відхилення площ піка диметиндену малеату, піка декспантенолу і піка феноксіетанолу, розраховане з *n* хроматограм *розчину порівняння* або з *n* хроматограм *випробовуваного розчину*, не перевищує:

Кількість хроматограм (n)	3	4	5	6
Відносне стандартне відхилення площ піків (RSD) декспантенолу, %	0,67	0,96	1,19	1,38
Відносне стандартне відхилення площ піків (RSD) диметиндену малеату та феноксіетанолу, %	1,34	1,92	2,37	2,75

Вміст диметиндену малеату (X_1) в 1 г препарату, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \times m_{01} \times 1 \times 100 \times P_1}{S_{01} \times m_1 \times 100 \times 100 \times 100} = \frac{S_1 \times m_{01} \times P_1}{S_{01} \times m_1 \times 10000}, \quad (2.6)$$

де S_1 – середнє значення площ піка диметиндену малеату, обчислене з хроматограм *випробовуваного розчину*;

S_{01} – середнє значення площ піка диметиндену малеату, обчислене з хроматограм *розчину порівняння*;

m_{01} – маса наважки СЗ диметиндену малеату, в міліграмах;

m_1 – маса наважки препарату, в грамах;

P_1 – вміст основної речовини в СЗ диметиндену малеату, у відсотках.

Вміст декспантенолу (X_2) в 1 г препарату, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{S_2 \times m_{02} \times 10 \times 100 \times P_2}{S_{02} \times m_1 \times 50 \times 100 \times 100} = \frac{S_2 \times m_{02} \times P_2}{S_{02} \times m_1 \times 500}, \quad (2.7)$$

де S_2 – середнє значення площ піка декспантенолу, обчислене з хроматограм *випробовуваного розчину*;

S_{02} – середнє значення площ піка декспантенолу, обчислене з хроматограм *розчину порівняння*;

m_{02} – маса наважки СЗ декспантенолу, в міліграмах;

m_1 – маса наважки препарату, в грамах;

P_2 – вміст основної речовини в СЗ декспантенолу, у відсотках.

Вміст феноксіетанолу (X_3) в 1 г препарату, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{S_3 \times m_{03} \times 2 \times 100 \times P_3}{S_{03} \times m_1 \times 50 \times 100 \times 100} = \frac{S_3 \times m_{03} \times P_3}{S_{03} \times m_1 \times 2500}, \quad (2.8)$$

де S_3 – середнє значення площ піка феноксіетанолу, обчислене з хроматограм *випробовуваного розчину*;

S_{03} – середнє значення площ піка феноксіетанолу, обчислене з хроматограм *розчину порівняння*;

m_{03} – маса наважки СЗ феноксіетанолу, в міліграмах;

m_1 – маса наважки препарату, в грамах;

P_3 – вміст основної речовини в СЗ феноксіетанолу, у відсотках.

Вміст $C_{20}H_{24}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ (диметиндену малеату) в 1 г препарату має бути від 0,9 мг до 1,1 мг.

Вміст $C_9H_{19}NO_4$ (декспантенолу) в 1 г препарату має бути від 28,5 до 31,5 мг.

Вміст $C_8H_{10}O_2$ (феноксіетанолу) в 1 г препарату має бути від 9,0 до 10,0 мг.

Методика визначення сторонніх домішок

3-Амінопропанол. Випробування проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ*, 2.2.27).

Випробовуваний розчин. 2,0 г препарату поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 40 мл *метанолу Р*, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником і перемішують. 5 мл отриманої суміші центрифугують протягом 10 хв зі швидкістю 8000 об/хв і фільтрують крізь фторопластовий мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

Розчин 3-амінопропанолу. 12 мг СЗ 3-амінопропанолу (3-амінопропанол ФСЗ ДФУ, кат. № А0017) поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у 40 мл *метанолу Р*, доводять об'єм до позначки тим самим розчинником і перемішують.

Розчин порівняння (а). 0,5 мл розчину 3-амінопропанолу поміщають у мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять *метанолом Р* до позначки і перемішують.

Розчин порівняння (b). 1,0 мл розчину 3-амінопропанолу поміщають у мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять *метанолом Р* до позначки і перемішують.

Розчин порівняння (с). 2,0 мл розчину 3-амінопропанолу поміщають у мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять *метанолом Р* до позначки і перемішують.

Розчин для перевірки чутливості хроматографічної системи. 0,2 мл розчину 3-амінопропанолу поміщають у мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять метанолом *P* до позначки і перемішують.

На лінію старту хроматографічної пластинки «Silica gel 60 F₂₅₄ » розміром 10 x 15 см наносять 10 мкл випробовуваного розчину (близько 6 мкг декспантенолу), 10 мкл розчину порівняння (а) (0,06 мкг 3-амінопропанолу), 10 мкл розчину порівняння (b) (0,12 мкг 3-амінопропанолу), 10 мкл розчину порівняння (с) (0,24 мкг 3-амінопропанолу) та 10 мкл розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи (0,024 мкг 3-амінопропанолу). Пластинку висушують на повітрі протягом 10 хв за кімнатної температури, поміщають у камеру із сумішшю розчинників *аміаку розчин концентрований P1 – метанол P – н-бутанол P* (20 : 25 : 55) і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать протягом 5 хв у струмі повітря за кімнатної температури до зникнення запаху аміаку, *обприскують нінгідрину розчином P3* і витримують у сушильній шафі за температури 120 °С протягом 10 хв. Після цього пластинку охолоджують до кімнатної температури і переглядають у денному світлі.

Для випуску на хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає плямі 3-амінопропанолу, за величиною та інтенсивністю забарвлення не має перевищувати пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (не більше 1 %).

Протягом терміну придатності на хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає плямі 3-амінопропанолу, за величиною та інтенсивністю забарвлення не має перевищувати пляму на хроматограмі розчину порівняння (с) (не більше 2 %).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються такі умови: на хроматограмі розчину для перевірки придатності хроматографічної системи чітко видно пляму 3-амінопропанолу з

показником R_f близько 0,25.

2.3.6 Фармакологічні методи досліджень

Дослідження протизапальної активності гелю

Для визначення оптимального складу гелю застосовували зручну та легко відтворювальну модель гострого термічного пошкодження лапи у мишей. Досліди проведені на мишах-самцях масою 18-22 г. Гостре термічне запалення викликали зануренням лапи тварини у гарячу воду (температура 64°C) на 4 с.

Враховуючи, що досліджуваний тест-зразок (ТЗ) містить декспантенол та диметиндену малеат, як стандартні препарати порівняння застосовували «Бепантен» крем, виробництва ГП Грензах, Продуктіонс ГмбХ (Німеччина), який містить декспантенолу 50 мг/г, і «Феністил» гель (Новартис Консьюмер Хелс С.А., Швейцарія), діючою речовиною якого є диметиндену малеат, 1 мг/г.

Досліджувані ТЗ наносили на пошкоджену лапу одразу після опіку в кількості, достатній для покриття всієї пошкодженої поверхні лапи. Необхідну кількість ТЗ (0,2 г/тварину) підбирали емпіричним шляхом. Через 3 години нанесення ТЗ повторювали. На другу добу тварин виводили з експерименту передозуванням інгалаційного наркозу. На рівні гомілковостопного суглоба відрізали обидві лапи, зважували їх на електронних вагах. Для кожної тварини окремо підраховували різницю між масами пошкодженої і непошкодженої лап (D).

Таблиця 2.3

Дизайн дослідження протизапальної дії ТЗ

Групи тварин	Кількість ТЗ та режим нанесення	Кількість тварин у групі
Позитивний контроль		7
гель «Покусіл»	По 0,2 г/тварину Одразу після моделювання запалення та через 3 год	7
«Бепантен», крем		7
«Феністил», гель		7

Протизапальну активність досліджуваних засобів розраховували за формулою:

$$\text{ПЗА} = \frac{D_{\text{д.}} - D_{\text{к.}}}{D_{\text{к.}}} \times 100\%, \quad (2.9)$$

де $D_{\text{д.}}$ – різниця між масами пошкодженої і непошкодженої лап у дослідній групі;

$D_{\text{к.}}$ – різниця між масами пошкодженої і непошкодженої лап у контрольній групі.

Дослідження протиалергійної активності гелю на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом

Серед відомих експериментальних алергічних уражень шкіри модель контактного алергічного дерматиту, індукованого 2,4-динітрохлорбензолом, є однією з тяжких, але добре відтворюваних [50]. Динітрохлорбензол (2,4-ДНХБ) є потужним алергеном, має високу проникну здатність у разі нанесення на шкіру і провокує розвиток вираженої запальної реакції алергічної природи. За клінічними ознаками ця модель є найбільш адекватною основним проявам алергодерматиту у людини.

У зв'язку із вище зазначеним дослідження протиалергічних властивостей гелю було проведено на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-ДНХБ. Досліди проводили на 24 мурчаках масою 400-700 г. На ретельно вистрижену ділянку шкіри правого боку розміром 2 x 2 см наносили по 3 краплі 5% спирто-ацетонового розчину ДНХБ протягом 6 днів поспіль.

Дизайн дослідження антиалергічної дії

Група тварин	Кількість ТЗ та режим нанесення	Кількість тварин у групі
Інтактний контроль	—	5
Позитивний контроль	—	5
ТЗ гель «Покусіл»	По 0,5 г/тварину	5
«Феністил», гель		5

На 14-у добу після початку сенсibiliзації мурчакам на ідентичні інтактні ділянки лівої половини тулуба наносили вирішальну аплікацію 3 краплями 5% розчину ДНХБ. Через 24 год у місці шкірної проби розвивалася виражена запальна реакція. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи. Дизайн дослідження наведено у табл.. 2.4.

Вивчення гострої токсичності препарату

Дослідження проведено відповідно до закону України «Про лікарські засоби» та вимог ДЕЦ МОЗ України щодо доклінічних досліджень з урахуванням положень Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 86/609/ЄС від 24 листопада 1986 р. «Про зближення законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети».

Дослідження проводили на 36 білих аутбредних щурах обох статей, рандомізованих за групами за критерієм мінімізації різниці середньої маси тіла. Після карантину тварин зважували, маркували за порядковим номером. До дослідження залучали тільки здорових тварин [158]. Рандомізацію за групами проводили методом мінімізації різниці за масою. Дози ТЗ розраховували на одиницю маси тіла тварин [158].

Тваринам за 24 години до нашкірного нанесення ТЗ проводили депіляцію ділянки шкіри за допомогою атравматичного тримера. Перед уведенням та нанесенням ТЗ щурів позбавляли доступу до їжі протягом ночі (8 год). Враховуючи дані попередніх токсикологічних досліджень

компонентів гелю та рівень доз активних речовин у засобі, слід зазначити, що визначення LD_{50} технічно обмежено через необхідність застосування об'ємів, що в декілька разів перевищують допустимі. Так, лімітувальним показником для визначення гострої токсичності стала максимальна доза IV класу токсичності (малотоксичні речовини) з урахуванням шляху введення [158, 159]. Для нашкірного нанесення доза за лікарською формою дорівнювала 2810 мг/кг, а для внутрішньо шлункового введення – 5000 мг/кг. Нашкірне нанесення відтворювали за допомогою шпателя дерматологічного, а внутрішньошлункове введення здійснювали за допомогою спеціального ентерального зонда.

Спостереження за тваринами проводили одразу після введення/нанесення протягом 4 год, надалі – щодобово. Оцінювали загальний стан тварин: зовнішній вигляд, дихання, салівацію, сечовипускання, наявність екскретів, порушення рухової активності, наявність та вираженість судом, офтальмологічних, серцево-судинних симптомів, пілоерекції, порушення тону м'язів [158]. До їжі тварин допускали через 4 год після маніпуляції, до води доступ був вільним впродовж всього дослідження. Вживаність та загальний стан тварин оцінювали щодня протягом 14 діб.

З урахуванням загальнотоксикологічних аспектів та особливостей фармакодинаміки досліджуваного засобу були обрані такі показники системного відгуку на введення/нанесення досліджуваної речовини: вживаність, динаміка маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів.

У дослідженнях в основних групах тварин визначали масу тіла до введення ТЗ гелю «Покусіл», на 3, 7 і 14 добу. На 14 добу тварин виводили з досліду (евтаназія в CO_2 -камері), робили розтин [158, 159], що важливо для установлення особливостей токсикодинаміки та для підтвердження відсутності маніпуляційної помилки.

Макроскопічне дослідження включало зовнішній огляд тварин, огляд внутрішніх органів грудної порожнини, середостіння, черевної порожнини, малого таза [160]. Після макроскопічного обстеження зважували внутрішні

органи щурів (печінку, нирки, серце, легені, селезінку, наднирники, тимус, сім'яники/яєчники), розраховували коефіцієнт маси.

Отримані числові дані (маса тіла тварин, КМ) наводили у вигляді середнього значення зі стандартною похибкою середньої та медіан з мінімальними та максимальними значеннями вибірки. Достовірність міжгрупових відмінностей оцінювали, використовуючи параметричні та непараметричні методи аналізу, рівень значущості $p < 0,05$ [161].

2.3.7 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів фармако-технологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень проводили за методикою, наведеною в розділі «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» Додаток 1 до ДФУ п. 5.3 [63, 73, 102, 104].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На основі аналізу етіопатогенезу та симптомів перебігу місцевих проявів ІА, теоретично обґрунтовано склад активних речовин та гелеву форму лікарського засобу місцевого застосування.

2. Розроблено алгоритм проведення експериментальних досліджень із фармацевтичної розробки складу гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу.

3. На підставі теоретичних знань про методологію проведення фармацевтичної розробки МЛЗ та фізико-хімічних властивостей активних і допоміжних речовин обґрунтовано коло методів дослідження, необхідних для розроблення оптимального складу, раціональної технології та стандартизації параметрів якості гелю, що розробляється.

Результати експериментальних досліджень наведені в таких публікаціях:

1. Кухтенко Г. П., Попова Т. В., Гладух Е. В., Кухтенко А. С. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960> (дата обращения: 16.12.2021).

2. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз консервантів, що застосовуються в технології виробництва м'яких лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 122-124.

3. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Использование карбомеров в разработке лекарственных препаратов. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств* : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. Алматы : КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2019. С 77-78.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНСЕКТНОЇ АЛЕРГІЇ

3.1 Дослідження розчинності диментиндену малеату

Ефективність ЛЗ місцевого застосування залежить від технології введення АФІ до системи доставки, компонентів, на основі яких розроблена сама система доставки та допоміжних речовин, які сприяють вивільненню АФІ та їх проникненню крізь шкірний бар'єр (речовин енхансерів). Багатоатомні спирти широко використовуються у фармацевтичній та косметичній технології як багатофункціональні речовини: для розчинення важкорозчинних АФІ; як пенетратори вивільнення (підсилювачі проникнення АФІ крізь роговий шар шкіри); для підвищення ефективності консервувальних речовин; як модифікатори реологічних властивостей; для поліпшення споживчих властивостей та ін. [98]. Тому першим етапом для обґрунтування складу гелю стали дослідження розчинності диметиндену малеату, твердої порошкоподібної речовини білого кольору, у багатоатомних спиртах (пропіленгліколь, гексиленгліколь, бутиленгліколь, гліцерин) та в макроґолі 400 [139]. Диметиндену малеат мало розчинний у воді (від 1:100 до 1:1000), тому обґрунтування вибору раціонального розчинника і технології його введення до гідрогелю є першочерговим завданням.

Результати досліджень наведено в табл 3.1. Декспантенол є в'язкою рідиною, тому до складу гелю в лабораторних умовах його вводили, безпосередньо додаючи необхідну кількість і розчиняючи в основі гелю [139].

У таблиці 3.2 наведені основні фізико-хімічні показники використаних речовин [12].

Таблиця 3.1

Результати дослідження розчинності диметиндену малеату

Розчинник	Співвідношення диметиндену малеат : розчинник / температура розчинення							
	40 ± 1°C		45 ± 1°C		50 ± 1°C		55 ± 1°C	
	1:50	1:100	1:50	1:100	1:50	1:100	1:50	1:100
Вода очищена	+	+	+	+	+	+	+	+
Пропіленгліколь	+	+	+	+	+	+	+	+
Бутиленгліколь	-	-	±	+	+	+	+	+
Гексиленгліколь	-	-	-	-	-	+	+	+
Макрогол 400	-	-	±	+	+	+	+	+
Гліцерин	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка.* «+» – добре розчинний, «±» – погано розчинний, «-» – не розчинний

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні показники використаних розчинників

Фізико-хімічні показники	Пропіленгліколь (1,2-пропандіол)	Бутиленгліколь (1,3-бутандіол)	Гексиленгліколь (2-метил-2,4-пентандіол)	Гліцерин (пропан-1,2,3-триол)	Макрогол 400
Щільність	1,038 г/см ³ за 20°C	1,004– 1,006 г/см ³ за 20°C	0,921 г/см ³ за 20°C	1,26 г/см ³ за 20°C	1,13 г/см ³ за 20°C
В'язкість (динамічна)	58,1 мПа s за 20°C.	104 мПа s за 25°C	36 мПа s за 20 °C	934 мПа s за 25oC	105-130 мПа s за 25oC
Розчинність у воді	1000 г/л за 20°C	1000 г/л за 25°C	118,2 г/л за 20°C	1000 г/л за 25°C	256,084 г/л за 25°C
Молекулярна маса	76,09 г/мол	90,14 г/мол	118,17 г/мол	92,09	380–420 г/мол
Коефіцієнт розподілу: ноктанол/вода	log Kow - 0,92	log Kow - 0,29	log Kow = 0,58	log Pow - 1,76	log Pow - 0,698
Константи дисоціації	pKa = 14,8 за 25°C	pKa = 15,1 за 25°C	pKa = 16,5 за 25°C	14,4 5 за 25°C	14,8 5 за 25°C

У результаті проведених досліджень було встановлено, що диметиндену малеат мало розчиняється у воді очищеній і не розчиняється в решті розчинниках за кімнатної температури. При поступовому підвищенні температури понад 25°C з інтервалом в 5°C спостерігається повільний процес розчинення диметиндену малеату. При температурі 40°C диметиндену малеат повністю розчиняється як у воді очищеній, так і в пропіленгліколі, процес розчинення у цих розчинниках не залежить від їх співвідношення. У макроглі 400 та бутиленгліколі диметиндену малеат повністю розчиняється за температури $(45 \pm 1)^\circ\text{C}$, у гексиленгліколі за $(50 \pm 1)^\circ\text{C}$. У разі використання макроглі 400, бутиленгліколю та гексиленгліколю спостерігається залежність розчинення диметиндену малеату від використаної кількості розчинника, розчинення відбувається швидше за співвідношення диметиндену малеат : розчинник як 1 : 100. Диметиндену малеат не розчиняється в гліцерині за досліджуваних температурних режимів і використаних співвідношень.

Зважаючи на пластифікувальні, антисептичні властивості пропіленгліколю, та результатів дослідження розчинності диметиндену малеату для обґрунтування системи доставки діючої речовини використовували пропіленгліколь як розчинник [96, 99].

3.2 Обґрунтування фармацевтичної системи доставки диметиндену малеату та декспантенолу на шкірного застосування

Сьогодні існують різні стратегії забезпечення ефективної доставки ЛЗ на шкірного застосування, що здійснюється як шляхом ретельного підбору компонентів основи, так і шляхом технологічних прийомів виготовлення [86-88]. Гідрогелі (біоадгезивні) були розглянуті нами як фармацевтичні системи доставки диметиндену малеату та декспантенолу до осередка запального алергічного процесу, який спричиняється дією зовнішніх подразників, наприклад, у разі укусів комах, невеликої сонячної еритеми, неускладнених

невеликих опіків шкіри та алергічних подразнень незначних ділянок шкіри. Гідрогелі являють собою тривимірні, зшиті сітки водорозчинних полімерів і складаються, як мінімум, з двох компонентів, один з яких утворює безперервну тривимірну макромолекулярну сітку, яка виступає в ролі каркаса, та низькомолекулярного розчинника (зазвичай води демінералізованої), який рівномірно розподілений по об'єму дисперсної системи. Здатність полімеру створювати таку сітку залежить від багатьох чинників: структури молекули (довжини і кількості лінійно орієнтованих ділянок, наявності бокових ланцюгів), наявності активних або активованих груп для перебігу процесу поперечного зшивання тощо. У ролі таких речовин можна використовувати природні полісахариди: альгінати, камеді, пектини, метилцелюлозу та її похідні або інші природні й синтетичні речовини [91-93]. Слід зазначити, що вони можуть утворювати системи із властивостями як в'язко-пластичної рідини, в'язко-пластичного твердого тіла, так і твердого тіла (желе). Тому дослідження реологічної поведінки та визначення структурно-механічних показників на етапі розроблення складу ЛЗ у формі гелю набуває особливо важливого значення [128].

Відповідно до класифікації ЛЗ на підставі їх еквівалентності розроблюваний препарат належить до групи А.3 – Оригінальний лікарський засіб із фіксованою комбінацією. Нова комбінація відомих діючих речовин також вважається оригінальним ЛЗ [6]. Концентрація диметиндену малеату в складі гелю становила 0,1 %, концентрація декспантенолу – 3,0 %. Диметиндену малеат – похідне фенілалкіламіну, належить до групи антигістамінних препаратів I покоління, забезпечує протиалергічний та протисвербіжний терапевтичний ефект шляхом блокування H1-рецептори. Декспантенол – похідне пантотенової кислоти, стимулює регенерацію шкіри та нормалізує клітинний метаболізм.

На підставі аналізу асортименту гелеутворювальних речовин для розроблення складу гідрогелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу було обрано такі речовини [17]:

1. гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) марки Metolose SR-90SH-100000SR (Ph. Eur. 9.2) виробництва Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Японія;
2. ксантанова камедь Ziboxan F200 (Ph. Eur. 9.2) виробництва Deosen Biochemical Ltd, Китай;
3. карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF (USP32–NF27) виробництва Lubrizol Corp., США.

Ці допоміжні речовини широко використовуються у складі фармацевтичних препаратів місцевого застосування і їх реологічні властивості субстанцій вивчені [10, 18]. Проте введення до основ гідрогелів активних речовин може суттєво впливати на їх реологічні властивості: структурну в'язкість, тиксотропність, межу плину тощо, а разом із тим можуть призводити до непридатності системи до технологічного процесу виробництва та застосування пацієнтами [19]. Обрані речовини відрізняються за природою походження та механізмом гелеутворення.

Методика приготування гідрогелів ГПМЦ

Для приготування гідрогелів ГПМЦ 1/3 частину води очищеної від пропису нагрівали до 80°C і додавали полімер та перемішували упродовж 30 хв, потім додавали решту води очищеної кімнатної температури. Концентрація ГПМЦ у досліджуваних зразках становила 1,2, 1,6, 1,8 та 2,0 %.

Методика приготування гідрогелів ксантанової камеді

До розрахованої кількості за прописом води очищеної кімнатної температури додавали ксантанову камедь і перемішували упродовж 30 хв. Були виготовлені зразки гелю із вмістом ксантанової камеді 1,5, 2,0 та 2,5 %.

Методика приготування гідрогелів карбомеру

До розрахованої за прописом кількості води очищеної кімнатної температури додавали карбомер, диспергували упродовж 30 хв., потім здійснювали нейтралізацію розчином трометамолу (30 %) до рН дисперсної системи ($6,5 \pm 0,2$) [23]. Концентрація карбомеру в зразках складала 0,5, 0,75 та 1,0 %.

Через годину після приготування гелевої основи додавали пропіленгліколевий розчин диметиндену малеату та декспантенол.

До складу гідрогелів з метою стабілізації додавали динатрію едетат 0,1 %, хелатну сполуку, яка здатна утворювати комплекси з іонами металів. Металеві домішки можуть надходити з різних джерел, включаючи системи водопостачання, металеве обладнання, ємності для зберігання та первинне пакування (туби). Динатрію едетат є також непрямим антиоксидантом, чинить виражену пошкоджувальну дію на мікробну клітину, оскільки є хелатоутворювальною речовиною, що зв'язує іони двовалентних металів та обумовлює втрату мембраною ліпополісахаридного комплексу. Внаслідок цього клітинна стінка стає ламкою, підвищується її проникність для різних речовин, зокрема й антимікробної дії. Динатрію едетат у фармацевтичній промисловості до складу місцевих препаратів входить у концентрації 0,05 – 0,5 % [73].

Особлива уваги вивченню реологічних характеристик МЛЗ надається на етапах розроблення складу і технології виготовлення [84]. До основних характеристик, що досліджуються, належать: структурна в'язкість, межа плину, тиксотропність, напруга зсуву, визначення яких може служити ефективним і об'єктивним параметром контролю їх якості, реалізуючи стратегію «Quality by Design». Реологічна поведінка тісно пов'язана із дисперсною структурою засобу і за її допомогою можна визначити структурні зміни, які спостерігаються під час перемішування, теплової обробки, транспортування, дозування, зберігання та використання [2]. Відомості, отримані у реологічних дослідженнях, набувають особливої актуальності під час масштабування та при трансфері технології від лабораторних до промислових умов. На сьогодні існують численні ротаційні тести, проте за режимом роботи вони класифікуються на методи «контрольованої швидкості зсуву CSR або CR» та «контрольованої напруги зсуву CSS або CS» [3]. Виміри реологічних властивостей гідрогелів здійснювали через добу після приготування за методикою, описаною у розд. 2.

В основі гелеутворення лежить процес безперервного збільшення в'язкості розчину полімеру в часі, що супроводжується наростанням в'язкопружних властивостей і, залежно від використаної концентрації, може призвести до утворення пружної однорідної неплинної системи – желе або гелю. Умовно цей процес можна представити двома стадіями: перша стадія характеризується значним збільшення в'язкості системи, але в цілому система ще зберігає властивості гідроколоїдів; друга стадія починається з моменту появи пружності, тобто початку прояву властивостей твердого тіла.

На рис. 3.1, 3.2, наведено експериментальні реограми та розраховані (теоретичні) реограми плинну, або криві поведінки потоку, за математичною моделлю Кассона гелевих основ ГПМЦ, а на рис. 3.3, 3.4 результати реологічних досліджень гелів ГПМЦ із вмістом активних речовин диметиндену малеату та декспантенолу у логарифмічних координатах. Аналогічні реограми гелевих основ ксантанової камеді та гелів ксантанової камеді із вмістом АФІ наведено на рис 3.6 та 3.7, реограми гелевих основ карбомеру та гелів карбомеру АФІ на рис. 3.9 та 3.10. Графіки показують взаємозв'язок напруги зсуву та структурної в'язкості зі швидкістю зсуву в режимі контрольованої швидкості зсуву SCR за умов покрокового збільшення – зменшення градієнта швидкості зсуву. На рис. 3.5, 3.8, 3.11 відображено результати дослідження тиксотропії гідрогелів із вмістом АФІ в умовах спокій – розрідження – спокій.

Результати розрахункових структурно-механічних показників наведено у табл. 3.3, 3.4, 3.5.

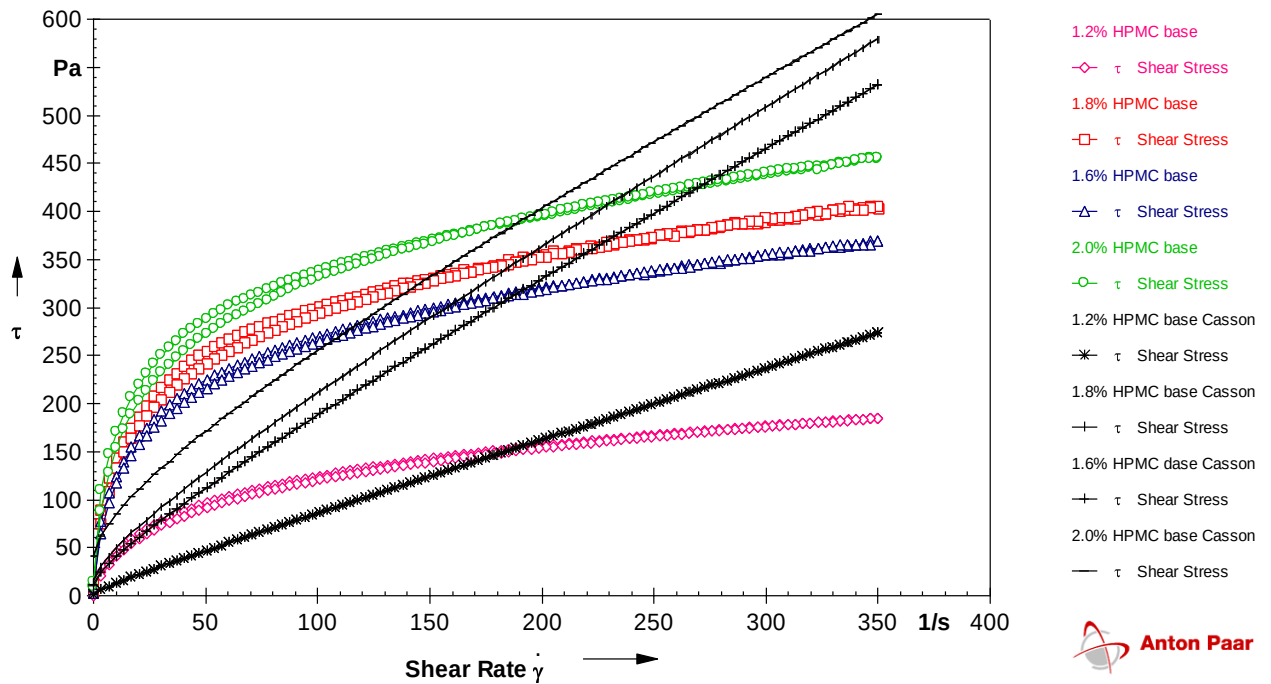


Рис. 3.1 Експериментальні реограми плинугелевих основ ГПМЦ та розраховані (теоретичні) реограми плинуга моделлю Кассона

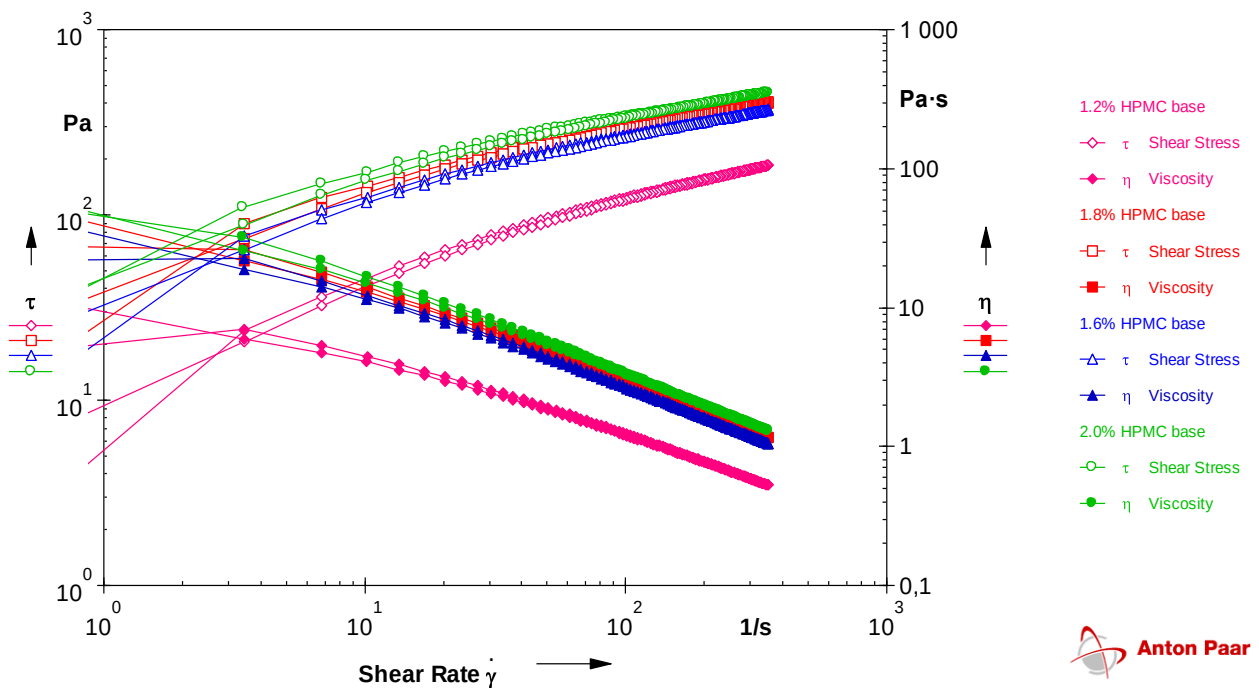


Рис. 3.2 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелевих основ ГПМЦ від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) та залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) – логарифмічні координати (log)

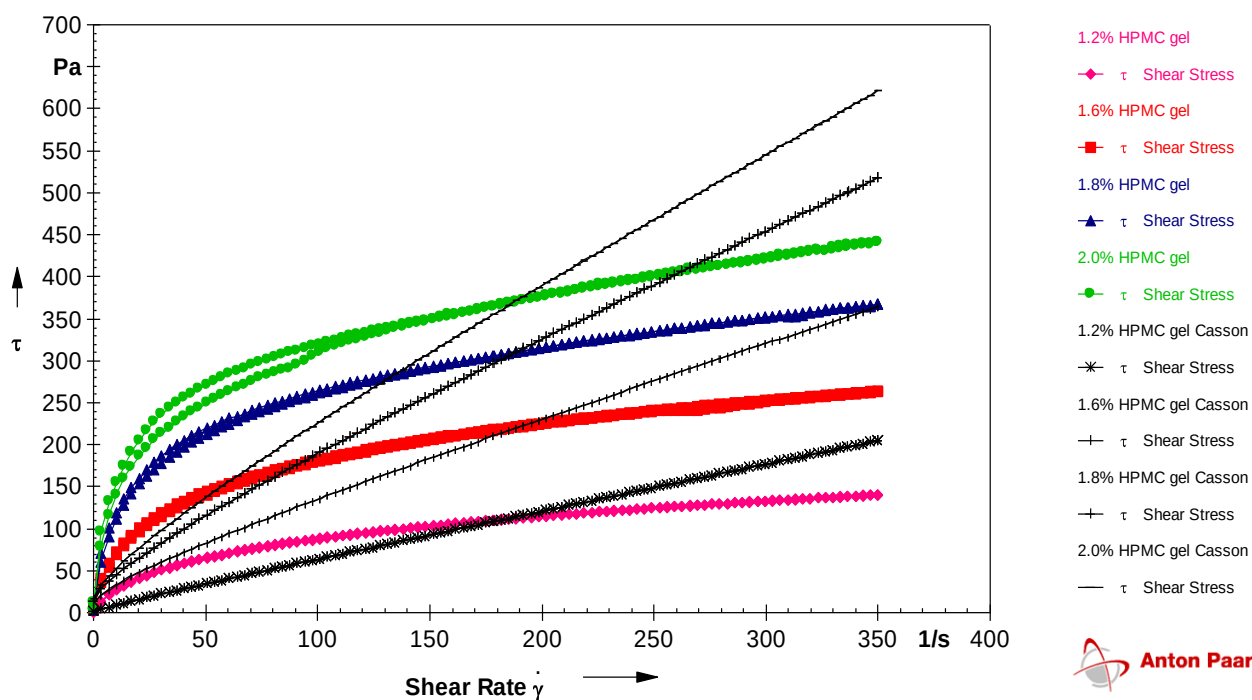


Рис. 3.3 Експериментальні реограми плинугелів ГПМЦ із вмістом АФІ та розраховані (теоретичні) реограми плинугелів за моделлю Кассона

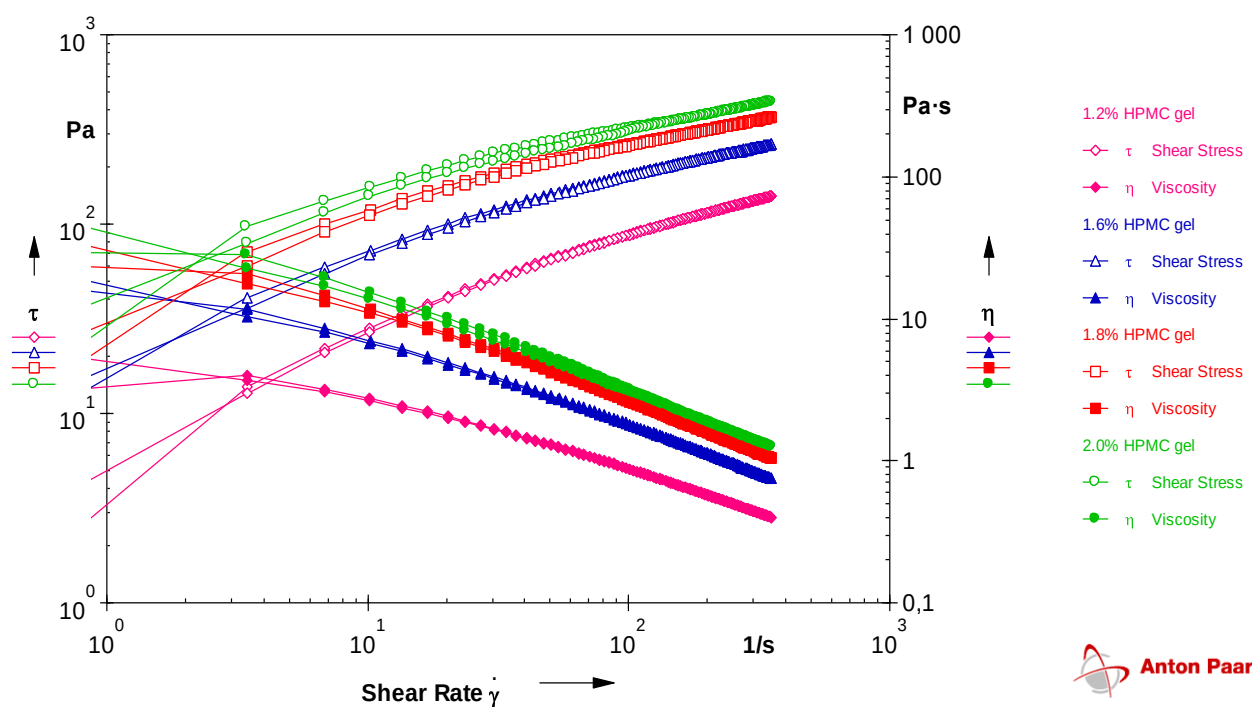


Рис. 3.4 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелів ГПМЦ із вмістом АФІ від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) та залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) – логарифмічні координати (log)

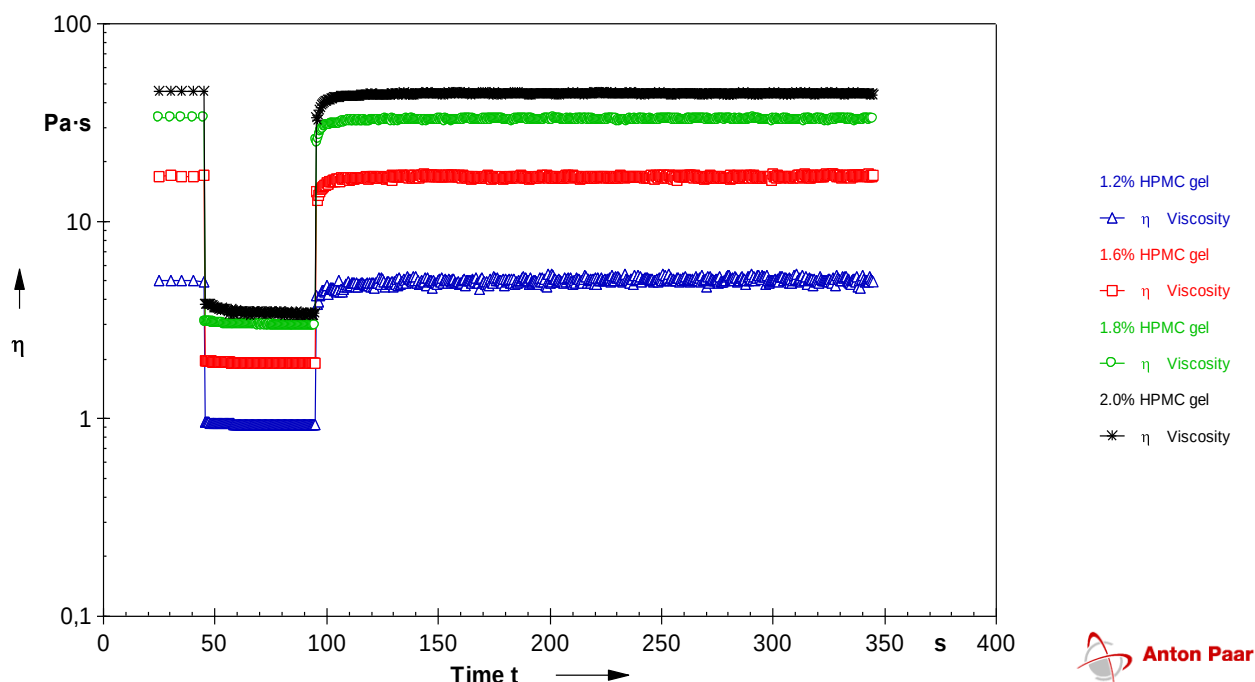


Рис. 3.5 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) гелів ГПМЦ із вмістом АФІ від градієнта швидкості зсуву в режимі $1 \text{ s}^{-1} - 150 \text{ s}^{-1} - 1 \text{ s}^{-1}$

Таблиця 3.3

Розраховані структурно-механічні показники гелевих основ ГПМЦ та гелів ГПМЦ із вмістом АФІ

Показники	Гелеві основи			
	1,2% ГПМЦ	1,6% ГПМЦ	1,8% ГПМЦ	2,0% ГПМЦ
1	2	3	4	5
Площа петлі гістерезису, Pa/s	855,47	1176,65	1463,68	1334,56
Межа плину за Кассоном τ_0 , Pa	0,81	10,79	15,69	26,87
В'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном η_∞ , Pa·s	0,69	1,15	1,21	1,98
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	35,75	45,78	46,36	47,65
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	65,57	70,88	71,58	72,65

1	2	3	4	5
	Гелі із вмістом АФІ			
	1,2% ГПМЦ	1,6% ГПМЦ	1,8% ГПМЦ	2,0% ГПМЦ
Площа петлі гістерезису, Pa/s	193,95	310,01	626,64	2239,37
Межа плину за Кассоном τ_0 , Pa	0,45	9,22	11,77	13,38
В'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном η_∞ , Pa·s	0,53	0,74	1,07	1,29
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	30,90	39,83	43,48	45,75
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	61,73	67,93	71,10	72,98

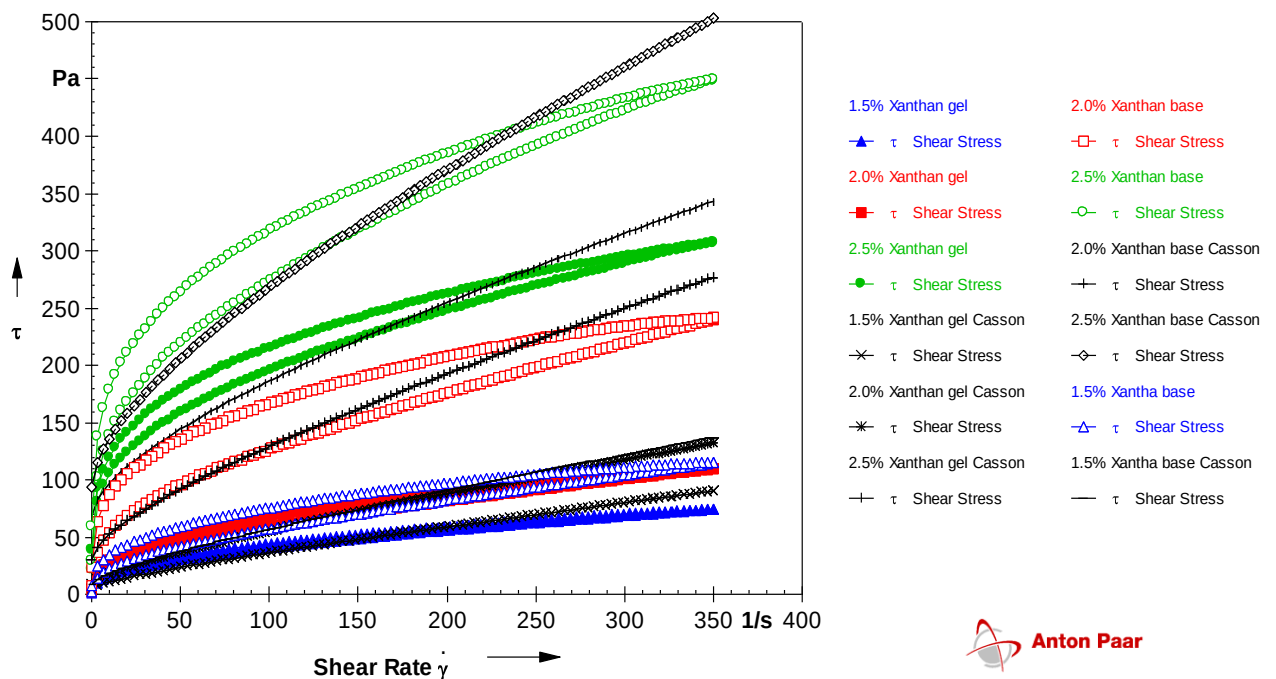


Рис. 3.6 Експериментальні реограми плину гелевих основ ксантану і гелів ксантану із вмістом АФІ та розраховані (теоретичні) реограми плину за моделлю Кассона

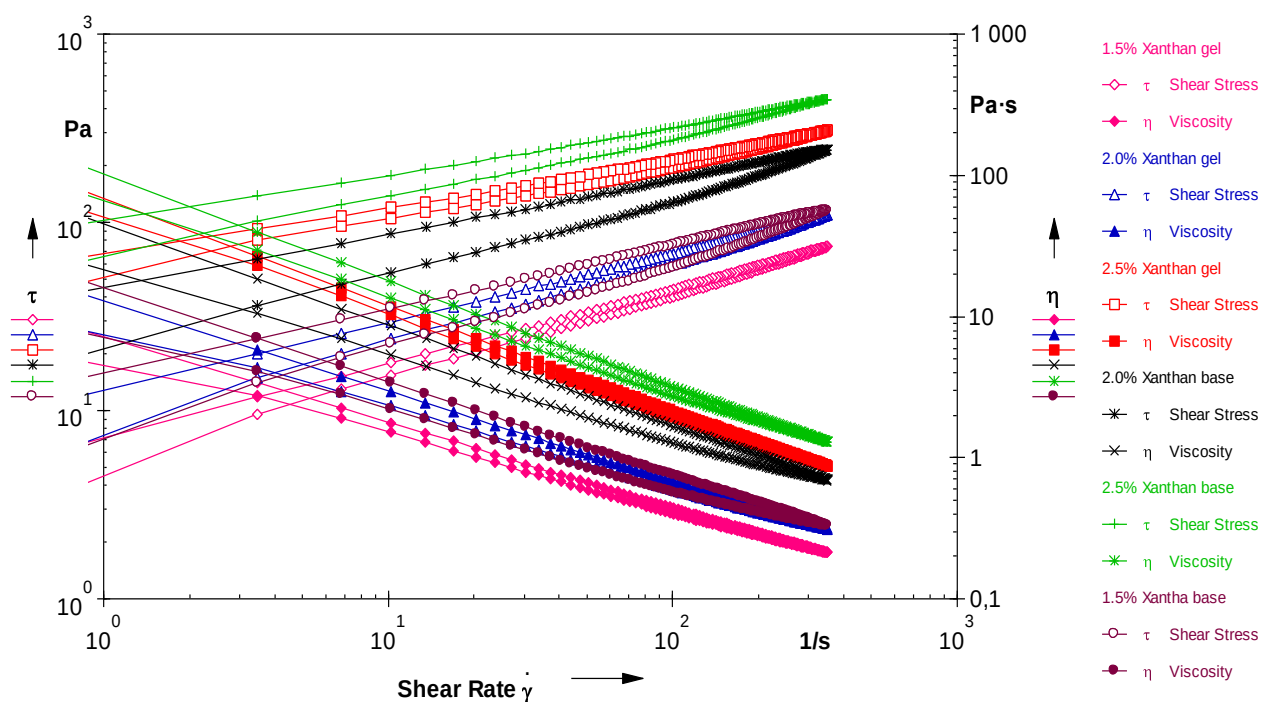


Рис. 3.7 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелевих основ ксантану та гелів ксантану із вмістом АФІ від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) і залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) – логарифмічні координати (log)

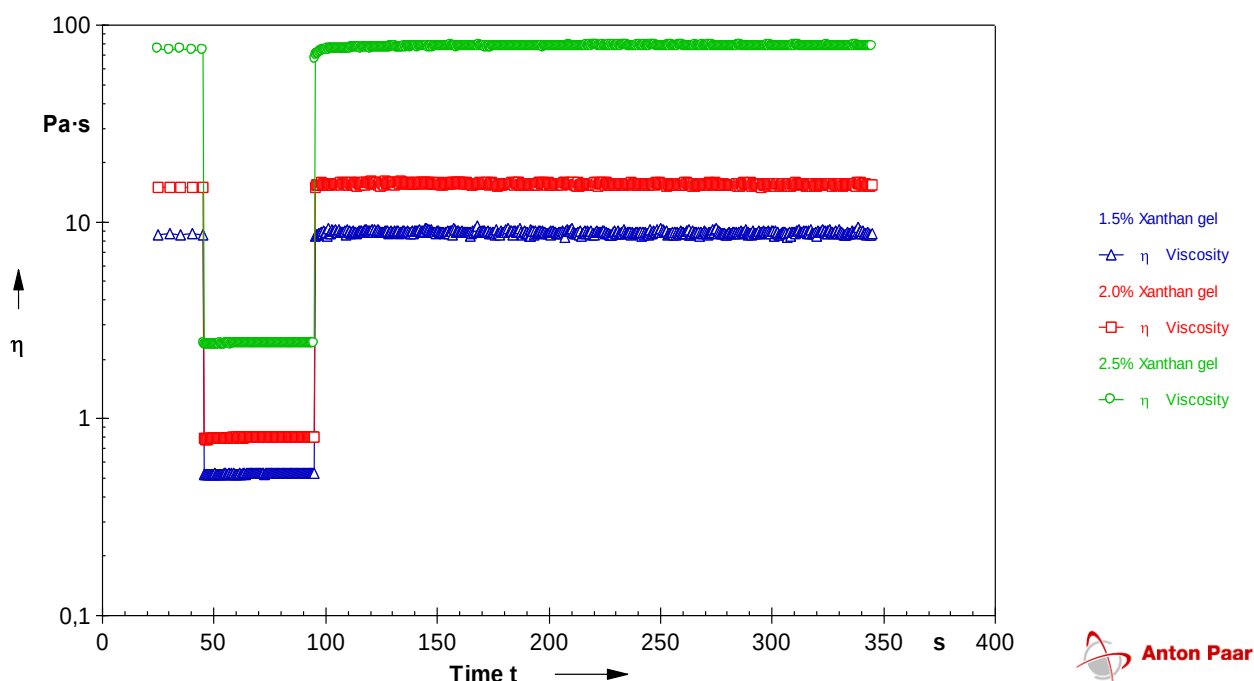


Рис. 3.8 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) гелів ксантанової камеді із вмістом АФІ від градієнта швидкості зсуву в режимі $1 s^{-1} - 150 s^{-1} - 1 s^{-1}$

Розраховані структурно-механічні показники гелевих основ ксантанової камеді та гелів ксантанової камеді із вмістом АФІ

Показники	Гелеві основи		
	1,5% ксантан	2,0% ксантан	2,5% ксантан
Площа петлі гістерезису, Pa/s	-4637,1	-10275,1	-10117,3
Межа плину за Кассоном τ_0 , Pa	7,51	27,97	89,11
В'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном η_∞ , Pa·s	0,23	0,37	0,48
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	45,57	49,43	58,89
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	61,57	64,31	72,65
	Гелі із вмістом АФІ		
	1,5% ксантан	2,0% ксантан	2,5% ксантан
Площа петлі гістерезису, Pa/s	-987,3	-2354,9	-4836,8
Межа плину за Кассоном τ_0 , Pa	4,01	7,46	64,65
В'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном η_∞ , Pa·s	0,16	0,22	0,31
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	44,93	45,73	55,60
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	62,63	63,88	70,50

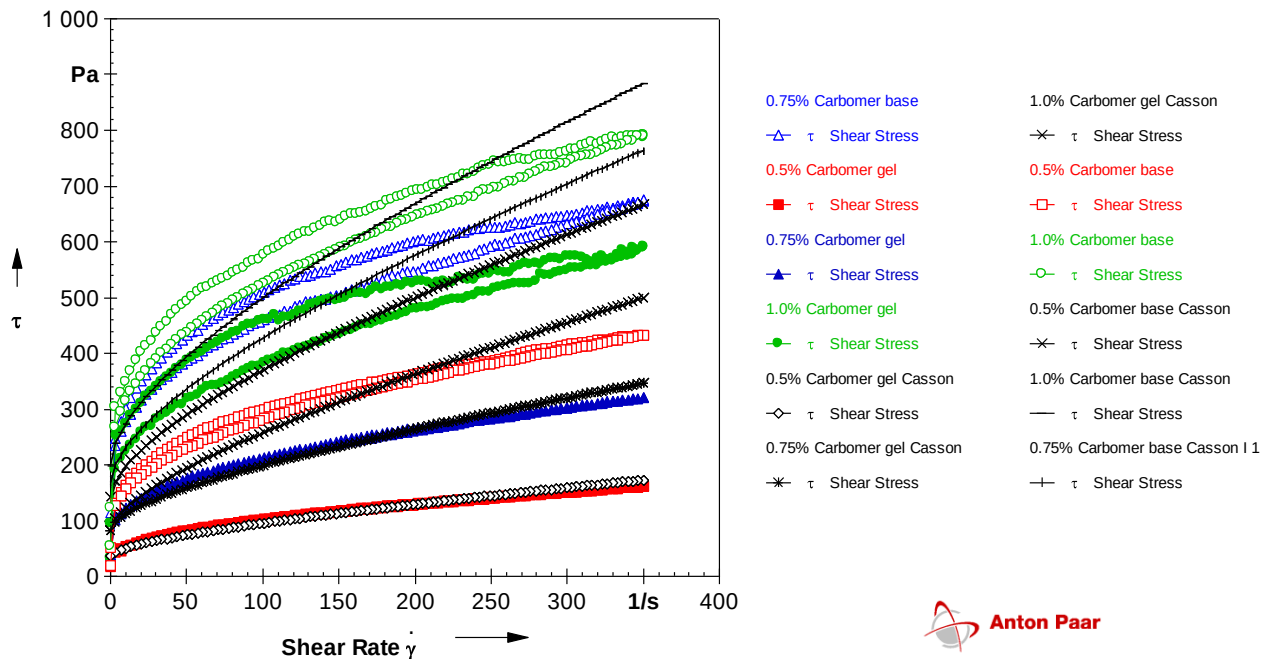


Рис. 3.9 Експериментальні реограми плину гелевих основ карбомеру та гелів карбомеру із вмістом АФІ та розраховані (теоретичні) реограми плину за моделлю Кассона

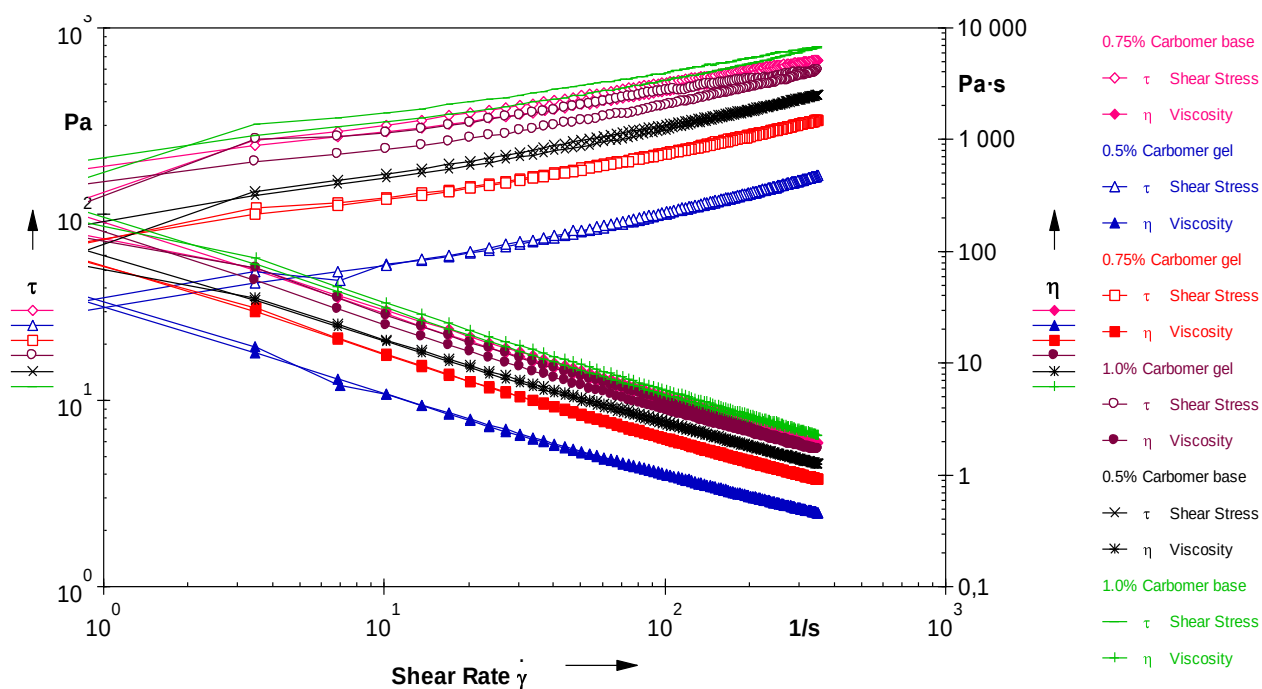


Рис. 3.10 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) гелевих основ карбомеру та гелів карбомеру із вмістом АФІ від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) і залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) від градієнта швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, s^{-1}) – логарифмічні координати (log)

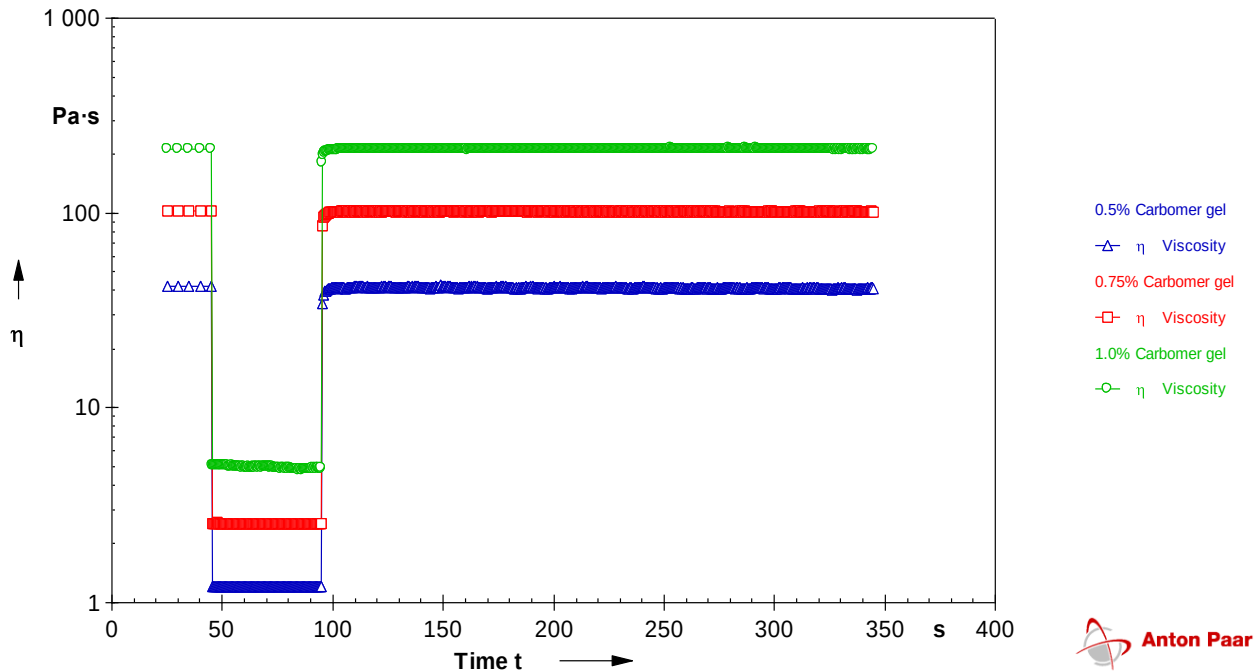


Рис.3.11 Залежність структурної в'язкості (η , Pa·s) гелів карбомеру із вмістом АФІ від градієнта швидкості зсуву в режимі $1 - 150 - 1 s^{-1}$

Таблиця 3.5

**Розраховані структурно-механічні показники гелевих основ карбомеру
та гелів карбомеру із вмістом АФІ**

Показники	Гелеві основи		
	0,5% карбомер	0,75% карбомер	1,0% карбомер
Площа петлі гістерезису, Pa/s	3540,8	12923,3	14174,1
Межа плину за Кассоном τ_0 , Pa	77,17	160,35	191,39
В'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном η_∞ , Pa·s	0,52	0,64	0,72
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	57,96	58,86	60,87
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	71,22	73,26	72,95
	Гелі із вмістом АФІ		
	0,5% карбомер	0,75% карбомер	1,0% карбомер
Площа петлі гістерезису, Pa/s	-562,8	783,8	16472,1
Межа плину за Кассоном τ_0 , Pa	34,29	79,04	135,61
В'язкість за безкінечної швидкості зсуву за Кассоном η_∞ , Pa·s	0,15	0,27	0,57
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} , %	62,77	61,17	62,71
Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , %	69,39	71,53	73,82

Як видно, усі зразки гелів мають псевдопластичний тип плину, оскільки в'язкість зменшується, якщо зростає зусилля зсуву (рис. 3.1, 3.6, 3.9), а початок плину максимально наближений до точки перетину осей. Справжній пластичний тип плину, або стійкий потік, розпочинається на проміжку, коли в'язкість прямо пропорційна напрузі зсуву і зворотно пропорційна градієнту швидкості зсуву, тобто за будь-якого значення величини напруги зсуву – в'язкість залишається постійною ($\eta = \tau / \dot{\gamma}$ [Pa·s]). Псевдопластичний тип плину є пріоритетним для засобів, призначених для нашкірного застосування, а також є найбільш поширеним, що вказує на їх здатність руйнуватися і легко розподілятися по шкірі [80,81,84,89].

Гідрогелі ГМПЦ мають виражену здатність до плинності, межа плину τ_0 зразків, розрахована за математичною моделлю Кассона, складає 0,45 —

9,22 – 11,77 – 13,38 Па відповідно для зразків із концентрацією ГПМЦ 1,2 – 6 – 1,8 – 2,0 %, тобто плин зразків відбувається самовільно і залежить від концентрації ГПМЦ. Межа плину – це напруга, яка викликає необмежену деформацію в момент, коли зразок починає плити. Межа плину відповідає переходу від пружної до пластичної деформації або гранична напруга, нижче якої зразок поводить себе як тверде тіло. Дослідження гідрогелів ГПМЦ доводить, що вищі концентрації полімеру дають вищий опір до плину, навіть якщо зразки практично не виявляють межі плину.

Зразки гідрогелів ГПМЦ є високотиксотропними системами, оскільки структура повністю відновлюється після прикладеної напруги зсуву, про що свідчить практичне співпадіння висхідної та низхідної кривих плину, які утворюють петлю гістерезису, та незначна площа самої петлі гістерезису (табл. 3.1), при цьому відновлення структури співпадає у часі із розрідженням. Тиксотропія структурованих дисперсних систем виявляється у розрідженні у разі досить інтенсивного перемішування та їх загушення (твердіння) після припинення механічної дії [25, 26]. Умови тесту із контрольованою швидкістю зсуву (рис. 3.1, 3.6, 3.9) дозволяють також оцінити тиксотропність гідрогелів за ступінчатого зменшення швидкості зсуву.

З іншого боку, тиксотропія є важливою особливістю для засобів місцевої терапії. Коли склад препарату легко піддається дії рушійної сили, його сітчаста структура руйнується, це приводить до поступового зниження в'язкості – для легкого нанесення на шкіру, а коли зусилля знімається – в'язкість відновлюється повільно, зберігаючи його на шкірі.

За низьких значень швидкості зсуву $\dot{\gamma} < 0,1 \text{ s}^{-1}$ зразки виявляють реопексивні властивості, що характеризується зростанням в'язкості. За визначенням терміна «реопексія», це властивість окремих неньютонівських рідин, яка полягає у тому, що зі збільшенням напруги зсуву у часі збільшується її в'язкість. У стані спокою такі системи відновлюють попередні властивості, а перехід у той чи інший стан залежить від часу.

Реопексивні дисперсні системи можуть нескінченно переходити зі стану зі збільшеною в'язкістю у разі тривалого деформівного зусилля у стан зі зниженою в'язкістю у стані спокої. В реопексивних рідинах у режимі SCR спостерігається зворотне розташування кривих плину (проти часової стрілки): крива, знята під час зниження швидкості зсуву, знаходиться вище кривої, отриманої під час збільшення швидкості зсуву. Для таких систем розрахована площа петля гістерезису набуває від'ємного значення, тому в літературі реопексію називають ще від'ємною тиксотропією або антитиксотропією. Причину реопексії деякі науковці вбачають у тому, що паралельна орієнтація витягнутих частинок під час плину сприяє установленню між ними зв'язків, а отже, утворенню гелю. Інші ж науковці вважають, що причина реопексії полягає у виникненні під час плину системи незначної турбулентності, що прискорює установлення контактів між частинками [85-88].

Зі збільшенням концентрації ГПМЦ реопексивні властивості збільшуються, різниця між значенням в'язкості, отриманій за зворотного (низхідного) напрямку зміни швидкості зсуву $350 \text{ s}^{-1} \rightarrow 0,1 \text{ s}^{-1}$ та прямого (висхідного) напрямку $0,1 \text{ s}^{-1} \rightarrow 350 \text{ s}^{-1}$ збільшується в діапазоні низьких швидкостей. Натомість гідрогелі, виготовлені на основі ксантанової камеді, виявляють реопексивні властивості на всьому діапазоні швидкості зсуву. Розрахована площа петлі гістерезису за допомогою програмного забезпечення RheoPlus представлена у від'ємному значенні: -987,35, -2354,97, -4836,81 Pa/s відповідно для гідрогелів у концентрації ксантанової камеді 1,5; 2,0 та 2,5 %. Гідрогелі ксантанової камеді у концентрації 1,5; 2,0 та 2,5 % є тиксотропними псевдопластичними системами із межею плину τ_0 4,01, 7,46 та 64,65 Pa відповідно (рис. 3.6, табл. 3.4).

Найбільш стійкими до прикладеної деформації є гідрогелі на основі карбомеру – розрахована межа плину τ_0 , становить 34,29, 79,04, 135,61 Pa для концентрації карбомеру 0,5, 0,75 та 1,0 % відповідно (табл. 3.5). Умовно проміжок напруги зсуву від нуля до межі плину у реометрах CSR можна

вважати як характеристику пружних властивостей, відповідно, такі системи можна віднести до в'язкопружного твердого тіла (рис. 3.9). Тобто чим вище значення межі плину, тим пружніша система. Це дозволяє опосередковано стверджувати про біоадгезивні властивості гідрогелів карбомеру. У діапазоні низьких швидкостей зсуву спостерігається реопексивна поведінка, як і у гідрогелів ГПМЦ.

У літературі наводяться відомості, що в багатьох випадках, коли гістерезис кривої плину розташований проти часової стрілки, матеріал не є справжньо реопексивним. Однією причин вважають вплив запрограмованого темпу збільшення або зменшення швидкості обертання ротора. Якщо не дати досить тривалого проміжку часу для досягнення рівноважного стану взаємопов'язаних швидкості та напруги зсуву, напруга зсуву почне збільшуватись ще до того, як буде досягнута відповідна величина швидкості зсуву. Тому з метою виявлення істинно тиксотропних або істинно реопексивних властивостей гідрогелів усі зразки піддавали дослідженню в умовах трьох інтервалів за контрольованої швидкості зсуву: спокій (попередній мінімальний зсуву, $\dot{\gamma} 1 \text{ s}^{-1}$) – високий зсув (деформація системи, $\dot{\gamma} 150 \text{ s}^{-1}$) – релаксація (відновлення структури $\dot{\gamma} 1 \text{ s}^{-1}$). Результати досліджень наведені на рис. 3.5, 3.8 та 3.11. Усі зразки досліджуваних гідрогелів можна охарактеризувати як системи із високо - тиксотропними властивостями.

Як бачимо, за низьких швидкостей зсуву вплив зсувної орієнтації незначущий, а усі молекули або частинки в рідині здійснюють хаотичний броунівський рух. Коли швидкість зсуву збільшується до 150 s^{-1} , викликана нею орієнтація молекул або частинок значно перевершує дезорієнтаційний вплив броунівського руху, в'язкість гідрогелів значно знижується і наближається до кінцевої постійної величини η_{∞} . Перехід до ще більш високих швидкостей зсуву уже не може призвести до подальшого зниження в'язкості, оскільки оптимальні умови бездоганної орієнтації частинок уже досягнуті.

В умовах дослідів за постійного зсуву зі швидкістю 150 s^{-1} і тривалістю

50 s отримали значення структурної в'язкості для гідрогелів ГПМЦ концентрації 1,2 – 1,6 – 1,8 – 2,0 % відповідно 0,93 – 1,9 – 2,97 – 3,43 Pa·s (рис. 3.5); Для гідрогелів ксантанової камеді концентрації 1,5 – 2,0 – 2,5 % - відповідно 0,53 – 0,81 – 2,42 Pa·s (рис. 3.8); Для гідрогелів карбомеру концентрації 0,5 – 0,75 – 1,0 % - відповідно 1,2 – 2,54 – 4,9 Pa·s (рис. 3.11). У зазначених умовах усі гідрогелі відновилися на 100 % упродовж 5 хв, що підтверджує стабільність досліджуваних систем. Це гарантує відновлення структури після технологічного процесу виробництва.

Для оцінки ступеня механічної деструкції часто використовують коефіцієнти механічного розрідження [114-106]. K_{d1} розраховується у діапазоні швидкостей, які відповідають швидкості нанесення на поверхню засобу, а K_{d2} – швидкостям технологічного процесу виробництва. Закономірно, що $K_{d2} > K_{d1}$, оскільки системи у більшою мірою розріджуються за високих швидкостей деформації. Простежується закономірність збільшення коефіцієнтів K_{d1} та K_{d2} зі збільшенням концентрації гелеутворювача.

На підставі проведених реологічних досліджень гідрогелів із вмістом 0,1 % диметиндену малеату та 3,0 % декспантенолу, виготовлених на основі ГМПЦ, ксантанової камеді та карбомеру, рекомендовано для виконання дослідження динаміки вивільнення в умовах *in vitro* зразки гідрогелів ГПМЦ 1,8 та 2,0 % , гідрогелів ксантанової камеді – 2,0 та 2,5 %, гідрогелів карбомеру – 0,5 та 0,75 %. Використання одного із зазначених складів як кінцевого забезпечує адгезію у разі аплікації, що не викликає ускладнень під час масштабування процесу.

Зразки гідрогелів ГМПЦ 1,2; 1,6 %, гідрогелів ксантанової камеді 1,5 % мають низькі структурно-механічні показники, а отже самовільний плин, тому не забезпечують ефективної адгезії. Зразок гідрогелю карбомеру 1,0 % має високі структурно-механічні показники, але така концентрація нераціональна з економічного погляду. Тому дані зразки були виключені з подальших досліджень.

3.3 Дослідження впливу фармацевтичної системи доставки АФІ на вивільнення диметиндену малеату

Ефективність ЛЗ місцевого застосування залежить від технології введення АФІ до системи доставки, компонентів, на основі яких розроблена сама система доставки, і допоміжних речовин, які сприяють вивільненню АФІ та їх проникненню крізь шкірний бар'єр. На етапі обґрунтування системи доставки АФІ місцевого застосування широко використовується метод дослідження кінетики вивільнення діючої речовини крізь напівпроникну мембрану, що моделює процес проникнення активних компонентів крізь роговий шар шкіри [16, 18].

Дослідження кінетики вивільнення диметиндену малеату виконували на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом канд. фарм. наук, доцента Бевз Наталії Юріївни.

Результати дослідження наведені на рис. 3.12

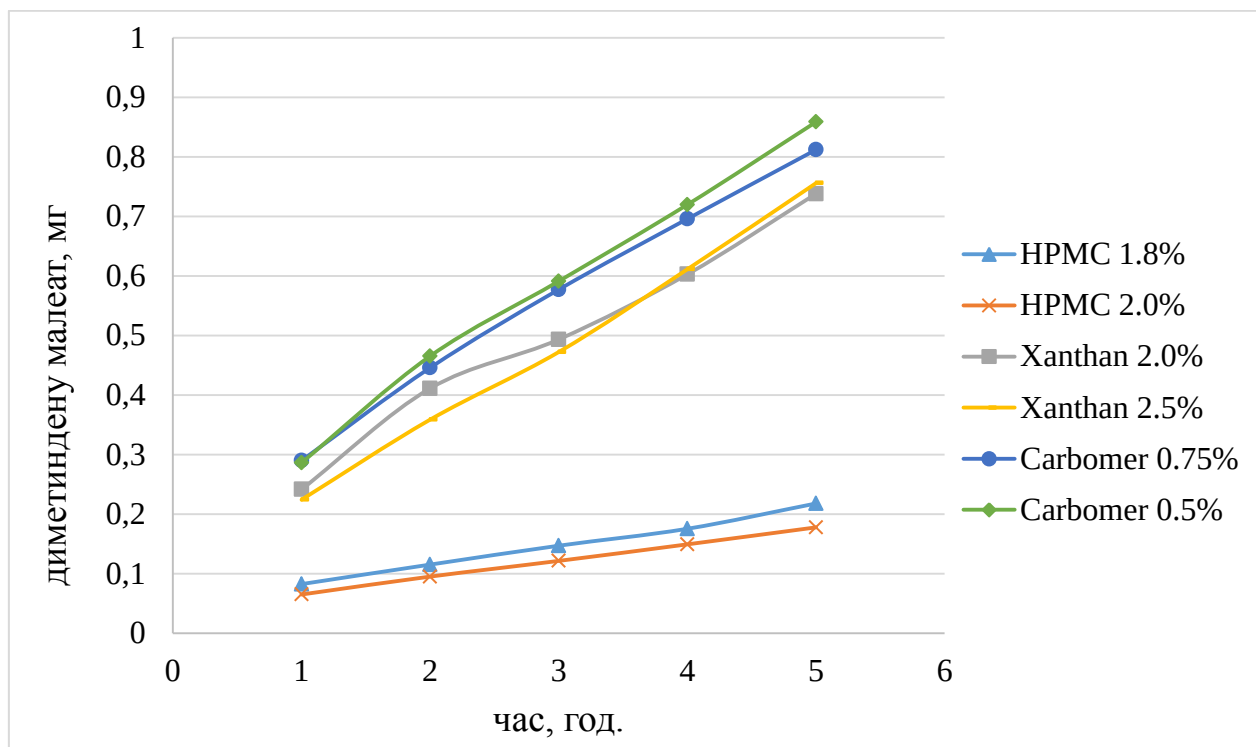


Рис. 3.12 Кінетика вивільнення диметиндену малеату із гідрогелів

Як видно із даних рис. 3.12, кращими біофармацевтичними властивостями володіють зразки, виготовлені на основі карбомеру, які забезпечують вивільнення диметиндену малеату 0,85 мг на 5 годину експерименту, що становить 28,33 % вмісту диметиндену малеату від взятої для дослідження наважки. Дещо нижчі значення має гідрогель на основі ксантанової камеді 0,75 мг (25 %), а гідроксипропілметилцелюлозний гідрогель на 5 годину експерименту вивільняє 0,22 мг (7,33 %) диметиндену малеату. Загальною рисою для усіх зразків є відсутність суттєвої залежності кількості вивільненої речовини від використаної концентрації карбомеру, ГПМЦ та ксантанової камеді, отримані відхилення знаходяться в межах статистичної похибки.

Наступним кроком на етапі обґрунтування вибору системи доставки АФІ були дослідження із вивчення в'язко-пружних характеристик досліджуваних гелів в умовах контрольованої напруги зсуву CSS, за допомогою яких можна прогнозувати як стабільність дисперсної системи під час зберігання, так і здатність до біoadгезії на поверхні шкіри у разі їх використання [108].

Результати досліджень наведені на рис. 3.13 та 3.14, табл. 3.6.

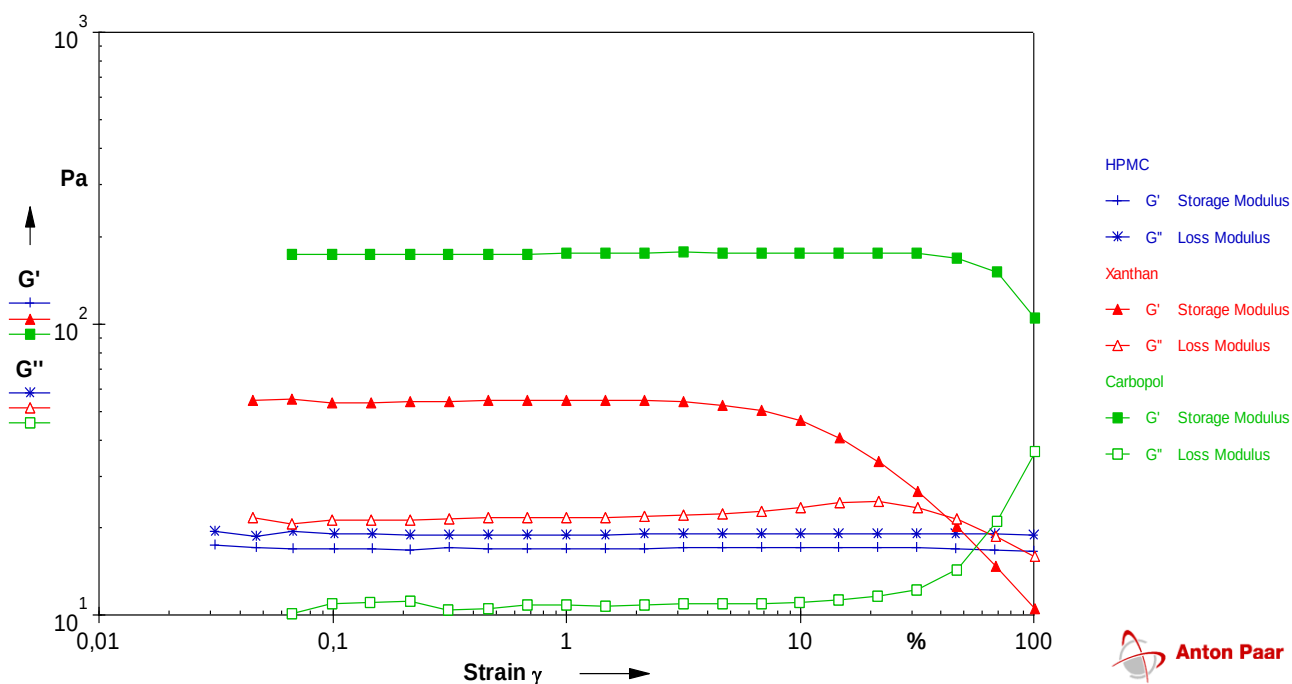


Рис. 3.13 Діапазон лінійної в'язко-пружної поведінки для

досліджуваних гелів (LVE-діапазон)

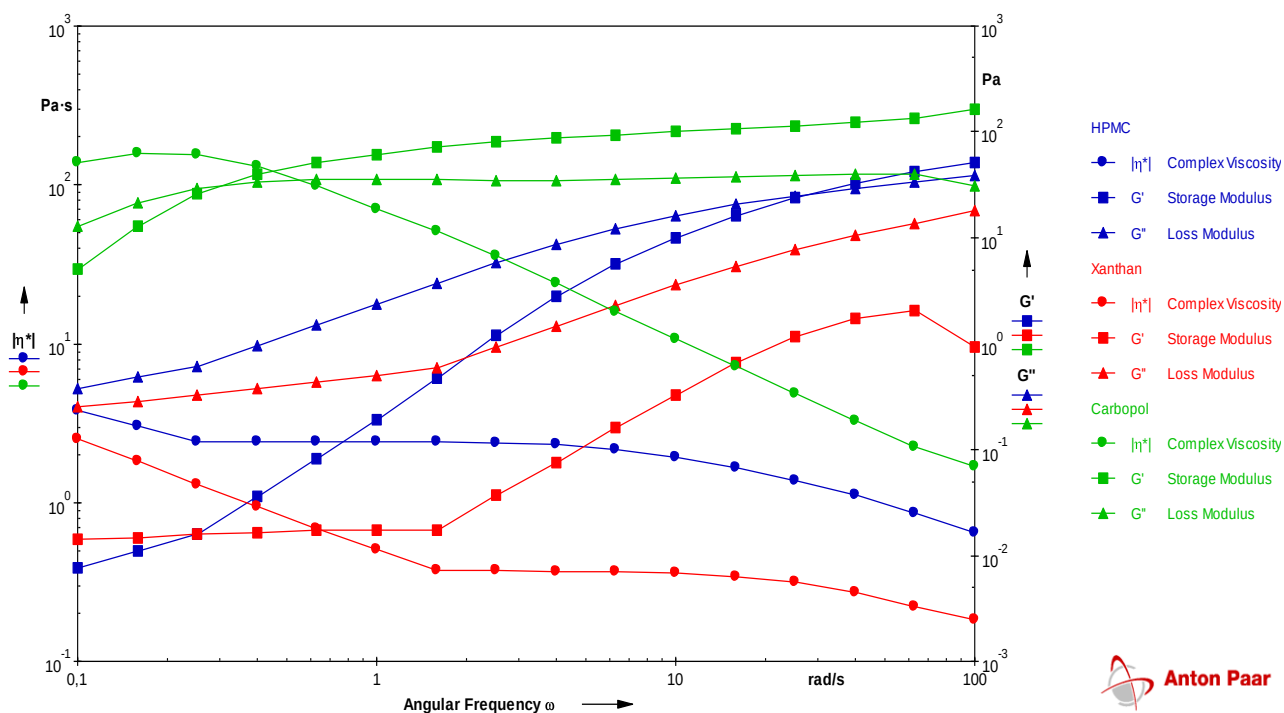


Рис. 3.14 Механічні спектри модуля пружності G' , модуля втрат G'' та комплексної в'язкості η^* залежно від частоти (ω , rad/s) за постійної амплітуди $\gamma = 1\%$

Таблиця 3.6

Значення коефіцієнта затухання $\text{tg } \delta$

Кутова частота (Angular Frequency), rad/s	Фактор затухання (Damping Factor)		
	HPMC 1,8%	Xanthan 2,0%	Carbomer 0,75%
100	0,743	19,3	0,186
63,1	0,799	6,7	0,295
39,8	0,899	6,06	0,326
25,1	1,05	6,62	0,337
15,8	1,28	8,21	0,351
10	1,62	11,1	0,363
6,31	2,17	14,5	0,376
3,98	3,13	19,3	0,392
2,51	4,87	25,4	0,429
1,58	7,87	34,3	0,49
1	12,4	28,8	0,595
0,631	18,5	25,2	0,684
0,398	26,7	22,7	0,835
0,251	38,1	20,7	1,13
0,158	43,1	19,2	1,64

Особливістю осциляційної реометрії порівняно із ротаційними віскозиметрами є те, що зразки не піддаються механічному руйнуванню, а показники, які фіксуються, відповідають нативному стану зразка, тобто зберігають непорушеною структуру досліджуваних зразків [25].

Отримані на цьому етапі результати розбиваються на пружну і в'язку складову (модуль) в'язко-пружної поведінки зразка: G' - модуль пружності (або модуль накопичення) і G'' - модуль в'язкості (або модуль втрат). Термін «модуль накопичення» вказує на те, що енергія напруги була тимчасово запасена в процесі випробування, але вона може бути повернута. Термін «модуль втрат» свідчить про те, що енергія, використана для ініціювання плину, безповоротно перейшла в теплоту («втрачена») [25].

Модуль пружності G' являє собою пружну частину в'язко-пружної поведінки, яка квазіописує «тверду» частину поведінки зразка. Модуль втрат G'' характеризує в'язку частину в'язко-пружної поведінки, яку можна розглядати як «рідку» частину поведінки зразка. В'язка поведінка виникає через внутрішнє тертя між частинками і молекулами в рідині. Це тертя завжди пов'язане з нагріванням від тертя у зразку, тобто з перетворенням енергії деформації на теплову енергію. Ця частина енергії поглинається зразком, витрачається на внутрішні процеси тертя і більше не може бути використана зразком. Навпаки, пружна частина енергії зберігається в деформованому матеріалі шляхом розширення та розтягування внутрішніх зв'язків без руйнування взаємодії між частинками та без надмірного розтягування або руйнування матеріалу. Коли матеріал повертається до свого початкового стану, така невикористана енергія, що накопичилась, діє як рушійна сила для того, щоб повернути матеріал до його початкової форми. У в'язко-пружних твердих речовин $G' > G''$, тобто вони мають більший модуль пружності, ніж модуль втрат. З іншого боку, у в'язко-пружних рідинах $G'' > G'$, тобто вони мають більший модуль втрат, ніж модуль пружності [109-111].

Із даних рис. 3.14 видно, що для гідрогелів карбомеру переважає $G' > G''$, для гелів ГПМЦ та ксантанової камеді $G'' > G'$.

Коефіцієнт (фактор) затухання, або коефіцієнт втрат, $\text{tg } \delta = G''/G'$ свідчить про зв'язки в'язкої та пружної частин у в'язко-пружній поведінці зразка. Результати розрахунку $\text{tg } \delta$ наведені в табл. 3.4. Якщо фактор втрат $\text{tg } \delta < 1$, то зразок є в'язко-пружним тілом, у разі досягнення $\text{tg } \delta = 1$ зразок буде перебувати в точці гелеутворення, а за значень $\text{tg } \delta > 1$ – у стані в'язко-пружної рідини [115-117].

За сукупністю показників гель карбомеру є в'язко-пружним твердим тілом, гелі на основі ГМПЦ та ксантанової камеді в'язко-пружними рідинами. Відповідно, кращими біoadгезивними властивостями володіє система доставки АФІ з використанням карбомеру у концентрації 0,75%.

У науковій літературі зустрічається таке трактування результатів осциляційного експерименту: за умови якщо $G' > G''$, тест виконується в діапазоні LVE і $G' \geq 10 \text{ Pa}$, то можна припустити певну стабільність гелів, тоді як $G' \leq 1 \text{ Pa}$, стабільність, пов'язана з практичним використанням гелю, навряд чи буде спостерігатись. Для проміжного значення G' необхідно виконувати додаткові дослідження [25, 27, 29, 30]. Для досліджуваних зразків гелів із диметиндену малеатом та декспантенолом G' становить 174 Pa для гелів карбомеру, 54 Pa – для гелів ксантанової камеді та 17 Pa – для гелів ГПМЦ, що свідчить про задовільну прогнозовану стабільність дисперсних систем. Таким чином, на підставі проведених досліджень як основа-носій гелевої системи було обґрунтовано використання карбомеру.

3.4 Дослідження впливу розчинника на біофармацевтичні властивості гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом

Розвиток біофармації, як науки спрямованої на установлення залежності терапевтичної дії ЛЗ від різних факторів, сприяє розробленню високоефективних і безпечних препаратів. Предметом дослідження біофармації є вплив взаємозв'язків між фізико-хімічними властивостями лікарських речовин у ЛФ, самих ЛФ із терапевтичною дією, яку вони чинять.

Тому наступним етапом досліджень було вивчення впливу речовин алкандиолів (пропіленгліколь, гексиленгліколь, бутиленгліколь) та макроголу 400 на біофармацевтичні властивості розроблюваного гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом. Дані речовини досліджувались нами як розчинники для диметиндену малеату. Диметиндену малеат мало розчиняється у воді, тому обґрунтування вибору раціонального розчинника та технології його введення у гідрогель безпосередньо впливає на біофармацевтичні властивості та біодоступність готового ЛЗ. Досліджували вплив використаного розчинника в складі гелю на кінетику вивільнення диметиндену малеату методом *in vitro*; на абсорбційні властивості гелю та на параметри консистенції (реології) досліджуваних гелів.

Об'єктами дослідження були гелі із вмістом диметиндену малеату 0,1 % та декспантенолу 3,0%, виготовлені на основі карбомеру 0,75 %.

Диметиндену малеат вводили в основу гелю у вигляді розчину, попередньо здійснивши його розчинення у відповідному розчиннику за співвідношення 1:100 і нагрівання суміші до $(50 \pm 1)^\circ\text{C}$ (GW – зразок гелю без розчинника, GPG – зразок із ПГ, GBG – зразок із БГ, GHG – зразок із ГГ, GM – зразок із макроголом 400).

Результати реологічних досліджень наведені на рис. 3.15, з чого видно, що плин зразків починається після деякої прикладеної напруги зсуву (τ , Pa), величина якої свідчить про відсутність самоплину системи, тобто гелі є в'язко-пружними твердими тілами. Зразки гелів є високо тиксотропними системами, оскільки структура повністю відновлюється після прикладеної напруги зсуву, про що свідчить практичне співпадіння висхідної та низхідної кривих плину, які утворюють петлю гістерезису, при цьому відновлення структури співпадає у часі з розрідженням [14].

За аналізом впливу алкандиолів на структурно-механічні показники по відношенню до зразка гелю GW, який не містить розчинника, видно що довжина ланцюга алкандиолу впливає на консистентні показники. Простежується наступна закономірність: зі зменшенням довжини ланцюга

алкандіолу в порядку бутилєнглїколь, гексилєнглїколь, пропілєнглїколь збільшуються структурно-механїчні показники гелю диметиндену малеату. Макрогол 400 є полімерною речовиною і знижує показники в'язкості гелю.

Усі зразки гелїв за структурно-механїчними показниками є придатними до використання та є механїчно стабільними.

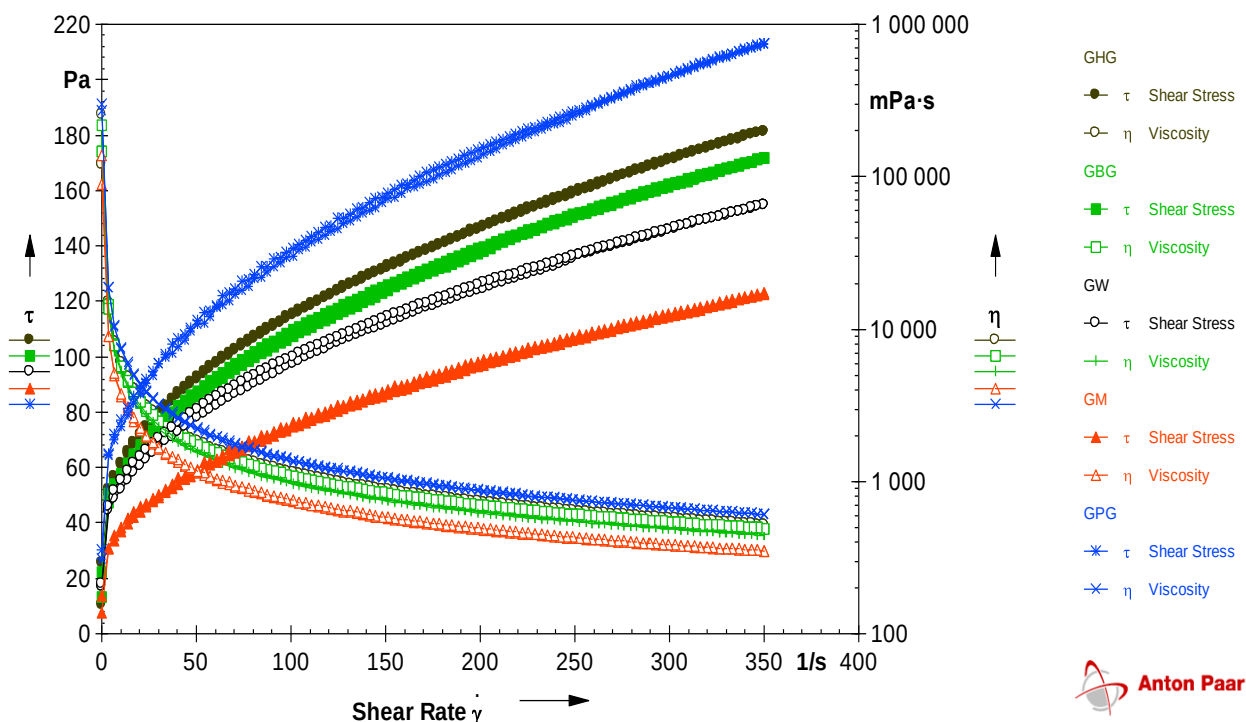


Рис. 3.15 Залежність напруги зсуву (τ , Pa) ($\dot{\gamma}$, 1/s) та структурної в'язкості (η , mPa·s) від градієнта швидкості зсуву досліджуваних зразків гелю

Сьогодні науковцями усього світу широко вивчаються допоміжні речовини щодо здатності до транспорту активних речовин крізь роговий шар шкіри у внутрішні шари дерми та гіподерми [14-18]. Багатоатомні спирти, як енхансери активних речовин, активно досліджуються на різних моделях *in vitro* [19, 20]. Результати дослідження впливу багатоатомних спиртів та макрогол 400 на кінетику вивільнення диметиндену малеату наведено на рис. 3.16. Як видно із наведених даних, вивільнення діючої речовини зі зразків GPG, GW, GBG знаходиться практично на однаковому рівні (у межах статистичної похибки), дещо нижчий профіль вивільнення диметиндену малеату у зразка гелю GM із макроголом 400. Зразок гелю GHG із

гексиленгліколем виявив найнижчі показники кінетики вивільнення диметиндену малеату, причиною низького профілю вивільнення може бути наявний метильний радикал у ланцюзі алкандіолу. Така властивість гексиленгліколю може бути використана в технології створення пролонгованих ЛЗ.

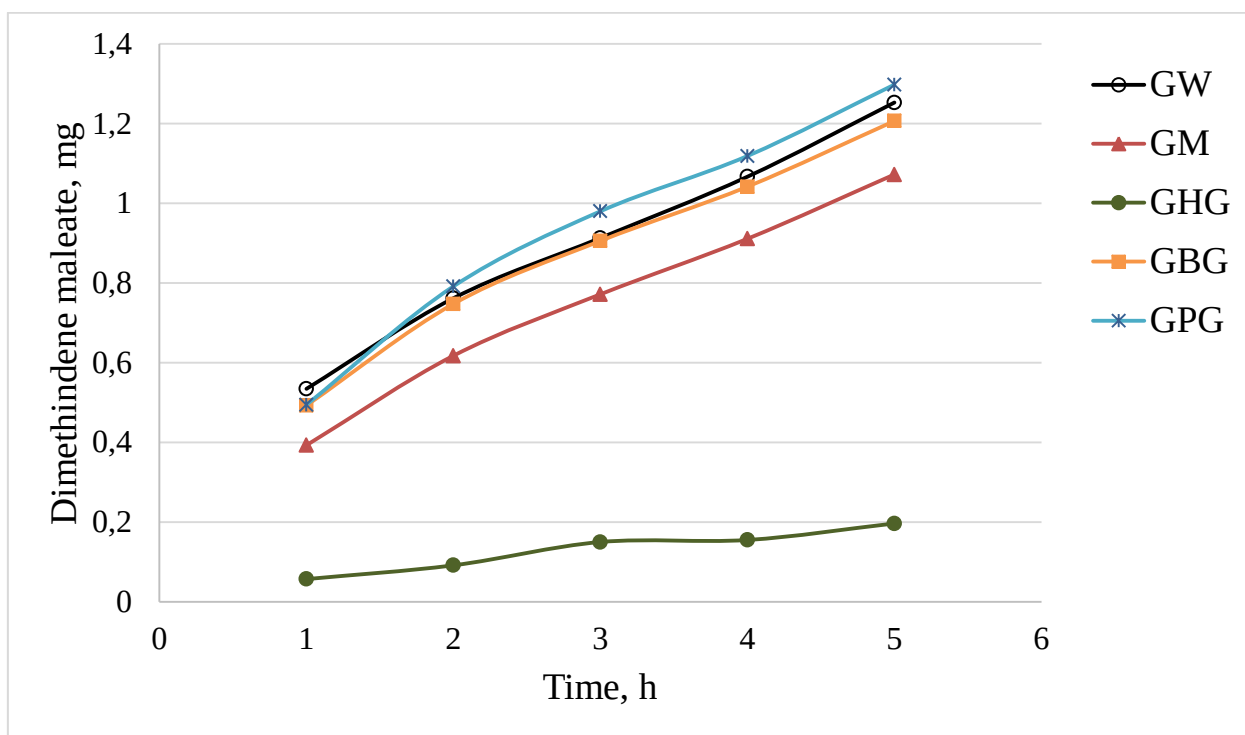


Рис. 3.16 Кінетика вивільнення диметиндену малеату із гелів

Багатоатомні спирти використовують у фармацевтичній та косметичній технології також через їх гігроскопічні властивості, тобто через здатність адсорбувати вологу як з повітря навколишнього середовища, так і з біологічних тканин, з якими перебувають у контакті.

Результати дослідження кінетики адсорбції рідини зразками гелю крізь напівпроникну мембрану наведено на рис. 3.17. Як видно із рис. 3.17, уведення у гідрогель багатоатомного спирту або макрогелю 400 надає властивостей адсорбції зразкам, а найвищою осмотичною активністю володіє зразок GM із вмістом макрогелю 400. Зразки мають слабовиражені осмотичні властивості, що відповідає медико-біологічним вимогам до засобів місцевої

терапії алергодерматозів.

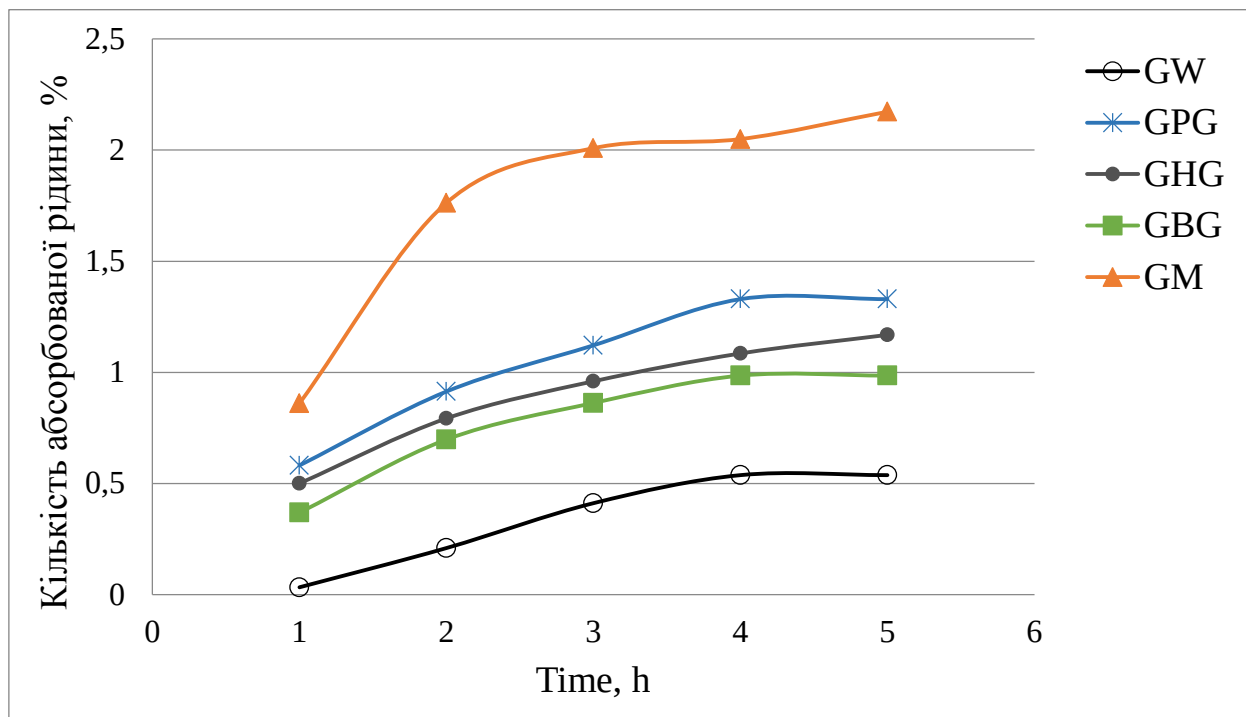


Рис. 3.17 Кінетика адсорбції рідини зразками гелю із диметиндену малеатом

За результатами фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних методів дослідження раціонально використовувати пропіленгліколь у складі гелю в якості розчинника.

3.5 Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом

М'які лікарські засоби, як і будь-які продукти, що містять воду та суміш органічних і неорганічних сполук, вимагають захисту від мікробного забруднення, щоб гарантувати безпеку для пацієнта та забезпечити якість при зберіганні та використанні засобу. Це забезпечується хімічними, фізичними або фізико-хімічними стратегіями. Найбільш поширена стратегія заснована на застосуванні антимікробних засобів, які можуть бути синтетичними або природними сполуками, або навіть багатофункціональними інгредієнтами.

Мікробіологічні дослідження зразків гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом проводили на базі кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету під керівництвом докт. фарм. наук Стрілець Оксани Петрівни та канд. фарм. наук Калюжної Ольги Сергіївни.

Для проведення мікробіологічних досліджень було виготовлено 5 зразків, склад яких наведено в таблиці 3.7. Методику дослідження наведено в розд. 2.

Таблиця 3.7

Склад досліджуваних зразків

Найменування речовини	Склад зразка, % / номер зразка				
	№1	№2	№3	№4	№5
Диметиндену малеат	0,1				
Декспантенол	3,0				
Карбомер	0,75				
Пропіленгліколь	10,0				
Euxyl 9010 (Phenoxyethanol 90 %, Ethylhexylglycerin 10 %)	0,75	-	-	-	-
Бензалконію хлорид	-	0,015	-	-	-
Метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	-	-	0,15	-	-
Пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	-	-	0,05	-	-
Калію сорбат	-	-	-	0,2	-
Динатрію ЕДТА	0,1				
Трометамол, 30% розчин	до pH 6,5±0,3				
Вода очищена	до 100 %				

Результати дослідження ефективності антимікробних консервантів наведено в табл. 3.8. Отримані експериментальні дані свідчать про те, що зразок гелю без консерванта № 5 не відповідає вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій (*Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках, за

вимогами ДФУ, має бути не менше 2,0, а у зразку № 5 спостерігається 1,84 (*Candida albicans*) і 1,71 (*Aspergillus brasiliensis*), що також не відповідає вимогам. Тобто, отримані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого гелю антимікробних консервантів.

Таблиця 3.8

**Результати дослідження ефективності антимікробних консервантів
у досліджуваних зразках гелів (n = 5, P 95%)**

Тест-культури мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1 Euxyl 9010 (0,75 %)	5,74	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 2 Бензалконію хлорид (0,015 %)	5,90	2/3,30	3 /НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 3 Ніпагін (0,15 %) + ніпазол (0,05 %)	5,66	2/2,98	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 4 Калію сорбат (0,2 %)	5,74	2/1,68	3/3,20	НВ	НЗ/НВ
	№ 5 Без консерванту	5,70	2/0,91	3/1,96	2,65	2,81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№ 1 Euxyl 9010 (0,75 %)	5,82	2/3,03	3/ 4,44	НВ	НЗ/НВ
	№ 2 Бензалконію хлорид (0,015 %)	5,80	2/2,70	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
	№ 3 Ніпагін (0,15 %) + ніпазол (0,05 %)	5,90	2/2,74	3/4,39	НВ	НЗ/НВ
	№ 4 Калію сорбат (0,2 %)	5,70	2/1,93	3/3,03	НВ	НЗ/НВ
	№ 5 Без консерванту	5,40	2/0,79	3/1,28	1,7	2,65

Продовж. табл. 3.8

1	2	3	4	5	6	7
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№ 1 Euxyl 9010 (0,75 %)	5,54	2,57	3,57	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 2 Бензалконію хлорид (0,015 %)	5,90	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 Ніпагін (0,15 %) + ніпазол (0,05 %)	5,74	1,98	3,01	2/3,15	НЗ/НВ
	№ 4 Калію сорбат 0,2 %	5,90	0,98	2,85	2/3,70	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванту	5,74	0,35	1,58	2/1,84	1,98
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№ 1 Euxyl 9010 (0,75 %)	5,90	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 2 Бензалконію хлорид (0,015 %)	5,70	1,45	2,49	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 Ніпагін (0,15 %) + ніпазол (0,05 %)	5,40	2,01	3,31	2/3,55	НЗ/НВ
	№ 4 Калію сорбат 0,2 %	5,74	1,45	1,63	2/2,22	НЗ/НВ
	№ 5 Без консерванта	5,70	0,91	1,26	2/1,71	1,86

Примітки:

1. $n = 5$, $p < 0,05$;
2. НВ – мікроорганізми не виявляються;
3. НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Отримані результати свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків гелів із різними консервантами логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був більше 2,0: для зразків з Euxyl 9010 0,75 % (№ 1) склав 3,74; для зразків з бензалконію хлориду 0,015 % (№ 2) – 3,30; для зразків з ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) – 2,98. Для зразків гелів із консервантом калію сорбату 0,2 % (№ 4) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був менше 2,0, а саме – 1,68.

Для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів із консервантом калію сорбату 0,2 % (№ 4) був

також менше 2,0, а саме – 1,93. Для зразків гелів із вмістом консервантів Euxyl 9010 у 0,75 % (№ 1), бензалконію хлориду 0,015 % (№ 2), ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05% (№ 3) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Pseudomonas aeruginosa* був більше 2,0 і склав 3,03, 2,70 і 2,74 відповідно.

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках гелів із консервантами Euxyl 9010 0,75 % (№ 1), бензалконію хлорид 0,015 % (№ 2) і напагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) не виділялися, у зразках гелю з консервантом калію сорбат 0,2 % (№ 4) логарифм зменшення клітин дорівнював 3,20 (за вимогами ДФУ логарифм зменшення має бути не менше 3,0). Разом з тим логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках гелів із консервантами Euxyl 9010 0,75 % (№ 1), бензалконію хлорид 0,015 % (№ 2), ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) та калію сорбат 0,2 % (№ 4) дорівнював 4,44, 4,05, 4,39 і 3,03 відповідно (за вимогами ДФУ має бути не менше 3,0), тобто отримані результати відповідають вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в зразках із консервантами Euxyl 9010 0,75 % (№ 1), бензалконію хлорид 0,015 % (№ 2), ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) та калію сорбат 0,2 % (№ 4) життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені.

Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках, за вимогами ДФУ, має бути не менше 2,0. Отримані результати показали, що у зразках гелів із консервантами Euxyl 9010 0,75 % (№ 1) і бензалконію хлорид 0,015 % (№ 2) життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не були виявлені. У зразках гелів із консервантами ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) та калію сорбат 0,2 % (№ 4) Lg зменшення числа життєздатних клітин *Candida albicans* склав 3,15 і 3,70 відповідно. Разом з тим по відношенню до культури *Aspergillus brasiliensis* у цих зразках гелів з ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) та калію сорбат 0,2 % (№ 4) на 14-у добу Lg зменшення числа

життєздатних клітин становить 3,55 і 2,22 (за вимогами ДФУ, не менше 2,0).

На 28-у добу зберігання інокульованих зразків гелів життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному із зразків з усіма консервантами: Euxyl 9010 0,75 % (№ 1), бензалконію хлорид 0,015 % (№ 2), ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3) і калію сорбат 0,2 % (№ 4).

Отже, проведені експерименти з використанням консервантів Euxyl 9010 у 0,75 % (№ 1), бензалконію хлориду 0,015 % (№ 2), ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,0 % (№ 3) і калію сорбату 0,2 % (№ 4) у складі зразків розроблюваного гелю показали, що отримані результати для зразків з консервантами Euxyl 9010 у 0,75 % і бензалконію хлорид 0,015 % та ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «ефективність антимікробних консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування. Результати дослідження зразків із консервантом калію сорбат 0,2% показали, що вони не повністю відповідають вимогам ДФУ до лікарських препаратів для зовнішнього застосування за показником «ефективність антимікробних консервантів» (логарифм зменшення кількості життєздатних клітин бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* через 2 доби зберігання інокульованих зразків менше 2,0 що не відповідає вимогам ДФУ).

Серед зразків, що відповідають вимогам ДФУ, а саме: зразки гелів із консервантами Euxyl 9010 0,75 % (№ 1), бензалконію хлорид 0,015 % (№ 2), ніпагін 0,15 % + ніпазол 0,05 % (№ 3), найбільшу антимікробну ефективність показав зразок з консервантом Euxyl 9010 0,75 % (№ 1). Тому для подальшої розробки складу і технології гелю були виготовлені зразки гелів із концентраціями Euxyl 9010 у 0,5; 0,75; і 1,0% і проведені дослідження ефективності антимікробних консервантів у цих зразках. Результати наведені у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Результати дослідження ефективності антимікробного консерванту

Euxyl 9010 у досліджуваних зразках (n=5, P 95 %)

Тест-культури мікроорганізмів	Концент рація консерв анта, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 добы	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,5	5,66	2/2,32	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,47	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,66	2/3,70	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,5	5,47	2/2,00	3/3,0 3	НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,74	2/2,85	3/4,4 0	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	2/2,79	3/4,4 4	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	0,5	5,69	0,98	1,27	2/2,10	НЗ/НВ
	0,75	5,39	2,50	3,42	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,39	2,49	3,39	2/НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,5	5,74	1,22	1,49	2/НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,66	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	1,52	3,03	2/НВ	НЗ/НВ

Примітки:

1. n = 5, p < 0,05;
2. НВ – мікроорганізми не виявляються;
3. НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Результати, наведені у табл.3.9, свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків гелів з різними концентраціями консерванта Euxyl 9010 у логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій був більше 2,0 для культури *Staphylococcus aureus*, а саме склав 2,32 (концентрація Euxyl 9010 у 0,5 %), 3,74 (концентрація Euxyl 9010 у 0,75 %) і 3,70 (Euxyl 9010 у 1,0 %); для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів із консервантом Euxyl 9010 0,5% був 2,0; для зразків гелю з концентрацією

Euxyl 9010 у 0,75 % цей показник – 2,85 і 2,79 (Euxyl 9010 1,0 %).

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках гелів із концентрацією Euxyl 9010 у 0,5 %, 0,75 % і 1,0 % не виділялися (за вимогами ДФУ логарифм зменшення має бути не менше 3,0). Тоді як логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках був не менше 3,0 (за вимогами ДФУ), а саме з Euxyl 9010 0,5 % дорівнював 3,03, у зразках з Euxyl 9010 0,75 і 1,0 % – 4,40 і 4,44 відповідно, що відповідає вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в інокульованих зразках з концентраціями Euxyl 9010 у 0,5, 0,75 і 1,0 % життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені.

Для клітин грибів *Candida albicans* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках з Euxyl 9010 0,5 % склав 2,10 (за вимогами ДФУ не менше 2,0). Тоді як у зразках гелю з Euxyl 9010 у 0,75 % і у зразках з Euxyl 9010 1,0 % життєздатні клітини грибів *Candida albicans* не виявлялися. Для культури *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу в зразках з Euxyl 9010 0,5 %, а у зразках з Euxyl 9010 0,75 і 1,0 % життєздатні клітини не були виявлені. На 28-у добу зберігання інокульованих зразків гелів життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному із зразків з консервантом Euxyl 9010 у концентраціях 0,5, 0,75 і 1,0 %.

Отже, проведені експерименти з використанням консерванта Euxyl 9010 у концентраціях 0,5, 0,75 і 1,0 % у складі розроблюваного препарату гелю показали, що отримані результати для зразків з концентраціями Euxyl 9010 0,75 і 1,0 % відповідають вимогам ДФУ до лікарських препаратів для зовнішнього застосування за показником «антимікробна ефективність консервантів».

Результати дослідження зразка з концентрацією Euxyl 9010 0,5 % показали, що вони також відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів», але логарифм зменшення

кількості життєздатних клітин бактерій *Pseudomonas aeruginosa* через 2 доби зберігання складає 2,00, що є граничним значенням, за вимогами ДФУ, до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Установлено, що зразки з Euxyl 9010 0,75 і 1,0 % є перспективними для подальших робіт зі створення м'яких лікарських форм гелів. Слід зазначити, що найбільш прийнятним консервантом у результаті проведених досліджень є Euxyl 9010 у концентрації 0,75 %, що обумовлено його більш високою антимікробною активністю.

Отже, за результатами фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біофармацевтичних методів дослідження обґрунтовано склад гелю під умовною назвою «Покусіл»: диметиндену малеат – 0,1 %, декспантенол – 3,0 %, карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF – 0,75 %, Euxyl 9010 – 0,75 %, пропіленгліколь – 10 %, динатрію ЕДТА – 0,1 %, трометамол (30 %) – до рН 6,5±0,3, води очищеної до 100 %.

3.6 Опис технології виробництва гелю

Коючовим критерієм якості лікарського засобу є його виготовлення у відповідності із розробленою технологією змішування інгредієнтів та дотримання умов процесу виготовлення. На підставі результатів фізико-хімічних і реологічних, які викладені вище, обґрунтовано послідовність введення активних і допоміжних речовин до гелевої основи, температурні й швидкісні параметри технологічного процесу виробництва гелю «Покусіл». Опис технології виготовлення гелю представлено у послідовності виконуваних операцій та відображає порядок змішування інгредієнтів. Відповідно до вимог належної виробничої практики була складена технологічна схема виробництва гелю із зазначенням параметрів контролю якості на кожній стадії виробництва (рис. 3.8). Технологія виготовлення є стандартною для гелів, тому використовували такі загальноприйнятні параметри та їх критерії як величина вакууму для деаерації гелю та величина

тиску для передачі гелевої маси між одиницями виробничого обладнання. Диметиндену малеат чутливий до дії світла, тому технологічний процес необхідно здійснювати в герметичних світлонепроникних ємностях. З метою кількісного перенесення декспантенолу та Euxyl 9010 готували їх концентрати, змішуючи із невеликою частиною води очищеної.

Стадія 1. Підготовка сировини

Для приготування гелю проводять підготовку сировини, що необхідна у процесі виробництва. Спершу виконується вхідний контроль сировини та здійснюється передача до місця відважування. Відважують диметиндену малеат, декспантенол, карбомер, Euxyl 9010, динатрію едетат, трометамол та пропіленгліколь на вагах у збірники і передають на наступні стадії. Воду очищену відміряють мірником.

Стадія 2. Приготування розчину диметиндену малеату

У реактор завантажують заздалегідь відважену необхідну кількість диметиндену малеату та пропіленгліколю. Отриману масу нагрівають до температури $(45 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ і перемішують якірною мішалкою зі швидкістю обертання 45 об/хв до повного розчинення диметиндену малеату. Масу охолоджують до кімнатної температури.

Стадія 3. Приготування концентрату Euxyl 9010

У герметичну ємність завантажують заздалегідь відважену необхідну кількість Euxyl 9010 та води очищеної у співвідношенні 1:5, отриману масу перемішують. Процес виконується за кімнатної температури.

Стадія 4. Приготування концентрату декспантенолу

У реактор завантажують заздалегідь відважену необхідну кількість декспантенолу та води очищеної у співвідношенні 1:5. Отриману масу перемішують якірною мішалкою зі швидкістю обертання 45 об/хв до однорідності. Процес виконується за кімнатної температури.

Стадія 5. Приготування розчину трометамолу

У ємність відміряють за допомогою мірника воду очищену та додають розраховану кількість трометамолу для отримання 30% розчину.

Стадія 6. Приготування гелю «Покусіл»

У реактор за допомогою мірника відмірюють воду очищену та завантажують послідовно попередньо відважений динатрію едетат та перемішують упродовж 10 хв. Далі завантажують карбомер, здійснюють перемішування за допомогою якірної мішалки упродовж 30 хв для гідратації молекул карбомеру. Далі поступово частинами завантажують розчин трометамолу 30% до досягнення рН гелевої основи $6,5 \pm 0,3$. Далі масу продовжують перемішувати скребковою та якірною мішалками ще упродовж 30 хв до повної структуризації дисперсної системи та стабілізації рН. Процес приготування гелевої основи виконують за кімнатної температури.

У реактор-гомогенізатор до гелевої основи додають приготовлений розчин диметиндену малеату за допомогою вакууму глибиною 0,05 - 0,06 МПа. Отриману суміш гомогенізують скребковою та якірною мішалками зі швидкістю 45 об/хв. Далі почергово завантажують концентрат декспантенолу та Euxyl 9010, постійно перемішуючи.

Гомогенізацію гелю здійснюють за допомогою скребкової та якірної мішалок протягом 20 хв, гомогенізацію здійснюють під вакуумом глибиною 0,05 - 0,06 МПа для видалення бульбашок повітря.

Від отриманого гелю відбирають пробу для проведення контролю якості проміжної продукції на відповідність установленим показникам МКЯ. Після отримання результатів про відповідність усім показникам якості гель відвантажують у герметичний збірник за допомогою стислого повітря під тиском 0,5-0,7 МПа і передають на наступну стадію

Стадія 7. Дозування гелю в туби

Гель за кімнатної температури транспортують у бункер тубонаповнювального автомата і дозують по 30 г у туби алюмінієві для медичних цілей з мембраною та латексним кільцем за ТУ У 28.7-25463020-006-2003 (виробництво ТОВ «Тубний завод», м. Харків). Періодично на вагах здійснюють контроль маси гелю, що фасують у туби.

Стадія 8. Фасування туб у пачки

Кожну тубу разом з інструкцією для медичного застосування поміщають у пачку з картону. Перевіряють комплектність пакування, а також правильність і чіткість маркування.

Стадія 9. Пакування пачок у групову тару

Препарат у вторинному пакуванні (у пачках) упаковують у групове пакування (у коробки).

Технологічна схема виробництва наведена на рис. 3.18.

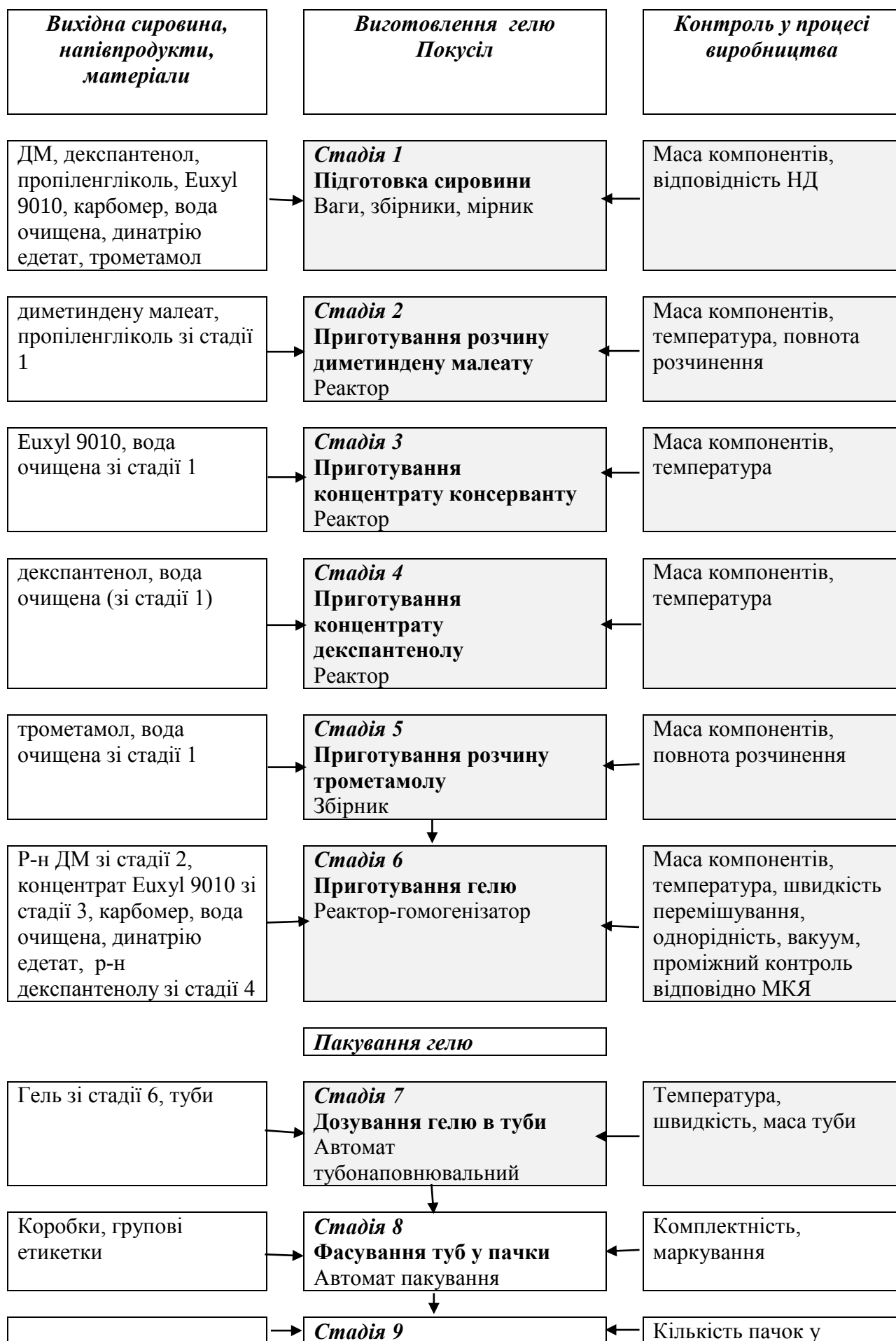




Рис. 3.18 - Технологічна схема виробництва гелю «Покусіл»

Параметри технологічного процесу для здійснення контролю у процесі виробництва обґрунтовані на підставі власних результатів експериментальних досліджень та з використанням стандартних рекомендацій щодо здійснення деяких технологічних операцій.

Критичні параметри виробничого процесу виготовлення гелю «Покусіл» наведено у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Критичні параметри виробничого процесу гелю «Покусіл»

Стадія	Контрольований параметр	Значення
1	2	3
Підготовка сировини	Маса діючих та допоміжних речовин	Згідно з виробничою рецептурою
Приготування розчину диметиндену малеату	Температура, °C	45±1
	Швидкість перемішування, об/хв	45
	Повнота розчинення АФІ	Однорідний прозорий розчин
Приготування концентрату Euxyl 9010	Температури, °C	15-25
	Швидкістю обертання мішалки	45 об/хв
	Повнота розчинення	Однорідний прозорий розчин
Приготування концентрату декспантенолу	Температури, °C	15-25
	Швидкістю обертання мішалки	45 об/хв
	Повнота розчинення	Однорідний прозорий розчин

Продовж. табл. 3.10

1	2	3
Приготування гелю	Час розчинення динатрію ЕДТА, хв	10
	Час набухання карбомеру, хв	30
	Час структурування гелевої основи, хв	30
	Час гомогенізації готового гелю, хв	30
	Швидкість перемішування, об/хв	45
	Глибина вакууму, МПА	0,05 – 0,06
	Візуальний контроль	Однорідний прозорий гель
Фасування гелю в туби	Температури, °С	15-25
	Швидкість, туб/хв	15-20
	Маса вмісту туб, г	30
	Правильність маркування	Візуально
Пакування туб у пачки	Комплектність	Візуально (пачка, туба, інструкція)
Пакування пачок у коробки	Кількість пачок у коробці	Відповідно розділу «Упаковка» у МКЯ
Готова продукція	Контроль готової продукції	Відповідно до МКЯ

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Здійснено дослідження впливу багатоатомних спиртів (пропіленгліколь, гексиленгліколь, бутиленгліколь, гліцерин) та макрогол 400 на розчинність диметиндену малеату та на біофармацевтичні властивості модельних зразків гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом.

2. На підставі комплексних реологічних та біофармацевтичних досліджень гелів із вмістом 0,1 % диметиндену малеату та 3,0 % декспантенолу, виготовлених на основі ГМПЦ, ксантанової камеді та карбомеру, обґрунтовано використання в якості носія гелевої системи карбомеру у кількості 0,75%. Встановлено, що гідрогель на основі карбомеру є в'язко-пружним твердим тілом, гідрогелі на основі ксантанової камеді та ГМПЦ – в'язко-пружною рідиною. Використання карбомеру як системи доставки забезпечує вивільнення 28,33 % диметиндену малеату, в порівнянні до гелю ксантанової камеді – 25 %, гелю ГМПЦ - 7,33 %.

3. Досліджено вплив використаного багатоатомного спирту як розчинника диметиндену малеату на показники структурної в'язкості карбомерного гелю, адсорбційні властивості та кінетику вивільнення диметиндену малеату із гелевої системи. За сукупністю показників, раціональним є використання пропіленгліколю для розчинення діючої речовини. Обґрунтовано технологію введення діючих речовини до основи гелю.

4. Проведено мікробіологічні дослідження із вивчення ефективності антимікробних консервантів Euxyl 9010, бензалконію хлориду, метилпарагідроксибензоату (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоату (ніпазол, E216) та калію сорбату (E202) для розроблення складу гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. Експериментально обґрунтовано доцільність використання як консерванта Euxyl 9010 у концентрації 0,75 %.

5. За результатами фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних

та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано склад гелю під умовною назвою «Покусіл»: диметиндену малеат – 0,1 %, декспантенол – 3,0 %, карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF – 0,75 %, Euxyl 9010 – 0,75 %, пропіленгліколь – 10 %, динатрію ЕДТА – 0,1 %, трометамол (30 %) – до рН $6,5 \pm 0,2$, води очищеної до 100 %.

6. За допомогою реологічних досліджень вивчено структурно-механічну поведінку гелю під час механічної обробки, доведено її тиксотропність та обґрунтовано швидкісні параметри проведення технологічного процесу.

Результати експериментальних досліджень наведені в таких публікаціях:

1. Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 3 (31). С. 11-18. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250> (Date of access: 16.12.2021).

2. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S., Olkhovska A. B. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, № 2. P. 105-113. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017> (Date of access: 16.12.2021).

3. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08> (дата звернення: 16.12.2021).

4. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Вивчення реологічних властивостей гелів карбополу з різним діапазоном рН. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. VII наук.-практ.

дистанційної конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 319-320.

5. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Зависимость в'язко-пластических свойств гелей карбопола от показателя рН. *Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике* : сб. материалов II науч.-практ. конф., 25 апреля 2019 г. Ташкент, 2019. С. 127-128.

6. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Использование карбомеров в разработке лекарственных препаратов. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств* : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. Алматы : КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2019. С 77-78.

7. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Вивчення ефективності антимікробних консервантів при розробці складу гелю для лікування інсектної алергії. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанційної наук.-практ. конф. м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 65

8. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Анализ антимикробных консервантов используемых в рецептуре гелей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020* : сб. тезисов докладов LXXIV Междунар. научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2020. С. 12-13.

9. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Исследование растворимости диметиндена малеата. *Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы* : материалы междунар. науч.-практ. конф. Тошкент : ТФИ, 2020. С. 71-72.

10. Попова Т. В., Бевз Н. Ю., Кухтенко Г. П. Дослідження вивільнення диметиндену малеату із гідрогелевих основ. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 верес. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 100-101.

11. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Исследование влияния растворителя на кинетику высвобождения диметиндена малеата из геля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IX міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Харків : НФаУ, 2021. С. 83-84.

12. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Lytkin D. V. Research of anti-inflammatory activity of gel for treatment of insect allergy. *Scientific achievements of modern society* : abstracts of the 8th International scientific and practical conference. Liverpool, United Kingdom : Cognum Publishing House, 2020. P. 115-118. URL: <http://sci-conf.com.ua> (Date of access: 16.12.2021).

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ГЕЛЮ

4.1 Обґрунтування методів контролю якості гелю

Одним із етапів розроблення нового ЛЗ є аналіз готової ЛФ, визначення показників якості відповідно до ДФУ 2.0 з урахуванням особливостей технології виготовлення, розроблення методик ідентифікації та кількісного вмісту речовин, що входять до складу, для установлення терміну придатності і подальшої стандартизації продукції [72].

Гелі, як м'які лікарські форми, згідно з вимогами ДФУ 2.0 контролюють за такими показниками якості, як: опис, ідентифікація, кількісне визначення, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, рН. Перераховані показники якості були визначені і включені до специфікації на препарат. До МКЯ також необхідно включати вимоги до упакування, маркування, транспортування, умов зберігання та терміну придатності.

Аналіз розробленого препарату під умовною назвою «Покусіл» проводили на базі лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів НФаУ.

За описом досліджуваній гель має однорідну консистенцію, прозорий, безбарвний, зі слабкою опалесценцією.

До складу досліджуваної ЛФ входять діючі речовини диметиндену малеату і декспантенол та антимікробний консервант Euxyl 9010, який складається з 90% феноксіетанолу і 10% етилгексилгліцерину.

Для розроблення методик контролю якості лікарської форми, необхідно було вивчити фізико-хімічні властивості та визначитися з методами ідентифікації і кількісної оцінки як діючих речовин, так і допоміжних компонентів. Кількісне визначення диметиндену малеату у субстанції проводять методом кислотно-основного титрування в неводному середовищі

потенціометрично [142], в лікарських засобах спектрофотометрично [143], у гелях місцевого застосування – методом рідинної хроматографії [144]. Метод ВЕРХ застосовується для визначення кількісного вмісту диметиндену малеату в таблетках, капсулах, краплях і гелі [145,150] і визначення сполуки у водах навколишнього середовища і для перевірки однорідності вмісту [146]. Зі свого боку, декспантенол у субстанції кількісно визначають методом зворотного кислотного-основного титрування [147], у ЛЗ найрозповсюдженішим є метод рідинної хроматографії [147]. Цей же метод використовують для визначення декспантенолу в очному гелі [148] і у косметичних сумішах [167]. Відповідно до вимог ДФУ вміст антимікробного консерванта у МЛФ регламентується та підлягає кількісному визначенню.

Отже, метод рідинної хроматографії доцільно було використати для ідентифікації та кількісної оцінки діючих речовин і консерванта ЛФ.

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором у градієнтному режимі з використанням колонки хроматографічної розміром 4,6 мм × 250 мм, заповненої силікагелем для хроматографії (октадецилсилільним) з розміром частинок 5 мкм або аналогічної; двох рухомих фаз: буферний розчин рН 2,5 – ацетонітрил для хроматографії (95:5) і ацетонітрил та детектуванням за довжини 206 нм для диметиндену малеату та декспантенолу і 260 нм для феноксіетанолу. Порівняння проводили зі стандартними зразками диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу.

Для ідентифікації складових гелю на хроматограмах випробовуваного розчину час утримування двох основних піків має співпадати з часом утримування цих піків на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$ (порядок виходу піків на хроматограмах розчину порівняння: 1 – пік диметиндену малеату; 2 – пік декспантенолу; 3 – пік феноксіетанолу (рис. 4.1 і 4.2)).

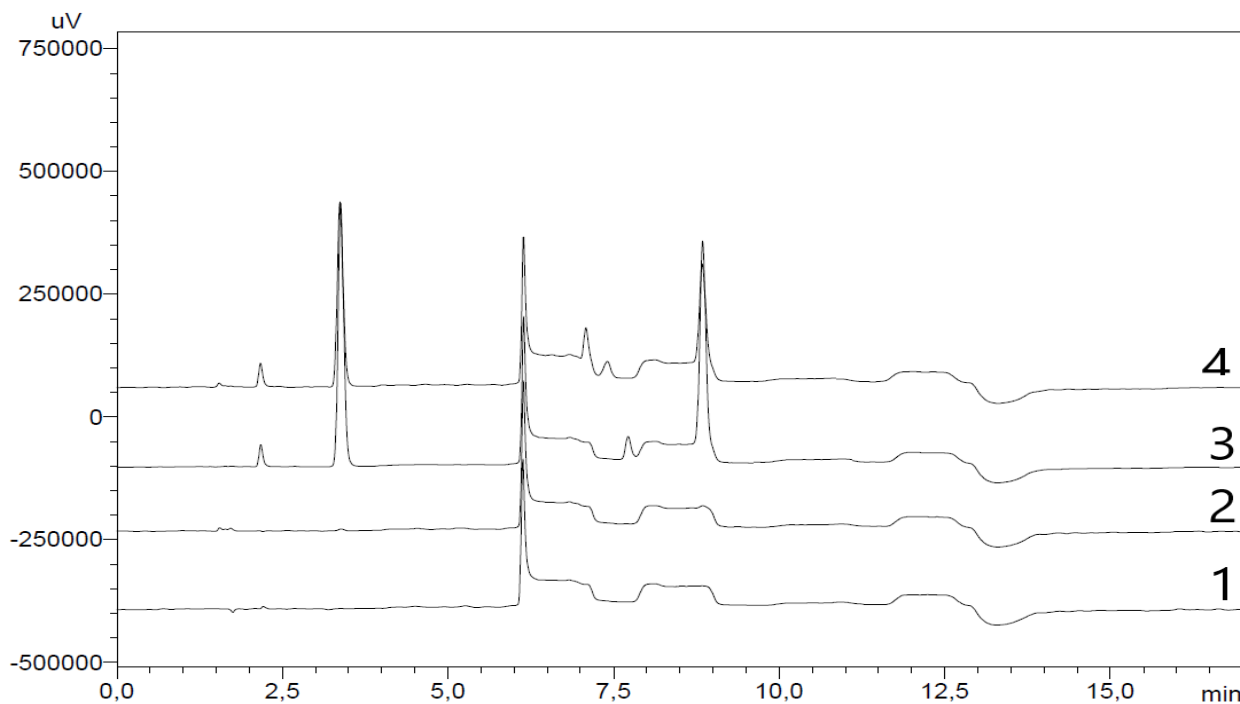


Рис. 4.1 Хроматограми, отримані під час кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу та феноксіетанолу за довжини хвилі детектування 206 нм:

де 1 – хроматограма розчинника (бланка); 2 – хроматограма розчину плацебо; 3 – хроматограма розчину порівняння; 4 – хроматограма випробовуваного розчину.

Примітка: Пік із часом утримування близько 2,2 хв відповідає диметиндену малеату; пік з часом утримування близько 3,4 хв відповідає декспантенолу.

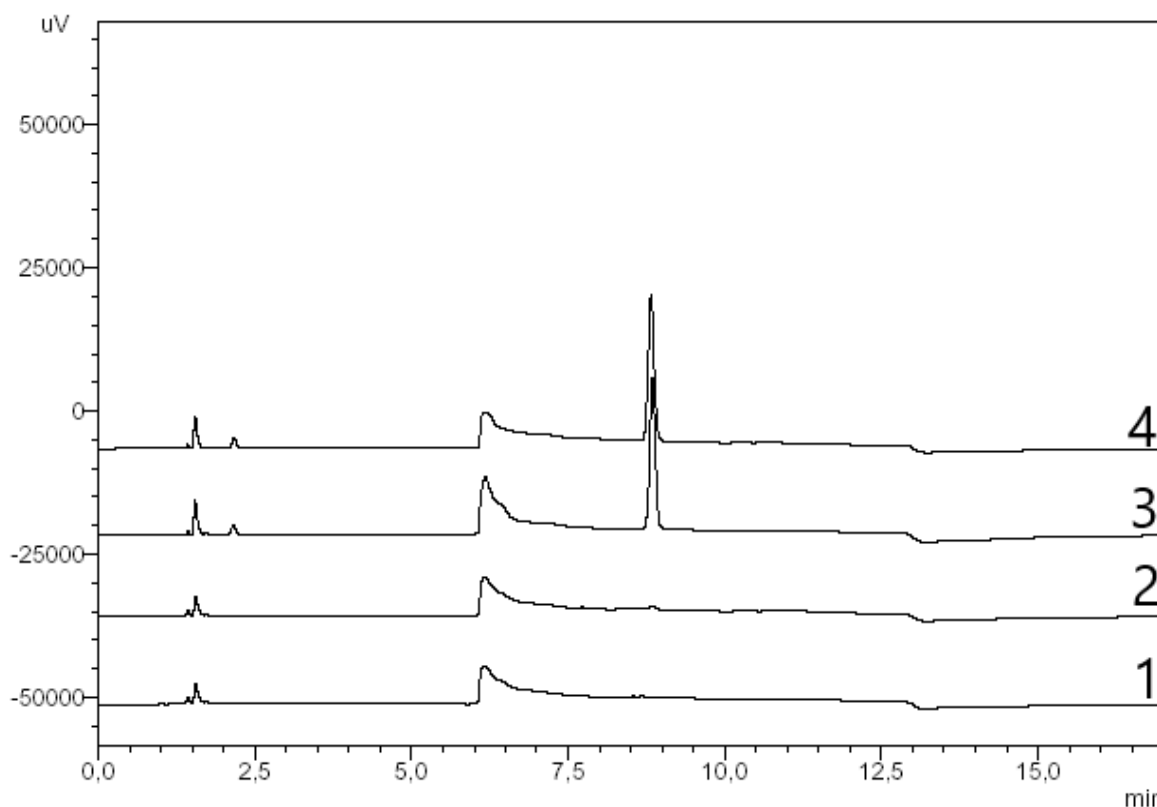


Рис. 4.2 Хроматограми, отримані під час кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу та феноксіетанолу за довжини хвилі детектування 260 нм:

де 1 – хроматограма розчинника (бланка); 2 – хроматограма розчину плацебо; 3 – хроматограма розчину порівняння; 4 – хроматограма випробовуваного розчину.

Примітка: Пік із часом утримування близько 8,8 хв відповідає феноксіетанолу

Величину рН гелю визначали згідно ДФУ 2 вид., 2.2.3, потенціометрично. рН препарату має бути від 6,2 до 6,8 [72].

Під час випробування на чистоту в готових ЛЗ проводять визначення супутніх домішок субстанцій, які входять до складу препарату, і домішок, які можуть бути отримані, виходячи з особливостей технології ЛФ. Найбільшу кількість у гелі складає декспантенол, який містить як супутню домішку близько 0,5% 3-амінопропанолу [149]. Домішку амінопропанолу необхідно обов'язково регламентувати, оскільки вона у великій кількості шкідлива у

разі потрапляння на шкіру і має визначатись у готових ЛЗ з декспантенолом [166]. Визначення домішки проводили методом тонкошарової хроматографії за методикою описаною у Британській фармакопеї [142]. Як нерухому фазу використовували хроматографічні пластинки Silica gel 60 F₂₅₄ розміром 10 см x 15 см, як рухому – суміш розчинників: аміаку розчин концентрований – метанол – н-бутанол (20:25:55). Детектування проводили розчином нінгідрину з подальшим нагріванням у сушильній шафі за температури 120 °C протягом 10 хв. Після подальшого охолодження пластинки до кімнатної температури її переглядали у денному світлі.

При випуску на хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає плямі 3-амінопропанолу, за величиною та інтенсивністю забарвлення не має перевищувати пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (не більше 1 %).

Упродовж терміну придатності на хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає плямі 3-амінопропанолу, за величиною та інтенсивністю забарвлення не має перевищувати пляму на хроматограмі розчину порівняння (c) (не більше 2 %) (рис. 4.3).

Специфічність методики визначення 3-амінопропанолу підтверджується тим, що на хроматограмі розчину плацебо відсутні плями з R_f , що співпадають з R_f плям 3-амінопропанолу на хроматограмах розчину порівняння (a), розчину порівняння (b), розчину порівняння (c) та випробовуваного розчину (рис. 4.3). Виконуються вимоги до межі виявлення, оскільки на хроматограмі розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи (0,2 % від вмісту декспантенолу у випробовуваному розчині, що становить у нормалізованих координатах 10 % від максимально допустимої концентрації 3-амінопропанолу (2,0 %)) чітко виявляється пляма 3-амінопропанолу.

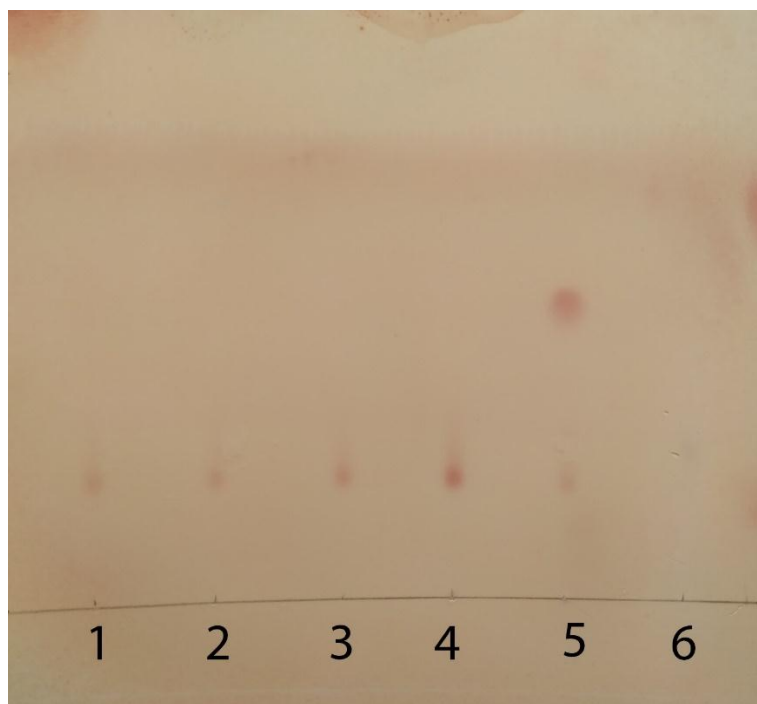


Рис. 4.3 Хроматограми, отримані в умовах визначення 3-амінопропанолу:

де 1 – хроматограма розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи; 2 – розчин порівняння (а); 3 – розчин порівняння (b); 4 – розчин порівняння (с); 5 – випробовуваний розчин; 6 – розчин плацебо.

Примітка. Пляма з R_f близько 0,25 відповідає 3-амінопропанолу; пляма з R_f близько 0,60 відповідає декспантенолу.

Маса вмісту контейнера. Враховуючи особливості застосування препарату, маса вмісту однієї туби має бути не більше 30 г. Згідно з ДФУ маса вмісту однієї туби має бути в інтервалі $\pm 4 \%$ від номінальної; середня маса вмісту 10 туб в інтервалі $\pm 1,3 \%$ від номінальної. Випробування проводились таким чином:

- десять туб без бушонів разом із вмістом 30 г зважують, кожну окремо, з точністю до 0,01 г;
- туби ретельно звільняють від вмісту, зробивши на них поздовжній розріз ножицями, промивши кожну тубу гарячою водою;
- старанно видаляють залишки води фільтрувальним папером і

знову зважують.

Маса вмісту кожної туби має бути від 28,80 до 31,20 г, середня маса вмісту десяти туб від 29,61 до 30,39 г.

Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2 вид. та Доповнення 1 (2.6.12, 2.6.13) [ДФУ доп.1].

У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не допускається наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г. Не допускається наявність *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г.

Кількісне визначення. Визначення кількісного вмісту диметиндену малеату, декспантенолу і Euxyl 9010 у перерахунку на феноксіетанол запропоновано проводити методом ВЕРХ в одній пробі. Вміст діючих речовин розраховували в міліграмах методом стандарту з урахуванням площ піків досліджуваних сполук і розчинів порівняння. Опис методики й умов хроматографування наведено у 2 розділі.

4.2 Вивчення валідаційних характеристик кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу та феноксіетанолу методом ВЕРХ

Для запропонованої методики згідно з вимогами ДФУ [72,150] були вивчені такі валідаційні характеристики, як специфічність, правильність, збіжність та лінійність.

Специфічність

Специфічність ВЕРХ методики ідентифікації та кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу та феноксіетанолу підтверджено тим, що на хроматограмі розчину плацебо за довжини хвилі детектування 206 нм відсутні піки з часами утримування, що збігаються з часами утримування піка диметиндену малеату та піка декспантенолу, а на хроматограмі розчину плацебо за довжини хвилі детектування 260 нм відсутні піки з часами

утримування, що збігаються з часами утримування піка феноксіетанолу (рис. 4.1, 4.2). На хроматограмі розчину порівняння коефіцієнт розділення піка диметиндену і піка декспантенолу дорівнює 9,034 (за критерію прийнятності ≥ 3). За критерію прийнятності $\leq 2\%$ часи утримування піка диметиндену і піка декспантенолу на хроматограмах випробовуваного розчину за довжини хвилі детектування 206 нм співпадають з часами утримування відповідних піків на хроматограмах розчину порівняння з точністю 0,28 і 0,53 % відповідно. Час утримування піка феноксіетанолу на хроматограмах випробовуваного розчину за довжини хвилі детектування 260 нм співпадає з часом утримування відповідного піка на хроматограмах розчину порівняння з точністю 0,23 %.

Невизначеність пробопідготовки

Невизначеність пробопідготовки під час кількісного визначення диметиндену малеату та феноксіетанолу становить 0,79 та 0,66 % відповідно, що не перевищує критичне значення 1,02 % (при $B = 10,0\%$), визначення декспантенолу – 0,37 %, що не перевищує критичне значення 0,51 % (при $B = 5,0\%$). Повна невизначеність аналізу під час визначення диметиндену малеату становить 1,35 %, що не перевищує критичне значення 3,20 %; під час визначення декспантенолу становить 0,53 %, що не перевищує критичне значення 1,60 %; під час визначення феноксіетанолу 0,88 %, що не перевищує критичне значення 3,20 %.

Правильність, збіжність та лінійність

Правильність, збіжність та лінійність методики було перевірено методом «введено-знайдено» в діапазоні концентрацій диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу від 80 до 120 % по відношенню до їх номінальних концентрацій у випробовуваному розчині препарату. Результати аналізів модельних розчинів, їх статистична обробка та оцінка наведені в табл. 4.1-4.3. Графіки лінійних залежностей наведені на рис. 4.4–4.6, а результати оцінки параметрів лінійних залежностей – у табл. 4.4–4.6.

Методика кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу методом ВЕРХ у досліджуваному розчині характеризується

достатньою збіжністю, оскільки відносні довірчі інтервали (Δ_z) дорівнюють відповідно 2,21, 1,40 і 0,92 % відповідно, що менше критичного значення для збіжності результатів 1,60 % для декспантенолу (при $B = 5,0$ %) і 3,20 % для диметиндену малеату та феноксіетанолу (табл. 4.1 – 4.3).

Методика кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу методом ВЕРХ у випробовуваному розчині характеризується достатньою правильністю, оскільки не має значущих систематичних похибок (δ), тобто відповідає критеріям статистичної та практичної незначущості систематичної похибки (табл. 4.1 – 4.3).

Як видно з табл. 4.1-4.3, методика кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу методом ВЕРХ у досліджуваному розчині відповідає критеріям прийнятності до таких параметрів лінійної залежності, як вільний член a , RSD/b і коефіцієнт кореляції (r), тобто лінійність методики підтверджено в діапазоні концентрацій від 80 до 120 % від номінального вмісту диметиндену малеату, декспантенолу та феноксіетанолу.

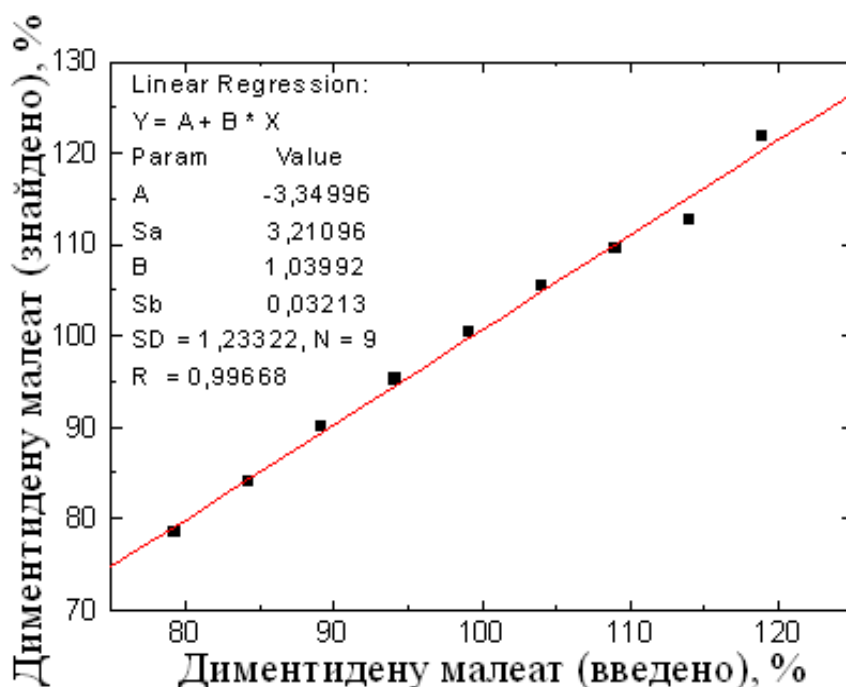


Рис. 4.4 Лінійна залежність знайденої концентрації диметиндену малеату від його уведеної концентрації в нормалізованих координатах

Таблиця 4.1

**Результати аналізу модельних розчинів препарату, що містять
диметиндену малеат у концентрації від 80 до 120 % від номінального
вмісту у випробовуваному розчині препарату, їх статистична обробка й
оцінка**

№ розчину	Концентрація диметиндену малеату в модельному розчині, мкг/мл	Уведено у % від номін. концентрації (X_i , факт., %)	Площа піка диметиндену ($S_{st}=193333$)	Знайдено у % від номін. концентрації (Y_i , %)	Знайдено у % до уведеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$
1	7,93	79,29	149027	78,42	98,90
2	8,42	84,25	159480	83,92	99,61
3	8,92	89,20	170923	89,94	100,83
4	9,42	94,16	180931	95,21	101,11
5	9,91	99,11	190922	100,46	101,36
6	10,41	104,07	200502	105,50	101,38
7	10,90	109,02	208278	109,60	100,52
8	11,40	113,98	214138	112,68	98,86
9	11,89	118,93	231349	121,74	102,35
Середнє, $Z_{сер.}, \% =$					100,55%
Відносне стандартне відхилення, $RSD_z, \% =$					1,19%
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z \% = t(95\%, 9 - 1) \times RSD_z = 1,8595 \times 1,1905 =$					2,21%
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}, \% =$					3,20%
Оцінка збіжності:					2,21% < 3,20%
Оцінка правильності:					
Систематична похибка $\delta \% = Z_{сер.} - 100 =$					0,55 %
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 2,2138 \% : \sqrt{9} = 0,74 \%$					0,74% > 0,55%
Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$: 2) практична незначущість: $\delta \leq 0,32 \times 3,20 \% = 1,02 \%$					1,02% > 0,55%
Загальний висновок про методику					Коректна

Таблиця 4.2

**Результати аналізу модельних розчинів препарату, що містять
декспантенол у концентрації від 80 до 120 % від номінального вмісту у
випробовуваному розчині препарату, їх статистична обробка й оцінка**

№ розчину	Концентрація декспантенолу в модельному розчині, мкг/мл	Уведено у % від номін. концентрації (X_i , факт., %)	Площа піка декспантенолу ($S_{s_i} = 2258925$)	Знайдено у % від номін. концентрації (Y_i , %)	Знайдено у % до уведеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$
1	239,75	79,92	1858558	80,54	100,78
2	254,73	84,91	1964115	85,11	100,24
3	269,71	89,90	2070284	89,72	99,79
4	284,70	94,90	2174555	94,23	99,30
5	299,68	99,89	2284967	99,02	99,12
6	314,67	104,89	2428569	105,24	100,34
7	329,65	109,88	2555599	110,75	100,79
8	344,64	114,88	2685338	116,37	101,30
9	359,62	119,87	2793634	121,06	100,99
Середнє, $Z_{\text{сер.}}, \% =$					100,29%
Відносне стандартне відхилення, $RSD_z, \% =$					0,76 %
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z \% = t(95 \%, 9 - 1) \times RSD_z = 1,8595 \times 0,7555 =$					1,40%
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}, \% =$					1,60%
Оцінка збіжності:					1,40% < 1,60%
Оцінка правильності:					
Систематична похибка $\delta \% = Z_{\text{сер.}} - 100 =$					0,29%
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 1,4048 \% : \sqrt{9} = 0,47 \%$					0,47% > 0,29%
Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$: 2) практична незначущість: $\delta \leq 0,32 \times 1,60 \% = 0,51 \%$					0,51% > 0,29%
Загальний висновок про методику					Коректна

Таблиця 4.3

Результати аналізу модельних розчинів препарату, що містять феноксіетанол у концентрації від 80 до 120 % від номінального вмісту у випробовуваному розчині препарату, їх статистична обробка й оцінка

№ розчину	Концентрація феноксіетанолу в модельному розчині, мкг/мл	Уведено у % від номін. концентрації (X_i , факт., %)	Площа піка феноксіетанолу ($S_{st}=162822$)	Знайдено у % від номін. концентрації (Y_i , %)	Знайдено у % до уведеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$
1	79,83	79,83	130902	80,25	100,52
2	84,82	84,82	137840	84,50	99,62
3	89,81	89,81	145485	89,19	99,31
4	94,80	94,80	154743	94,87	100,07
5	99,79	99,79	161567	99,05	99,26
6	104,78	104,78	172000	105,45	100,63
7	109,77	109,77	179012	109,75	99,98
8	114,76	114,76	186324	114,23	99,54
9	119,75	119,75	195513	119,86	100,09
Середнє, $Z_{сер.}, \% =$					99,89%
Відносне стандартне відхилення, $RSD_z, \% =$					0,50%
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z \% = t(95\%, 9 - 1) \times RSD_z = 1,8595 \times 0,4969 =$					0,92%
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}, \% =$					3,20%
Оцінка збіжності:					0,92% < 3,20%
Оцінка правильності:					
Систематична похибка $\delta \% = Z_{сер} - 100 =$					0,11%
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta_z : \sqrt{9} = 0,9240 \% : \sqrt{9} = 0,31 \%$					0,31% > 0,11%
Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$: 2) практична незначущість: $\delta \leq 0,32 \times 3,20 \% = 1,02 \%$					1,02 % > 0,11%
Загальний висновок про методику					Коректна

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої
концентрації диметиндену малеату від його уведеної концентрації в
нормалізованих координатах**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновки
b	1,03992			
S _b	0,03213			
a	-3,34996	$\square S_a \times 1,8946 = 6,08 $	$\square\square 5,12 $	Відповідає за 1 і 2 критеріями
S _a	3,21096			
S ₀	1,23322			
S ₀ /b	1,18588	$\square\square 1,69 $		Виконується
r	0,99668	$> 0,99236 $		Виконується

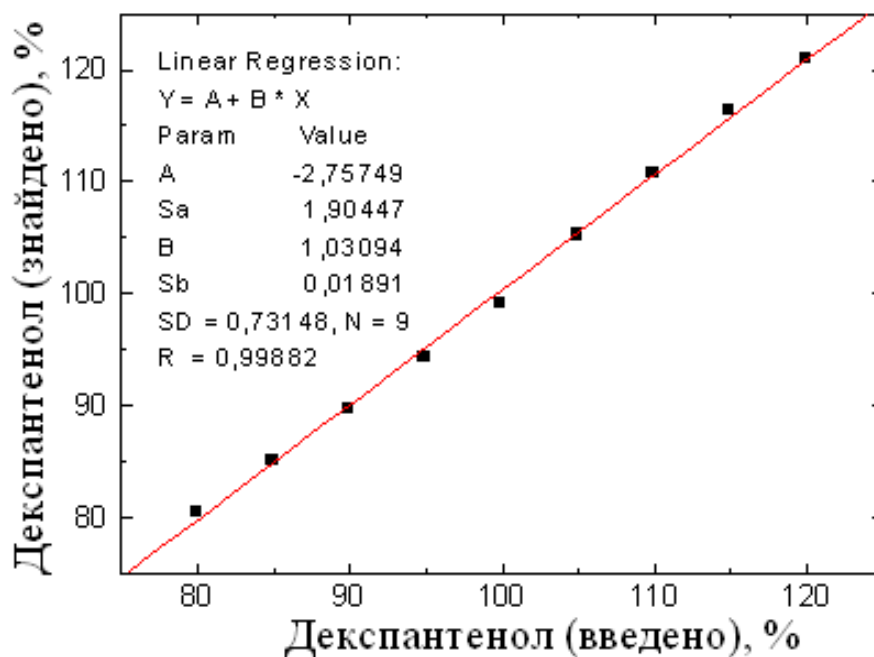


Рис. 4.5 Лінійна залежність знайденої концентрації декспантенолу від його уведеної концентрації в нормалізованих координатах

Таблиця 4.5

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої
концентрації декспантенолу від його уведеної концентрації в
нормалізованих координатах**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновки
b	1,03094			
S _b	0,01891			
a	-2,75749	$\square S_a \times 1,8946 = 3,61 $	$\square\square 2,54 $	Відповідає за 1 критерієм
S _a	1,90447			
S ₀	0,73148			
S ₀ /b	0,70953	$\square\square 0,84 $		Виконується
r	0,99882	$> 0,99810 $		Виконується

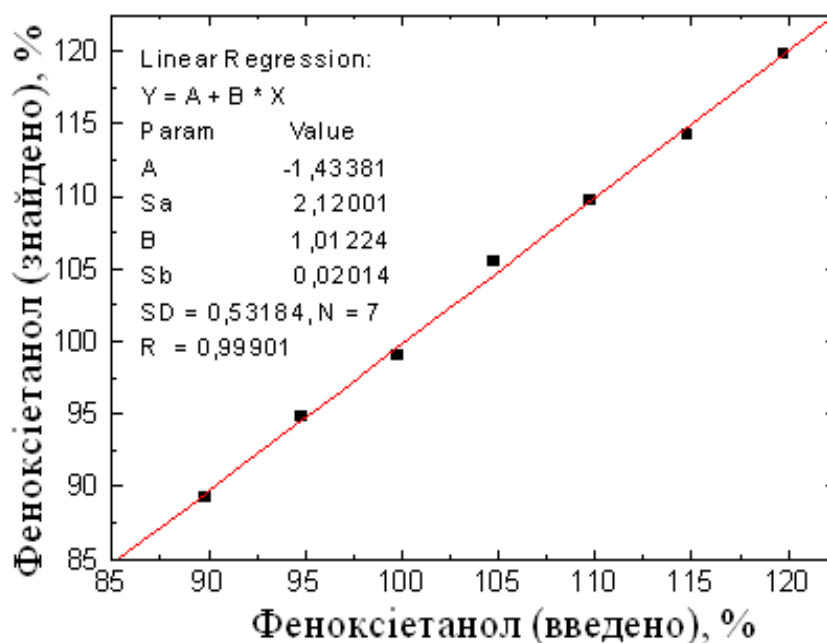


Рис. 4.6 Лінійна залежність знайденої концентрації феноксіетанолу від його уведеної концентрації в нормалізованих координатах

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої
концентрації феноксіетанолу від його уведеної концентрації в
нормалізованих координатах**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновки
b	1,01224			
S _b	0,02014			
a	-1,43381	$\square S_a \times 1,8946 = 4,02 $	$\square \square 5,12 $	Відповідає за 1 і 2 критеріями
S _a	2,12001			
S ₀	0,53184			
S ₀ /b	0,52541	$\square \square 1,68 $		Виконується
r	0,99901	$> 0,99236 $		Виконується

4.3 Визначення стабільності та терміну придатності гелю

Розроблення ЛЗ включає установлення терміну придатності, впродовж якого не має бути негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних та споживчих характеристик препарату. Термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки всіх закладених у МКЯ показників якості [150].

Важливим фактором, що впливає на стабільність препарату протягом установленного терміну придатності, є вибір правильного виду упаковки. ДФУ встановлює такі вимоги до упаковки МЛЗ: вона має бути індиферентною стосовно препарату; щільно закупорюватися для запобігання контакту вмісту з навколишнім середовищем; за необхідності вона має бути герметичною і світлонепроникною.

ДФУ рекомендує застосовувати для збереження МЛФ металеві необоротно стискувані туби із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем. Усім вище наведеним вимогам та рекомендаціям відповідають алюмінієві туби, що є найбільш

розповсюдженім видом тари для зберігання гелів. Туби стійкі до жирів, не пропускають вологи, служать перепорою для кисню повітря і УФ-проміння, перешкоджають мікробній контамінації у процесі користування. Туби з алюмінію мають також великі переваги, пов'язані з конструкцією (формою): процес виробництва, наповнення і закупорювання туб добре механізований і автоматизований, гель повністю заповнює їх об'єм і в міру використання в туби не проникає повітря, що дає можливість використовувати вміст туби після її розгерметизації не відразу, за необхідністю [151].

Вивчення стабільності гелю проводили на п'яти серіях препарату, розфасованого по 30 г у туби алюмінієві для медичних цілей з мембраною та латексним кільцем за ТУ У 28.7-25463020-006-2003 (виробництва ТОВ «Тубний завод», м. Харків). Дослідження стабільності проводили відповідно до СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 Настанова з якості. Випробування стабільності за температури 26°C та відносній вологості повітря 60%.

Результати експериментального дослідження стабільності препарату наведені в табл. 4.8. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що зразки гелю витримували тести за всіма показниками МКЯ протягом 27 місяців зберігання.

Препарат зберігався у тубах алюмінієвих для медичних цілей, з мембраною та з латексним кільцем за ТУ У 28.7-25463020-006-2003 при температурі не вище 26 °C.

Продовж. табл. 4.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
01061 9	15.06.19	Однорід	Позитив	6,43±0,12	Відповідає	Відповідає	40 бактерій,	1,01±0,02	30,88±0,0	7,50±0,0	-	Придатн
	15.12.19	ний,	на	6,45±0,11	-"-	-"-	менше 10	1,01±0,03	2	5	6 міс.	ий
	15.06.20	прозори	-"-	6,46±0,09	-"-	-"-	грибів;	1,00±0,01	30,91±0,0	7,50±0,0	1 р.	-"-
	15.12.20	й,	-"-	6,45±0,05	-"-	-"-	Відсутня	0,99±0,03	4	5	1 р. 6 м	-"-
	15.06.21	безбарв	-"-	6,47±0,16	-"-	-"-	патогенна	0,98±0,02	30,94±0,0	7,48±0,0	2 р.	-"-
	15.09.21	ний гель	-"-	6,48±0,09	-"-	-"-	мікрофлора	0,97±0,01	3	2	2 р. 3	-"-
		зі	-"-				-"-		30,96±0,0	7,49±0,0	міс.	
		слабкою							5	1		
		опалесц							30,99±0,0	7,49±0,0		
		енцією							7	2		
									30,91±0,0	7,48±0,0		
									2	1		
02061 9	15.06.19	Однорід	Позитив	6,48±0,15	Відповідає	Відповідає	30 бактерій,	1,03±0,02	30,23±0,0	7,51±0,0	-	Придатн
	15.12.19	ний,	на	6,50±0,13	-"-	-"-	менше 10	1,02±0,03	2	1	6 міс	ий
	15.06.20	прозори	-"-	6,49±0,08	-"-	-"-	грибів;	1,02±0,01	30,94±0,0	7,50±0,0	1 рік	-"-
	15.12.20	й,	-"-	6,48±0,12	-"-	-"-	Відсутня	1,01±0,02	6	3	1 р 6 м	-"-
	15.06.21	безбарв	-"-	6,49±0,11	-"-	-"-	патогенна	1,00±0,03	30,81±0,0	7,48±0,0	2 роки	-"-
	15.09.21	ний гель	-"-	6,48±0,09	-"-	-"-	мікрофлора	0,99±0,02	4	2	2 р 3 м	-"-
		зі	-"-				-"-		30,78±0,0	7,49±0,0		
		слабкою							7	1		
		опалесц							30,76±0,0	7,49±0,0		
		енцією							8	2		
									30,66±0,0	7,48±0,0		
									3	1		
03061 9	15.06.19	Однорід	Позитив	6,45±0,08	Відповідає	Відповідає	50 бактерій,	1,01±0,04	30,11±0,0	7,49±0,0	-	Придатн
	15.12.19	ний,	на	6,44±0,14	-"-	-"-	менше 10	1,01±0,02	2	2	6 міс	ий
	15.06.20	прозори	-"-	6,44±0,16	-"-	-"-	грибів;	0,99±0,03	30,08±0,0	7,50±0,1	1 рік	-"-
	15.12.20	й,	-"-	6,45±0,15	-"-	-"-	Відсутня	0,99±0,02	4	7,48±0,0	1 р 6 м	-"-
	15.06.21	безбарв	-"-	6,46±0,12	-"-	-"-	патогенна	0,98±0,02	30,06±0,0	3	2 роки	-"-

Продовж. табл. 4.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	15.09.21	ний гель зі слабкою опалесценцією	-"- -"	6,45±0,09	-"	-"- -"	мікрофлора -"	0,97±0,01	3 30,02±0,0 3 30,01±0,0 2 29,98±0,0 3	7,49±0,0 2 7,49±0,0 3 7,48±0,0 2	2 р 3 м	-"
04061 9	15.06.19	Однорідний,	Позитив	6,47±0,07	Відповідає	Відповідає	20 бактерій,	0,99±0,01	29,99±0,0	7,51±0,0	-	Придатн
	15.12.19	ний,	на	6,47±0,12	-"	-"	менше 10	0,99±0,03	2	1	6 міс.	ий
	15.06.20	прозори	-"	6,46±0,14	-"	-"	грибів;	0,98±0,02	29,97±0,0	7,50±0,0	1 р.	-"
	15.12.20	й,	-"	6,45±0,09	-"	-"	Відсутня	0,98±0,03	3	2	1 р. 6	-"
	15.06.21	безбарв	-"	6,47±0,11	-"	-"	патогенна	0,97±0,02	29,97±0,0	7,49±0,0	міс.	-"
	15.09.21	ний гель зі слабкою опалесценцією	-"	6,48±0,15	-"	-"	мікрофлора -"	0,96±0,01	4 29,95±0,0 2 29,95±0,0 4 29,93±0,0 2	4 7,49±0,0 3 7,48±0,0 1 7,48±0,0 2	2 р. 2 р. 3 міс.	-"
	15.06.19	Однорідний,	Позитив	6,51±0,11	Відповідає	Відповідає	20 бактерій,	1,02±0,03	30,57±0,0	7,51±0,0	-	Придатн
	15.12.19	ний,	на	6,45±0,15	-"	-"	менше 10	1,01±0,02	2	2	6 міс.	ий
05061 9	15.06.20	прозори	-"	6,46±0,09	-"	-"	грибів;	0,99±0,01	30,54±0,0	7,50±0,0	1 р.	-"
	15.12.20	й,	-"	6,45±0,12	-"	-"	відсутня	0,98±0,03	4	4	1 р. 6	-"
	15.06.21	безбарв	-"	6,47±0,13	-"	-"	патогенна	0,97±0,01	30,52±0,0	7,49±0,0	міс.	-"
	15.09.21	ний гель зі слабкою опалесценцією	-"	6,48±0,11	-"	-"	мікрофлора -"	0,97±0,02	3 30,50±0,0 5 30,48±0,0 6 30,45±0,0 3	2 7,49±0,0 3 7,48±0,0 3 7,48±0,0 2	2 р. 2 р. 3 міс.	-"

Отже, на підставі проведених експериментальних досліджень розроблено специфікацію до МКЯ на гель «Покусіл» (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Специфікація на препарат «Покусіл», гель для зовнішнього застосування

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
<u>Опис</u>	Однорідний, прозорий, безбарвний гель зі слабкою опалесценцією	МКЯ, п. 1, Візуальний
<u>Ідентифікація</u>	На хроматограмах випробовуваного розчину час утримування двох основних піків має співпадати з часом утримування цих піків на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$	МКЯ, п. 2, ДФУ 2 вид., 2.2.29, метод ВЕРХ
<u>pH</u>	Від 6,3 до 6,7	За п. 3, ДФУ 2 вид., 2.2.3, потенціометричний
<u>Сторонні домішки</u> 3-амінопропанол	На хроматограмі випробовуваного розчину пляма, що відповідає плямі 3-амінопропанолу, за величиною та інтенсивністю забарвлення не має перевищувати пляму на хроматограмі розчину порівняння (b) (не більше 1 %).	За п. 4, ДФУ 2 вид., 2.2.27
<u>Маса вмісту упаковки</u>	Маса вмісту кожної туби має бути від 28,80 до 31,20 г Середня маса вмісту десяти туб має бути від 29,61 до 30,39 г	МКЯ, п. 5, ваговий метод

<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
<u>Мікробіологічна чистота</u>	В препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) в 1 г. Не допускається наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г. Не допускається наявність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г. Не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г.	МКЯ, п. 6, ДФУ 2 вид., 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 N
<u>Кількісне визначення</u> <i>Диметиндену малеат</i> <i>Декспантенол</i> <i>Euxyl 9010</i> (у перерахунку на феноксіетанол)	Від 0,95 до 1,05 мг в 1 г препарату (на момент випуску) Від 29,85 до 33,20 мг Від 7,45 до 7,55 мг в 1 г препарату	МКЯ, п. 7, ДФУ 2 вид., 2.2.29, метод ВЕРХ
<u>Зберігання</u>	За температури не вище 25°C	
<u>Термін придатності</u>	2 роки	

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин – диметиндену малеату і декспантенолу та консерванта – Еухл 9010 (в перерахунку на феноксіетанол) в досліджуваному гелі «Покусіл» методом високоефективної рідинної хроматографії.

2. Запропоновано для установлення хімічної чистоти лікарської форми визначати супутню домішку декспантенолу (3-амінопропанолу) методом тонкошарової хроматографії.

3. Проведено вивчення валідаційних характеристик (специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) та правильність) методики кількісного визначення диметиндену малеату, декспантенолу і феноксіетанолу методом ВЕРХ. Установлено, що методика характеризується достатньою збіжністю, оскільки відносні довірчі інтервали (Δ_z) дорівнюють 2,21, 1,40 і 0,92 %, що менше критичного значення для збіжності результатів 1,60 % для декспантенолу (за допусків 5,0 %) і 3,20 % для диметиндену малеату та феноксіетанолу (за допусків 10,0 %). Методика є досить правильною, оскільки не має значущих систематичних похибок (δ) 0,55; 0,29 та 0,11% і лінійна – коефіцієнти кореляції (r) $0,9967 \geq 0,9924$; $0,9990 \geq 0,9924$ (для диметиндену малеату і феноксіетанолу відповідно), $0,9988 \geq 0,9981$ (для декспантенолу).

4. Розроблені і запропоновані методики контролю якості діючих і допоміжних речовин увійшли до специфікації на лікарський засіб гель «Покусіл» і використовувались для установлення термінів придатності за хімічною і мікробіологічною стабільністю.

5. На основі вивчення хімічної стабільності і мікробіологічної чистоти препарату установлений термін придатності лікарського засобу 2 роки.

Результати експериментальних досліджень наведені в таких публікаціях:.

1. Попова Т. В., Бевз Н. Ю., Кухтенко Г. П. Дослідження

вивільнення диметиндену малеату із гідрогелевих основ. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 верес. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 100-101.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОКЛІНІЧНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГЕЛЮ З ДИМЕТИНДЕНУ МАЛЕАТОМ ТА ДЕКСПАНТЕНОЛОМ

Доклінічні дослідження є важливою складовою оцінки ефективності та безпечності ЛЗ для здоров'я людини й основою для оцінки ризику. Доклінічні дослідження ЛЗ на тваринах або тест-культурах проводяться для установлення або підтвердження їх фармакологічної активності, ідентифікації небажаних побічних реакцій та розроблення початкової бази даних стосовно дії досліджуваного ЛЗ *in vivo*. Для більшості біологічно активних речовин механізм дії буде однаковий як для людини, так і для ссавців. Різниця в чутливості до біологічно активних сполук пояснюється, зокрема, різницею швидкості їх абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції [158].

Тобто результатом доклінічних досліджень є гарантування максимальної безпеки використання препарату під час проведення клінічних випробувань та подальшого застосування в медичній практиці. Доклінічні дослідження – єдине джерело оцінки ефективності і безпечності потенційних ЛЗ до використання їх людиною. Доклінічне вивчення потенційного готового ЛЗ умовно поділяють на фармакологічне й токсикологічне. Токсикологічні дослідження мають виявити потенційну токсичність тест-зразка, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути під час його використання людиною за умови дотримання рекомендацій до застосування [160,162].

5.1 Доклінічні фармакологічні дослідження активності гелю «Покусіл»

Сьогодні спостерігається збільшення кількості випадків місцевої алергічної реакції шкіри до дії різних подразливих чинників. Особливу категорію хворих становлять діти, які мають високу чутливість до укусів

перетинчастокрилих комах та продуктів їх життєдіяльності. Розчісування місць укусів негативно впливає на процес загоєння та може призвести до інфікування. Позбавлення свербіжів та зменшення наскірної алергічної реакції є першочерговим у місцевій терапії. Тому розроблення комбінованого ЛЗ у формі гелю із протиалергічною та репаративною дією для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники є актуальним напрямом науково-дослідної роботи [152-154]. Активними компонентами у складі досліджуваного гелю є диметиндену малеат та декспантенол. Диметиндену малеат має протиалергічну, антигістамінну та протисвербіжну фармакологічну дію, декспантенол – репаративну, протизапальну та дерматопротекторну дії [155-157].

5.1.1 Вивчення протизапальної активності гелю на моделі гострого термічного запалення у мишей

Для визначення найбільш ефективного зразка гелю з протиалергічною дією за протизапальною активністю (ПЗА) на моделі гострого термічного запалення у мишей використовували ТЗ зі складом, зазначеним у табл. 5.1 та препаратами порівняння (ПП) «Бепантен» і «Феністил-гель».

Таблиця 5.1

Склад тест-зразку гелю на 100 г

Речовини	ТЗ гелю «Покусіл»
Диметиндену малеат	0,1 г
Декспантенол	3,0 г
Динатрію едетат	0,1 г
Карбомер	0,75 г
Трометамол	1,0 г
Пропіленгліколь	10,0 г
Euxyl 9010	0,75 г
Вода очищена	до 100

Результати експериментальних досліджень наведено у табл. 5.2. Згідно з отриманими даними, протизапальна активність ТЗ гелю «Покусіл» склала 23%, ПП «Бепантен» та «Феністил» – 12% і 13% відповідно.

Тобто, поєднання у гелі двох діючих активних речовин підвищує активність засобу удвічі у порівняно з окремими складовими.

Таблиця 5.2

Ефективність ТЗ гелю з протиалергічною дією за умови гострого термічного запалення у мишей, n = 7 (M (min; max))

Група тварин	Різниця між лапами, мг	ПЗА, %
Позитивний контроль	87 (67; 122)	–
ТЗ гелю «Покусіл»	67 (50; 85)*	23
Крем «Бепантен»	77 (56; 123)	12
Гель «Феністил»	76 (66; 90)	13

Примітка. * – відмінності статистично значущі щодо показників групи позитивного контролю (критерій Манна-Уїтні)

5.1.2 Вивчення протиалергічної активності гелю на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом

Згідно з отриманими даними клінічні прояви алергічного контактного дерматиту розвивалися поступово, досягаючи максимальної інтенсивності на 5-у добу. Алергічне запалення шкіри характеризувалося набряком тканин та вираженою інфільтрацією (збільшення шкірної складки на 5 добу у 2 рази), гіперемією з явищами геморагій, наявністю геморагічних кірок з виразками. Вираженість ураження була оцінена у 3,7 бали за медіаною (табл. 5.3).

Спостереження за тваринами показало, що розвиток алергічної реакції супроводжувався погіршенням загального стану тварин: погіршенням апетиту, порушенням активності, пілоерекцією. На тлі алергічного запалення спостерігали виражений лейкоцитоз – підвищення вмісту лейкоцитів у крові у відповідь на вирішальну аплікацію алергену в 1,3-1,5 разу щодо вихідних даних (табл. 5.4) [163]. У наступні дні в контрольній групі тварин відзначали

повільне загасання запального процесу, але товщина шкірної згортки та рівень лейкоцитів зберігалися практично на тому ж самому рівні (табл. 5.3, 5.4).

Таблиця 5.3

Протиалергічна дія ТЗ гелю «Покусіл» на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-ДНХБ

Строки дослідження	Вираженість алергічної реакції							
	Товщина шкірної складки, мм				Інтенсивність ураження, бали			
	Контрольна патологія	Гель «Феністил»	Крем «Бепантен»	Гель «Покусіл»	Контрольна патологія	Гель «Феністил»	Крем «Бепантен»	Гель «Покусіл»
Вихідні дані	2,6 (2,4; 2,9)	2,67 (2,4; 2,8)	2,6 (2,2; 2,9)	2,5 (2,2; 2,7)	–	–	–	–
1-й день	3,5 (2,5; 4,6)	3,1 (2,7; 3,5)	3,2 (3; 3,5)	2,9 (2,8; 3,1) ^б	2,0 (1; 3)	2,3 (2; 3)	2,3 (1; 3)	2,2 (2; 3)
3-й день	4,5 (4,0; 5,5)	4,0 (3,4; 4,5)	4,0 (3,4; 4,5)	3,8 (3,0; 4,5)*	3,2 (3; 4)	2,5 (2; 3)*	2,3 (2; 3)*	2,3 (2; 3)*
5-й день	5,1 (4,1; 5,9)	4,9 (3,5; 5,5)	5,0 (4,1; 5,3)	4,4 (4,0; 5,0)	3,7 (3; 4)	3,5 (2; 4)	3,3 (2; 4)	2,5 (1; 4)*
8-й день	4,3 (3,6; 5,0)	3,4 (2,9; 4,2)*	3,4 (3,1; 3,8)*	3,0 (2,8; 3,5)*	3,2 (2; 4)	2,2 (1; 3)	2,2 (1; 3)	0,8 (0; 2) */ф/б
11-й день	4,5 (3,2; 3,9)	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,7; 3,5)	2,9 (2,5; 3,9)*	2,3 (1; 3)	1,2 (0; 2)*	1,0 (0; 2)*	0,7 (0; 2)*

Примітка. * – відхилення статистично значуще щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Вплив ТЗ гелю «Покусіл» на вміст лейкоцитів у крові мурчаків з алергічним контактним дерматитом, викликаним 2,4-ДНХБ (n = 6) $\bar{X} \pm Sx$

Умови досліджу	Дні спостереження		
	вихідні дані	1 день (після сенсibilізації)	11 день
Контрольна патологія	11,88 ± 0,95	15,71 ± 0,57	14,08 ± 0,91
Гель «Феністил»	11,29 ± 0,97	16,71 ± 0,75	10,87 ± 0,61*
Крем «Бепантен»	11,29 ± 0,91	15,54 ± 1,06	10,17 ± 0,96*
Гель «Покусіл»	12,08 ± 0,81	16,25 ± 0,76	11,33 ± 0,90*

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо показників групи позитивного контролю (критерій Манна-Уїтні);
2. n – кількість тварин у кожній групі

На фоні лікування гелем «Покусіл» у дослідних тварин, починаючи з 8-го дня, спостерігали виражений терапевтичний ефект, підтверджений статистично значущим зменшенням товщини шкірної складки та клінічних ознак порівняно з аналогічними показниками тварин із контрольної групи. Відзначено зникнення геморагій, набрякості, гіперемії та нормалізацію вмісту лейкоцитів. Ефективність препаратів порівняння – гелю «Феністил» та крему «Бепантен» також виявлялася на 8-й день експерименту, але за вираженістю їх протиалергічна дія була дещо нижчою, ніж у гелю «Покусіл» (табл.. 5.3 та 5.4).

У всіх тварин на ділянці алергічного ураження виникала стійка алопеція, яка залишалася протягом 2-х тижнів після завершення лікування.

Підтвердженням розвитку алергічної реакції у відповідь на сенсibilізацію алергену є підвищення вмісту загального IgE в 1,7 разу порівняно з показником у інтактних тварин (табл. 5.5). Визначення спектра

імуноглобулінів у сироватці крові мурчаків показало, що на тлі алергічного контактного дерматиту виникає гіперімуноглобулінемія – вміст Ig M та Ig G у групах тварин з експериментальним дерматитом підвищувався в 1,3 та 1,1 разу порівняно з інтактними значеннями.

Таблиця 5.5

**Вплив ТЗ гелю «Покусіл» на імуноглобуліновий профіль мурчаків
за умови алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-
динітрохлорбензолом, (n = 6) $M \pm m$**

Умови досліджу	Показники			
	IgE	Ig A	Ig M	Ig G
Інтактний контроль	82,93 ± 0,39	0,36 ± 0,001	0,43 ± 0,01	7,23 ± 0,13
Контрольна патологія	141,69 ± 9,68*	0,35 ± 0,002	0,56 ± 0,01*	8,11 ± 0,12*
Гель «Феністил»	81,14 ± 1,04**	0,36 ± 0,01	0,46 ± 0,004*/**	7,96 ± 0,10*
Крем «Бепантен»	82,22 ± 1,82**	0,39 ± 0,03 */**/Ф/Б	0,47 ± 0,01*/**/Б	7,13 ± 0,11** ^{БФ}
Гель «Покусіл»	90,82 ± 2,31**	0,35 ± 0,01	0,44 ± 0,01**	7,89 ± 0,05*

Примітки:

1. * – відхилення статистично значуще щодо інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
2. ** – відхилення статистично значуще щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;
3. Ф – відхилення статистично значуще щодо препарату порівняння, гелю «Феністил», $p \leq 0,05$;
4. Б – відхилення статистично значуще щодо препарату порівняння, крему «Бепантен», $p \leq 0,05$.

Отримана динаміка досліджених показників підтверджує дані літератури щодо механізму розвитку алергічного запалення. Показано, що в

патогенезі алергічного дерматиту ключову роль відіграє дисбаланс клітинних і гуморальних реакцій – гіперактивність Т-хелперів другого типу (гуморальні реакції) та пригнічення активності Т-хелперів першого типу (клітинна ланка імунітету) [166]. Активація Т-хелперів другого типу призводить до гіперпродукції IgE-антитіл, що й підтверджується у нашому дослідженні.

У разі застосування досліджуваних засобів вміст імуноглобуліну Е знижувався до фізіологічних значень. Динаміка цього показника в усіх групах тварин, яким вводили гель «Покусіл» та препарати порівняння, була односпрямовленою та однаковою за виразністю. Вміст Ig M і G також знижувався в усіх дослідних групах. Проте найвиразніше нормалізація показників спостерігалася за застосування гелю «Покусіл». На відміну від ПП крему «Бепантен» та гелю Феністил» у групі тварин, яким наносили ТЗ гелю «Покусіл», вміст Ig M і G дорівнював значенням інтактних тварин. У разі застосування препаратів порівняння міст Ig G залишався на рівні контрольної патології. Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що поєднання двох активних речовин у гелі «Покусіл» (диметиндену малеату 0,1%, декспантенолу 3%) посилює протиалергічної дії досліджуваного засобу [166].

5.2 Результати вивчення гострої токсичності препарату

Відсутність у топічних лікарських форм подразливої дії на шкіру є запорукою безпечного застосування в клінічній практиці. Особливо важливим цей фактор стає для дослідження протиалергічних ЛЗ, оскільки розвиток дерматитів на тлі використання препарату пацієнт може неправильно інтерпретувати як недостатність протиалергічного ефекту, який компенсує за рахунок збільшення дози, що ще більше провокує прояви дерматологічного токсичного ефекту.

Наявність на фармацевтичному ринку широкого асортименту ефективних та безпечних топічних ЛЗ нестероїдної природи для адекватної

терапії алергійних дерматитів є актуальним питанням сучасної фармацевтичної галузі, вирішення якого дозволить покращити якість життя певних груп пацієнтів.

Метою дослідження було визначення параметрів гострої токсичності у разі одноразового нашкірного нанесення та внутрішньошлункового введення, макроскопічне дослідження змін внутрішніх органів після застосування тест-зразка. Результати досліджень наведені у табл. 5.6.

Дослідження виживаності тварин упродовж 14 діб продемонструвало абсолютну відсутність летальності у щурів обох статей за обох шляхів уведення, що за умови застосованих доз дозволяє віднести цей засіб до лімітувального 4 класу токсичності. Упродовж дослідження тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали.

Таблиця 5.6

Дослідження гострої токсичності гелю «Покусіл» у разі нашкірного та внутрішньошлункового введення щурам-самцям, n=6

№ з/п	Групи тварин	Доза, мг/кг	Летальність, кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
			Самці	Самки
1.	Інтактний контроль	—	—	—
2.	Тест-зразок	2820 мг/кг	0/6	0/6
3.	Тест-зразок	5000 мг/кг	0/6	0/6

Примітка. n – кількість тварин у кожній групі

Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Порівняння поведінки тварин, споживання води та їжі дослідних та інтактних тварин показало відсутність жодних відмінностей.

Показники динаміки маси тіла тварин упродовж 14 діб експерименту,

яким ентерально вводили та нашкірно наносили досліджуваний тест-зразок, не виходили за межі фізіологічної норми і статистично вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників у групі інтактних тварин на всіх етапах спостереження, (табл. 5.7 та 5.8).

Розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів щурів проводили через 14 діб після початку експерименту. У тварин обох статей контрольної та дослідних груп, яким внутрішньошлунково вводили та нашкірно наносили досліджуваний тест-зразок, внутрішні органи за розміром, кольором, консистенцією та розташуванням не виходили за межі фізіологічної норми і не відрізнялися між собою [161,164].

Таблиця 5.7

Результати впливу гелю «Покусіл» на динаміку маси тіла (г) щурів-самців у разі нашкірного і внутрішньошлункового уведенні, $n = 6$, ($M \pm m$)

Термін дослідження	$p_{\text{експ. гр}}$	Інтактний контроль	T3, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	T3, 5000 мг/кг (внутрішньошлункове уведення)
$p_{\text{термін}}$		0,8467	0,5188	0,0858
Вихідні дані	0,6986	266,42±15,58	255,75±6,08	265,70±3,23
3 доба	0,4357	270,39±15,10	254,47±4,61	268,76±3,55
7 доба	0,5338	274,66±14,07	261,06±4,77	272,87±5,45
14 доба	0,3465	284,79±16,08	264,58±5,70	282,51±5,63

Примітки:

$p_{\text{експ. гр}}$ – рівень статистичної значущості під час порівняння всіх експериментальних груп (дисперсійний аналіз ANOVA);

$p_{\text{термін}}$ – рівень статистичної значущості під час порівняння експериментальних груп у динаміці (дисперсійний аналіз ANOVA);

n – кількість тварин у кожній групі

Таблиця 5.8

Результати впливу гелю «Покусіл» на динаміку маси тіла (г) щурів-самок під час нашкірного і внутрішньошлункового введення, $n = 6$, ($M \pm m$)

Термін дослідження	$p_{\text{експ. гр.}}$	Інтактний контроль	ТЗ, 2 820 мг/кг (нашкірне нанесення)	ТЗ, 5 000 мг/кг (внутрішньошлункове уведення)
$p_{\text{термін}}$		0,1528	0,3190	0,0734
Вихідні дані	0,9942	230,58±5,63	230,18±4,95	230,93±4,14
3 доба	0,9290	233,49±5,38	231,92±5,05	234,58±4,26
7 доба	0,9317	239,98±5,76	237,90±5,47	240,45±3,81
14 доба	0,7773	248,35±5,75	243,11±5,64	246,13±4,05

Примітки:

1. $p_{\text{експ.гр}}$ – рівень статистичної значущості при порівнянні всіх експериментальних груп (дисперсійний аналіз ANOVA);
2. $p_{\text{термін}}$ – рівень статистичної значущості при порівнянні експериментальних груп у динаміці (дисперсійний аналіз ANOVA);
3. n – кількість тварин у кожній групі.

Після розрахунку масових коефіцієнтів внутрішніх органів встановлено, що практично в усіх випадках цей показник не відрізнявся у тварин обох статей інтактного контролю та дослідних груп, що свідчить про відсутність значущого токсикодинамічного впливу. Лише на тлі нашкірного застосування у самців щурів відмічалось вірогідне збільшення індексу маси тіла нирок, що однак не співвідноситься з іншими отриманими даними в цьому дослідженні і має стохастичний розподіл (табл. 5.9, 5.10) [164].

Таблиця 5.9

Результати впливу гелю «Покусіл» на масові коефіцієнти внутрішніх органів (%) щурів-самців у разі нашкірного і внутрішньошлункового введення, n = 6, M {Mmin÷ Mmax}

Показники	<i>p</i> (Круска л- Уолліс)	Інтактний контроль	ТЗ, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	ТЗ, 5000 мг/кг (внутрішньошлунко ве введення)
Печінка	0,5287	2,62 (2,31÷2,89)	3,12 (2,35÷3,89)	2,78 (2,62÷2,90)
Нирки	0,0146	0,56 (0,46÷0,66)	0,66 (0,62÷0,70) <i>p*=0,0411</i>	0,58 (0,53÷0,61)
Серце	0,5287	0,30 (0,28÷0,33)	0,31 (0,28÷0,35)	0,30 (0,27÷0,35)
Легені	0,5671	0,62 (0,49÷1,02)	0,61 (0,55÷0,66)	0,63 (0,49÷0,90)
Селезінка	0,1720	0,32 (0,30÷0,36)	0,30 (0,25÷0,41)	0,30 (0,25÷0,34)
Наднирник и	0,1720	0,016 (0,012÷0,020)	0,021(0,015÷0,034)	0,020 (0,015÷0,022)
Тимус	0,1477	0,122 (0,075÷0,148)	0,094 (0,080÷0,117)	0,110 (0,090÷0,144)
Сім'яники	0,7508	1,23 (0,91÷1,62)	1,13 (0,93÷1,24)	1,22 (1,09÷1,40)

Примітки:

1. *p* (Крускал-Уолліс) – рівень статистичної значущості при порівнянні всіх експериментальних груп в кожній серії досліджень без включення вихідних значень (метод Крускала-Уолліса);
2. *p** – рівень статистичної значущості при порівнянні кожної експериментальної групи з групою інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
3. *n* – кількість тварин у кожній групі.

Таблиця 5.10

Результати впливу гелю «Покусіл» на масові коефіцієнти внутрішніх органів (%) щурів-самців у разі нашкірного і внутрішньошлункового введення, n = 6, M {Mmin÷ Mmax}

Показник и	<i>p</i> (Крускал- Уолліс)	Інтактний контроль	ТЗ, 2820 мг/кг (нашкірне нанесення)	ТЗ, 5000 мг/кг (внутрішньошлунко- ве введення)
Печінка	0,4594	2,84 (2,43÷3,33)	3,02 (2,30÷3,78)	2,71(2,23÷3,62)
Нирки	0,8102	0,51(0,42÷0,57)	0,55(0,46÷0,66)	0,53(0,46÷0,59)
Серце	0,7961	0,30(0,25÷0,36)	0,28(0,24÷0,35)	0,28(0,22÷0,37)
Легені	0,8844	0,61(0,48÷0,75)	0,59(0,40÷0,75)	0,58(0,44÷0,84)
Селезінка	0,9268	0,35(0,25÷0,44)	0,35(0,20÷0,44)	0,34(0,26÷0,47)
Наднирн ики	0,9599	0,030(0,026÷0,03 6)	0,031(0,024÷0,0 36)	0,031(0,021÷0,039)
Тимус	0,8948	0,126(0,100÷0,14 8)	0,120(0,098÷0,1 43)	0,121(0,089÷0,155)

Примітка:

1. *p* (Крускал-Уолліс) – рівень статистичної значущості для порівняння всіх експериментальних груп у кожній серії досліджень без вихідних значень (метод Крускала-Уолліса);
2. *p** – рівень статистичної значущості для порівняння кожної експериментальної групи з групою інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні);
3. *n* – кількість тварин у кожній групі.

Проведені токсикологічні дослідження з вивчення гострої токсичності протиалергійного гелю комбінованого складу продемонстрували, що досліджуваний тест-зразок за одноразового нашкірного нанесення і внутрішньошлункового введення відповідно максимальних дозах IV класу токсичності (н/ш – 2810 мг/кг, в/ш – 5000 мг/кг) за лікарською формою не викликали будь-яких загальних проявів токсичної дії у самців та самиць щурів: не спричиняли загибелі тварин, не впливали на динаміку маси тіла, не призводили до зміни макроскопічного вигляду та масових коефіцієнтів

внутрішніх органів.

Отримані дані свідчать про те, що тест-зразок поводить себе як малотоксичний засіб, який на тлі гострого передозування не викликає загальнотоксичних ознак шкоди здоров'ю [164].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Проведено дослідження фармакологічної активності гелю «Покусіл» з протиалергічною та протизапальною дією, що забезпечується поєднанням речовин диметиндену малеату та декспантенолу.
2. На моделі контактного алергічного запалення, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом, гель Покусіл виявив ефективність, яка за низкою показників переважає ефективність препаратів порівняння - крему «Бепантен» та гелю «Феністил». Встановлено, що поєднання двох активних речовин у гелі «Покусіл» посилює антиалергічну дію досліджуваного засобу.
3. Токсикологічними дослідженнями з вивчення гострої токсичності розроблюваного гелю «Покусіл» доведено, що гель є малотоксичним і відноситься до речовин IV класу токсичності.
4. На основі отриманих результатів досліджень, можна зробити висновок про доцільність і перспективність подальших клінічних досліджень розробленого препарату для лікування ІА з комбінацією диметиндену малеату та декспантенолу.

Результати експериментальних досліджень наведені в таких публікаціях:

1. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Литкін Д. В. Вивчення гострої токсичності гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65) С. 30-34. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.285> (дата звернення: 16.12.2021)..
2. Попова Т. В., Литкін Д. В., Кухтенко Г. П. Дослідження активності гелю протиалергічної дії. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 168-170
3. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Лыткин Д. В. Исследования острой токсичности геля для лечения инсектной аллергии. *Роль сучасної медицини у*

житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 27-28 берез. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 91-93.

4. Попова Т. В., Литкін Д. В., Кошова О. Ю., Кухтенко Г. П. Вивчення протиалергічної активності гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, 19 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 237-238.

5. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Lytkin D. V. Research of anti-inflammatory activity of gel for treatment of insect allergy. *Scientific achievements of modern society* : abstracts of the 8th International scientific and practical conference. Liverpool, United Kingdom : Cognum Publishing House, 2020. P. 115-118. URL: <http://sci-conf.com.ua> (Date of access: 16.12.2021).

ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано і експериментально підтверджено склад, розроблено технологію та методики контролю якості нового лікарського засобу «Покусіл» у формі гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу для лікування інсектної алергії.

1. Проаналізовано та узагальнено дані інформаційних джерел щодо поширеності ІА серед населення та аспектів її фармакотерапії. Розглянуто симптоматику проявів ІА та стратегію надання медичної допомоги хворим відповідно до Протоколу надання медичної допомоги при інсектній алергії за Наказом МОЗ України від 03.07.06 р. № 432.

2. Здійснено аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовують для лікування ІА. Встановлено, що група лікарських засобів D04A A – Антигістамінні засоби для місцевого застосування для симптоматичного лікування ІА, які рекомендовані Протоколом надання медичної допомоги при ІА налічує лише 5 найменувань лікарських засобів, серед яких лише 1 препарат українського виробництва. Установлено доцільність розробки нового ЛЗ у формі гелю із комбінацією антигістамінної речовини диметиндену малеату та репаративної речовини декспантенолу для місцевої терапії ІА.

3. За результатами комплексних фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біофармацевтичних методів дослідження обґрунтовано склад гелю під умовною назвою «Покусіл»: диметиндену малеат – 0,1%, декспантенол – 3,0%, карбомер марки Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF – 0,75%, Euxyl 9010 – 0,75%, пропіленгліколь – 10%, динатрію ЕДТА – 0,1%, трометамол (30%) – до рН 6,5±0,3, води очищеної до 100%.

4. Розроблено технологію виготовлення гелю та складено технологічну схему виробництва. Обґрунтовано критичні параметри технологічного процесу та межі їх значень.

5. Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення

діючих речовин – диметиндену малеату і декспантенолу та консерванта – Euxyl 9010 (в перерахунку на феноксіетанол) в досліджуваному гелі «Покусіл» методом рідинної хроматографії. Встановлено показники якості гелю, досліджено стабільність в процесі зберігання та розроблено специфікацію на готовий лікарський засіб гель «Покусіл».

6. За результатами фармакологічних досліджень на моделі термічного опіку лапи мишей досліджено протизапальну дію розроблюваного гелю та за допомогою моделі контактного алергічного запалення, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом, вивчено ефективність розроблюваного гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу в порівнянні із референтними препаратами порівняння крему «Бепантен» та гелю «Феністил». Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що поєднання двох активних речовин приводить до посилення протиалергійної дії досліджуваного засобу. Проведені токсикологічні дослідження з вивчення гострої токсичності гелю «Покусіл» встановили, що гель є малотоксичним.

7. Розроблено проекти технологічного регламенту та МКЯ на гель «Покусіл» для лікування ІА й апробовано їх у промислових умовах на ХФЗ «Червона Зірка», м.Харків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артюх А. Місце антагоністів лейкотрієнів в лікуванні алергічних захворювань. *Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія*. 2020. № 1 (50). С. 27. URL: <https://health-ua.com/article/50395-mstce-antagonstv-lejkotrnv--vltkuvann-alergchnih-zahvoryuvan> (дата звернення: 16.12.2021).
2. Гладух Є. В., Сегі Анан Марсель, Ніколайчук Н. О. Реологічні дослідження основи гелю з густим екстрактом лопуха. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 3. С. 21-26. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.92> (дата звернення: 16.12.2021).
3. Грошовий Т. А., Блажко І. В., Ширко А. Ю., Павлюк Б. В., Чубка М. Б. Порівняльний аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2020. №4. С. 40-46.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 16.12.2021).
5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бепантен® (Bepanthen®). URL: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[35661\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[35661]) (дата звернення: 16.12.2021).
6. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Синафлан. URL: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[21238\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[21238]) (дата звернення: 16.12.2021).
7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Феністил гель (Fenistil Gel). URL: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[29529\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[29529]) (дата звернення: 16.12.2021).
8. Компендіум. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 16.12.2021).

9. Ліки. URL: <https://www.likar.info/lekarstva/> (дата звернення: 16.12.2021).
10. Кухтенко Г. П., Попова Т. В., Гладух Е. В., Кухтенко А. С. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960> (дата обращения: 16.12.2021).
11. Махарадзе Д. Ш. Инсектная аллергия и особенности ее терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 4 (11). С. 110-112.
12. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=11001> (дата звернення: 16.12.2021).
13. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Немченко О. А. Ціноутворення на лікарські засоби: монографія. 2-ге вид., допов. та перероб. Харків : Апостроф, 2012. 304 с.
14. Мнушко З. Н., Пестун И. В. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации: монография. Харьков: Изд-во НФаУ, 2008. 308 с.
15. Протокол надання медичної допомоги при інсектній алергії : Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 432. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/53806__53806 (дата звернення: 16.12.2021).
16. The American College of Allergy, Asthma and Immunology. URL: <https://college.acaai.org/about-us/> (Date of access: 16.12.2021).
17. Diagnostic procedures & practices in drug allergy/hypersensitivity: a survey of 13 Asian countries / M.-M. Tang et al. *Asia Pacific Allergy*. 2020. Vol. 10 (4). DOI: <https://apallergy.org/DOIx.php?id=10.5415/apallergy.2020.10.e36> (Date of access: 16.12.2021).
18. Vons B. V., Chubka M. B., Groshovyi T. A. Market analysis of semisolid dosage forms registered in Ukraine and research of excipients included to their formulas. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.12373> (дата звернення: 16.12.2021).
19. Development of mosquito repellent gel formulations from various natural

volatile oils: comparative study with the marketed formulation odomos ® / R. S. Shivhare et al. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018. № 8(6). P. 106-110. DOI: 10.22270/jddt.v8i6.2031 (Date of access: 16.12.2021).

20.Carvalho F. C., Calixto G. Rheological, mechanical and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery system. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2013. Vol. 39. Iss. 11. P. 1750–1757. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216218/> (Date of access: 16.12.2021).

21.European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI. URL: <https://www.eaaci.org/organisation/about-us.html> (Date of access: 16.12.2021).

22.World Allergy Organization; WAO. URL: <https://www.worldallergy.org/> (Date of access: 16.12.2021).

23.Боброва Е. Е. Инсектная аллергия. Частная аллергология / под ред. Г. Б. Федосеева. СПб. : Нордмед – издат., 2001.

24.Клиническая аллергология : руководство для практикующих врачей / под ред. Р. М. Хаитова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2002. 624 с.

25.Швец С. М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых. *Российский аллергологический журнал*. 2004. № 3. С. 9-18.

26.Uter W., Werfel T., Lepoittevin J.-P., White I. R. Contact Allergy—Emerging Allergens and Public Health Impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17 (7). P. 2404. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072404> (Date of access: 16.12.2021).

27.Гущин И. С., Читаева В. Г. Аллергия к насекомым. Москва : Фармус Принт, 2003.

28.Федоскова Т. Г. Аллергия к насекомым. Современные принципы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2007. Т. 15, № 2. С. 65-73.

29.Зайков С. В., Гришило А. П. Поширеність, специфічна діагностика та імунотерапія алергії до тарганів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2007. № 3 (08). С. 42-46.

30.Мачарадзе Д. Ш. Инсектная аллергия и особенности ее терапии. *Лечащий врач*. 2007. № 4. С. 25–28.

31. Колхир П. В. Доказательная аллергология и иммунология. Москва : Практическая медицина, 2010. 528 с.
32. Куляс С. М., Зайков С. В. Алергія до перетинчастокрилих комах: класифікація, клініка, специфічна діагностика та імунотерапія. *Астма та алергія*. 2006. № 1–2. С. 20–29.
33. Говорушко С. М. Аллергия к жалящим насекомым: глобальная ситуация. *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 1. С. 25–32.
34. Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах / Н. Г. Астафьева и др. *Фарматека*. 2013. № 51. С. 8–16.
35. Федоскова Т. Г. Аллергия к насекомым. *Международный медицинский журнал*. 2004. № 2. С. 112–116.
36. Walters Y., Roberts M. Dermatologic, cosmeceutic and cosmetic development. Boca Raton : CRC Press, 2008. 644 p.
37. Güven N., Kaynak Onurdağ F. Investigation of antimicrobial and antibiofilm effects of some preservatives used in drugs, cosmetics and food products. *Mikrobiyol Bul.* 2014. Vol. 48, № 1. P. 94–105.
38. Müller U., Schmid-Grendelmeier P., Hausmann O., Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy*. 2012. Vol. 67, № 8. P. 1069–1073.
39. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F. E. Simons et al. *World Allergy Organ. J.* 2011. Vol. 4, № 2. P. 13–37.
40. Говорушко С. М. Аллергия к жалящим насекомым: глобальная ситуация. *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 1. С. 25–32.
41. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5 / U. R. Müller et al. *Allergy*. 2009. Vol. 64, № 4. P. 543–548.
42. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний : рук-во для

практикующих врачей / Р. М. Хаитов и др. Москва : Литтерра, 2007. 504 с.

43. Терехова Е. П. Аллергия к жалящим насекомым: современные подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017. №. 7. С. 58-66.

44. Федоскова Т. Г., Лусс Л. В. Кожные проявления инсектной аллергии. Принципы медикаментозной терапии и профилактики. *Российский аллергологический журнал*. 2014. № 3. С. 37–46.

45. Паттерсон Р., Грэммер Л. К., Гринбергер П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР Медицина, 2000. 768 с.

46. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання : навч. посібник. Вінниця : Нова книга, 2004. 240 с.

47. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. Москва : Триада-Х, 1999. 470 с.

48. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Елисеева Т. И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. *Pediatrics named after GN Speransky*. 2017. Т. 96, № 2. С. 128-135.

49. Федорцов О. Е., Мочульская О. Н. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 3. С. 99-104.

50. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Елисеева Т. И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. № 2 (49). С. 12-22.

51. Лебедин А. М. Аналіз раціонального використання антигістамінних лікарських засобів. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанц. конф., м.Харків, 26 берез. 2021р. Харків : НФаУ, 2021. С. 160-161.

52. Мочульская О. М. Современные принципы наружной терапии атопического дерматита у детей. *Современная педиатрия*. 2018. № 7 (95). С. 78-81.

53. Гайдей О. С., Новожицька Ю. М. Класифікація алергенів та методи їх

дослідження. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 238-240.

54.Ривак Т. Б., Непийвода О. М., Ковальов А. Я. Фармацевтична опіка при симптомах алергії під час вагітності та лактації: раціональний вибір і застосування антигістамінних лікарських засобів. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. № 22 (2). С. 119.

55.Марушко Ю. В. Досвід застосування препарату Феністил в краплях та гелі у педіатричній практиці. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 3. С. 48-52.

56.Пузак Н. О., Тебіна Н. В. Вивчення сучасного стану алергічних захворювань серед дитячого контингенту в Україні. *Науковий підхід до сфери практичної косметології:актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., 11 берез. 2020 р., м. Харків. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 167-168.

57.Dytiatkovskyi V. O., Kuliyeveva A. A., Bovsunovska K. P. Analysis of atopic diseases incidence among the children population. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 2018. № 23 (1). P. 113-120.

58.Алергічні ураження шкіри у практиці сімейного лікаря : навчальний посібник для лікарів, клінічних ординаторів, лікарів загальної (сімейної) практики, лікарів терапевтичного спрямування, а також для лікарів-інтернів за фахом «Загальна практика-сімейна медицина» та «Внутрішні хвороби» / В. І. Кривенко та ін. 2-ге вид., доп. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 127 с.

59.Попова Т. В., Немченко А. С., Кухтенко Г. П., Міщенко В. І. Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовуються в терапії інсектної алергії, та підходи щодо розробки нових лікарських засобів у формі гелю для місцевого лікування. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7 (№ 3). С. 53-63. DOI: doi.org/10.24959/sphhcj.21.221 (дата звернення: 16.12.2021).

60.Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники : пат. 143211 Україна. № u 2020 02439; заявл. 16.04.2020 ; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.

61. Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники : пат. 122319 Україна. № а 202002438; заявл. 16.04.2020; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19.

62. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигістамінних лікарських засобів місцевого застосування. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 101-102.

63. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Анализ фармацевтического рынка Украины относительно препаратов группы D04 противозудные препараты (включая антигистаминные, местноанестезирующие и прочие средства). *Хабаршысы (Ветник) ЮОГФА*. 2017. № 3 (80) : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы V междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 8-9 дек. 2017 г. Шымкент, 2017. С. 80–82.

64. Popova T. V., Kukhtenko H. P. Analysis of pharmaceutical market of medicines in the form of gels. *The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy* : book of abstracts, December 15, 2017. Kaunas, 2017. P. 104.

65. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 16.12.2021).

66. Ryvak T. B., Nepyivoda O. M., Koval A. Ya. Pharmaceutical care for symptoms of allergy during pregnancy and lactation: rational choice and use of antihistamines. *Zaporozhye medical journal*. 2020. № 22 (2). P. 192-199. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200594> (Date of access: 16.12.2021).

67. Eschler D, Klein P. An Evidence-based Review of the Efficacy of Topical Antihistamines in the Relief of Pruritus. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010. Vol. 9, Iss. 8. P. 992-997.

68. Protective and therapeutic effects of dexpanthenol on isoproterenol-induced cardiac damage in rats / F. Kalkan et al. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018.

Vol. 119, Iss. 9. P. 7479-7489. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.27058> (Date of access: 16.12.2021).

69.Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017. Vol. 28, Iss. 8. P. 766-773. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310> (Date of access: 16.12.2021).

70.Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / під ред. М. Ляпунова та ін. – Київ, 2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/> (дата звернення: 16.12.2021).

71.Ullah F., Othman M. B., Javed F., Ahmad Z., Md Akil H. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials science & engineering: C*. 2015. Vol. 57. P. 414–433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.053> (Date of access: 16.12.2021).

72.Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

73.Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну активність: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

74.Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p.

75.Neutralizing Carbopol® and Pemulen™ Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems. *Lubrizol*. 2009. TDS-237. URL: https://www.lubrizol.com/-/media/Lubrizol/Health/TDS/TDS-237_Neutralizing_Carbopol_Pemulen_in_Aqueous_Hydroalcoholic_Systems--

PH.pdf (Date of access: 16.12.2021).

76.National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 21855: Dimethindene. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethindene> (Date of access: 16.12.2021).

77.National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 131204: Dexpanthenol. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexpanthenol> (Date of access: 16.12.2021).

78.Suhail M., Wu P. C., Minhas M. U. Using Carbomer-Based Hydrogels for Control the Release Rate of Diclofenac Sodium: Preparation and In Vitro Evaluation. *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13, Iss. 11. P. 399. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph13110399> (Date of access: 16.12.2021).

79.Бабій О. В., Ващенко К. Ф., Ващенко О. О. Вивчення вивільнення аміксіну з м'яких лікарських засобів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 1 (30). С. 46-50.

80.Іванюк О. І., Ярних Т. Г. Обґрунтування вмістк пропіленгліколю у складі гелю вагінального. *Proceeding of the 3rd International scientific congress of scientists of Europe*. Vienna : Premier Publishing, 2019. P. 1067–1069.

81.Ivaniuk O. I., Yarnykh T. G., Hrudko V. O., Kovalevska I. V. Determination of vaginal gel composition on the basis of biopharmaceutical and rheological researches. *Annals of Mechnikov Institute*. 2018. №4 P. 43-47.

82.Кухтенко О. С., Гладух Е. В., Кухтенко Г. П., Бевз Н. Ю. Фармацевтические исследования по разработке геля венотонического действия на основе растительного экстракта. *Рецент*. 2019. Т. 22, № 1. С. 34-42.

83.Lyapunov A. N., Bezuglaya E. P., Lyapunov N. A., Kirilyuk I. A. Studies of carbomer gels using rotational viscometry and spin probes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. Vol. 49 (9). P. 639-644. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1344-3> (Date of access: 16.12.2021).

84.Ferreira S., Moco T., Borghi-Pangoni F., Junqueira M., Bruschi M. Rheological, mucoadhesive and textural properties of thermoresponsive polymer blends for biomedical applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2016. Vol. 55. P. 164-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.10.026> (Date of access: 16.12.2021)

85.Kukhtenko H., Gladukh I., Kukhtenko O., Soldatov D. Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11, Iss. 3. P. S575-S578.

86.Topical formulations of delta-aminolevulinic acid for the treatment of actinic keratosis: Characterization and efficacy evaluation / L. Risaliti et al. *Eur J Pharm Sci*. 2018. Vol. 115. P. 345-351. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.045> (Date of access: 16.12.2021).

87. Thermoreversible Gel-Loaded Amphotericin B for the Treatment of Dermal and Vaginal Candidiasis / L. Sosa et al. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, Iss. 7. P. 312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070312> (Date of access: 16.12.2021).

88.Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems / F. Carvalho et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013. Vol. 39, Iss. 11. P. 1750-1757. DOI: <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.734510> (Date of access: 16.12.2021).

89.Mazger T. G. The Rheology Handbook : For users of rotational and oscillatory rheometers. 2nd revised ed. Hannover :Vincentz Network, 2006.

90.Alghooneh A., Razavi S. M. A., Kasapis S. Classification of hydrocolloids based on small amplitude oscillatory shear, large amplitude oscillatory shear, and textural properties. *J Texture Stud*. 2019. Vol. 50. P. 520– 538. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12459> (Date of access: 16.12.2021).

91.Savary G., Gilbert L., Grisel M., Picard C. Instrumental and sensory methodologies to characterize the residual film of topical products applied to skin. *Skin Res Technol*. 2019. Vol. 25. P. 415–423. DOI: <https://doi.org/10.1111/srt.12667> (Date of access: 16.12.2021).

92.Kalouta K., Eleni P., Boukouvalas C., Vassilatou K., Krokida M. Dynamic mechanical analysis of novel cosmeceutical facial creams containing nano-encapsulated natural plant and fruit extracts. *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol. 19. P. 1146–1154. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13133> (Date of access: 16.12.2021).

93.Rheological Characterization of Carbopol® Dispersions in Water and in Water/Glycerol Solutions / P. R. Vargas et al. *Fluids*. 2019. Vol. 4 (1). P. 3. <https://doi.org/10.3390/fluids4010003> (Date of access: 16.12.2021).

94.Preparation and characterization of bioadhesive systems containing propolis or sildenafil for dental pulp protection / F. V. Fabri et al. *Drug development and industrial pharmacy*. 2011. Vol. 37 (12). P. 1446–1454. <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.584387> (Date of access: 16.12.2021).

95.Evenbratt H., Faergemann J. Effect of pentane-1,5-diol and propane-1,2-diol on percutaneous absorption of terbinafine. *Acta Derm Venereol*. 2009. Vol. 89 (2). P. 126-129. DOI: 10.2340/00015555-0594 (Date of access: 16.12.2021).

96.Sigg M., Daniels R. The effect of alkanediols on the release of triamcinolone acetate from semisolid dosage forms. *Int J Pharm*. 2021. Vol. 605. P. 120843. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120843 (Date of access: 16.12.2021).

97.The influence of alkane chain length on the skin irritation potential of 1,2-alkanediols / E. Lee et al. *Int J Cosmet Sci*. 2011. Vol. 33 (5). P. 421-425. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2011.00646.x (Date of access: 16.12.2021).

98.Effect of hydrocarbon chain length in 1,2-alkanediols on percutaneous absorption of metronidazole: toward development of a general vehicle for controlled release / N. Li et al. *AAPS PharmSciTech*. 2014. Vol. 15 (2). P. 354-363. DOI: 10.1208/s12249-013-0066-7 (Date of access: 16.12.2021).

99.State Register of Medicines of Ukraine. URL: <http://www.drlz.com.ua> (Date of access: 16.12.2021).

100. Ryvak T. B., Nepyivoda O. M., Koval A. Ya. Pharmaceutical care for symptoms of allergy during pregnancy and lactation: rational choice and use of antihistamines. *Zaporozhye medical journal*. 2020. Vol. 22 (2). P. 192-199. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200594> (Date of access: 16.12.2021).

101. Eschler D., Klein P. An Evidence-based Review of the Efficacy of Topical Antihistamines in the Relief of Pruritus. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010. Vol. 9 (8). P. 992-997.
102. Sigg M., Daniels R. Impact of Alkanediols on Stratum Corneum Lipids and Triamcinolone Acetonide Skin Penetration. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13 (9). P. 1451. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091451>_(Date of access: 16.12.2021).
103. Гладышев В. В., Кучина Г. К., Бурлака Б. С., Бирюк И. А. Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 1 (11). С. 69–72.
104. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 54–58.
105. Основные положения теории регулирования, определения структурно–механических показателей и деформационных характеристик мягких лекарственных и косметических форм / А. И. Тихонов и др. *Косметологія: сьогодення та майбутнє* : матеріали наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 30–35.
106. Полова Ж. Н. Обоснование состава крема антимікробного действия на основании реологических исследований. *Вестник ЮКГФА. Хабаршысы*. 2017. № 1 (78). С. 153–157.
107. Баранова И. И., Запорожская С. Н. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения. *Запорожский мед. журн.* 2008. № 4. С. 81–84.
108. Water distribution and related morphology in human stratum corneum at different hydration levels / J. A. Bouwstra et al. *J Invest Dermatol*. 2003. Vol. 120 (5). P. 750-758. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12128.x (Date of access: 16.12.2021).
109. Skin permeability of various drugs with different lipophilicity / С. К.

Lee et al. *J Pharm Sci.* 1994. Vol. 83 (4). P. 562-565. DOI: 10.1002/jps.2600830424 (Date of access: 16.12.2021).

110. Marwah H., Garg T., Goyal A. K., Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Deliv.* 2016. Vol. 23 (2). P. 564-578. DOI: 10.3109/10717544.2014.935532 (Date of access: 16.12.2021).

111. Brinkmann I., Müller-Goymann C. C. An attempt to clarify the influence of glycerol, propylene glycol, isopropyl myristate and a combination of propylene glycol and isopropyl myristate on human stratum corneum. *Pharmazie.* 2005. Vol. 60 (3). P. 215-220.

112. Sigg M., Daniels R. Investigations on Alkanediols as Alternative Preservatives in a Nonionic Hydrophilic Cream. *Pharmaceutics.* 2020. Vol. 12 (11). P. 1117. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111117> (Date of access: 16.12.2021).

113. Ivaniuk O. I., Strilets O. P., Yarnykh T. G. Choice of the preservative in the composition of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid for treatment of urogenital symptoms in the climax period. *Annals of Mechnikov Institute.* 2019. № 3. P. 70–74.

114. Іванюк О. І., Ярних, Т. Г., Стрілець О. П. Визначення антимікробної активності консервантів у складі гелю вагінального. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 97-98.

115. Goodwin J. W., Hughes R. W. Rheology for Chemists. *Introduction.* Cambridge : Royal Society for Chemistry, 2000. 290 p.

116. Anne M., Nicholas B., Wyatt M., Lindsey M. Polymer Gel Rheology and Adhesion. *Rheology.* 2012. Vol. 23. P. 59-80.

117. Ruban O. I., Yarnykh T. G. Study of the rheological properties of the vaginal gel with hyaluronic acid. *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young

Scientists And Student, April 20, 2017. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2017. Vol. 1. P. 282.

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

119. Присяжна В. В., Хохленкова Н. В. Аналіз асортименту лікарських препаратів, що застосовуються для місцевого лікування інсектної алергії. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VII міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21берез. 2019р. Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 353.

120. Поночевна, О. В., Охотнікова О. М. Інсектна алергія у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 7. С. 32-41.

121. Хохленкова Н. В., Присяжна В. В. Актуальність створення гелю для лікування місцевих проявів інсектної алергії. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.- практ. конф., 14-15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 298.

122. Недашківський, С. М., Іващенко О. В. Особливості перебігу та невідкладна допомога при укусах комах. *Сучасні проблеми токсикології*. 2011. № 5. С. 195-196

123. Власова, І. К., Баглай Т. О., Яковлєва Л. В. Вивчення та аналіз стану фармацевтичного ринку протиалергійних засобів в Україні протягом 2017-2018 років. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. - Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 63-66.

124. Дуда, Л. В., Охотнікова О. М. Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 4. С. 345-355.

125. Приходченко А. О., Ковальов В. В., Ковальов В. М.

Обґрунтування складу мазі для лікування алергодерматозів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 26 листоп. 2020 р., м. Харків. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 400-402.

126. Артюх А. Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 4 (109). С.26-32.

127. Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 3 (31). С. 11-18. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250> (Date of access: 16.12.2021).

128. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S., Olkhovska A. B. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, № 2. P. 105-113. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017> (Date of access: 16.12.2021).

129. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08> (дата звернення: 16.12.2021).

130. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Литкін Д. В. Вивчення гострої токсичності гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65) С. 30-34. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.285> (дата звернення: 16.12.2021).

131. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз консервантів, що застосовуються в технології виробництва м'яких лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 122-124.

132. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Вивчення реологічних властивостей гелів карбополу з різним діапазоном рН. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. VII наук.-практ. дистанційної конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 319-320.
133. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Зависимость в'язко-пластических свойств гелей карбопола от показателя рН. *Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике* : сб. материалов II науч.-практ. конф., 25 апреля 2019 г. Тошкент, 2019. С. 127-128.
134. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Использование карбомеров в разработке лекарственных препаратов. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств* : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. Алматы : КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2019. С 77-78.
135. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Вивчення ефективності антимікробних консервантів при розробці складу гелю для лікування інсектної алергії. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанційної наук.-практ. конф. м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 65
136. Кухтенко Г. П., Гладух Є. В., Кухтенко О. С., Попова Т. В., Солдатов Д. П. Камеді як ексципієнти у технології розробки лікарських засобів. *International scientific and practical conference «Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries»* : Conference proceedings, December 27–28, 2019. Lublin : Baltija Publishing, 2019. P. 172-177.
137. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie.V. Analysis of pharmacopean and trade names of carbomers. *Український медичний часопис*. 2019. № 6 (134), Т. 2 – XI/XII : Science and modern pharmaceutical manufacturing : VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, November 21, 2019, Kyiv. С 13-14.

138. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Анализ антимикробных консервантов используемых в рецептуре гелей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020* : сб. тезисов докладов LXXIV Междунар. научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2020. С. 12-13.
139. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Исследование растворимости диметиндена малеата. *Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы* : материалы междунар. науч.-практ. конф. Тошкент : ТФИ, 2020. С. 71-72.
140. Попова Т. В., Бевз Н. Ю., Кухтенко Г. П. Дослідження вивільнення диметиндену малеату із гідрогелевих основ. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 верес. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 100-101.
141. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Исследование влияния растворителя на кинетику высвобождения диметиндена малеата из геля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IX міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Харків : НФаУ, 2021. С. 83-84.
142. British pharmacopeia. London : Stationary Office, 2014. Vol 1.
143. Nief Rahman Ahmed. Spectrophotometric Determination of Dimethindene in Pharmaceutical Preparations and Water Samples, *J. Edu. & Sci.* 2011. Vol. 24, Iss. 3. P. 61-69. DOI: 10.33899/edusj.1999.58804 (Date of access: 16.12.2021).
144. Application of HILIC stationary phase to determination of dimethindene maleate in topical gel / L. Matysová et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2009. Vol. 50. P. 23–26. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.03.032 (Date of access: 16.12.2021).
145. Hasson K. J. Quantitative Analysis of Dimetindene Maleate in Dosage Forms by Ion-pair Reversed- Phase HPLC. *AJPS.* 2014. Vol. 14, № 2. P. 27-32.
146. Nief Rahman Ahmed. HPLC method for determination of

dimetindene maleate in pharmaceutical preparations and environmental water samples: Application to content uniformity testing. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. 2019. Vol. 10, № 7. P. 195-199.

147. Kulikov A. U., Zinchenko A. A. Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007. Vol. 43. P. 983–988. DOI: 10.1016/j.jpba.2006.09.021 (Date of access: 16.12.2021).

148. Mahboubi A., Alviri M. G., Minoo A., Farhangi M. Development and Validation of A Fast, Simple And Specific Stability Indicating RP-HPLC Method for Determination of Dexpanthenol in Eye Gel Formulation. *Iran J Pharm Res*. 2019. Vol. 18 (2). P. 670–676. DOI: 10.22037/ijpr.2019.1100681 (Date of access: 16.12.2021).

149. De K. A., Chowdhury P. P., Chattapadhyay S. Simultaneous Quantification of Dexpanthenol and Resorcinol from Hair Care Formulation Using Liquid Chromatography: Method Development and Validation. *Scientifica*. 2016. Vol. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1537952> (Date of access: 16.12.2021).

150. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський та ін. Київ : Моріон, 2004. 38 с.

151. Hegazy M. A., Al-Ghobashy M. A., Eltanany B. M., Khattab F. I. Purity Indicating TLC Method for Quantitative Determination of Phenylephrine and Dimethindine Maleate in Presence of Dimethindine Maleate Impurity: 2- ethyl pyridine in Nasal Gel. *J Pharmaceut Res*. 2016. Vol. 1 (1). P. 1–6.

152. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС). *Надлежащая производственная практика лекарственных средств* / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П.Георгиевского, Е.

П.Безуглой. Киев : Морион, 1999. С. 508-545.

153. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдинова Г. А. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена, 2002. 98 с.

154. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рек. / Л. В. Яковлєва та ін. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.

155. Залкан П. М., Иевлева Е. А. Экспериментальная модель аллергического дерматита. *Актуальные вопросы профессиональной дерматологии*. Москва, 1965. 106 с.

156. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Москва : Ремедиум, 2000. С. 349-354.

157. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.

158. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ : Авіцена, 2002. 98 с.

159. Коваленко В. М., Стефанов О. В., Максимов Ю. М., Трахтенберг І. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. *Доклінічні дослідження лікарських засобів* / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 74–97.

160. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. 27 с.

161. Матвієнко А. В., Степанова Л. В. Морфологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів : метод. рек. Київ, 2000. С. 196–208.

162. Hamada C. Statistical analysis for toxicity studies. *J Toxicol Pathol*. 2018. Vol. 31 (1). P. 15-22. doi: 10.1293/tox.2017-0050 (Date of access: 16.12.2021).

163. Попова Т. В., Литкін Д. В., Кухтенко Г. П. Дослідження активності гелю протиалергічної дії. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 168-170

164. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Лыткин Д. В. Исследования острой токсичности геля для лечения инсектной аллергии. *Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя* : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 27-28 берез. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 91-93.

165. Попова Т. В., Литкін Д. В., Кошова О. Ю., Кухтенко Г. П. Вивчення протиалергічної активності гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, 19 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 237-238.

166. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Lytkin D. V. Research of anti-inflammatory activity of gel for treatment of insect allergy. *Scientific achievements of modern society* : abstracts of the 8th International scientific and practical conference. Liverpool, United Kingdom : Cognum Publishing House, 2020. P. 115-118. URL: <http://sci-conf.com.ua> (Date of access: 16.12.2021).

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Статті (Scopus / web of science)

1. Кухтенко Г. П., Попова Т. В., Гладух Е. В., Кухтенко А. С. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>. (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, виконала частину порівняльного аналізу, підготувала статтю до друку).

2. Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 3 (31). С. 11-18. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>. (Особистий внесок – виконана частина експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку).

3. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S., Olkhovska A. B. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, № 2. P. 105-113. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>. (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, частину реометричних досліджень, підготувала статтю до друку).

Статті у фахових виданнях

4. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>. (Особистий внесок – виконала частину експериментального дослідження, підготувала статтю до друку).

5. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Литкін Д. В. Вивчення гострої токсичності гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65) С. 30-34.

Продовж. Дод. А

DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.285>. (*Особистий внесок* – виконала частину експериментального дослідження, підготувала статтю до друку).

6. Попова Т. В., Немченко А. С., Кухтенко Г. П., Міщенко В. І. Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовуються в терапії інсектної алергії, та підходи щодо розробки нових лікарських засобів у формі гелю для місцевого лікування. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7 (№ 3). С. 53-63. DOI: doi.org/10.24959/sphhcsj.21.221. (*Особистий внесок* – виконала частину аналізу, підготувала статтю до друку).

Патенти

7. Попова Т.В., Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С., Гладух Є.В. Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники : пат. 143211 Україна. № u 2020 02439; заявл. 16.04.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. – патент на корисну модель. (*Особистий внесок* – виконала частина експериментального дослідження, підготувала матеріали для подання в патентне бюро).

8. Попова Т.В., Кухтенко Г.П., Кухтенко О.С., Гладух Є.В. Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники : пат. 122319 Україна. № а 202002438; заявл. 16.04.2020; опубл. 13.10.2020, Бюл. № 19 – патент на винахід. (*Особистий внесок* – виконала частина експериментального дослідження, підготувала матеріали для подання в патентне бюро).

Тези

9. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигістамінних лікарських засобів місцевого застосування. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 101-102.

Продовж. Дод. А

10. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Анализ фармацевтического рынка Украины относительно препаратов группы D04 противозудные препараты (включая антигистаминные, местноанестезирующие и прочие средства). *Хабаршысы (Ветник) ЮКГФА*. 2017. № 3 (80) : Перспективы развития биологии, медицины и фармации : материалы V междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, г. Шымкент, 8-9 дек. 2017 г. Шымкент, 2017. С. 80–82.

11. Popova T. V., Kukhtenko H. P. Analysis of pharmaceutical market of medicines in the form of gels. *The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy : book of abstracts*, December 15, 2017. Kaunas, 2017. P. 104.

12. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Аналіз консервантів, що застосовуються в технології виробництва м'яких лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 122-124.

13. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Є. В. Вивчення реологічних властивостей гелів карбополу з різним діапазоном рН. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. VII наук.-практ. дистанційної конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 листоп. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 319-320.

14. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Зависимость в'язко-пластических свойств гелей карбопола от показателя рН. *Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике* : сб. материалов II науч.-практ. конф., 25 апреля 2019 г. Ташкент, 2019. С. 127-128.

15. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Использование карбомеров в разработке лекарственных препаратов. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль*

Продовж. Дод. А

качества лекарственных средств : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. Алматы : КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2019. С 77-78.

16. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Вивчення ефективності антимікробних консервантів при розробці складу гелю для лікування інсектної алергії. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині* : матеріали дистанційної наук.-практ. конф. м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 65

17. Попова Т.В., Кухтенко Г.П. Исследование растворимости диметиндена малеата. *«Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы»*: материалы международной науч.-практ. конф., Ташкент, 2020. С.70-71.

18. Кухтенко Г. П., Гладух Є. В., Кухтенко О. С., Попова Т. В., Солдатов Д. П. Камеді як ексципієнти у технології розробки лікарських засобів. *International scientific and practical conference «Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries»* : Conference proceedings, December 27–28, 2019. Lublin : Baltija Publishing, 2019. P. 172-177.

19. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Gladukh Ie.V. Analysis of pharmacopean and trade names of carbomers. *Український медичний часопис*. 2019. № 6 (134), Т. 2 – XI/XII : Science and modern pharmaceutical manufacturing : VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, November 21, 2019, Kyiv. С 13-14.

20. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Гладух Е. В. Анализ антимикробных консервантов используемых в рецептуре гелей. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020* : сб. тезисов докладов LXXIV Междунар. научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск : БГМУ, 2020. С. 12-13.

21. Попова Т. В., Бевз Н. Ю., Кухтенко Г. П. Дослідження вивільнення диметиндену малеату із гідрогелевих основ. *Відкриваємо нове сторіччя:*

Продовж. Дод. А

здобутки та перспективи : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, 10 верес. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 100-101.

22. Попова Т. В., Кухтенко Г. П. Исследование влияния растворителя на кинетику высвобождения диметиндена малеата из геля. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IX міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Харків : НФаУ, 2021. С. 83-84.

23. Попова Т. В., Литкін Д. В., Кухтенко Г. П. Дослідження активності гелю протиалергічної дії. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 168-170

24. Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Лыткин Д. В. Исследования острой токсичности геля для лечения инсектной аллергии. *Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя* : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 27-28 берез. 2020 р. Львів : Львівська медична спільнота, 2020. С. 91-93.

25. Попова Т. В., Литкін Д. В., Кошова О. Ю., Кухтенко Г. П. Вивчення протиалергічної активності гелю із диметиндену малеатом та декспантенолом. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доп. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, 19 листоп. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 237-238.

26. Popova T. V., Kukhtenko H. P., Lytkin D. V. Research of anti-inflammatory activity of gel for treatment of insect allergy. *Scientific achievements of modern society* : abstracts of the 8th International scientific and practical conference. Liverpool, United Kingdom : Cognum Publishing House, 2020. P. 115-118. URL: <http://sci-conf.com.ua> (Date of access: 16.12.2021).

Продовж. Дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Міжнародній науково-практичній конференції «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (м.Харків, 29-30 вересня 2017 р., форма участі – публікація тез);
2. V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (м. Шимкент, 8-9 грудня 2017 р., форма участі – публікація тез);
3. The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy(м. Каунас, 15 грудня 2017 р., форма участі – публікація тез);
4. VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р., форма участі - постерна доповідь, публікація тез);
5. VII науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології», Харків, 2018; II научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике», (м.Тошкент, 25 квітня 2019, форма участі – публікація тез);
6. VI науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології « (м. Харків, 25 листопада 2018 р., форма участі – публікація тез);
7. Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств» (м.Алмати, 5-6 грудня 2019 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. Дод. А

8. Дистанційній науково-практичній конференції «Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині» (м. Харків, 19 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);
9. International scientific and practical conference «Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries», (м. Люблін, 27-28 грудня 2019 р., форма участі – публікація тез);
10. VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement «Science and modern pharmaceutical manufacturing» (м. Київ, 21 листопада 2019, форма участі – постерна доповідь, публікація тез);
11. XXVII Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (м. Харків, 8-10 квітня 2020 р., форма участі – публікація тез);
12. LXXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, (м. Мінськ, 5 лютого – 11 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);
13. Міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (м. Львів, 27-28 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);
14. Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы», (м. Тошкент, 6 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез);
15. III науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, 19 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез);
16. IX міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 5 листопада

2021 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

17. Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (м. Харків, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез);

18. 8th International scientific and practical conference. (м. Ліверпуль, 1-3 квітня 2020 р., форма участі – публікація тез);

Додаток Б



Продовж. Дод. Б

(11) **143211**(19) **UA**(51) МПК (2021.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 36/00(21) Номер заявки: **u 2020 02439**(22) Дата подання заявки: **16.04.2020**(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **10.07.2020**(46) Дата публікації відомостей
про державну реєстрацію
та номер Бюлетеня: **10.07.2020,**
Бюл. № 13

(72) Винахідники:

Попова Тетяна Валеріївна,
UA,
Кухтенко Галина Павлівна,
UA,
Кухтенко Олександр
Сергійович, UA,
Гладух Євгеній
Володимирович, UA

(73) Володілець:

Попова Тетяна Валеріївна,
вул. Ювілейна, 8, кв. 56, м.
Харків, 61026, UA,
Кухтенко Галина Павлівна,
вул. Гвардійців-Широнінців, 40
Д, кв. 78, м. Харків, 61123, UA,
Кухтенко Олександр
Сергійович,
вул. Гвардійців-Широнінців, 40
Д, кв. 78, м. Харків, 61123, UA,
Гладух Євгеній
Володимирович,
вул. Архітекторів, 28, кв. 115,
м. Харків, 61174, UA

(54) Назва корисної моделі:

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ
ШКИРИ НА ПОДРАЗНИКИ

(57) Формула корисної моделі:

Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, що містить активні діючі речовини - диметиндену maleат, декспантенол та допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер, трометамол, пропіленгліколь, феноксіетанол, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

диметиндену maleат	0,05-0,15
декспантенол	1,0-5,0
динатрію едетат	0,01-0,2
карбомер	0,5-1,5
трометамол	0,5-2,0
пропіленгліколь	10-20
феноксіетанол	0,75-1,0
вода очищена	решта.

Продовж. Дод. Б

(11) 143211

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)
Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності». Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами. Для доступу до електронного примірника цього документу з ідентифікатором 2554060521 необхідно: 1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org. 2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу. 3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити». Уповноважена особа Укрпатенту 10.07.2020   І. Є. Матусевич

Продовж. Дод. В



Продовж. Дод. В

(11) 122319

(19) UA

(51) МПК (2021.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
 A61P 17/00
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(21) Номер заявки: а 2020 02438

(22) Дата подання заявки: 16.04.2020

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.10.2020

(41) Дата публікації відомостей про заявку та номер Бюлетеня: 10.08.2020, Бюл. № 15

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: 12.10.2020, Бюл. № 19

(72) Винахідники:
Попова Тетяна Валеріївна, UA,
Кухтенко Галина Павлівна, UA,
Кухтенко Олександр Сергійович, UA,
Гладух Євгеній Володимирович, UA

(73) Володілець:
ПОПОВА Тетяна Валеріївна,
 вул. Ювілейна, 8, кв. 56, м. Харків, 61026, UA,
КУХТЕНКО Галина Павлівна,
 вул. Гвардійців-Широнінців, 40 Д, кв. 78, м. Харків, 61123, UA,
КУХТЕНКО Олександр Сергійович,
 вул. Гвардійців-Широнінців, 40 Д, кв. 78, м. Харків, 61123, UA,
ГЛАДУХ Євгеній Володимирович,
 вул. Архітекторів, 28, кв. 115, м. Харків, 61174, UA

(54) Назва винаходу:

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ШКІРИ НА ПОДРАЗНИКИ

(57) Формула винаходу:

Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, яка характеризується тим, що містить активні діючі речовини - диметиндену малеат і декспантенол, та допоміжні речовини - динатрію едетат, карбомер, трометамол, пропіленгліколь, феноксіетанол, при наступному співвідношенні, мас. %:

диметиндену малеат	0,05-0,15
декспантенол	1,0-5,0
динатрію едетат	0,01-0,2
карбомер	0,5-1,5
трометамол	0,5-2,0
пропіленгліколь	10-20
феноксіетанол	0,75-1,0
вода очищена	решта.

Продовж. Дод. В

(11) 122319

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)
Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності». Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами. Для доступу до електронного примірника цього документу з ідентифікатором 2483060521 необхідно: 1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org. 2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу. 3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».  Уповноважена особа Укрпатенту 13.10.2020  І. Є. Матусевич

Додаток Г

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»,
61010, Україна, м. Харків,
вул. Гордієнківська, 1.



Тел./факс: (057) 715-10-32, 733-17-58
E-mail: zvezda@itl.ua
www.zvezda.kharkov.ua

№ _____
На _____ від _____

Голові Вченої ради
Національного фармацевтичного
університету
професору Аллі КОТВИЦЬКІЙ

Вельмишановна Алло Анатоліївно!

Доводимо до Вашого відома, що гель «Покусіл», розробки аспіранта кафедри косметології і аромології Попової Т.В. включено до Перспективного плану впровадження лікарських засобів ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» на 2023-2025 роки.

Директор ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»
д.біол.н.



Ігор ТРУТАСВ

Додаток Д



**Акт апробації
проекту методів контролю якості нагель «Покусіл»**

В умовах лабораторії відділу контролю якості ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків проведено апробацію проекту методів контролю якості нагель «Покусіл».

Проект методів контролю якості нагель «Покусіл» є продуктом науково-дослідної роботи, здійсненої аспіранткою кафедри косметології і ароматології НФаУ Поповою Т.В. під керівництвом доцента кафедри косметології і ароматології, к.фарм.н. Кухтенко Г.П.

Запропоновані розробниками методики контролю якості, що закладено в проекті методів контролю якості нагель «Покусіл», відтворюються в умовах лабораторії відділу контролю якості ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

Начальник ВКЯ

Аспірант каф. косметології і ароматології НФаУ

Доцент каф. косметології і ароматології НФаУ

Бантюкова С.В.

Попова Т.В.

Кухтенко Г.П.

Three handwritten signatures in blue ink are placed over horizontal lines. The signatures correspond to the names listed on the left (Banutyukova S.V., Popova T.V., Kuchtenko G.P.) and right (Banutyukova S.V., Popova T.V., Kuchtenko G.P.) of the table.

Продовж. Дод.

Додатково на пачці вказують: перелік допоміжних речовин, «Зберігати в недоступному для дітей місці», «не застосовувати після закінчення терміну придатності», умови відпуску – «Без рецепта».

Транспортне маркування відповідно до ГОСТ 14192-96, ДСТУ ISO 780-2001.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

В сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Директор
ПАТ ХФЗ «Червона Зірка»



І.В.Трутаєв

«15» 12 2021 р.

Додаток Е



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

Трутаєв І.В.

2021 р.

**Акт апробації
проекту технологічного регламенту
на виробництво гелю «Покусіл»**

На базі ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків в умовах дільниці виробництва цеху м'яких лікарських форм проведено апробацію проекту технологічного регламенту нагель «Покусіл» та отримано дослідну серію лікарського засобу.

Проект методів контролю якості нагель «Покусіл» є продуктом науково-дослідної роботи, здійсненої аспіранткою кафедри косметології і ароматології НФаУ Поповою Т.В. під керівництвом доцента кафедри косметології і ароматології, к.фарм.н. Кухтенко Г.П.

Запропоновані розробниками технологічний процес та контроль критичних стадій, що закладено до проекту технологічного регламенту виробництва гелю «Покусіл», відтворюються у промислових умовах дільниці цеху ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

Начальник ВКЯ

Аспірант каф. косметології і ароматології НФаУ

Доцент каф. косметології і ароматології НФаУ

Бантюкова С.В.

Попова Т.В.

Кухтенко Г.П.

Продовж. Дод. Е

ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ
(проект)**

на виробництво «Покусіл»
гелю з диметиндену малеатом та декспантенолом
по 30 г в тубах алюмінієвих

ТПР
(Чинний разом з ДВД)

Термін дії до «__» _____ 20__р.

Регламент є власністю ПАТ
«ХФЗ «Червона Зірка» і не може
бути повністю або частково від-
творений, поширений без до-
зволу ПАТ «ХФЗ «Червона Зі-
рка»

Додаток Ж.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
доктор медичних наук, професор
Олег ВЛАСЕНКО
«10 грудня» 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і ароматології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. Джерела інформації:

3.1 Kukhtenko N. P., Popova T. V., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. Запорожский медицинский журнал. 2020. №3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>

3.2 Попова Т.В., Стрілець О.П., Кухтенко Г.П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. Фармацевтичний журнал. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>

4. Впроваджено:

в навчальний процес кафедри фармації

5. Термін впровадження:

Вересень-листопад 2021 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармації		

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
протокол № 10 від «14» грудня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації,
Доктор фармацевтичних наук, професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Додаток Ж.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Донецького національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор
Ольга ЧЕРНИШОВА



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і ароматології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. Джерела інформації:

3.1 Kukhtenko N. P., Popova T. V., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. Запорожский медицинский журнал. 2020. №3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>

3.2 Попова Т.В., Стрілець О.П., Кухтенко Г.П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. Фармацевтичний журнал. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>

3.3 Tetiana Popova, Halyna Kukhtenko, Nataliia Bevz, Oleksandr Kukhtenko. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. No. 3 (31). С. – 11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри фармації та фармакології

5. Термін впровадження: _____ 202_ р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармації та фармакології.		

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 7 від «7» грудня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації та фармакології
д-р.фарм.н., професор

Віктор ХОМЕНКО

Додаток Ж.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор біологічних наук, професор
Ерстенюк Анна
«08» _____ 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології і аромології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. **Джерела інформації:**

3.1 Tetiana V. Popova, Halyna P. Kukhtenko, Ievgenii V. Gladukh1, Oleksandr S. Kukhtenko, Anzhela B. Olkhovska. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpantenol: conditions of controlled shear rate. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, No. 2, Pages 105-113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>

3.2 Попова Т. В., Немченко А. С., Кухтенко Г. П., Міщенко В. І. Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовуються в терапії інсектної алергії, та підходи щодо розробки нових лікарських засобів у формі гелю для місцевого лікування. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7 (№ 3). С. 53-63.

4. **Впроваджено:** В навчальний процес кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії

5. **Термін впровадження:** 2021 р.

6. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<u>Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.</u>		
<u>Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії</u>		

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
протокол № 5 від «07» грудня 2021 р.

Відповідальний

за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичного управління,
технології ліків та фармакогнозії, д.фарм.н., проф.

Грицик Андрій

Додаток Ж.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
чл. кор. НАМН України М. Р. Гжегоцький
«09» 09 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і ароматології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. **Джерела інформації:**

3.1 Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. №3 (31). P.11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

3.2 Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate / T.V. Popova, H.P. Kukhtenko, Iev.V. Gladukh et al. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, №. 2, P.105-113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>

3.3 Аналіз фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами, які застосовуються в терапії інсектної алергії, та підходи щодо розробки нових лікарських засобів у формі гелю для місцевого лікування / Т.В. Попова, А.С. Немченко, Г.П. Кухтенко, В. І. Міщенко. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 53-63.

4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у лекційний курс при вивченні теми «М'які лікарські засоби».

5. **Термін впровадження:** з вересня 2021 р.

6. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків і біофармації		

Відповідальні за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького

К. Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького, д.фарм.н., доцент

С. Б. Білоус

Додаток Ж.5

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан Школы фармации НАО
«Казахского национального
медицинского университета им.
С.Д. Асфендиярова
д.фарм.н., проф. Сакипова З.Б.

«04» 10 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Название предложения для внедрения: Разработка состава и технологии геля с диметиндена малеатом для лечения инсектной аллергии.

2. Учреждение, его адрес, исполнители: Национальный фармацевтический университет, кафедра косметологии и аромологии, 61002, г. Харьков, ул.Пушкинская, 53, аспирант Т.В. Попова.

3. Источники информации:

3.1. Kukhtenko H. P., Popova T. V., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. Запорожский медицинский журнал. 2020. №3. С. 431-436 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>

3.2. Tetiana Popova, Halyna Kukhtenko, Nataliia Bevz, Oleksandr Kukhtenko. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. No. 3 (31). С. – 11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

3.3 Tetiana V. Popova, Halyna P. Kukhtenko, Ievgenii V. Gladukh1, Oleksandr S. Kukhtenko, Anzhela B. Olkhovska. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2021. Vol. 34, No. 2, Pages 105-113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>

4. Внедрены: В учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Школы фармации НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова в лекционный курс дисциплины промышленная технология лекарств при изучении темы «Мягкие лекарственные формы».

5. Срок внедрения: 2021 г.

6. Эффективность внедрения:

Показатели	По данным	
	Разработчиков	Учреждения, которое внедряет
Использование разработки показало, что эффективность внедрения отвечает критериям, приведенным в источнике информации. Результаты научных исследований используются студентами на кафедре фармацевтической технологии.		

Ответственная за внедрение:

Заведующая кафедры
фармацевтической технологии
доктор фармацевтических наук, профессор

Устенова Г.О.

Додаток Ж.6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор
Інна ВЛАДИМИРОВА
«20» вересня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і ароматології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. Джерела інформації:

3.1 Kukhtenko H. P., Popova T. V., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. Запорожский медицинский журнал. 2020. №3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>

3.2 Tetiana Popova, Halyna Kukhtenko, Nataliia Bevz, Oleksandr Kukhtenko. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. No. 3 (31). С. – 11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

3.3 Tetiana V. Popova, Halyna P. Kukhtenko, Ievgenii V. Gladukh1, Oleksandr S. Kukhtenko, Anzhela B. Olkhovska. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2021. Vol. 34, No. 2, Pages 105-113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>

4. Впроваджено: В навчальний процес кафедри заводської технології ліків.

5. Термін впровадження: листопад 2021 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі заводської технології ліків		

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
протокол № 2 від «29» вересня 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена РУБАН

Додаток Ж.7

ЗАТВЕРДЖЕНО



Перший проректор НУОЗ України
Мед. П.Л.Шупика
член-кор. НАМН України, професор
професор Вдовиченко Ю.П.

12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і ароматології,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. Джерела інформації:

3.1 Tetiana Popova, Halyna Kukhtenko, Nataliia Bevz, Oleksandr Kukhtenko. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. No. 3 (31). С. – 11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

3.2 Tetiana V. Popova, Halyna P. Kukhtenko, Ievgenii V. Gladukh1, Oleksandr S. Kukhtenko, Anzhela B. Olkhovska. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2021. Vol. 34, No. 2, Pages 105-113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>

4. Впроваджено:

в навчальний процес кафедри фармацевтичної технології та біофармації

5. Термін впровадження:

02.12. 2021 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі фармацевтичної технології та біофармації		

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної
технології і біофармації,
доктор фармацевтичних наук, професор

Лена ДАВТЯН

Додаток Ж.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи

Одеського національного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

І.П. Шмакова

«01» 10 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і аромології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. **Джерела інформації:**

3.1 Kukhtenko H. P., Popova T. V., Gladukh Ie. V., Kukhtenko O. S. Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики. Запорожский медицинский журнал. 2020. №3. С. 431-436 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>

3.2 Tetiana Popova, Halyna Kukhtenko, Nataliia Bezv, Oleksandr Kukhtenko. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. No. 3 (31). С. – 11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

3.3 Tetiana V. Popova, Halyna P. Kukhtenko, Ievgenii V. Gladukh1, Oleksandr S. Kukhtenko, Anzhela B. Olkhovska. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2021. Vol. 34, No. 2, Pages 105-113. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0017>

4. **Впроваджено:** В навчальний процес кафедри технології ліків.

5. **Термін впровадження:** з листопада 2022 р.

6. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації.		
Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків		

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
протокол № 3 від «01» 10 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків,
доктор фармацевтичних наук,

Борисюк І.Ю

Додаток Ж.9

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології виготовлення гелю для лікування інсектної алергії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Косметології і ароматології, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Попова Т.В.

3. Джерела інформації:

3.1 Попова Т.В., Стрілець О.П., Кухтенко Г.П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії. Фармацевтичний журнал. 2020. Т. 75, № 4. С. 78-87. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>

3.2 Попова Т. В., Кухтенко Г. П., Литкін Д. В. Вивчення гострої токсичності гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу. Український біофармацевтичний журналю. 2020. No 4 (65) С. 30-34. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.285>

3.3 Tetiana Popova, Halyna Kukhtenko, Nataliia Bevz, Oleksandr Kukhtenko. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. "ScienceRise: Pharmaceutical Science". 2021. No. 3 (31). С. – 11-18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.234250>

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри військової фармації

5. Термін впровадження: липень 2021 р.

6. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі військової фармації		

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації,
доктор фармацевтичних наук, професор,

Олександр ШМАТЕНКО