

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Карпенко Ірина Анатоліївна

УДК 615.014.22:615.454.12: 615.238: 633.875: 547.913

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового
кореня та ефірними оліями**

226 – 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

І. А. Карпенко

(підпис)

(ініціали та прізвище дисертанта)

Науковий керівник:

Рухмакова Ольга Анатоліївна,
доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Карпенко І. А. Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена питанню розробки складу і технології назального гелю з сухим екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями евкалипту прутовидного і сосни звичайної для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

На підставі аналізу літератури з'ясовано характеристику інфекцій верхніх дихальних шляхів та, зокрема, інфекційно-вірусного риніту, вивчено його клінічні прояви, стадії перебігу і діагностичні критерії. Визначено основні аспекти терапії даної патології. Проаналізовано асортимент лікарських препаратів для застосування при захворюваннях порожнини носа. Показано, що найбільша частка в їх структурі належить спреям і краплям на основі синтетичних сполук. Установлено, що місцева терапія інфекційно-вірусного риніту проводиться у залежності від клінічної форми і стадії захворювання.

У роботі проведено аналіз екстемпоральної рецептури м'яких лікарських засобів (МЛЗ) на прикладі виробничих аптек м. Харкова і м. Вінниці. Проаналізовано більше 10-ти прописів м'яких лікарських форм. З'ясовано, що найчастіше у їх складі прописують ментол, камфору, ефедрину гідрохлорид, преднізолон, димедрол, дикаїн та інші активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ).

Наведено дані щодо застосування фітопрепаратів при лікуванні інфекційно-вірусного риніту. Показано, що значною їх перевагою є

можливість довготривалого використання і майже повна відсутність побічних ефектів.

Доведено доцільність і необхідність створення нового комбінованого назального гелю на основі рослинної сировини для місцевої терапії інфекційно-вірусного риніту із подальшим вивченням його фармако-технологічних і фізико-хімічних показників.

Обґрунтовано загальну методологію проведення експериментальних досліджень із розробки назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин у складі препарату. Описано методи досліджень, які дозволили об'єктивно оцінювати якість досліджуваних зразків і розробленого лікарського засобу.

У роботі представлено результати теоретичних та експериментальних досліджень із обґрунтування концентрації діючих і вибору допоміжних речовин, а також наведено результати досліджень із розробки складу і технології назального гелю. На підставі даних проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію сухого екстракту солодкового кореня (СЕСК) й ефірних олій у складі лікарського засобу. Уперше встановлено наявність протівірусної дії СЕСК по відношенню до аденовірусу 3-го типу.

Із метою вибору структуроутворюючого компоненту у складі гелевої основи досліджено можливість використання в якості гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 і ПЕО-400, карбополу 934 Р, гідроксиетилцелюлози, ксантану і натрію альгінату. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використано розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. Задля забезпечення помірної осмотичної активності, запобігання пересушуванню і подразненню слизової оболонки носа до складу носія гелю введено гідрофільний неводний розчинник – пропіленгліколь.

Вибір оптимального гелеутворювача проведено із урахуванням досліджень по вивченню органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних показників модельних зразків гелю. У

результаті проведеного експерименту в якості гелеутворювача обрано карбопол 934 Р. Оптимальну концентрацію обраного гелеутворювача та нейтралізуючого агенту у складі гелевих носіїв встановлено на підставі вивчення рН модельних зразків гелю.

Установлено, що найбільш приближене до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа ($\text{pH} = 5,50\text{-}6,50$) має досліджуваний зразок із вмістом карбополу 934 Р у концентрації 1,5 % та триетаноламіну у концентрації 1,5 %; він же володіє найбільш задовільними реопараметрами.

Вибір кількості пропіленгліколю у складі основи гелю здійснено на підставі вивчення осмотичної активності його зразків. Оптимальною визначено концентрацію гідрофільного неводного розчинника у 10 %. Етанол (96 %) у складі гелевої основи використано в якості солубілізатору ефірних олій, що входять до складу назального гелю у концентрації 3 %.

Проведено експериментальні дослідження по вивченню ефективності консервуючої дії модельних зразків гелю, які дозволили не включати до складу препарату додаткові антимікробні консерванти.

Показано, що технологія назального гелю має складатися із підготовки основи і введення до неї діючих речовин. Із урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, а саме їх розчинності, СЕСК введено до складу гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії – у вигляді розчину в етанолі (96 %).

На основі комплексу проведених експериментальних досліджень розроблено раціональну технологію назального гелю «Фіторин-плюс». Установлено критичні параметри у процесі його виробництва (час гомогенізації – 20 хв., швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – 0,6-0,7 бар). Здійснено масштабування технології виробництва гелю у промислових умовах, проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

Розробку методик ідентифікації та кількісного визначення гліциризинової кислоти (ГК) СЕСК у експериментальній серії назального

гелю «Фіторин-плюс» здійснено методом високоефективної рідинної хроматографії. Для визначення ГК використано модифікацію процедури, описаної у Державній Фармакопеї України (ДФУ), перевірка проводилася лише для підтвердження специфічності. Для підтвердження наявності ефірних олій у гелі проведено їх ідентифікацію та кількісне визначення методом газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ. Вміст ГК становить 13,03 мг на грам назального гелю, а вміст ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутовидного – від 8,50 мг до 11,50 мг та 17,00 мг до 23,00 мг відповідно.

Досліджено мікробіологічну чистоту препарату та визначено наступні критерії: у 1,0 г назального гелю допускається наявність 1000 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та 100 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС), при підрахунку ураховують усі колонії бактерій і грибів. Наявність *Escherichia coli* у 1,0 г лікарського засобу не допускається.

Вивчено фізико-хімічні властивості розробленого назального гелю «Фіторин-плюс» і визначено показники його якості: опис, ідентифікація та кількісний вміст АФІ, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, маса вмісту упаковки.

На підставі комплексу проведених фізико-хімічних і структурно-механічних досліджень встановлено термін придатності та умови зберігання гелю – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі (8-15) °С та/або (15-25) °С. Показано, що гель «Фіторин-плюс» є структурованою системою із певними тиксотропними властивостями. Розраховані показники механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження зразків препарату підтверджують його стабільність у процесі зберігання.

Дані доклінічного дослідження розробленого лікарського засобу свідчать про його протівірусну (по відношенню до аденовірусу) й антимікробну активність. Доведено, що гель має низьку токсичність і не виявляє місцевопоздражуючої та алергізуючої дії.

На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано

склад і технологію назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Розроблено проект технологічного регламенту і МКЯ, які апробовано у промислових умовах АТ «Фармак» (акт апробації від 23.06.2020 р.).

Розроблено інформаційний лист на приготування назального гелю «Фіторин-плюс» в умовах аптек, який упроваджено у роботу аптек ТОВ «Аптека № 9», м. Харків; аптека № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці (акти упровадження від 18.06.2020 р., 15.07.2020 р.).

Новизна досліджень захищена патентами України на корисну модель № 129751 та на винахід № 121690 «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією».

Ключові слова: сухий екстракт солодкового кореня, ефірна олія евкалипту прутовидного, ефірна олія сосни звичайної, назальний гель, склад, технологія, стабільність, інфекційно-вірусний риніт.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях

1. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Сучасний стан фармакотерапії вірусного риніту. *Ліки України Плюс*. 2017. № 1(30). С. 39–41. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).

2. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Чебан Ю. Г. Використання фітопрепаратів у терапії ринітів. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 2(30). С. 37–41. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).

3. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 29–33. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).

4. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

5. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» для лікування вірусного риніту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4(57). С. 15–20. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

6. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2018. Vol. 11, Iss. 8, P. 85–87 (*Scopus*). (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

7. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю протівірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22–27. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. The development of definition methodic of the nasal gel's "Phytorin-plus" active substances. *Research J. of Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, Iss. 9, P. 4329–4333 (*Scopus*). (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

Патенти

9. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією : пат. 129751 України на корисну модель: МПК А61К 9/00, А61К 31/00, А61Р 11/00. № у 201805072; заявл. 08.05.18; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, в експерименті, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).

10. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією : пат. 121690 України на винахід: МПК А61К 9/00, А61К 36/15, А61К 36/61, А61К 36/484, А61Р 31/00. а 2018 05070; заявл. 08.05.18; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, в експерименті, підготовці патентної заявки).

Колективна монографія

11. Инновационная наука, образование, производство и транспорт: экономика, менеджмент, география и геология, сельское хозяйство, архитектура и строительство, медицина и фармацевтика : моногр. / авт. кол. : Пластинин А. В., Львович И. Я., Преображенский А. П., Чопоров О. Н., Рухмакова О. А. и др. – Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2018 – 175 с. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних і експериментальних даних, підготовка розділу монографії до публікації).

Інформаційний лист

12. Карпенко І. А. Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек : інформ. лист / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних. – К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – № 79. – 3 с. (Особистий внесок – участь в експерименті, підготовці та оформленні інформаційного листа).

Статті у збірниках

13. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Обґрунтування концентрації гелеутворювача у складі назального гелю протівірусної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 95–97.

14. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Методологічні аспекти створення назального гелю з комплексною протівірусною та антимікробною дією. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 57–59.

15. Карпенко И. А., Рухмакова О. А., Ярных Т. Г. К вопросу создания назального геля противовирусного действия. *Science without borders – 2018: materials of the XIII International scientific and practical Conference, Sheffield, March 30-April 7, 2018. Biological sciences. Medicine. Agriculture. Physical culture and sport. Chemistry and chemical technology. Sheffield: «Science and education LTD», 2018. С. 80–83.*

16. Рухмакова О. А., Карпенко И. А., Ярных Т. Г. Экстемпоральная рецептура в лечении ринита. *Perspectives of science and education*: матер. III міжнар. наук. конф., Нью Йорк, 6 липня 2018 р. США: SLOVO\WORD, 2018. С. 80–86.

17. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. Theoretical grounds for the development of nasal gel of antiviral (related to adenovirus) and antimicrobial action. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 22 February 2019. Czech Republic Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2019. С. 70–74.*

Тези доповідей

18. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс». *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави*:

матер. міжнар. наук.-практ. конф., Одеса, 19-20 січня 2018 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2018. С. 15–16.

19. Карпенко И. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Исследования по выбору нейтрализатора и его концентрации в составе назального геля «Фиторин-плюс». *Настоящи изследвания и развитие – 2018*: матер. за XIV междунар. науч. практ. конф., София, 15-22 януари 2018 г. Биологични науки. Екология. Медицина. Селско стопанство. Химия и химични технологии. София: «Бял ГРАД-БГ», 2018. С. 47–49.

20. Рухмакова О. А., Карпенко И. А., Ярних Т. Г. Исследование противовирусной активности экстракта солодкового корня по отношению к аденовирусу. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання*: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Дніпро, 13-14 квітня 2018 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. С. 98–103.

21. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю на основі природної сировини для терапії вірусного риніту. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення*: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 2-3 листопада 2018 р. Київ: «Київський медичний науковий центр», 2018. С. 67–71.

22. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Визначення перспектив використання природної рослинної сировини у лікуванні вірусного риніту. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. III міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 87–89.

23. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. The determination of critical parameters of nasal gel's manufacture for the treatment of viral rhinitis. *Topical issues of new medicines development*: матер. XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів (10-12 квіт. 2019 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2019. С. 141–142.

ANNOTATION

Karpenko I. A. Development of composition and technology of the nasal gel with licorice root extract and essential oils. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 226 «Pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis is devoted to the development of composition and technology of the nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils of eucalyptus and Siberian pine for the local treatment of infectious-viral rhinitis.

Based on the analysis of the literature, the characteristics of upper respiratory tract infections and, in particular, infectious-viral rhinitis were clarified; its clinical manifestations, stages and diagnostic criteria have been studied. The main aspects of therapy of this pathology have been determined.

The range of medicines for the use in diseases of the nasal cavity is analyzed. It is shown that the largest share in their structure belongs to sprays and drops based on synthetic compounds. It is established that local therapy of infectious-viral rhinitis is carried out depending on the clinical form and stage of the disease.

The thesis analyzes extemporaneous formulations of soft medicines on the example of producing pharmacies in Kharkiv and Vinnitsa. More than 10 prescriptions of soft dosage forms have been analyzed. Menthol, camphor, ephedrine hydrochloride, prednisolone, diphenhydramine, dicaine and other medicinal substances have been found to be the most commonly prescribed.

Data on the use of herbal medicines in the treatment of infectious-viral rhinitis are given. It is shown that their significant advantage is the possibility of long-term use and almost complete absence of side effects.

The expediency and necessity of creating a new combined nasal gel based on plant raw materials for local therapy of infectious-viral rhinitis with further study of its pharmacotechnological and physicochemical parameters has been proved.

The general methodology of conducting experimental research on the development of nasal gel under the conditional name “Phytorin-plus” is substantiated. The characteristics of active pharmaceutical ingredients and excipients in the medicine are given. Research methods are described, which allowed to objectively evaluate the quality of the studied samples and the developed medicine.

The thesis represents the results of theoretical and experimental researches on the substantiation of the concentration of active ingredients and the choice of excipients, as well as the results of researches on the development of the composition and technology of the nasal gel. Based on the data of microbiological studies, the concentrations of dry extract of licorice root and essential oils in the composition of the medicine have been substantiated. For the first time, the presence of antiviral action of dry extract of licorice root against adenovirus type 3 has been established.

In order to select the structure-forming component in the gel base, the possibility of using sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, a mixture of polyethylene oxides PEO-4000 and PEO-400, carbopol 934 P, hydroxyethylcellulose, xanthan and sodium alginate as a gelling agent has been investigated. Solutions of ammonia, sodium hydroxide and triethanolamine have been used to neutralize aqueous dispersions of carbopol. In order to ensure moderate osmotic activity, to prevent overdrying and irritation of the nasal mucosa, a hydrophilic non-aqueous solvent – propylene glycol has been introduced into the gel base.

The choice of the optimal gelling agent has been made taking into account researches on the study of organoleptic, physicochemical, structural-mechanical and biopharmaceutical parameters of model gel samples. As a result of the experiment, carbopol 934 P was selected as the gelling agent. Optimal concentrations of the selected gelling agent and neutralizing agent in the composition of gel base have been established on the basis of studying the pH of model gel samples.

It was found that the closest to normal pH value of the nasal mucosa (pH = 5.50-6.50) had a test sample with a content of carbopol 934 P at a concentration of

1.5% and triethanolamine at a concentration of 1.5%; it also had the most satisfactory rheological parameters.

The choice of the optimal amount of propylene glycol in the gel base was made on the basis of studying the osmotic activity of the samples. Its concentration in 10% is determined as optimal. Ethanol (96 %) in the gel base is used as a solvent for essential oils that are the part of the nasal gel at a concentration of 3 %.

Experimental researches have been conducted to study the effectiveness of the preservative action of model gel samples, which allowed not including additional antimicrobial preservatives in the medicine.

It is shown that the technology of the nasal gel should consist of the preparation of the base and the introduction of active substances into it. Taking into account the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients, namely their solubility, dry extract of licorice root has been introduced into the gel in the form of an aqueous solution, and essential oils – in the form of a solution in ethanol (96 %).

Based on a set of experimental studies, a rational technology of the nasal gel under the conditional name “Phytorin-plus” has been developed. Critical parameters in the process of its production have been established (homogenization time – 20 minutes, blade mixer rotation speed – 42 rpm, anchor mixer rotation speed – 20 rpm, vacuum depth – 0.6-0.7 bar). Scaling of gel production technology in industrial conditions has been carried out, analysis and risk assessment for the quality of a new medicine have been performed.

The development of methods for identification and quantification of glycyrrhizin acid of licorice root dry extract in the experimental series of the nasal gel “Phytorin-plus” has been carried out by high performance liquid chromatography. To determine glycyrrhizin acid, a modification of the procedure described in the State Pharmacopoeia of Ukraine was used; the test has been performed only to confirm the specificity. To confirm the presence of essential oils in the gel, their identification and quantification by gas chromatography in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine have been

done. The content of glycyrrhizin acid is 13.03 mg per one gram of the nasal gel, and the content of essential oils of Siberian pine and eucalyptus are from 8.50 mg to 11.50 mg and 17.00 mg to 23.00 mg, respectively.

The microbiological purity of the medicine was studied, and the following criteria were determined: 1.0 g of the medicine is supposed to have 10^2 CFU of aerobic microorganisms (TAMC) and 10^1 CFU of yeast and mold fungi (TYMC), while taking into account all colonies of bacteria and fungi. The presence of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in 1.0 g of the medicine is not allowed.

The physicochemical properties of the developed nasal gel “Phytorin-plus” were studied and the indicators of its quality were defined: description, identification and quantitative content of active pharmaceutical ingredients, homogeneity, microbiological purity, pH and the mass of the package’s content.

Based on a set of physicochemical and structural-mechanical studies, the shelf life and storage conditions of the nasal gel – 2 years in aluminum tubes at a temperature of (8-15) °C and / or (15-25) °C have been determined. It is shown that the nasal gel “Phytorin-plus” is a structured system with certain thixotropic properties. The calculated indicators of mechanical stability and coefficients of dynamic rarefaction of the medicine samples confirm its stability during storage.

Based on pre-clinical pharmacological studies, it has been proved that the developed nasal gel has antiviral (against adenovirus) and antimicrobial activity. It is proved that the gel has low toxicity and does not show local irritating and allergenic effects.

On the basis of pharmacotechnological, physicochemical, microbiological and pharmacological researches the composition and technology of the nasal gel “Phytorin-plus” have been theoretically and experimentally substantiated. The project of technological regulations and quality control methods have been developed and tested in industrial conditions of JSC “Farmak” (the act of approbation dated 23.06.2020).

An information letter for the preparation of the nasal gel “Phytorin-plus” in the conditions of the pharmacies has been developed and introduced into the work of pharmacies of LLC “Pharmacy No. 9”, Kharkiv; pharmacy No. 5 PE “Harmony-2000”, Chernivtsi (acts of introduction dated 18.06.2020, 15.07.2020).

The novelty of the researches is protected by the patent of Ukraine for a utility model No. 129751 and by the patent of Ukraine for the invention No. 121690 “Pharmaceutical composition in the form of a nasal gel with antimicrobial and antiviral relative to adenovirus action”.

Key words: dry extract of licorice root, essential oil of eucalyptus, essential oil of Siberian pine, nasal gel, composition, technology, stability, infectious-viral rhinitis.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ІНФЕКЦІЙНО-ВІРУСНИЙ РИНИТ У СТРУКТУРІ ІНФЕКЦІЙ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА АСПЕКТИ ЙОГО ТЕРАПІЇ	27
1.1 Характеристика інфекцій верхніх дихальних шляхів та інфекційно-вірусного риніту зокрема	27
1.2 Основні аспекти терапії інфекційно-вірусного риніту. Препарати для застосування при захворюваннях порожнини носа	31
1.3 Визначення перспектив використання природної рослинної сировини у лікуванні інфекційно-вірусного риніту	41
Висновки до розділу 1.....	47
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ	48
2.1 Виклад загальної методології досліджень	48
2.2 Об'єкти досліджень	59
2.3 Методи досліджень	65
Висновки до розділу 2.....	71
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС» ...	72
3.1 Теоретичне обґрунтування складу назального гелю протівірусної й антимікробної дії	72
3.2 Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс».....	75
3.3 Вивчення ефективності консервуючої дії назального гелю	86

3.4 Розробка технології назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс».....	89
3.4.1 Вивчення впливу реологічних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей гелю на технологічні параметри його виготовлення	90
3.4.2 Технологічний процес і критичні параметри виробництва назального гелю	95
3.5 Масштабування і валідація технологічного процесу виробництва назального гелю.....	101
Висновки до розділу 3.....	119
РОЗДІЛ 4 СТАНДАРТИЗАЦІЯ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»	121
4.1 Ідентифікація та кількісне визначення гліциризинової кислоти у сухому екстракті солодкового кореня	121
4.2 Ідентифікація та кількісне визначення гліциризинової кислоти у гелі «Фіторин-плюс».....	127
4.3 Ідентифікація та кількісне визначення ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної.....	132
4.4 Випробування на мікробіологічну чистоту	135
4.5 Вивчення стабільності розробленого назального гелю у процесі зберігання	138
Висновки до розділу 4.....	145
РОЗДІЛ 5 УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ І ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»	146
5.1 Вивчення протівірусної (по відношенню до аденовірусів) активності гелю.....	146
5.2 Вивчення антибактеріальної дії гелю «Фіторин-плюс».....	147

	18
5.3 Вивчення токсикологічних характеристик препарату.....	148
Висновки до розділу 5.....	150
ВИСНОВКИ	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	153
ДОДАТКИ	171

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	– акціонерне товариство
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	– біологічні активні речовини
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
ГК	– гліциризинова кислота
ГХ	– газова хроматографія
ДУ	– Державна установа
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЕЛЗ	– екстемпоральні лікарські засоби
ЄФ	– Європейська фармакопея
ІВДШ	– інфекції верхніх дихальних шляхів
КУО	– колонієутворюючі одиниці
МБЧ	– мікробіологічна чистота
МЛЗ	– м'які лікарські засоби
МКЯ	– методики контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НАМН	– Національна академія медичних наук
НФаУ	– Національний фармацевтичний університет
СЗ	– стандартний зразок
ПЕО	– поліетиленоксид(на)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За останні роки відзначено значне зростання запальних захворювань слизової носа, серед яких провідне місце займає інфекційно-вірусний риніт. На сьогоднішній день дана патологія виявляється у загальній популяції людей із частотою понад 15 %. Численні дослідження останніх років вказують також на збільшення випадків виникнення інфекційно-вірусного риніту й серед дітей. При цьому необхідно відзначити, що у етіології розвитку інфекційно-вірусного риніту важливе значення відіграють аденовіруси, які призводять до зміни реактивності імунної системи та полівалентної сенсibiliзації організму в цілому.

Незважаючи на різноманіття існуючих методів лікування, не завжди вдається досягти стійкого клінічного ефекту, що посилюється складністю патогенезу інфекційно-вірусного риніту. Необхідність комбінованої терапії цього захворювання підтверджена численними клінічними, функціональними і морфологічними дослідженнями.

Із метою симптоматичного лікування різних видів ринітів найчастіше застосовуються краплі для носа, інтраназальні аерозолі (спреї), назальні гелі, мазі, креми та капсули. Серед переваг назальних гелів, насамперед, варто відмітити пролонгованість їх дії, наявність зволожуючого ефекту на слизову оболонку порожнини носа при її сухості, легкість видалення із поверхні рук та одягу тощо.

Наявний асортимент лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку України пропонує досить широкий вибір препаратів для симптоматичної (місцевої) терапії ринітів, однак частка саме назальних гелів серед них є дуже невисокою. Також варто зауважити, що назальні гелі із комплексною противірусною (по відношенню до аденовірусів) й антимікробною дією взагалі є відсутніми.

Перспективною сировиною для створення назального гелю для місцевої терапії інфекційно-вірусного риніту є солодка гола. Дослідженнями відомих

учених (І. А. Муравйова, Ю. Г. Пшукова, В. Д. Пономарьова, Е. Ф. Степанової, В. І. Литвиненко та ін.) доведено широкий спектр її фармакологічної дії (імуномодуючої, протиалергічної, протизапальної, протівірусної), розроблено лікарські засоби у формі таблеток, капсул, спрею. Однак, протівірусна активність солодки голої по відношенню до аденовірусів досі не була вивчена.

Саме тому, створення нового назального гелю протівірусної (по відношенню до аденовірусів) й антимікробної дії на основі екстракту солодкового кореня та ефірних олій для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту є актуальним завданням сучасної медицини і фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до планів проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945), «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000947). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 5 від 27.01.2017 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розробка складу, технології та методів контролю якості назального гелю із СЕСК та ефірними оліями евкаліпту прутовидного і сосни звичайної для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Вивчити й систематизувати дані літератури щодо характеристики та основних аспектів терапії інфекцій верхніх дихальних шляхів та інфекційно-вірусного риніту, зокрема. Проаналізувати асортимент лікарських засобів для застосування при захворюваннях порожнини носа.

2. Теоретично й експериментально обґрунтувати склад назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» на основі СЕСК та ефірних олій

евкаліпту прутovidного і сосни звичайної для місцевої терапії інфекційно-вірусного риніту.

3. Розробити та обґрунтувати раціональну технологію виготовлення гелю, визначити критичні параметри у процесі його виробництва. Розробити проект технологічного регламенту й апробувати його у промислових умовах.

4. Провести дослідження із вибору основних показників якості, методів їх контролю, розробити проект МКЯ назального гелю «Фіторин-плюс».

5. Вивчити стабільність запропонованого препарату у процесі зберігання та установити термін його придатності.

6. Узагальнити дані проведених мікробіологічних і фармакологічних досліджень запропонованого назального гелю.

Об'єкт дослідження. Назальний гель; АФІ: сухий екстракт солодкового кореня, ефірні олії евкаліпту прутovidного і сосни звичайної; допоміжні речовини: гелеутворювачі, нейтралізатори, розчинники тощо.

Предмет дослідження. Експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості нового лікарського засобу у формі назального гелю із використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних методів дослідження, а також розробка проектів науково-технічної документації.

Методи дослідження. При розробці та вивченні властивостей досліджуваного назального гелю було використано методи, які широко застосовуються у фармацевтичній практиці: органолептичні (опис, колір, запах); фізико-хімічні (розчинність, потенціометричне визначення рН, термогравіметричний аналіз тощо); фармако-технологічні; структурно-механічні (реологічні); біофармацевтичні (вивчення осмотичної активності, вивільнення АФІ); мікробіологічні та біологічні (обґрунтування концентрації діючих речовин, визначення активності готового лікарського засобу тощо). Якісний і кількісний аналіз АФІ здійснено за допомогою методів високоефективної рідинної та газової хроматографії. Обробку

експериментальних даних проведено за допомогою методів математичної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

Обґрунтовано спосіб уведення СЕСК (у вигляді водного розчину 1:5) та ефірних олій (у вигляді спиртового розчину) у гелеву основу. Визначено умови проведення технологічного процесу (час гомогенізації – 20 хв., швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – 0,6-0,7 бар). Здійснено масштабування технології виробництва гелю у промислових умовах, проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ у складі препарату методами вискоєфективної рідинної та газової хроматографії (вміст ГК становить 13,03 мг на грам назального гелю, а вміст ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутовидного – від 8,50 мг до 11,50 мг та 17,00 мг до 23,00 мг відповідно). Установлено показники якості назального гелю, які внесені до проекту МКЯ (опис, ідентифікація та кількісний вміст АФІ, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, маса вмісту упаковки).

Визначено термін і умови зберігання препарату – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі (8-15) °С та/або (15-25) °С.

Для назального гелю «Фіторин-плюс» уперше встановлено протівірусну (по відношенню до аденовірусу) й антимікробну активність.

За результатами проведених досліджень отримано патенти України на корисну модель № 129751 від 12.11.2018 р. та на винахід № 121690 від 10.07.2020 р. «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та протівірусною відносно аденовірусу дією».

Практичне значення отриманих результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини і фармації новий комбінований лікарський засіб у формі назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» на основі рослинної сировини для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України інформаційний лист № 79-2019 «Склад і технологія приготування назального гелю протівірусної дії в умовах аптек». Технологія гелю упроваджена у роботу аптек (акти упровадження від 18.06.2020 р., 15.07.2020 рр.).

Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво назального гелю «Фіторин-плюс», які апробовано в умовах АТ «Фармак» (акт апробації від 23.06.2020 р.).

Фрагменти роботи упроваджено до навчального процесу ряду споріднених ВНЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто автором проаналізовано, систематизовано та вивчено літературні дані щодо характеристики і основних принципів фармакотерапії інфекційно-вірусного риніту.

На підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень безпосередньо автором розроблено склад і технологію назального гелю «Фіторин-плюс». Вивчено його фізико-хімічні, фармако-технологічні та біофармацевтичні властивості, встановлено термін придатності.

Розроблено методики контролю якості; статистично оброблено, систематизовано і проаналізовано результати експериментальних досліджень. Розроблено інформаційний лист, проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво назального гелю.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Рухмакова О. А., Ярних Т. Г., Чебан Ю. Г.) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій. Співавторами наукових

праць є науковий керівник та науковці, спільно із якими проведено дослідження.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

- Рухмакова О. А. «Теоретичне обґрунтування та розробка дитячих лікарських препаратів з екстрактами солодкового кореня», Харків, 2016 р.;
- Ярних Т. Г. «Створення складів, розробка технології лікарських препаратів прополісу і їх дослідження», Харків, 1992 р.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: I Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2017 р.), XIV Міжнародній науково-практичній конференції «Настоящи изследвания и развитие – 2018» (Софія, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (Одеса, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 2018 р.), XIII Міжнародній науково-практичній конференції «Science without borders – 2018» (Шеффілд, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпро, 2018 р.), III Міжнародній науково-практичній конференції «Perspectives of science and education» (Нью Йорк, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (Київ, 2018 р.), III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Advances of science» (Карлові Вари, 2019 р.), XXVI Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2019 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 152 сторінки. Робота ілюстрована 33 таблицями, 26 рисунками. Бібліографія включає 167 джерел літератури, із них 123 кирилицею та 44 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ІНФЕКЦІЙНО-ВІРУСНИЙ РИНІТ У СТРУКТУРІ ІНФЕКЦІЙ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА АСПЕКТИ ЙОГО ТЕРАПІЇ

1.1 Характеристика інфекцій верхніх дихальних шляхів та інфекційно-вірусного риніту зокрема

У сучасній практиці сімейного лікаря інфекції верхніх дихальних шляхів є найбільш поширеними гострими захворюваннями, які підлягають лікуванню в амбулаторних умовах. ІВДШ варіюються від застуди – як правило, легкого катарального запалення носоглотки (інфекційно-вірусний риніт) – до небезпечних для життя захворювань, таких як епіглотит (запалення надгортанника) [87]. Саме тому, дуже важливо вчасно диференціювати звичайну застуду від патологій, які потребують цільової терапії, таких як стрептококовий фарингіт групи А, гострий бактеріальний риносинусит, ларинготрахеїт тощо [1, 2, 165].

Про розвиток *стрептококової інфекції групи А* свідчить поява наступних клінічних проявів:

- еритема та набряк мигдаликів або глотки;
- температура 38,0 °C або вище;
- хворобливість і збільшення передніх шийних лімфатичних вузлів (≥ 1 см);
- відсутність кон'юнктивіту, кашлю та ринореї, які є симптомами, що можуть свідчити про вірусні захворювання.

Гострий бактеріальний риносинусит визначається як інфекція верхніх дихальних шляхів із розвитком наступних симптомів [82]:

- стійкі виділення з носу будь-якого типу або кашель, що триває 10 днів та більше, без поліпшення клінічного стану хворого;

- загострення хвороби (посилення виділення з носу, кашлю, лихоманка) після початкового поліпшення стану;
- важкий початок (лихоманка 38,0 °C або більше із виділеннями з носу) протягом щонайменше 3 днів поспіль.

Крім того, у хворих на гострий бактеріальний риносинусит відзначаються біль та набряк, що локалізуються, як правило, в ураженій пазусі.

Епіглотит (запалення надгортанника) зустрічається як у дорослих, так й у дітей віком від 1 до 5 років. Для епіглотиту характерні наступні клінічні прояви [79]:

- виражений біль у горлі;
- слинотеча, утруднення або біль при ковтанні, почервоніння у горлі;
- приглушена дисфонія або втрата голосу;
- сухий кашель або відсутність кашлю, задишка;
- лихоманка, втома або нездужання (характерно для будь-яких інфекцій верхніх дихальних шляхів).

Розвитку *ларингіту* та *трахеїту* часто передусе перенесений назофарингіт. При цьому спостерігається [145]:

- болісне ковтання;
- пацієнти можуть скаржитись на відчуття «кулі» в горлі;
- хрипкість або втрата голосу, що є ключовим проявом запалення гортані.

Типовими особливостями *коклюшу (кашлюку)* є наступні:

- класичний звук вдиху – писк, який спостерігається на висоті вдиху та супроводжується сильним кашлем;
- гострий біль у горлі;
- кашель часто посилюється вночі.

Існують три класичні фази коклюшу [29, 137]:

- катаральна (7-10 днів) з переважаючими симптомами інфекцій верхніх дихальних шляхів;
- пароксизмальна (1-6 тижнів) із епізодичним кашлем;
- одужання (7-10 днів) – поступового відновлення.

Інфекційно-вірусний риніт (назофарингіт)

Пацієнти із інфекційно-вірусним ринітом можуть мати слабкі клінічні прояви хвороби, незважаючи на помітний суб'єктивний дискомфорт. Для встановлення діагнозу звичайної застуди або інфекційно-вірусного риніту (назофарингіту) необхідна наявність наступних симптомів [33, 74, 160]:

- поширення еритеми та набряк слизової оболонки носа;
- виділення з носа: рясні виділення більш характерні для вірусних інфекцій, ніж для бактеріальних; початкові прозорі виділення з часом (протягом декількох днів) стають густими, білими, жовтими або зеленими, навіть при вірусних інфекціях;
- порушення носового дихання;
- лихоманка: рідше у дорослих, але завжди у дітей з риновірусними інфекціями [131, 161].

На сьогоднішній день відомо більш ніж 200 вірусів, які викликають інфекційно-вірусний риніт (назофарингіт). Провідна роль у розвитку даної патології належить наступним інфекційним збудникам:

- аденовіруси: викликають появу приблизно 30-50 % застудних захворювань у дорослих; оптимально зростають при температурі біля 32,8 °C;
- коронавіруси: є досить розповсюдженою причиною застудних захворювань; однак точні дані про випадки коронавірусних захворювань визначити складно, оскільки, на відміну від аденовірусів, коронавіруси важко культивувати в умовах лабораторії;
- ентеровіруси, у тому числі коксаківіруси, еховіруси та ін. [66, 116].

Серед інших вірусів, які викликають розвиток ІВДШ, варто відзначити: риновіруси, ортоміксовіруси (включаючи віруси грипу А і В), параміксовіруси (наприклад, вірус парагрипу (PIV)), метапневмовірус людини (hMPV), бокавірус та інші.

Невідомі, але імовірно саме вірусні патогени призводять до виникнення понад 30 % застудних захворювань. Крім того, інфекції вітряної віспи, краснухи та рубеоли можуть проявлятися як назофарингіт до появи інших класичних ознак і симптомів [78, 139].

Розглядаючи причини виникнення інфекційно-вірусного риніту, на сьогоднішній день найбільш часто фіксуються випадки саме аденовірусної форми захворювання [166, 167].

Аденовірусний риніт – це гостре запалення порожнини носа, викликане аденовірусами. Дана патологія передається повітряно-крапельним шляхом.

Аденовіруси обумовлюють розвиток запалення верхніх відділів респіраторного тракту, переважно носоглотки, ротоглотки, очей, лімфатичних вузлів. Якщо визначається не ускладнена форма захворювання, то температура тіла досягає 38,0 °C і зберігається протягом 6-14 днів [38, 153].

Як показує сучасна медична статистика, аденовірусна інфекція – досить поширене захворювання як серед дорослих, так і серед дітей, яке складає біля 10 % всіх вірусних захворювань. Вірогідність захворіти збільшується в холодну пору року (восени, взимку, ранньої весни).

При потраплянні збудника в носову порожнину, віруси за рахунок своїх мікрорецепторів контактують зі слизовою. Після контакту вони занурюються в клітини і починають своє розмноження, тим самим викликаючи запальні явища, які проявляються тим, що виникає виражений набряк і риніт [57, 157].

Найчастішою передумовою для виникнення аденовірусного риніту є ослаблення захисних сил організму після загального чи місцевого переохолодження. Спочатку з'являється закладеність і сухість в носових ходах, з часом в них починає утворюватися велика кількість слизу. В її складі в основному знаходяться речовини, які борються з вірусами. Часто

захворювання починається з одностороннього ураження, але через кілька годин або діб уражаються обидва носові ходи [134, 136].

Аденовірусний риніт протікає стадійно. Як правило, виділяються наступні стадії [54, 90]:

1. На *першій стадії* відсутні симптоми риніту. Вона може тривати до двох днів, при цьому відчувається свербіж в носі; більшість пацієнтів вважає, що це алергія. Розпізнати вірусну етіологію на цій стадії неможливо. При клінічному огляді відзначається почервоніння і сухість слизової носа.

2. *Друга стадія* носить назву вологої. Почервоніння і набряк прогресують, може розвиватися повна закупорка носових ходів. Риніт супроводжується слизовими виділеннями. Основними скаргами є погіршення носового дихання, а також симптоми інтоксикації організму – слабкість, ломота в тілі, температурна реакція тощо [151].

3. Остання, *третьа стадія* може супроводжуватись появою гнійних виділень. Дуже часто саме на цій стадії може приєднатися й вторинна бактеріальна інфекція, що ускладнює перебіг процесу. Набряклість слизової носа поступово вщухає [62, 124].

Терапія інфекційно-вірусного риніту завжди має бути комплексною і полягати у боротьбі як із етіологічним фактором (аденовірусами), так й із можливим подальшим приєднанням бактеріальних ускладнень. Також повинно проводитися лікування, спрямоване на відновлення нормальної роботи слизової оболонки носа.

1.2 Основні аспекти терапії інфекційно-вірусного риніту. Препарати для застосування при захворюваннях порожнини носа

Стратегія лікування інфекційно-вірусного риніту повинна визначатися з урахуванням патогенезу гострої запальної реакції, що протікає в три етапи: початок хвороби, період виражених клінічних симптомів, період одужання [13, 35, 73].

За необхідності системної терапії даної патології застосовуються лікарські препарати противірусної, антибактеріальної дії та імунокоректори, призначення яких здійснюється сімейним лікарем у відповідності до стадії гострого риніту [9, 36, 89, 146].

До I групи противірусних препаратів відносяться хімічні сполуки різних класів направленості дії.

Оксолін – противірусний препарат, який руйнує позаклітинні форми вірусу герпесу і риновіруси, показаний переважно як профілактичний засіб.

Ремантадин – селективний інгібітор вірусу грипу А.

Ацикловір – селективно інгібує герпесвіруси [96, 125].

Використовувані у лікувальній практиці противірусні засоби мають застосування, обмежене їх спрямованістю на певний тип вірусу.

При інфекційно-вірусному риніті застосовуються також й антибактеріальні препарати (II група) для місцевого введення [70, 109, 110].

Відомий *Біопарокс* як антимікробний та імуномодулюючий засіб, що вводиться 4 рази на день протягом 5 днів.

Ізофра містить аміноглікозид і стабілізатор, використовується у вигляді спрею 4-6 разів на добу.

Полідекса містить дексаметазон, неоміцин, полімексин В, фенілефрину гідрохлорид, випускається у вигляді назального спрею, володіє антибактеріальною, протигрибковою, судинозвужувальною і протизапальною дією [53, 132].

III група лікарських засобів, що широко використовуються у терапії риніту – імунопрепарати: а) імуноглобуліни нейтралізують позаклітинні віруси. Діють на вірус, фіксований до клітин за рахунок активації комплекменту, який руйнує заражені вірусом клітини. У першій стадії риніту його слід наносити на слизову носа інстиляцією або аплікацією. У третій стадії – при затяжному перебігу – потрібно вводити місцево електрофорезом [15].

б) інтерферони (лейкоцитарний, фібробластний, імунний). Використовуються природні (людський інтерферон), рекомбінантні

(реоферон, віферон та ін.), індуктори інтерферонів (аміксин табл.; циклоферон 12,5 % 2 мл внутрішньом'язово, внутрішньовенно, гель на слизову оболонку носа) [92, 119].

Загалом схему лікування інфекційно-вірусного риніту з використанням наведених груп препаратів можна представити наступним чином (рис. 1.1).

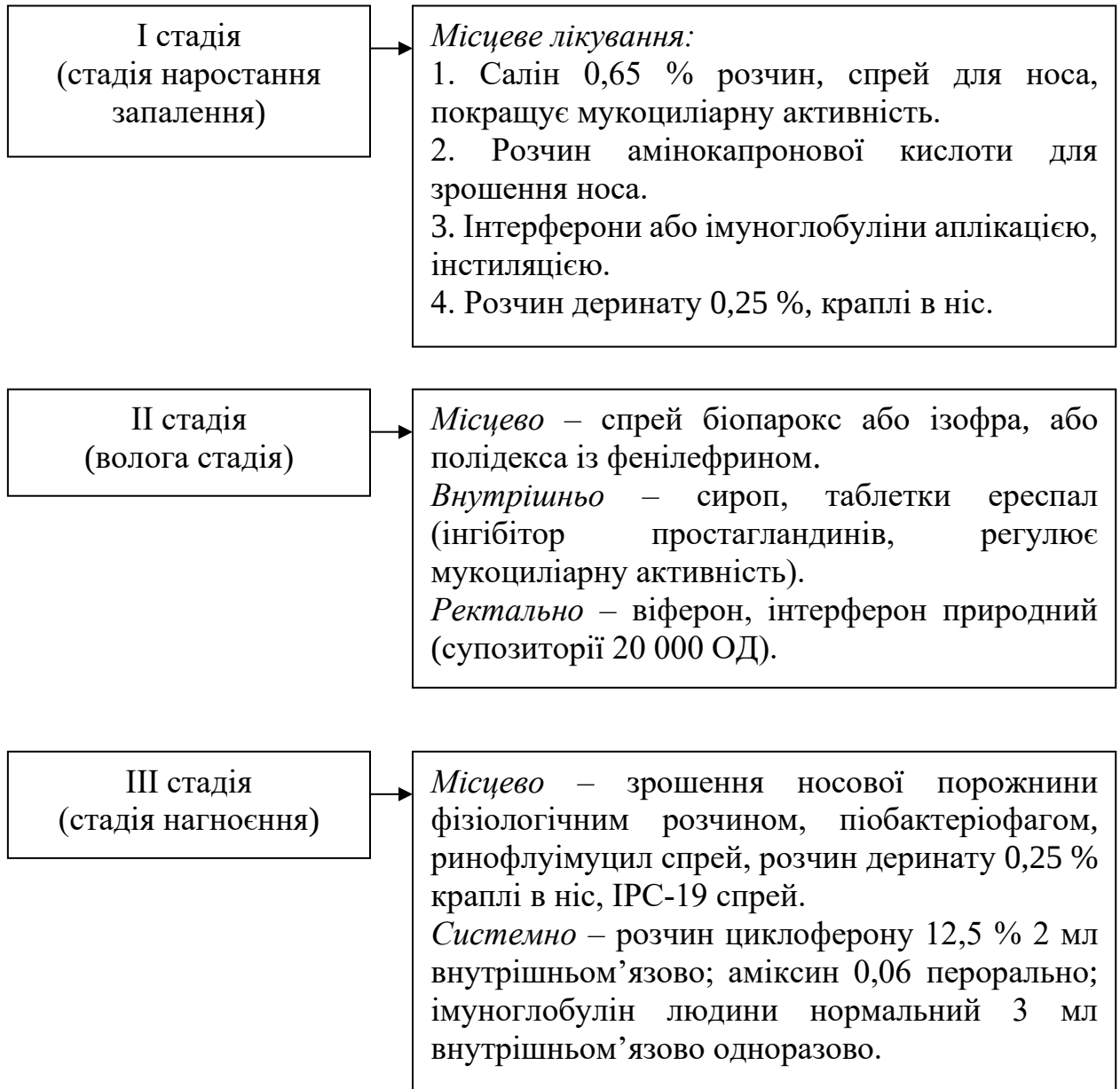


Рис. 1.1 Схема поетапного лікування гострого інфекційно-вірусного риніту

На сьогоднішній день місцева терапія риніту проводиться залежно від клінічної форми і стадії захворювання. Найчастіше призначаються

судинозвужувальні краплі, спреї тощо, які містять у своєму складі активні фармацевтичні інгредієнти синтетичного походження [34, 158].

На сучасному фармацевтичному ринку України зареєстровано понад 80 найменувань лікарських препаратів для застосування при захворюваннях порожнини носа. Серед загальної кількості вказаних препаратів спреї складають 44,8 %, краплі для носа – 42,5 %, назальні розчини – 4,6 %, мазі та гелі – по 3,4 %, креми – 1,3 % [81, 121].

Сьогодні при виборі лікарської форми все більше уваги надається назальним гелям, оскільки саме вони володіють рядом переваг перед іншими лікарськими формами: зручні у застосуванні, рівномірно розподіляються на слизовій оболонці, утворюючи захисну плівку, не перешкоджають вивільненню лікарських речовин, чинять охолоджувальну дію тощо [40, 128].

Так, у місцевій терапії риніту застосовують назальний гель «Віброцил» із вмістом диметиндену малеату та фенілефрину. Препарат зменшує виділення з носа та сприяє очищенню носових ходів, не порушуючи при цьому фізіологічних функцій миготливого епітелію і слизової оболонки носа. Препарат у формі гелю особливо ефективний у разі сухості слизової оболонки носа, при наявності кірочок, після травми носа, а також для попередження закладеності носа вночі [107, 126].

Однак через вміст фенілефрину препарат, як і інші судинозвужувальні засоби, протипоказаний при атрофічному риніті, закритокутовій глаукомі, а також пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази або які приймали їх попередні 14 днів [75, 149].

Відомий назальний гель «Лоризан» – антигістамінний препарат для місцевого застосування. Має антиалергічні, антиексудативні та протисвербіжні властивості. Активним інгредієнтом гелю є лоратадин, який селективно блокує H_1 -гістамінові рецептори. Препарат чинить місцеву протиалергічну дію, зменшує набряклість слизової оболонки носа, ексудацію, свербіж, відновлює прохідність носа, полегшує дихання. «Лоризан», як правило, добре переноситься хворими. Але інколи можливі реакції

гіперчутливості, подразнення слизової оболонки носа, збільшення кількості виділень з носа, поява відчуття свербіжу, сухість у роті, розлади шлунково-кишкового тракту [88, 147].

Знаходить своє застосування й назальна мазь «Піносол» (Словенія) на основі ефірних олій і біологічно активних речовин природного походження із протизапальною, антимікробною і репаративною дією. До складу мазі входять ефірні олії сосни звичайної та евкаліпту, тимол, ментол, токоферол ацетат і допоміжні речовини. Недоліком відомого засобу є використання гідрофобної маzewої основи, яка порушує функціонування війчастого епітелію слизової носа, що в свою чергу може призвести до загострення запального процесу.

Відомий назальний гель «Цикломеніс» (Україна) на основі цикламену та інших рослинних компонентів, у тому числі й ефірних олій. Даний засіб забезпечує протизапальну і антисептичну дію, покращує відтік слизу з придаткових пазух носа, відновлює і загоює мікротріщини. Недоліком відомого засобу є місцевопоздразнююча і алергізуюча дія на слизову носа, крім того, він протипоказаний до використання у дітей віком до 7 років.

Також відомі назальна мазь «Ринітостоп» на основі природних компонентів (настойки та ефірні олії) з протизапальною, антимікробною, репаративною, капіляророзміцнюючою дією та назальний гель «Імбирол» на основі ефірних олій імбиру, шавлії мускатної, майорану, чайного дерева із антимікробною, протизапальною та жарознижувальною дією. Недоліком цих засобів є вміст у їх складі компонентів, що можуть чинити подразнюючу дію на слизову оболонку порожнини носа [53, 59].

Спільним для усіх наведених вище засобів є відсутність у них противірусної дії, зокрема по відношенню до аденовірусу [76].

Наряду із готовими м'якими лікарськими засобами не втратили свого значення й мазі, які виготовляються в аптеках. За асортиментом та ефективністю вони не поступаються готовим лікарським препаратам, а за доступністю для пацієнтів мають певні переваги [113].

У таблиці 1.1 наведено діючі речовини, які найчастіше прописуються у рецептах (на прикладі проведеного нами аналізу рецептури виробничих аптек м. Харкова та Вінниці).

Таблиця 1.1

Аналіз рецептури м'яких лікарських засобів аптек

Показання до застосування	Діючі речовини у складі рецептурних прописів	Кількість прописів
1	2	3
Артрити, ревматизм	Ментол, камфора, метилсаліцилат, йод, йодоформ, жовч медична, прополіс	8
Риніт	Прополіс, ментол, камфора, ефедрину гідрохлорид, преднізолон, димедрол, нітрат срібла, дикаїн, димедрол, гідрокортизону ацетат, анестезин, кислота борна, протаргол	12
Гнійні запалення шкіри	Ксероформ, дьоготь, рицинова олія, дерматол	3
Трофічні виразки, екзема, фолікуліти, фурункульоз	Цинку оксид, вітамін А, норсульфазол, резорцин, вісмуту нітрат основний, преднізолон, анестезин, стрептоцид, кислота борна, іхтіол, кислота саліцилова, димедрол, ментол, танін	19
Короста	Бензилбензоат, зелене мило, сірка осаджена, кальцію карбонат	3
Іхтіоз	Розчин ретинолу ацетату масляний	1
Піодермія	Іхтіол, сірка осаджена, рицинова олія, ксероформ, цинку оксид, кислота саліцилова	6

Продовж. табл. 1.1

1	2	3
Дерматит, нейродерматит, атопічний дерматит, дерматоз	Кислота саліцилова, сірка осаджена, резорцин, ксероформ, вісмуту нітрат основний, цинку оксид, димедрол, іхтіол, новокаїн, анестезин, ментол	19
Обмороження	Срібла нітрат, дерматол, натрію тетраборат, фуразолідон, новокаїн	5
Імпотенція	Анестезин	1
Опіки	Новокаїн, дерматол, анестезин, натрію тетраборат, фуразолідон	7
Тріщини сосків	Анестезин, вісмуту нітрат основний, фуразолідон, новокаїн	2
Трихофітія жирної шкіри	Сірка осаджена	1
Отит зовнішнього вуха	Кислота саліцилова, анестезин, резорцин, іхтіол, ментол, екстракт красавки	4
Гостра конділома, каверніт, туберкульоз шкіри	Резорцин, кислота саліцилова, йод, розчин карболової кислоти	3
Сироваткова хвороба	Димедрол, анестезин, ментол, рідина Бурова	1
Лишай	Бензилбензоат, рицинова олія, кислота саліцилова	2

Із даних таблиці 1.1 видно, що з метою лікування ринітів в аптечній практиці часто використовують ментол, камфору, ефедрину гідрохлорид, преднізолон, димедрол, дикаїн та інші лікарські речовини, використання яких при лікуванні вказаної патології пояснюється їх фармакологічними

властивостями. Так, ментол і камфора чинять судинозвужувальну та легку анестезуючу дію. Димедрол має антигістамінні властивості та діє на алергічний компонент за його наявності у розвитку запального процесу порожнини носа. Преднізолон чинить виражену протизапальну дію.

У таблиці 1.2 наведено екстемпоральні прописи м'яких лікарських засобів для лікування ринітів, які наведено у затверджених МОЗ України методичних рекомендаціях «Екстемпоральна рецептура: технологія, аналіз, застосування» [112].

Серед наведених в таблиці 1.2 екстемпоральних прописів для лікування ринітів більшу частину займають мазі-розчини і комбіновані мазі. В якості основи мазей на сьогоднішній день застосовують вазелін. За останніми даними наукових досліджень для інтраназального застосування краще використовувати назальні гелі.

Таблиця 1.2

Екстемпоральні прописи мазей для лікування ринітів

№	Rp.:	Призначення:
1	2	3
1	Mentholi 0,15 Camphorae 0,2 Lanolini 2,0 Vaselini 8,0	При гострому і хронічному риніті. Наносити на слизову оболонку носа 2-3 рази на день.
2	Vinylini 5,0 Olei Terebinthinae 1,0 Vaselini 20,0	При гострому і хронічному риніті. Наносити на слизову оболонку носа.
3	Ephedrini hydrochloridi 0,25 Prednisoloni Dimedroli ana 0,1 Lanolini 5,0 Vaselini 10,0	При гострому і хронічному риніті. Мазь закладати в ніс.

Продовж. табл. 1.2

1	2	3
4	Argenti nitratis 0,1 Dicaini Mentholi ana 0,05 Lanolini 5,0 Vaselini 10,0	При гострому і хронічному риніті. Вводити в порожнину носа 2 рази на день.
5	Dimedroli 0,05 Susp. Hydrocortisoni acetates 2,5 % 1 ml Sol. Adrenal. hydrochloridi 0,1 % gtts. XX Lanolini anhydrici Vaselini ana 5,5	При гострому і хронічному риніті. Мазь для носа.
6	Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1 % gtts. X Antipyrini 0,5 Mentholi 0,1 Bismuthi subnitratis 0,3 Lanolini Vaselini ana 5,0	При гострому і хронічному риніті. Вводити у ніс 3 рази на день.
7	Ephedrine hydrochloridi Dimedroli ana 0,3 Norsulfazoli 0,5 Mentholi 0,1 Lanolini 5,0 Vaselini 10,0	При риніті. Мазь для носа.
8	Dimedroli Mentholi ana 0,1 Norsulfazoli 0,3 Lanolini Vaselini ana 10,0	При гострому і хронічному риніті. Наносити на слизову оболонку носа.

Продовж. табл. 1.2

1	2	3
9	Dimedroli 0,1 Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1 % gtts. XV Anaesthesini 0,5 Sulfadimezini 1,0 Susp. Hydrocortisoni acetates 2,5 % 2 ml Mentholi 0,2 Lanolini anhydrici 4,0 Vaselini 6,0	При гострому і хронічному риніті. Наносити на слизову оболонку носа.
10	Dimedroli 0,1 Mesatoni 0,3 Anaesthesini 0,5 Sulfadimezini 1,0 Mentholi 0,2 Lanolini 4,0 Vaselini 6,0	При гострому і хронічному риніті. Мазь для носа.
11	Dimedroli 0,2 Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1 % 1 ml Mentholi 0,1 Acidi borici 0,2 Lanolini 2,0 Vaselini 8,0	При гострому і хронічному риніті. Змащувати слизову оболонку носа.
12	Mentholi 0,1 Protargoli 0,5 Zinci oxydi 1,0 Lanolini 5,0 Vaselini 15,0	При риніті. Мазь для носа.

Відомо, що саме назальні гелі забезпечують утримання діючих речовин на слизовій оболонці носа, не порушують руху війчастого епітелію, підтримують природну вологість слизової оболонки носа та забезпечують пролонгованість терапевтичної дії. Однак, асортимент назальних гелів аптечного виготовлення є майже відсутнім. Щодо назальних гелів промислового виробництва, то на сучасному фармацевтичному ринку вони представлені переважно препаратами закордонного виробництва на основі синтетичних сполук.

Таким чином, актуальною є розробка нового комбінованого назального гелю на основі природної сировини.

1.3 Визначення перспектив використання природної рослинної сировини у лікуванні інфекційно-вірусного риніту

Як видно із п. 1.2, лікування інфекційно-вірусного риніту більш часто здійснюється лікарськими препаратами синтетичного походження. Однак, необхідно зазначити, що фармакотерапія ринітів лікарськими засобами на основі синтетичних сполук доволі ефективна, але часто, особливо, при лікуванні дітей, застосування її є небажаним, і тоді найкращим методом лікування стає фітокорекція [77, 133].

Переваги фітотерапії полягають у відсутності виражених побічних явищ і у можливості її тривалого застосування, що є дуже важливим при лікуванні хронічних ринітів, коли загострення хвороби носить сезонний характер, а схильність до неї зберігається протягом всього року [7, 18].

Як правило, у першій стадії гострого риніту застосовують мазі, емульсії або соки лікарських рослин із протизапальною і анестезуючою дією: алое, пасльону чорного, обліпихи і шипшини (по 4-6 крапель 3 рази на добу), 10 % мазь деревію і кропиви, 20 % мазь календули (для змащування слизової оболонки порожнини носа 2-3 рази на добу) [86, 144].

У другій стадії (вологій або серозних виділень) призначають в'яжучі лікарські засоби у вигляді відварів і настоїв із лікарської рослинної сировини, ефірних олій, олійних крапель. Риніт, викликаний гострою респіраторно-вірусною інфекцією, лікується гарячими відварами, прогріваннями, паровими інгаляціями [32].

У третій стадії гострого риніту (гнійних виділень) рекомендують застосовувати соки алое, каланхое, а також масляний 5 % розчин деревію.

Для промивання і закапування носа найчастіше готують водні витяги із таких лікарських рослин, як солодка гола, підбіл, шавлія, собача кропива, береза, м'ята, череда, календула, ромашка, піхта та ін. (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

**Фармакологічні властивості лікарських рослин, що використовуються
для лікування різних видів ринітів**

Назва лікарської рослини	Фармакологічна дія
Солодка гола	Протизапальна, антиалергічна, протівірусна
Підбіл звичайний	Протизапальна, пом'якшувальна, спазмолітична
Шавлія лікарська	В'яжуча, протизапальна, дезинфікуюча
Собача кропива	Спазмолітична
Береза повисла	Спазмолітична, протизапальна, протівірусна
М'ята перцева	Спазмолітична, судинозвужувальна
Череда трьохроздільна	Протизапальна, антиалергічна
Календула лікарська	Протизапальна, бактерицидна, спазмолітична
Ромашка лікарська	Спазмолітична, протизапальна, антисептична
Сосна звичайна	Стимулює секреторну активність слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, бактерицидно впливає на патогенну мікрофлору носоглотки і ротової порожнини
Евкаліпт прутовидний	Спазмолітична, судинозвужувальна

Серед асортименту ефірних олій для лікування різних видів ринітів найбільш часто, у тому числі й у педіатричній практиці, використовують ефірні олії сосни, піхти, евкаліпту, м'яти, апельсину, лимону тощо [63].

Варто відмітити, що останнім часом все більш помітною стає тенденція до збільшення попиту населення на засоби рослинного походження. Так, за даними ВООЗ, майже 80 % населення світу користуються, як правило, традиційними лікарськими засобами рослинного походження [55].

Безумовно, фітопрепарати не можуть повністю замінити терапію фармакологічними синтетичними засобами, але з урахуванням індивідуального підходу до лікування хворих актуальним є створення нових ліків на основі рослинної сировини, зокрема назального гелю для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту. Таким препаратом може стати м'яка лікарська форма із вмістом наступних компонентів рослинного походження:

- солодка гола (сухий екстракт солодкового кореня);
- ефірна олія евкаліпту прутовидного;
- ефірна олія сосни звичайної [64, 148].

Розглянемо кожний компонент окремо. Особливо популярним у терапії різних видів ринітів серед лікарської рослинної сировини є корінь солодки голої або лакриці. Спочатку рослина використовувалася лише як проносний і відхаркувальний засіб, але з часом почали застосовувати корінь солодки при лікуванні кашлю і риніту.

У народній медицині солодка гола займає особливе місце завдяки своїм цілющим властивостям, що дозволяє використовувати її при лікуванні риніту як у дітей, так і у дорослих. Солодка гола при гострих респіраторних вірусних інфекціях, що супроводжуються кашлем і ринітом, застосовується у вигляді відварів, настоїв і сиропів. Засоби на основі екстракту цієї рослини стали найпоширенішими у педіатричній практиці, оскільки виготовлені з натуральної сировини, безпечної навіть для маленьких дітей [4, 108].

Лакриця характеризується багатим хімічним складом, завдяки чому і досягається високий ефект від лікування цією рослиною [104]. Гліциризин,

присутній у коренях рослини, сприяє підвищенню секреторної діяльності дихальних шляхів, активізує війчастий епітелій на слизовій оболонці порожнини носа (рис. 1.2).

Відомі також й дані про те, що екстракт солодкового кореня здатний повністю пригнічувати репродукцію ДНК і РНК-вірусів [115].

Сухий екстракт солодкового кореня

Діючі речовини:

Флавоноїди, тритерпенові сапоніни, моно- та дисахариди, пектини

Фармакологічна дія

Протизапальна, протиалергійна, антимікробна,
спазмолітична, противірусна

Рис. 1.2 Взаємозв'язок хімічної структури та фармакологічної дії сухого екстракту солодкового кореня

Відомо, що ефірна олія евкаліпту, завдяки вмісту у своєму складі евкаліптолу, міртенолу, пінену та інших біологічно активних сполук, чинить бактерицидну, противірусну, протигрибкову, відхаркувальну, муколітичну дію (рис. 1.3).

Ефірна олія евкаліпту прутовидного

Діючі речовини:

Евкаліптол, міртенол, пінен тощо

Фармакологічна дія

Бактерицидна, противірусна, протигрибкова, протизапальна,
судинозвужувальна, муколітична

Рис. 1.3 Взаємозв'язок хімічної структури та фармакологічної дії ефірної олії евкаліпту прутовидного

При місцевому застосуванні дана ефірна олія має анестезуючий, протисвербіжний, відволікаючий ефекти. Крім того, у ефірної олії евкаліпту виявлено протизапальну дію і здатність заспокоювати нервову систему.

Властивості ефірної олії евкаліпту прутовидного знайшли своє широке застосування у лікуванні кашлю і простудних захворювань. Вона є складовим компонентом при виробництві льодяників від кашлю та інших засобів, призначених для лікування і профілактики вірусних та застудних захворювань [17].

Комплексна протівірусна і бактерицидна дія олії допомагає очистити слизові та нормалізувати секрецію, а також боротися із розмноженням і поширенням вірусів.

Особливо добре використовувати евкаліптову олію в якості розтирань, вона покращує дихання, зменшує кашель, бореться із хрипотою і високою температурою, виводить мокротиння, полегшує стан при лихоманці.

Лікувальні властивості ефірної олії сосни звичайної відомі здавна. Ще у давнину її використовували при кровотечах, відкритих ранах, опіках різного ступеня тяжкості й обмороженнях.

Відповідно до сучасних досліджень, до основних властивостей ефірної олії сосни ще додалася її жарознижувальна, протизапальна й антисептична дія. Як допоміжний засіб вона рекомендована при: астмі, ангіні, риніті, синуситі, захворюваннях верхніх дихальних шляхів, захворюваннях сечовивідної системи, травмах і екземі.

Особливий склад ефірної олії сосни звичайної (рис. 1.4) нормалізує вентиляцію легень, мінімізує дихальну недостатність і забезпечує протикашльову дію.

Вона також регулює артеріальний тиск, полегшує головні болі, усуває запаморочення і позбавляє від тремору.

При відповідному дозуванні ефірна олія сосни звичайної може виступати як сечогінний і протинабряковий засіб. Фахівці радять

використовувати дану олію під час реабілітації після тривалих хвороб і серйозних травм [30].

Ефірна олія сосни звичайної

Діючі речовини:

Складні ефіри (борнілацетат, терпінілацетат), сесквітерпен (кадінен), терпени, спирт (борнеол), анісовий альдегід

Фармакологічна дія

Антимікробна, протизапальна, знеболююча, репаративна

Рис. 1.4 Взаємозв'язок хімічної структури та фармакологічної дії ефірної олії сосни звичайної

Таким чином, можна зробити висновок, що усі три представлені рослинні компоненти мають протизапальні, противірусні, антимікробні та спазмолітичні (судинозвужувальні) властивості, а їх комбінація у вигляді м'якої лікарської форми (назального гелю) може бути використана при лікуванні різних видів ринітів, зокрема інфекційно-вірусного.

Отже, доцільно вивчити можливість створення на їх основі назального гелю для лікування інфекційно-вірусного риніту, який завдяки сукупності діючих компонентів рослинного походження при використанні збалансованої гелевої основи буде ефективним нетоксичним засобом із комплексною противірусною (по відношенню до аденовірусу) й антимікробною дією, що і стало предметом наших досліджень, які наведені у розділах 3-5.

За результатами досліджень даного розділу опубліковані наукові роботи [45, 46, 47, 100, 143].

Висновки до розділу 1

1. Наведено характеристику інфекцій верхніх дихальних шляхів та інфекційно-вірусного риніту, зокрема, визначено його основні клінічні прояви, стадії перебігу та діагностичні критерії.

2. Визначено основні аспекти терапії інфекційно-вірусного риніту. Проаналізовано асортимент лікарських засобів для застосування при захворюваннях порожнини носа. Показано, що найбільша частка у їх структурі належить назальним спреям та краплям на основі синтетичних сполук.

3. Показано, що місцева терапія риніту проводиться у залежності від клінічної форми і стадії захворювання. Проведено аналіз сучасного стану фармакотерапії інфекційно-вірусного риніту, зокрема екстемпоральної рецептури МЛЗ на прикладі виробничих аптек м. Харкова і м. Вінниці.

4. Проаналізовано більше 10-ти прописів м'яких лікарських засобів. Показано, що найчастіше у їх складі прописують ментол, камфору, ефедрину гідрохлорид, преднізолон, димедрол, дикаїн та АФІ.

5. Наведено дані щодо застосування фітопрепаратів при лікуванні інфекційно-вірусного риніту. Показано, що значною їх перевагою є можливість довготривалого застосування та майже повна відсутність побічних ефектів.

6. Обґрунтовано необхідність створення нового комбінованого назального гелю на основі СЕСК та ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної для місцевої терапії інфекційно-вірусного риніту із подальшим вивченням його фармако-технологічних і фізико-хімічних показників.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ

2.1. Виклад загальної методології досліджень

Сучасний рівень розвитку фармацевтичної науки характеризується збільшенням кількості нових оригінальних лікарських засобів і упровадженням у медичну практику великої кількості референтних ліків. Цьому сприяють успіхи хімічних, фармацевтичних і медико-біологічних наук, які забезпечують подальший розвиток фармацевтичної галузі, а також значне розширення можливостей і збільшення ефективності медикаментозної терапії.

Відомо, що розробка лікарських засобів можлива лише при теоретично й експериментально обґрунтованому процесі планування і проведення досліджень. Більшість науковців самостійно будують план дослідницької роботи при створенні лікарського засобу. Такий підхід розрахований на високу кваліфікацію фахівця як у області розробки ліків, так й у суміжних областях, що при сучасному обсязі інформації не завжди є досяжним.

Широкий спектр вимог і етапів розробки лікарського засобу обумовлює необхідність залучення висококваліфікованих фахівців різного профілю, які володіють інформацією у своїй галузі досліджень та різноманітними методиками проведення експерименту, здатних при цьому до асоціативного аналітико-синтетичного мислення. Оптимізувати дослідження зі створення нових лікарських засобів дозволяє методологічний підхід до їх фармацевтичної розробки [118].

На сьогодні запропоновано методологію розробки ліків протипухлинної дії, з імунобіологічною активністю, для корекції патологій кровообігу, дефіциту магнію і фтору, для лікування ранових і запальних процесів,

протимікробних засобів, для корекції цукрового діабету та його ускладнень тощо [16, 98, 123].

Загальна методологія досліджень зі створення назального гелю для лікування інфекційно-вірусного риніту передбачає виконання декількох послідовних етапів. Перший етап – інформаційно-пошуковий. Метою даного етапу є виявлення потреби у створенні ліків для терапії інфекційно-вірусного риніту, формулювання основних принципів їх розробки.

Етап інформаційного пошуку виконується у три стадії:

1. Вивчення потреби у досліджуваному препараті.
2. Визначення актуальних напрямків створення назальних лікарських засобів, зокрема, у формі гелів.
3. Виявлення перспективної добре вивченої природної сировини та обґрунтування можливості її використання.

Із метою визначення доцільності розробки лікарського засобу необхідним є вивчення існуючої у ньому потреби практичної медицини і фармацевтичного ринку. Для цього доцільним є проведення маркетингових досліджень, а саме аналізу сучасного стану фармацевтичного ринку назальних ліків і пошук аналогів препарату, який планується до розробки.

Отримані результати дозволяють оцінити ступінь заповнення та привабливості ринку для нових ліків, обрати стратегію їх розробки і скласти проект характеристик для нового лікарського засобу.

Визначення актуальних напрямків створення ліків у формі назальних гелів передбачає вивчення літературних джерел щодо характеристики інфекцій верхніх дихальних шляхів та інфекційно вірусного риніту, зокрема, визначення його клінічних проявів, стадій перебігу та діагностичних критеріїв, а також основних аспектів терапії.

При розробці назального гелю на основі природної сировини важливим є виявлення перспективної добре вивченої сировини та обґрунтування можливості її використання. Для цього потрібно проводити аналіз фітопрепаратів при лікуванні інфекційно-вірусного риніту, значною

перевагою яких є можливість довготривалого застосування та майже повна відсутність побічних ефектів.

Узагальнення отриманої інформації дозволить сформулювати основні вимоги до назальних гелів для лікування інфекційно-вірусного риніту: наявність протівірусної й антимікробної активності у зв'язку із присутністю мікст-інфекції у якості етіологічного фактору, які, у свою чергу, будуть доповнені вимогами до досліджуваної лікарської форми: однорідність, необхідні структурно-механічні властивості, абсорбційна здатність, стійкість при зберіганні та, встановлена вимогами Державної Фармакопеї України, мікробіологічна чистота.

Мета наступного етапу – розробка лікарського засобу на основі сучасних вимог медицини та нормативної документації. На даному етапі здійснюється оптимізація якісного і кількісного складу досліджуваних композицій назального гелю, розробляється раціональна технологія, визначаються показники його якості.

На другому (дослідницькому) етапі досліджень також проводиться вибір допоміжних речовин за фармако-технологічними, біофармацевтичними і реологічними параметрами. Експериментальні дослідження із фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу відбуваються поетапно.

Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів

При виборі АФІ лікарського засобу необхідно урахувати їх фізико-хімічні та біологічні властивості, що можуть впливати на функціональні характеристики лікарського засобу і можливість його виробництва. При розробці МЛЗ для назального застосування такими властивостями є: розчинність, розмір часток, біологічна активність, проникність тощо.

При створенні лікарського засобу слід також враховувати: медико-біологічні вимоги до нього; результати фармакологічних і токсикологічних досліджень; результати вивчення стабільності.

Важливими є дослідження з оцінки сумісності АФІ із допоміжними речовинами, а також лікарських речовин один із одним при розробці

комбінованих препаратів. Сумісність можна прогнозувати на основі знань хімії і даних наукової літератури.

Для оцінки сумісності найбільш перспективні хроматографічні методи, що дозволяють оцінити утворення інших хімічних сполук і продуктів розкладу. Оцінити сумісність можна також й за допомогою біологічних методів.

Вибір допоміжних речовин

Вибір допоміжних речовин необхідно здійснювати із урахуванням функціонального призначення лікарського засобу, що розробляється. При цьому важливо доводити необхідність їх використання для забезпечення передбачуваної функції (наприклад, гелеутворення, розчинення, забезпечення антимікробної консервуючої дії, рН тощо) і збереження цієї функції протягом всього терміну зберігання препарату [28].

Обґрунтування раціональних концентрацій допоміжних речовин і установлення показників якості лікарського засобу, розробленого на основі обраних компонентів, здійснюють на підставі вивчення реологічних параметрів, стабільності, вивільнення АФІ у досліджах *in vitro* тощо.

При проведенні фармацевтичної розробки МЛЗ у формі назальних гелів на основі карбомерів необхідно враховувати такі фактори, як тип карбомера, природа нейтралізатора для даного складу дисперсійного середовища, співвідношення між карбомером і нейтралізатором, від якого залежать реологічні параметри і рН гелів. Реологічні параметри гелів на основі карбомерів мало залежать від температури; препарати зберігають гелеподібну консистенцію при досить високих температурах.

Із метою вивчення таких допоміжних речовин, як антимікробні консерванти, проводять дослідження їх антимікробної консервуючої дії по відношенню до досліджуваного препарату. Важливо урахувати сумісність антимікробних консервантів із іншими компонентами МЛЗ, що може вплинути на функціональні властивості консервантів. Прикладом несумісності, яка призводить до випадання осаду під час технологічного

процесу і зниження ефективності антимікробної консервуючої дії, може служити спільне використання у складі гелю карбомера і бензалконію хлориду.

При виборі підсилювачів проникнення слід доводити, що вони забезпечують передбачувану для них функцію. Скринінгові дослідження необхідно проводити щодо МЛЗ, використовуючи метод діалізу через напівпроникну мембрану (досліди *in vitro*). Кількісне визначення АФІ у діалізаті необхідно проводити за допомогою валідованих методик аналізу. Якщо АФІ не потрапляє у діалізат у дослідях *in vitro*, то, швидше за все, підсилювач проникнення не виконає свою функцію і в дослідях *in vivo* [27].

Розробка складу МЛЗ

План експериментів із фармацевтичної розробки препарату повинен ґрунтуватися на медико-біологічних, фармакопейних і регуляторних вимогах.

Наведемо, як приклад, основні медико-біологічні вимоги до назальних гелів для лікування інфекційно-вірусного риніту:

1. Препарат повинен володіти противірусною (по відношенню до аденовірусів) й антимікробною активністю у зв'язку із присутністю мікст-інфекції у якості етіологічного фактору.
2. Препарат не повинен чинити місцевоподразнюючої дії при тривалих аплікаціях на слизову оболонку порожнини носа.

Як зазначено вище, склад АФІ й підсилювачів проникнення можна обрати за результатами біофармацевтичних досліджень (вивільнення у дослідях *in vitro*), доклінічних досліджень специфічної дії та нешкідливості запропонованого лікарського засобу.

Критичними характеристиками назального гелю на основі природної сировини для лікування інфекційно-вірусного риніту є [14]:

- стабільність обраних АФІ (сухого екстракту солодкового кореня та ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної);

- фізичні властивості та дисперсний стан АФІ, які повинні мати здатність до пасивної дифузії через мембрани і перебувати у препараті у формі істинного розчину, що необхідно для транспорту АФІ;
- хімічна сумісність діючих речовин одна з одною і з допоміжними речовинами;
- консистенція (реологічні параметри) і фізична стабільність препарату як дисперсної системи;
- однорідність розподілу в препараті його компонентів;
- температура зберігання препарату, від якої залежать фізична стабільність дисперсних систем, а також хімічна стабільність діючих і допоміжних речовин;
- склад розчинників, що включає підсилювачі проникнення;
- мікробіологічна чистота нестерильного МЛЗ.

Далі необхідно указувати у логічній послідовності, які були проведені дослідження і які були отримані результати, що дозволяють обґрунтувати склад досліджуваного препарату.

Фізико-хімічні та біологічні властивості

Слід вказати й обговорити фізико-хімічні та біологічні властивості препарату, що мають відношення до його безпеки, функціональних характеристик або можливості виробництва.

У разі створення МЛЗ необхідно представити інформацію про його специфічні властивості. У першу чергу слід привести реограми препарату при різних температурах, значення структурної в'язкості при різних градієнтах швидкості зсуву, а також її залежність від величини градієнта швидкості зсуву і температури. Це дозволить визначити критичні для консистенції МЛЗ режими перемішування та межі температури зберігання [72].

Також необхідним є визначення густини МЛЗ при різних температурах, що може бути важливо для дозування препарату у туби.

Необхідно наводити мікрофотографії МЛЗ при різних збільшеннях, які свідчать про однорідність препарату на вигляд і розмір часток дисперсної фази

емульсій та суспензій. Для суспензій можуть бути важливими як розмір, так і форма кристалів початково і у процесі зберігання препарату, за якими можна судити про перекристалізацію.

Розробка виробничого процесу

Технологія препарату повинна бути розроблена з урахуванням його властивостей як дисперсної системи, а також властивостей АФІ, що входять до його складу. Слід встановити і вказати критичні параметри процесу, якими необхідно управляти або які слід контролювати, щоб гарантувати необхідну якість досліджуваного препарату.

Слід оцінити всі процеси і пов'язані з ними показники якості. Відповідно до цього при виробництві кожного МЛЗ необхідно виділити основні процеси, якими можуть бути:

- нагрівання та охолодження;
- плавлення,
- набухання і гелеутворення;
- нейтралізація;
- розчинення і кристалізація;
- емульгування і суспендування;
- диспергування твердих речовин (у сухому стані або у рідкому середовищі);
- перемішування і гомогенізація;
- вивантаження і транспортування;
- дозування у туби тощо.

Щоб правильно розробити виробничий процес, на етапі фармацевтичної розробки необхідно використовувати основне устаткування, що моделює промислове обладнання, а потім масштабувати технологічний процес [118].

Для МЛЗ передбачені наступні вимоги до масштабування: лабораторні серії не менше 1:100 – 1:1000 від промислової серії, а дослідно-промислові серії – не менше 1:10 від промислової серії.

У ряді випадків оцінка і вибір правильного процесу можуть бути продовжені у ході дослідження стабільності препарату. Наприклад, неправильний порядок розчинення або змішування компонентів може призвести до надмірного утворення продуктів розкладу при зберіганні МЛЗ.

Багато МЛЗ мають тиксотропні властивості, їх коагуляційна структура руйнується під впливом напруги зсуву, а структурна в'язкість зменшується. У одних МЛЗ після прикладення напруги зсуву реологічні параметри відновлюються, а у інших – відновлюються не у повному обсязі або коагуляційна структура повністю руйнується. Тому, розробка всіх етапів технологічного процесу, при яких до МЛЗ прикладається напруга зсуву, повинна проходити під контролем реологічних досліджень.

Вибір упаковки

Слід обґрунтувати вибір упаковки з урахуванням призначення препарату та її придатності для зберігання і транспортування препарату, включаючи при необхідності упаковку для зберігання і транспортну тару для нерозфасованого препарату. Обґрунтування повинно ґрунтуватися на результатах дослідження стабільності препарату, цілості упаковки і можливих взаємодій між ними.

МЛЗ упаковують, як правило, в алюмінієві туби з внутрішнім лаковим покриттям, мембраною і латексних кільцем у хвостовій частині. Алюмінієві туби при видавлюванні МЛЗ необоротно деформуються, внаслідок чого не відбувається попадання у них повітря; упаковка у такі туби задовольняє вимогам загальної статті «Semi-solid preparations for cutaneous application» Європейської Фармакопеї. Мембрана і латексне кільце у хвостовій частині забезпечують непроникність туби для повітря.

Мікробіологічні властивості

Слід вивчати такі мікробіологічні властивості препарату, як:

- норми МБЧ (необхідно навести обґрунтування для проведення або виключення випробування на мікробіологічну чистоту для нестерильних МЛЗ);

- вибір антимікробних консервантів і ефективність їх дії;
- норми МБЧ компонентів препарату і елементів первинної упаковки.

У МКЯ на препарат нормують вміст антимікробних консервантів, але у ході розробки слід довести, що антимікробний консервант на нижній межі вмісту, зазначеному у МКЯ, є ефективним початково після виготовлення препарату і у кінці терміну придатності МЛЗ. Методологічна основа і критерії прийнятності для препаратів місцевої дії представлені у загальному тексті 5.1.3 Європейської Фармакопеї. Для кожного МЛЗ повинна бути розроблена методика визначення ефективності антимікробної консервуючої дії.

Третій стандартизаційно-фармакологічний етап розробки ліків є найбільш універсальним для більшості груп лікарських засобів.

МЛЗ контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. За необхідності додатково контролюють рН, кислотне і перекисне числа, характерні властивості основи, супутні домішки, герметичність упаковки [71].

Опис. Контролюють зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості. МЛЗ не повинні мати згірлого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Ідентифікація. Проводять визначення ідентичності всіх діючих речовин й антимікробних консервантів, що входять до складу препарату. За необхідності визначають ідентичність допоміжних речовин.

Однорідність. МЛЗ повинні бути однорідними. Беруть чотири проби препарату по 20-30 мг кожна, поміщають по дві проби на предметне скло, накривають другим предметним склом і щільно притискають до утворення плям діаметром близько 2 см. При розгляді отриманих проб неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей) у всіх чотирьох пробах не повинно виявлятися видимих часток, сторонніх включень та ознак фізичної нестабільності: агрегації і коалесценції часток, коагуляції.

Якщо одна з проб не витримує випробування, то визначення проводять додатково ще на восьми пробах. При цьому вісім додаткових проб повинні витримувати випробування.

За необхідності однорідність визначають за кількісним вмістом компонентів при спеціальному відборі проб, що дозволяє контролювати рівномірність їх розподілу.

Герметичність упаковки. Відбирають 10 туб із препаратом і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером. Туби поміщають у горизонтальному положенні на лист фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом 8 год.

На фільтрувальному папері не повинно бути слідів препарату ні з однієї туби. Якщо сліди спостерігаються тільки з однієї туби, то випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Якщо сліди спостерігаються більш ніж із однієї туби, результати випробування вважають незадовільними.

Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігається слідів із перших 10 туб або спостерігалися сліди тільки для однієї з 30 туб.

Кислотне і перекисне числа. Контролюють за необхідності у МЛЗ, до складу яких входять речовини, здатні до гідролізу й окислення. Регламентовані вимоги і методики визначення приводять у фармакопейних статтях.

Кількісне визначення. Проводять кількісне визначення всіх АФІ. Припустиме відхилення вмісту АФІ при їх дозуванні менше 10 % має складати + 10 %, при дозуванні 10 % і більше – + 5 % від вмісту, зазначеного в розділі «Склад», якщо немає інших вказівок [5].

Кількісний вміст визначених речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) на 1 г препарату, якщо немає інших вказівок. Для консервантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно впливати на фізіологічні функції, контролюють і регламентують верхню межу вмісту. Якщо допоміжна

речовина впливає на біодоступність АФІ, то регламентують верхню і нижню межі вмісту і проводять її кількісне визначення.

При проведенні якісного і кількісного аналізу АФІ, що входять до складу МЛЗ, спочатку проводять поділ на діючі речовини й основу. Це відділення проводять за допомогою селективних розчинників. Під час вилучення діючих речовин з МЛЗ часто використовуються хімічні властивості цих речовин. Кількісне визначення АФІ, що входять до складу МЛЗ, можна проводити також і без відокремлення їх від основи.

Розробка проектів нормативної документації. На підставі проведених досліджень з розробки технології й стандартизації запропонованого препарату необхідно скласти й апробувати у промислових умовах проекти технологічного регламенту та МКЯ.

Оцінка стабільності та прогнозування термінів придатності. При розробці нових лікарських засобів визначають термін їх придатності шляхом періодичної оцінки закладених до проекту МКЯ показників якості.

Аналіз й узагальнення результатів фармакологічних досліджень. На завершальному етапі досліджень здійснюють аналіз, узагальнення й обробку отриманих даних фармакологічних досліджень [25].

Таким чином, на підставі наведеного методологічного підходу нами було складено наступний план експериментальних досліджень щодо створення назального гелю на основі природної сировини протівірусної (по відношенню до аденовірусів) й антимікробної дії:

- вивчення асортименту лікарських засобів для лікування інфекційно-вірусних ринітів, у тому числі й назальних гелів, на фармацевтичному ринку України;
- визначення актуальних напрямків створення МЛЗ у формі назальних гелів;
- виявлення перспективної природної сировини та обґрунтування можливості її використання при створенні указаної лікарської форми;

- визначення терапевтичної дози АФІ на підставі мікробіологічних досліджень;
- обґрунтування вибору допоміжних речовин на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень;
- розробка раціональної технології назального гелю;
- розробка методик аналізу та установлення основних показників якості препарату;
- дослідження терміну його придатності та стабільності;
- апробація технології у промислових умовах;
- складання проектів аналітичної і технологічної нормативної документації;
- аналіз і узагальнення результатів фармакологічних досліджень запропонованого препарату.

Загальний алгоритм комплексного підходу по досягненню поставленої наукової мети представлений на рис. 2.1.

2.2 Об'єкти досліджень

При створенні назального гелю були використані наступні АФІ: сухий екстракт солодкового кореня (СЕСК), ефірна олія евкаліпту прутовидного, ефірна олія сосни звичайної.

Солодки кореня екстракт сухий (відповідає вимогам сертифікату аналізу ТОВ «Біолайн») – аморфний порошок від коричнево-жовтого до коричневого кольору зі слабким специфічним запахом. При збовтуванні з водою утворює колоїдний розчин, що сильно піниться. Містить не менше 25,0 % гліциризину; втрата в масі при висушуванні – не більше 5,0 %.



Рис. 2.1 Загальний алгоритм комплексного підходу по досягненню поставленої наукової мети

Ефірна олія евкаліпту прутовидного (ДФУ 2.0, том 3, С. 308) – легко рухлива, прозора, безбарвна або злегка забарвлена у жовтуватий колір рідина із сильним, свіжим, характерним запахом камфорних тонів. Головним компонентом ефірної олії є 1,8-цинеол (не менше 70 %). Кількість монотерпенових вуглеводнів, серед яких переважає α -пінен, не перевищує 10 %. Відзначено наявність пінокарвону (1-3 %), пінокарвеолу (2-4 %), аромадендрену (до 1,5 %), глобулолу (більше 0,7 %), альфа-терпиніл ацетату (до 1 %) та інших сполук.

Ефірна олія сосни звичайної (ДФУ 2.1, С. 230) – прозора безбарвна або світло-жовта рідина із тонким, свіжим, пряним, смолистим, деревним, бальзамічним ароматом, що нагадує камфорний. Склад олії складний і різноманітний. Основними компонентами є кадинен та борнілацетат (2-10 %). У її складі також присутні пінен, карен, сільвестрен, терпінеол, фелландрен, лімонен, дипентен, мірцен, камфора, капроновий і анісовий альдегід, смоляні кислоти.

Із метою вибору раціонального носія використовували різні гелеутворювачі та інші допоміжні речовини, які дозволено застосовувати у медичній практиці.

Карбопол (карбомер) 934 Р (ДФУ 1.1, С. 215) – високомолекулярні поперечнозшиті полімери акрилової кислоти. Містить не менш 56 % та не більше 68 % карбоксильних груп у перерахунку на суху речовину.

Білий, рихлий, гігроскопічний порошок. Після диспергування набухає у воді та інших полярних розчинниках. Для отримання властивостей гелеутворювача необхідне перетворення кислотної форми в лужну. Після нейтралізації водної дисперсії карбомеру нейтралізуючими агентами утворює прозорі, безбарвні гелеві системи.

Вміст води не більше 2 %. Показник рН 0,5 % водної дисперсії 2,5- 3,0. Після нейтралізації можливе досягнення рН від 5 і вище.

Залежно від призначення, молекулярної маси, частоти зшивки та структури полімеру класифікується за марками. Карбомер із індексом «Р» використовується у складі лікарських препаратів, призначених для застосування на слизові оболонки.

Натрій карбоксиметилцелюлоза (CAS № 9004-32-4) – білий або майже білий гранульований порошок, гігроскопічний. Після сушіння практично не розчинний в ацетоні, в етанолі й у толуолі. Легко диспергується у воді з утворенням колоїдного розчину.

Метилцелюлоза (ДФУ 1.1., С. 400-401) – порошок білого, жовтуватобілого або сіруватобілого кольору або гранули. Гігроскопічний після висушування. Практично не розчинний у гарячій воді *P*, ацетоні *P*, етанолі *P*, ефірі *P* і толуолі *P*. Розчиняється в холодній воді *P* із утворенням колоїдного розчину.

Поліетиленоксид-4000 (ПЕО-4000, макрогол 4000) (ДФУ, 2.0, том 2, С. 424, спільна монографія «Макроголи») – білого кольору або майже білого кольору воскоподібна (чи парафіноподібна) маса. Дуже легко розчинна у воді та метиленхлориді, практично не розчинна в етанолі (96 %), жирних оліях та мінеральних маслах.

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400, макрогол 400) (ДФУ 2.0, том 2, С. 424-427, спільна монографія «Макроголи») – продукт полімеризації окису етилену в присутності лугів; безбарвна, прозора, в'язка рідина зі слабким характерним запахом; гігроскопічна. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом, 96 % етанолом у будь-яких співвідношеннях; не змішується з діетиловим етером.

Густина –1,120, рН 5,0-7,5 (5 % водний розчин препарату). Вміст води – не більше 2 %.

Гідроксиетилцелюлоза (CAS № 9004-62-0) – білий, жовто-білий бо сіро-білий порошок або гранули, розчинні у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину, практично не розчинний в ацетоні, спирті та толуолі.

Простий ефір целюлози та окису етилену, молекулярний ступінь заміщення 2,5. Представляє собою неіонний, водорозчинний полімер, виявляє загущуючу дію, при високих концентраціях утворює плівку, забезпечує захисний колоїдний вплив. Може використовуватись для приготування розчинів із широким діапазоном в'язкості.

Ксантан (CAS № 11138–66–2) – порошок білого або сіруватого кольору, який не має запаху і смаку. Добре розчиняється у воді, не втрачає своїх властивостей в широкому діапазоні кислотності і температур.

Натрію альгінат (CAS № 9005-38-3) – полісахарид, що складається із залишків D-мануронової та L-гулууронової кислот. Отримують із бурих морських водоростей роду *Laminariaceae*. Дрібнодисперсний порошок білого або блідо жовто-коричневого кольору, рН (1 %) 6,5-7,0. Повільно розчинний у воді *P* із утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний у спирті та ефірі.

Триетаноламін (триметамол) (CAS № 102-71-6) – органічний амін, який повинен містити не менше 99 % амінометилдінітрметанолу. Білий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді. Водний розчин має лужну реакцію.

Розчин натрію гідроксиду 10 %

Для приготування даного розчину використовували натрію гідроксид (ДФУ 2.0), який у кількості 10,0 г розчиняли у 50 мл *води Р*, доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл і відстоювали. Прозорий розчин відділяли від можливого осаду. Використовували для нейтралізації карбомеру при виготовленні гелевої основи.

Розчин аміаку 10 %

Для приготування даного розчину використовували аміаку розчин концентрований (ДФУ 2.0). У посудину поміщали розраховану кількість води очищеної, додавали розраховану кількість аміаку розчину концентрованого, перемішували суміш упродовж заданого часу. Використовували для нейтралізації карбомеру при виготовленні гелевої основи.

Пропіленгліколь (ДФУ 1.1., С. 441) – в'язка, прозора, безбарвна рідина. Гігроскопічна. Змішується із *водою Р* і 96 % *спиртом Р*. Температура кипіння 184 – 189 °С. Густина 1,035 – 1,040 г/см³. Показник заломлення 1,431 – 1,433.

96 % *етанол (ДФУ 1.1, С. 339-343)* – безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина, гігроскопічна. Змішується з *водою Р*. Горить блакитним бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С. Відносна густина від 0,805 до 0,812.

Вода очищена (ДФУ 1.1, С. 308-309) – безбарвна, прозора рідина без смаку і запаху, рН 5,00-7,00.

2.3 Методи досліджень

При виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні, біофармацевтичні та біологічні методи досліджень [21-24, 39, 58, 61].

Опис. Визначення зовнішнього вигляду проводили згідно вимог ДФУ 2.0, С. 1098-1100 «М'які лікарські засоби для місцевого застосування». Отримані гелі не повинні мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Гелі повинні бути однорідною масою (допускається наявність пухирців повітря).

Визначення однорідності. Згідно із ДФУ 2.0, том 1, п. 2.9.40.

Визначення колоїдної стабільності (згідно ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні»). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу із набором пробірок, ртутний термометр із інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню.

Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок із препаратом не відрізнялись більш, ніж на 0,02 г), і зважували із точністю до 0,02 г. Потім пробірки поміщали на водяну баню при температурі $(42,5 \pm 2,5)$ °С на 20 хв., після чого насухо витирали із зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв. зі швидкістю 6000 об/хв. (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 g).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно із

новими порціями гелю. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку із розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термостабільності стабільності (згідно ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні»). Для визначення брали 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків і поміщали у термостат з температурою (40-42) °C на 1 тиждень, потім – у холодильник з температурою (10-12) °C на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3-х діб при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Визначення рН водного витягу гелю. Проводили потенціометрично (ДФУ 2.2, п. 2.2.3). Зразок гелю (близько 2,5 г) поміщали у хімічну склянку місткістю 100 мл, потім електроди каліброваного рН-метру занурювали у склянку зі зразком і визначали значення рН. Тест проводили 5-6 разів із новими порціями досліджуваних зразків гелів.

Визначення структурно-механічних (реологічних) властивостей гелю. Реологічні дослідження проводили згідно із ДФУ 2.0, том 1., п. 2.2.10, С. 58-60) на віскозиметрі Brookfield DV-II + PRO (США) за допомогою спеціального ротаційного адаптера, якій дозволяє проводити реологічні дослідження при мінімальній кількості зразка ($25,0 \pm 0,5$ г.). Використовувався шпindelь марки SC4-21.

Структурно-механічні дослідження проводили при визначених температурах, які фіксувалися датчиком, підключеним до камери зі зразком.

Значення механічної стабільності, яке визначається як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після її руйнування (τ_2), визначали за формулою:

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2} \quad (2.1)$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховували за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100\%}{\eta_{18,6}}, \quad (2.2)$$

де: $\eta_{18,6}$ – в'язкість гелевої основи при швидкості зсуву $18,6 \text{ с}^{-1}$,

$\eta_{93,0}$ – в'язкість гелевої основи при швидкості зсуву $93,0 \text{ с}^{-1}$.

Вивчення осмотичних властивостей. Кінетику абсорбції води визначали в дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану фірми «Hoechst» при температурі $(37 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ за зміною маси камери зі зразком.

Для рівномірного розподілу зразка по мембрані його попередньо розплавляли при температурі $(37-38) ^\circ\text{C}$ та наносили рівномірним шаром на поверхню мембрани. Потім внутрішню ємність разом із досліджуваним зразком поміщали у діалізаторну камеру, у яку заздалегідь наливали розраховану кількість води. Діаліз проводили при постійному перемішуванні магнітною мішалкою. Вимір маси внутрішньої ємності проводили через рівні проміжки часу (1 год.) до встановлення постійної незмінної маси на п'яти паралельних визначеннях. По різниці отриманих результатів визначали кількість поглиненої води.

Визначення герметичності контейнера (згідно з вимогами ДФУ 1.2, додаток 1, С. 315).

Визначення маси вмісту контейнера (ДФУ 1.1, п. 2.9.28, С. 86).

Термогравіметрія. Термогравіметричний аналіз був проведений на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ефдей на кафедрі фізики НФаУ під керівництвом проф. Тиманюка В. О.

Записували криві Т (зміни температури), ТГ (зміни ваги), ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційована крива зміни ваги). Еталоном слугував порошок з оксидом алюмінію, як інертна речовина. Вага зразків складала – 200 мг.

Чутливість зйомки складала:

ТГ крива $\approx 0,377$ мг/мм;

ДТА-крива ≈ 1 μ kV/мм;

Температура (Т) = 1°/мм.

Різниця температур зразків і еталонів визначалася за допомогою диференціальної термопар. Вміщуючи вказану термопару в досліджуваний зразок та еталонну речовину при їх одночасному нагріванні отримували диференціальну термогравіметричну криву, де на осі ординат відмічається різниця температур, а на осі абсцис – час.

Високоєфективна рідинна хроматографія. Метод розділення, в якому рухомою фазою є рідина, а нерухомою фазою – тонко дисперсна тверда речовина або рідина, нанесена на твердий тонко дисперсний носій.

Визначення розчинів стандартних зразків, субстанцій та лікарських засобів проводили відповідно до ДФУ 2.0., п. 2.2.29 у Державній науково-дослідній лабораторії з контролю якості лікарських засобів.

Визначення проводили на аналітичному хроматографі Varian ProStar (США) у наступній комплектації: градієнтна система високого тиску ProStar 210 (s/n 03376, 03366); спектрофотометричний детектор ProStar 330 (s/n 01286); автосамплер ProStar 410 з об'ємом дозуючої петлі 20 мкл (s/n 70420); з використанням колонки Nucleosil 100-3 C18 100*4.6 (колонка з нержавіючої сталі, заповнена октадецилсілільним силікагелем, довжина 100 мм, діаметр 4,6 мм, розмір часток 3 мкм), з предколонкою.

Газова хроматографія – метод хроматографічного розділення, заснований на різниці у розподілі частинок між двома фазами, що не змішуються, в якому рухомою фазою є газ-носіє. Визначення проводили відповідно до ДФУ 2.0., п. 2.2.27 під керівництвом д.фарм.н., проф. Зінченко О. О.

Хроматографування дослідних зразків стандартів, субстанцій і розчинів лікарських препаратів проводили на газовому хроматографі, який обладнаний автоматичним інжектором і полуменево-іонізаційним детектором в наступних умовах:

- колонка капілярна кварцова, розміром 50 м x 0,25 мм з нерухомою фазою FFAP, товщина шару 0,33 мкм;
- температуру колонки програмують: 70 °C витримують протягом 5 хв., потім температуру підвищують зі швидкістю 3 °C/хв. до температури 220 °C і витримують 10 хв.;
- температура блоку – вводу зразку – 230 °C;
- температура детектору – 240 °C;
- швидкість газу-носія (азот) – 0,9 мл/хв.;
- поділ потоку – 1 : 50.

Біофармацевтичні дослідження

Вивільнення ГК СЕСК вивчали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану фірми «Hoechst» у дослідях *in vitro*. Дослідження проводили при температурі $(37,0 \pm 0,5)$ °C. Діалізним середовищем була вода Р. Термостатування здійснювали в ультратермостаті ТС-16А (Німеччина) із точністю $\pm 0,1$ °C. Температуру вимірювали лабораторним термометром [12].

Мікробіологічні дослідження

Дослідження антимікробної активності та МБЧ були проведені на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НФаУ в лабораторії

мікробіологічних та імунологічних досліджень під керівництвом д.мед.н., проф. Філімонової Н. І.

Вивчення антибактеріальних властивостей було проведено методом дифузії в агар – методом «колодязів». Проводили за методикою, наведеною у методичних рекомендаціях «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» (Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов та ін.).

Для випробування на мікробіологічну чистоту використовували метод ДФУ 2.3, п. 5.1.4.

Вивчення ефективності консервуючої дії проводили за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3.

Дослідження по вивченню противірусної активності були проведені на базі ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова АМН України» під керівництвом д.біол.н., проф. Панченко Л. О.

Фармакологічні дослідження

Вивчення токсикологічних характеристик назального гелю було проведено на базі кафедри фізіології та анатомії людини НФаУ в проблемній лабораторії морфофункціональних досліджень під керівництвом д.біол.н., проф. Малоштан Л. М.

Статистична обробка результатів досліджень. Статистичну обробку результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень проводили у відповідності з методиками ДФУ 2.3, п. 5.3.

За результатами досліджень даного розділу опубліковані наукові роботи [37, 48].

Висновки до розділу 2

1. Визначено загальну методологію досліджень із розробки назального гелю на основі природної рослинної сировини комплексної протівірусної (по відношенню до аденовірусів) й антимікробної дії для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту. Запропоновано план теоретичних та експериментальних досліджень.

2. Обрано об'єкти дослідження – діючі та допоміжні речовини, які були використані при виготовленні назального гелю.

3. Підібрано методи досліджень, необхідні для розробки оптимального складу і раціональної технології досліджуваного препарату.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»

3.1 Теоретичне обґрунтування складу назального гелю протівірусної й антимікробної дії

Відомо, що за статистикою вплив патогенних мікроорганізмів є найпоширенішою причиною виникнення і розвитку риніту у дорослих і дітей. На сьогоднішній день для лікування інфекційно-вірусного риніту використовуються протівірусні препарати, які блокують розмноження патогенних вірусів, що викликають появу хвороби. Серед них: «Анаферон», «Арбідол», «Віферон» та інші, які є препаратами системної дії.

Щодо лікарських засобів місцевого впливу, показаних при лікуванні риніту, найбільш часто використовують судинозвужувальні препарати (адреноміметики), які не борються із вірусами, що спровокували розвиток хвороби, а лише лікують симптом закладеності носа.

Саме тому, актуальним є створення нового лікарського засобу місцевої дії для лікування інфекційно-вірусного риніту із антимікробною та протівірусною дією, зокрема на основі компонентів рослинного походження. Оскільки найбільш часто розвиток вірусного риніту обумовлюють аденовіруси, то новий засіб має володіти протівірусною дією безпосередньо до вказаного інфекційного збудника.

Наявний на сучасному фармацевтичному ринку України асортимент МЛЗ для лікування риніту представлений назальною маззю «Піносол» (Словенія), назальним гелем «Цикломеніс» (Україна), назальною маззю «Ринітостоп», назальний гелем «Імбирол» [85] та деякими іншими (розділ 1). Однак, спільною відмінністю усіх наведених вище засобів є відсутність у них протівірусної дії, зокрема, по відношенню до аденовірусу.

Саме тому, основним завданням нашої роботи стало створення нового лікарського препарату у формі назального гелю із противірусною (по відношенню до аденовірусу) й антимікробною дією, який завдяки новій сукупності діючих компонентів рослинного походження при використанні збалансованої гелевої основи стане ефективним засобом для лікування інфекційно-вірусного риніту.

Вивчивши асортимент і фармакологічні властивості лікарських рослин, що можуть бути використані у терапії ринітів, в якості АФІ для створення назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» для лікування даної патології, нами були обрані сухий екстракт кореня солодки голої (СЕСК) та ефірні олії евкаліпту прутовидного і сосни звичайної (розділ 1).

Лікувальні властивості солодки голої використовуються здавна. Вона допомагає ефективно позбавлятися від застудних захворювань не лише у дорослих, а також й у дітей [97]. Сироп на основі екстракту солодки знайшов широке застосування у педіатрії, оскільки виготовлений із натуральної сировини і є безпечним засобом, навіть, для маленьких дітей (табл. 3.1).

Відомо, що солодка гола володіє досить вираженою противірусною дією. При цьому дослідження із вивчення противірусної активності СЕСК по відношенню до аденовірусів довгий час не проводились. І лише у 2015 р. співробітниками кафедри технології ліків НФаУ та ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України» було отримано патент України № 95890 «Застосування густого екстракту солодкового кореня як противірусного засобу відносно до аденовірусів 3-го типу у педіатрії» [84].

Ефірна олія евкаліпту прутовидного застосовується при ринітах як потужний бактерицидний засіб завдяки вмісту у своєму складі феландрену і аромадендрену. Евкаліптова олія є ефективною, навіть, при запущених ринітах і синуситах, скорочує час лікування даних патологій, добре очищає носові ходи від густого слизу.

Сосна звичайна володіє противірусною та антимікробною дією по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* та ін., що мають етіопатогенетичне значення у розвитку ринітів.

Таблиця 3.1

**Теоретичне обґрунтування складу назального гелю для лікування
інфекційно-вірусного риніту**

Компонент гелю	Виконувана роль	Властивості
СЕСК	Діюча речовина	Противірусна дія (по відношенню до аденовірусу)
Ефірна олія евкаліпту прутовидного	Діюча речовина	Антибактеріальна, консервуюча дія
Ефірна олія сосни звичайної	Діюча речовина	Антибактеріальна, консервуюча дія
Гелеутворювач	Компонент гелевої основи	Структурутворюючий компонент гелевої системи
Нейтралізатор	Компонент гелевої основи	Регулятор рН
Гідрофільний неводний розчинник	Компонент гелевої основи	Забезпечення вологоутримуючої дії гелю
Етанол (96 %)	Компонент гелевої основи	Розчинник ефірних олій
Вода очищена	Компонент гелевої основи	Гідрофільна фаза гелевої системи

Задля встановлення раціональної концентрації СЕСК та ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної у складі досліджуваного назального гелю були проведені мікробіологічні дослідження.

При проведенні експериментальних досліджень із розробки раціональної технології препарату вивчали вплив структурно-механічних, фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей гелю на технологічні параметри його виготовлення.

Результати даних досліджень представлені за текстом розділу 3.

3.2 Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс»

Із метою обґрунтування раціональної концентрації обраних АФІ у складі гелю були проведені мікробіологічні дослідження на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету в лабораторії мікробіологічних і імунологічних досліджень під керівництвом доктора медичних наук, проф. Філімонової Н. І.

Визначення антибактеріальних властивостей досліджуваних зразків здійснювали методом дифузії в агар із використанням еталонних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Дослідження із вивчення противірусної активності СЕСК проводили на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України» під керівництвом доктора біологічних наук, проф. Панченко Л. А. із використанням аденовірусу 3-го типу з інфекційним титром 10^{-4} .

Для визначення антибактеріальної чутливості СЕСК були приготовлені зразки гелю із його вмістом 2 %, 3 %, 4 %, 5 % і 7 %, апробовані на штаммах культур, наведених у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Антимікробна активність зразків гелю із вмістом СЕСК (n = 5, P = 97 %)

Концентрація СЕСК	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
2 %	12,3±0,5	15,8±1,7	ріст	21,0±1,8
3 %	13,3±2,5	16,8±2,3	ріст	24,5±1,8
4 %	17,6±1,8	20,8±2,3	ріст	24,8±1,2
5 %	19,8±2,4	23,6±1,6	ріст	31,6±1,6
7 %	18,0±1,6	21,0±1,7	ріст	25,2±1,5

Як видно із табл. 3.2, максимальні діаметри зон затримки росту мікроорганізмів відзначаються для зразку із СЕСК у концентрації 5 %, подальше збільшення його концентрації не призводить до посилення антимікробної активності.

Досліджуваний зразок має помірну антимікробну дію відносно еталонних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і *Escherichia coli* ATCC 25922, при цьому активність щодо еталонних штамів *Pseudomonas aeruginosa* відсутня.

Відносно грибів роду *Candida* зразок із 5 % СЕСК має виражену протигрибкову дію, діаметр зон затримки росту еталонних штамів *Candida albicans* ATCC 885/653 становить $(31,6 \pm 1,6)$ мм.

У табл. 3.3 і 3.4 наведені дані по вивченню антимікробної активності зразків гелю із вмістом ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної.

Таблиця 3.3

**Антимікробна активність зразків гелю із вмістом ефірної олії евкаліпту
прутовидного (n=5, P = 97 %)**

Концентрація ефірної олії	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
1 %	$17,3 \pm 1,1$	$12,3 \pm 1,4$	ріст	$12,8 \pm 1,4$
1,5 %	$20,1 \pm 1,5$	$12,6 \pm 1,1$	ріст	$13,2 \pm 1,3$
2 %	$22,2 \pm 1,4$	$13,8 \pm 1,2$	ріст	$14,6 \pm 1,5$
2,5 %	$19,9 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,5$	ріст	$14,1 \pm 1,2$

Згідно із даними табл. 3.3, зразок із вмістом ефірної олії евкаліпту прутовидного у концентрації 2 % має виражену антимікробну дію відносно еталонних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і *Escherichia coli* ATCC 25922, діаметри зон затримки росту мікроорганізмів складають відповідно $(22,2 \pm 1,4)$ мм і $(13,8 \pm 1,2)$ мм.

Протигрибкова активність зразків із вмістом ефірної олії евкаліпту прутовидного значно нижча від аналогічної у зразків із вмістом СЕСК, так само

відзначається й повна відсутність антимікробної дії щодо *Pseudomonas aeruginosa*.

Таблиця 3.4

**Антимікробна активність зразків гелю із вмістом ефірної олії сосни
звичайної (n = 5, P = 97 %)**

Концентрація ефірної олії	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> <i>ATCC 25923</i>	<i>E. coli</i> <i>ATCC 25922</i>	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>ATCC 27853</i>	<i>C. albicans</i> <i>ATCC 885/653</i>
0,5 %	8,1±1,4	11,3±1,5	13,1±1,6	12,2±1,5
1 %	9,3±1,2	12,5±1,4	14,1±1,3	13,4±1,6
1,5 %	8,6±1,9	11,8±1,6	13,8±1,4	12,7±1,3
2 %	8,1±1,2	11,4±1,2	13,7±1,6	12,5±1,4

Дані табл. 3.4 показують, що зразки із вмістом ефірної олії сосни звичайної мають помірно виражену антимікробну активність відносно досліджуваних еталонних штамів мікроорганізмів у порівнянні зі зразками гелю із іншими АФІ, однак на відміну від них проявляє антимікробну дію відносно *Pseudomonas aeruginosa*. Оптимальною визначена її концентрація у складі гелю 1 %.

При проведенні подальшого експериментального вивчення антимікробних властивостей зразків гелю із сумішшю досліджуваних АФІ (СЕСК – 3 %, ефірної олії евкаліпту прутовидного – 2 % і ефірної олії сосни звичайної – 1 %) було доведено синергізм їх дії (табл. 3.5).

Із огляду на підтверджені дані щодо протівірусної дії густого екстракту солодки голої відносно ДНК і РНК-вірусів, були проведені дослідження по визначенню протівірусної активності зразків гелю із вмістом СЕСК по відношенню до аденовірусу. Дослідження проводились із використанням реакції нейтралізації на культурі тканин VERO (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

**Антимікробна активність зразків гелю із сумішшю досліджуваних
субстанцій (n = 5, P = 97 %)**

Зразок	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
СЕСК 3 % + ефірна олія евкаліпту 2 % + ефірна олія сосни 1 %	29,6±1,4	31,2±1,7	14,1±1,3	28,7±1,2

Як видно із представлених у табл. 3.6 даних, досліджуваний зразок затримував репродукцію аденовірусу на 1-2 розведення, що свідчить про перспективність використання СЕСК при захворюваннях, спричинених патогенними для людини аденовірусами.

Таблиця 3.6

**Противірусна активність зразків гелю із вмістом СЕСК по відношенню
до аденовірусу (n = 5, P = 97 %)**

Контролі	Інфекційний титр вірусів у реакції нейтралізації на культурі тканини VERO до і після культивування із досліджуваним зразком	
	Аденовірус	
	до	після
	10 ⁻⁴	10 ⁻²
Контролі тест-вірусів (100 ТЦД ₅₀ /0,2 мл)	Цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)	
Контроль культури тканини VERO	Відсутність ознак дегенерації клітин на момент реєстрації результатів експерименту	

Таким чином, на підставі проведених досліджень нами були обґрунтовані раціональні концентрації АФІ у складі назального гелю «Фіторин-плюс»: СЕСК – 3 %, ефірної олії евкаліпту прутовидного – 2 % і ефірної олії сосни звичайної – 1 %.

Отримані дані мікробіологічних досліджень були також підтверджені при подальшому експериментальному вивченні антимікробних і противірусних властивостей готової лікарської форми (розділ 5).

При розробці складу носія назального гелю були враховані наступні вимоги до гелевих основ: однорідність, рН близьке до слизової оболонки порожнини носа, відсутність мікробного забруднення, стабільність протягом всього терміну зберігання, гарне нанесення та приємний запах.

Із метою вибору структуроутворюючого компоненту у складі гелевої основи досліджували можливість використання в якості гелеутворювачів натрій карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 і ПЕО-400, карбопола 934 Р (дозволеного до застосування у складі гелів, призначених для нанесення на слизові облонки), гідроксиетилцелюлози (ГЕЦ), ксантану і натрію альгінату.

Для нейтралізації водних дисперсій карбопола використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін [10, 68, 111, 117, 140].

Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні (реологічні) та біофармацевтичні показники модельних зразків визначали за методиками ДФУ.

За результатами вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків гелю із різними гелеутворювачами із подальших досліджень були виключені зразки із вмістом ГЕЦ і ксантану. Як показало вивчення стабільності у процесі зберігання, через 2 місяці спостерігалось руйнування гелевої структури у зразках на основі ГЕЦ. Модельні зразки основ із ксантаном не відповідали заданим реопараметрам, якими мають володіти гелі.

Носії на основі NaКМЦ піддавалися висиханню у процесі зберігання. Основи із сумішшю ПЕО мали високу осмотичну активність, що може призводити до пересушування слизової оболонки порожнини носа [135, 138].

Тому, подальший вибір оптимального гелеутворювача проводився із переліку: карбопол 934 Р, метилцелюлоза та натрію альгінат із урахуванням досліджень по вивченню фізико-хімічної стабільності модельних зразків (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Склад модельних зразків гелевих основ (%)

№ з/п	Карбопол 934 Р	Метилцелюлоза	Натрію альгінат	Триетаноламін	Пропіленгліколь	Етанол (96 %)	Вода очищена
1	1,0	–	–	1,0	10,0	3,0	до 100,0
2	1,5	–	–	1,5	10,0	3,0	до 100,0
3	2,0	–	–	2,0	10,0	3,0	до 100,0
4	–	3,0	–	–	–	–	до 100,0
5	–	4,0	–	–	–	–	до 100,0
6	–	5,0	–	–	–	–	до 100,0
7	–	–	1,0	–	–	3,0	до 100,0
8	–	–	1,5	–	–	3,0	до 100,0
9	–	–	2,0	–	–	3,0	до 100,0

У результаті проведених досліджень було встановлено, що модельні зразки гелів на основах № 3, № 6 та № 9 мають занадто щільну консистенцію. Нами був зроблений висновок про велику кількість гелеутворювача у складі основи.

Щодо модельних зразків на основах № 1, № 2, № 7 і № 8 було встановлено, що вони як після приготування, так й після витримання

протягом 30 днів при температурах 5, 20, 40 °С, а також після 5 циклів заморожування / відтаювання (інтервал температур – від - 10 °С до + 45 °С) залишалися стабільними. Модельні зразки гелів на основах № 4 і № 5 не витримували тестів на колоїдну та термостабільність.

Тому, для подальшого вивчення нами були обрані гелеві системи № 1, № 2, № 7 і № 8. Вказані зразки були піддані дослідженню їх структурно-механічних і біофармацевтичних характеристик, результати вивчення яких наведені у табл. 3.8 і на рис. 3.1.

Як видно із даних табл. 3.8, отримані показники механічної стабільності модельних зразків на основах № 1 і № 2 свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелевих систем.

Таблиця 3.8

Структурно-механічні характеристики модельних зразків гелів на основах № 1, № 2, № 7 і № 8

Модельний зразок	Структурно-механічні параметри	
	Механічна стабільність	Коефіцієнт динамічного розрідження, %
№ 1	1,08	70,8
№ 2	1,04	71,5
№ 7	1,27	66,3
№ 8	1,31	64,9

Коефіцієнти динамічного розрідження зразків указаних складів перевищують аналогічні коефіцієнти зразків складів № 7 і № 8, що свідчить про можливість їх більш якісного нанесення при механічному розтиранні і краще розрідження у режимі перемішування, більш якісне диспергування внесених до основи лікарських речовин і легше заповнення туб.

При вивченні вивільнення АФІ (гліциризинової кислоти (ГК) СЕСК) [95] із досліджуваних модельних зразків було встановлено, що найбільш повне вивільнення ГК забезпечують носії № 1 і № 2. Допоміжні речовини у їх складі

забезпечують пролонговане вивільнення ГК СЕСК на рівні 85-90 % у досліджуваній лікарській формі (рис. 3.1).

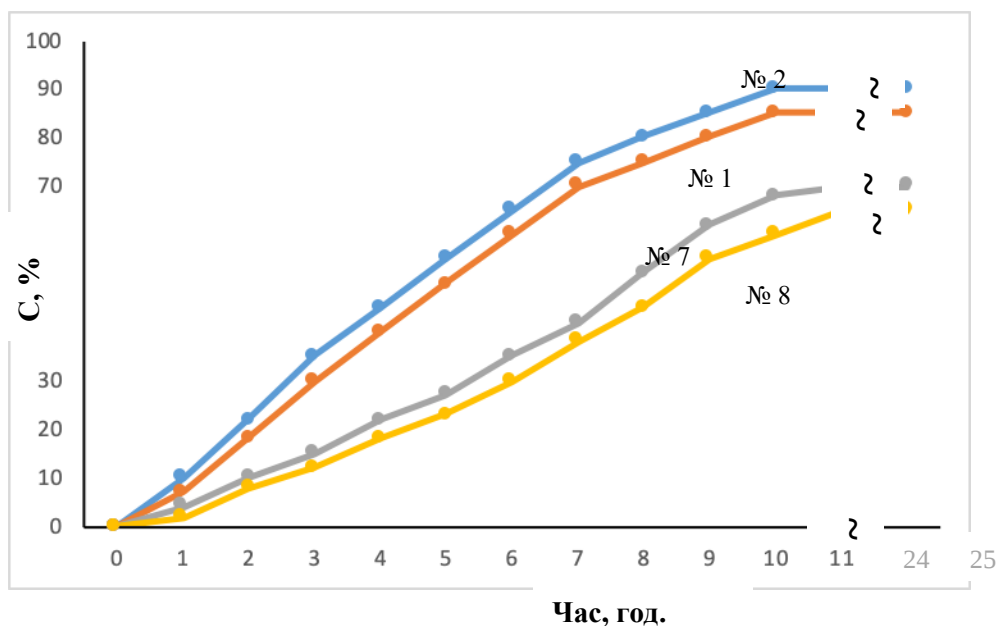


Рис. 3.1 Кінетика вивільнення ГК СЕСК із модельних зразків гелів на основах № 1, № 2, № 7 і № 8

Вивільнення ГК із модельних зразків на основах № 7 і № 8 відбувалось менш повно та становило 70 % і 65 % відповідно. Саме тому, для подальших експериментальних досліджень нами були обрані модельні зразки на основах № 1 і № 2.

Наступним етапом став вибір вмісту нейтралізуючого агенту у їх складі. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. У ході експерименту оцінювали зовнішній вигляді та колір модельних зразків.

Зразки із розчинами аміаку та натрію гідроксиду темніли протягом часу. Тому, для подальших досліджень використовували триетаноламін, який протягом експерименту не змінював фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків.

Оптимальну концентрацію гелеутворювача та нейтралізуючого агенту у складі модельних зразків встановлювали на підставі вивчення їх рН (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Результати вивчення рН зразків на гелевих основах № 1 та № 2

Модельний зразок	Склад основи	Значення рН
Гель на основі № 1	Карбопол 934 Р – 1,0 Триетаноламін – 1,0 Пропіленгліколь – 10,0 Етанол (96 %) – 3,0 Вода очищена до 100,0	5,40±0,05
Гель на основі № 2	Карбопол 934 Р – 1,5 Триетаноламін – 1,5 Пропіленгліколь – 10,0 Етанол (96 %) – 3,0 Вода очищена до 100,0	6,20±0,05

Як видно із даних таблиці, модельний зразок № 2 має значення рН найбільш приближене до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа, що становить 5,50-6,50.

Крім того, при проведенні реологічних досліджень вказаних зразків було встановлено, що при збільшенні концентрації карбомеру у досліджуваних системах спостерігається перехід від пластичного до псевдопластичного типу течії і зміна тиксотропних властивостей.

При попередньому вивченні дисперсних систем із концентрацією гелеутворювача більше 1,5 % встановлено, що вони мали щільну неоднорідну гелеподібну структуру, подальша нейтралізація яких приводила до різкого збільшення структурної в'язкості, утворення щільного гелю, в який неможливо було ввести і рівномірно розподілити діючі речовини.

Нейтралізація водних дисперсій карбомеру викликала підвищення реопараметрів і утворення прозорих гелів. Ефективність гелеутворення (збільшення структурної в'язкості після нейтралізації) залежала від концентрації карбомеру.

У діапазоні 1,0-1,5 % гелеутворення відбувалося більш ефективно. Із підвищенням концентрації карбомеру понад 1,5 % структурна в'язкість збільшувалася незначно, що підтверджує доцільність готувати гелі в діапазоні концентрацій 1,0-1,5 % (рис. 3.2).

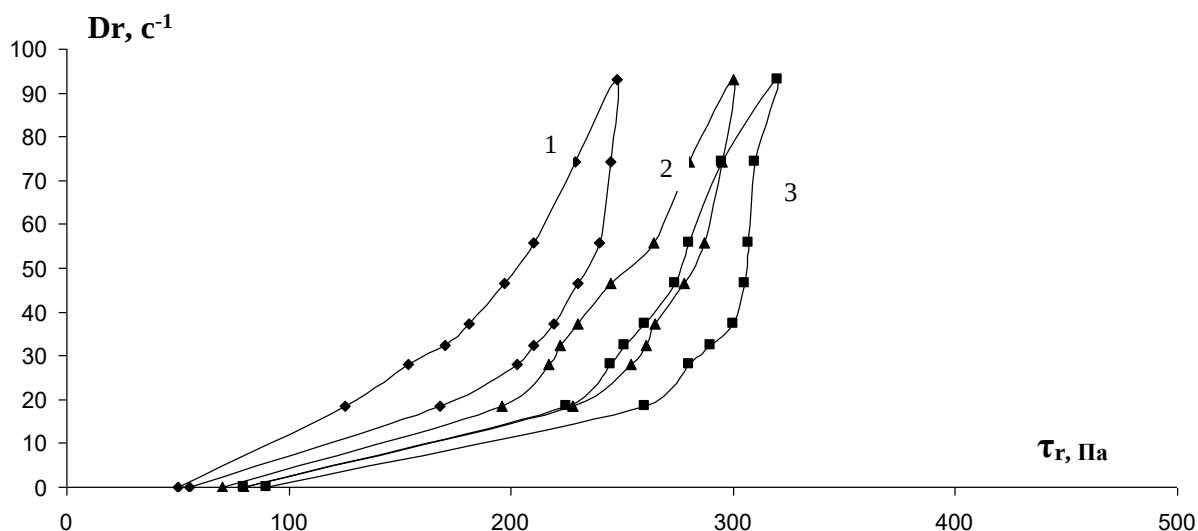


Рис. 3.2 Реограми течії досліджуваного назального гелю із вмістом карбомеру 934 Р 1,0 % – 1 та 1,5 % – 2 і гелю «Цикломеніс» – 3 при температурі $(20,0 \pm 1,0) ^\circ C$

Як видно із рис. 3.2, досліджуваний назальний гель із вмістом карбомеру марки 934 Р у кількості 1,5 % володіє реопараметрами максимально наближеними до реопараметрів назального гелю «Цикломеніс» (препарат порівняння за структурно-механічними характеристиками), що також підтверджують розраховані значення механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження (1,08 і 1,04 та 72 % і 71,5 % відповідно).

Таким чином, проведені реологічні дослідження показали, що при концентрації карбополу в основі 1,5 % (зразок № 2) гелеутворення відбувалося більш ефективно. Зразок № 1 володів менш виразними тиксотропними властивостями.

Наступним етапом нашої роботи був вибір оптимальної концентрації пропіленгліколю у складі гелевої основи із метою забезпечення помірної осмотичної активності, запобігання пересушуванню та подразненню шкіри.

Крім того, позитивним моментом введення до складу гелевих носіїв гідрофільних неводних розчинників є забезпечення стабільності їх складу в ході технологічного процесу.

Було проведено вивчення кінетики абсорбції води зразками гелів із вмістом пропіленгліколю від 10 % до 30 % на 5-ти паралельних визначеннях. Оптимальною визначено концентрацію пропіленгліколю – 10 % (рис. 3.3).

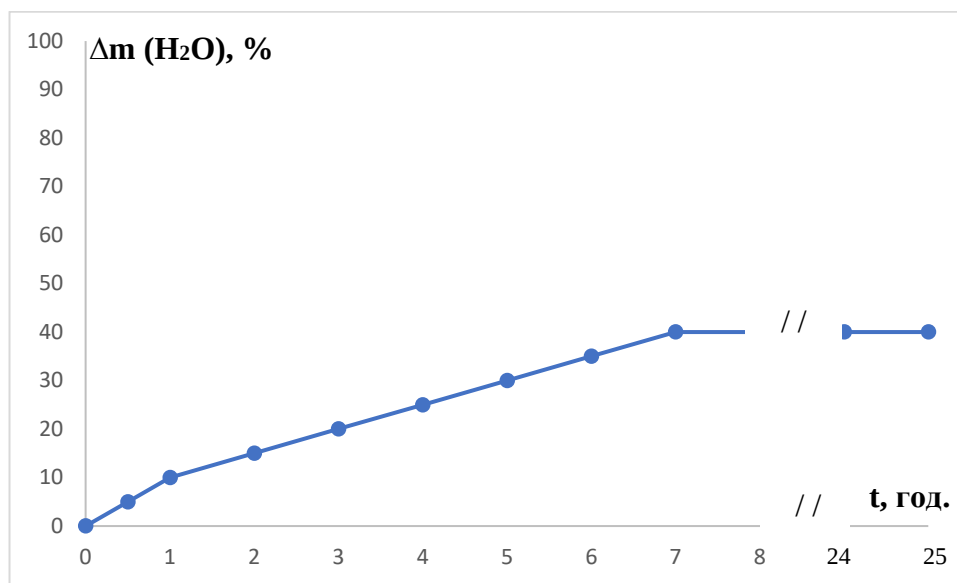


Рис. 3.3 Осмотична активність назального гелю «Фіторин-плюс» із вмістом пропіленгліколю 10 %

Як видно із рис. 3.3, зразок гелю «Фіторин-плюс» із вмістом пропіленгліколю 10 % забезпечує помірну осмотичну активність препарату протягом 7 годин, що може свідчити про відсутність пересушуючої та подразнюючої дії. При введенні пропіленгліколю у більших концентраціях осмотична активність зразків сягала 60-75 %, що є неприйнятним для назальних гелів із медико-біологічної точки зору.

Етанол (96 %) у складі гелевого носія використано в якості розчинника ефірних олій, що входять до складу назального гелю у концентрації 3 %.

На підставі проведених досліджень для подальшого вивчення нами була обрана гелева система наступного складу: карбопол 934 Р – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; етанол (96 %) – 3 %; вода очищена – до 100 %.

3.3 Вивчення ефективності консервуючої дії назального гелю

Для вирішення питання щодо додавання антимікробних консервантів до складу назального гелю «Фіторин-плюс» наступним етапом досліджень було вивчення ефективної консервуючої дії препарату із вмістом 3 % СЕСК, 2 % ефірної олії евкаліпту прутовидного і 1 % ефірної олії сосни звичайної.

Для проведення досліджень використовували біологічний метод за ДФУ. Для визначення ефективності консервуючої дії використовували наступні тест-штами мікроорганізмів:

Staphylococcus aureus ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Мікроорганізми (бактерії) вирощували на густому соєво-казеїновому живильному середовищі (ДФУ, 2.6.12) 18-24 год. при температурі 35 °С, гриби – на густому живильному Сабуро-декстрозному живильному середовищі без додавання антибіотиків (ДФУ, п. 2.6.12) при температурі від 20 °С до 25 °С протягом 48 год. (*Candida albicans*) і 1 тиждень або до отримання добре розвинутих спор (*Aspergillus brasiliensis*). Робочі суспензії монокультур тест-мікроорганізмів готували у стерильному розчині натрію хлориду.

Критерієм оцінки ефективності консервуючої дії слугувало зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів у досліджуваному гелі за визначений період часу після його контамінації [65].

Відповідно до ДФУ для препаратів для місцевого застосування існує два критерії оцінки ефективності антимікробних консервантів – критерій А та критерій В.

Результати вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії назального гелю «Фіторин-плюс» наведено у табл. 3.10.

Із табл. 3.10 видно, що у випробуваних зразках гелю після контамінації спостерігається загибель бактерій. Логарифм зниження числа життєздатних клітин бактерій через 2 доби склав 2,12; через 7 діб – 3,0 і при наступних

висівах не спостерігалось збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці.

Таблиця 3.10

Ефективність консервуючої дії назального гелю «Фіторин-плюс»

(n = 5, P = 97 %)

Експозиція	Вимоги ДФУ				Логарифми зменшення числа життєздатних колоній	
	Критерій А		Критерій В		Бактерій	Грибів
	Бактерії (log зниження)	Гриби (log зниження)	Бактерії (log зниження)	Гриби (log зниження)		
Вихід. висів	–	–	–	–	1,0	0,69
2 доби	2	–	–	–	2,12	НВ
7 діб	3	–	–	–	3,0	НВ
14 діб	–	3	2	1	–	НВ
28 діб	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НВ

Примітки: НВ – життєздатні клітини тест-мікроорганізмів не виявлені.

НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці.

Росту мікроорганізмів *C. albicans* не спостерігалось вже через 2 доби.

За ефективністю антимікробної консервуючої дії гелю «Фіторин-плюс» відповідає вимогам критерію А. Наявність у препараті обраних АФІ забезпечує необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило не включати до складу гелю додатковий антимікробний консервант.

Таким чином, на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень нами розроблено склад назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс», на який отримано патент України на корисну модель № 129751 та на винахід № 121690 «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та протівірусною відносно аденовірусу дією»:

Сухий екстракт солодкового кореня	3,0 г
Ефірна олія евкаліпту прутовидного	2,0 г
Ефірна олія сосни звичайної	1,0 г
Карбопол 934 Р	1,5 г
Триетаноламін	1,5 г
Пропіленгліколь	10,0 г
Етанол (96 %)	3,0 г
Вода очищена	до 100,0 г

Для обраного складу було проведено вивчення сумісності компонентів після зберігання препарату протягом 3-х місяців хроматографічними методами.

Із рис. 3.4 видно, що у витягу гелю після приготування і зберігання ідентифікується ГК. На хроматограмах відсутні сторонні домішки.

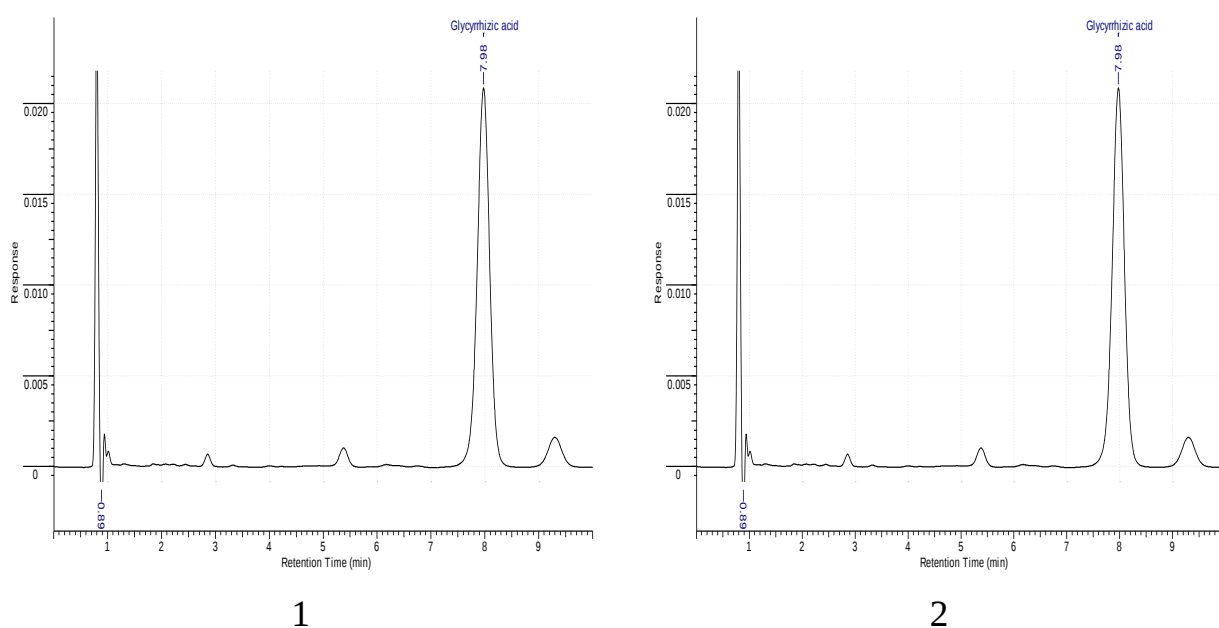


Рис. 3.4 Хроматограми зразків гелю «Фіторин-плюс» після приготування (1) і після 3-х місяців зберігання (2) – ідентифікація ГК

Ефірні олії евкаліпту і сосни у гелі ідентифікували методом ГХ. Хроматограми розчинів досліджуваного препарату після приготування і зберігання протягом 3-х місяців наведено на рис. 3.5.

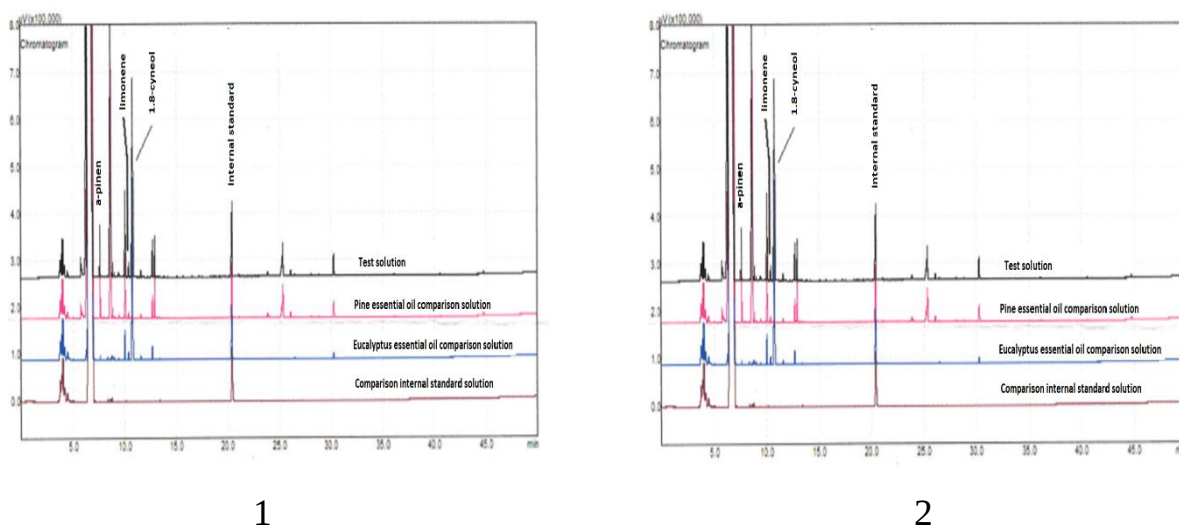


Рис. 3.5 Хроматограми зразків гелю після приготування (1) і після 3-х місяців зберігання (2) – ідентифікація ефірних олій

Згідно із рис. 3.5, додаткові піки на хроматограмі витягу назального гелю «Фіторин-плюс» після зберігання відсутні, що свідчить про сумісність компонентів, що підтверджує відсутність фізико-хімічної взаємодії між компонентами препарату.

Крім того, сумісність АФІ підтверджували при вивченні стабільності препарату при зберіганні протягом 2-х років 3-х місяців.

3.4 Розробка технології назального гелю під умовною назвою «Фіторин-ПЛЮС»

Технологічний процес виготовлення назального гелю здійснювали наступним чином. Враховуючи фізико-хімічні властивості АФІ, а саме їх розчинність, СЕСК вводили до складу гелю у вигляді водного розчину (1:5), а ефірні олії у вигляді розчину в етанолі (96 %).

Приготування назального гелю «Фіторин-плюс» здійснювали при кімнатній температурі наступним чином: необхідну кількість карбополу заливали розрахованою кількістю води очищеної, перемішували, додавали необхідну кількість триетаноламіну і перемішували до отримання однорідної

гелеподібної маси, до якої поступово додавали при постійному перемішуванні розчин пропіленгліколю [8, 93, 129].

Окремо одержували водний розчин СЕСК (1:5) при кімнатній температурі та спиртовий розчин ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної. Отримані розчини вводили до гелевої основи при перемішуванні до отримання гелеподібної консистенції.

Кінцевий продукт має гелеподібну однорідну консистенцію зі специфічним приємним запахом, коричневого кольору, рН = 5,50-6,50.

Вивчення колоїдної і термостабільності довело стабільність запропонованої гелевої системи.

3.4.1 Вивчення впливу реологічних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей гелю на технологічні параметри його виготовлення

При створенні назального гелю «Фіторин-плюс» були враховані основні технологічні вимоги до вказаної лікарської форми. Як відомо, основною характеристикою якості гелів є їх структурно-механічна стабільність [3, 20, 163]. Дану властивість можна оцінити на підставі вивчення реологічних показників препарату. Результати структурно-механічних (реологічних) досліджень представлені в табл. 3.11.

Дані табл. 3.11 свідчать про те, що підвищення температури від 20 °С до 34 °С призводить до зміни структурно-механічних (реологічних) характеристик напруги зсуву і ефективної в'язкості. При температурі досліджень як 20 °С, так і 34 °С введення до гелевої основи СЕСК та ефірних олій обумовлює збільшення напруги зсуву і ефективної в'язкості, що відповідає реологічним властивостям назального гелю «Цикломеніс». Реограми течії гелевої основи, назальних гелів «Фіторин-плюс» і «Цикломеніс» наведено на рис. 3.6.

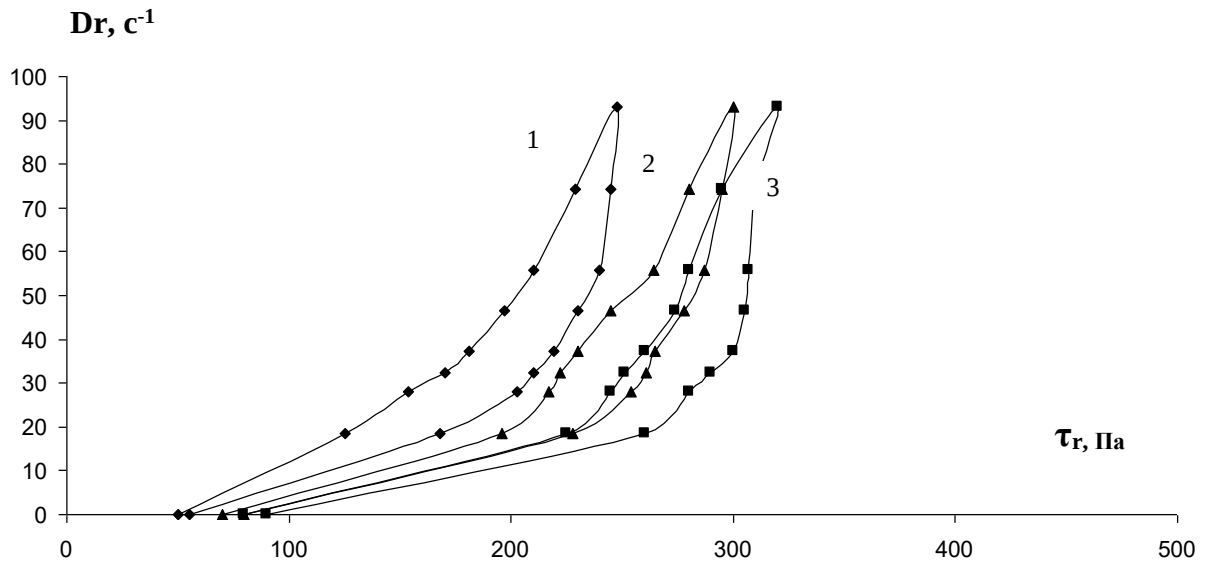


Рис. 3.6 Реограми течії гелевої основи – 1, гелю «Фіторин-плюс» – 2 та гелю «Цикломеніс» – 3 при температурі $(20,0 \pm 1,0) ^\circ C$

Побудовані криві течії систем свідчать, що вона починається не одразу, а після прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Дотичне напруження зростає зі збільшенням швидкості деформації до певних величин. У період зменшення напруги в'язкість систем відновлюється, що підтверджує тиксотропні властивості досліджуваного гелю та його носія [127].

З рис. 3.6 видно, що висхідна та низхідна криві утворюють «петлі гістерезису», що також свідчить про тиксотропність досліджуваних систем.

Установлено, що значення МС гелю «Фіторин-плюс» складає 1,04, а його основи – 1,12, що, у свою чергу, теж підтверджує їх високі тиксотропні властивості, які дозволяють забезпечувати повне відновлення їх структур після прикладених напруг, що часто виникають у період технологічного процесу виробництва МЛЗ [56, 83].

Незначна різниця у значеннях МС гелю та його основи свідчить про відсутність взаємодії між АФІ та носієм у досліджуваній композиції [6, 19].

Розраховане значення коефіцієнту динамічного розрідження назального гелю «Фіторин-плюс» ($K_d = 71,50 \%$) кількісно підтверджує задовільний ступінь розподілення системи під час нанесення на слизову оболонку порожнини носа та/або під час здійснення технологічного процесу [67, 94].

Таблиця 3.11

Структурно-механічні характеристики гелевої основи, гелю «Фіторин-плюс» та гелю «Цикломеніс»

Швидкість зсуву (D _T), c ⁻¹	Температурний режим											
	(20,0±1,0) °C						(34,0±1,0) °C					
	Гелева основа		Гель «Фіторин- плюс»		Гель «Цикломеніс»		Гелева основа		Гель «Фіторин- плюс»		Гель «Цикломеніс»	
	τ, Па	η, мПа×с	τ, Па	η, мПа×с	τ, Па	η, мПа×с	τ, Па	η, мПа×с	τ, Па	η, мПа×с	τ, Па	η, мПа×с
18,6	169	9870	230	11920	261	12220	58	3180	66	3420	75,4	3480
27,9	205	8130	256	8310	282	9670	68,5	2620	73,5	2780	81	2710
32,5	212	6970	263	7540	291	8900	71	2310	75,5	2520	83,6	2620
37,2	221	5600	267	6730	302	7430	74	1820	76,8	1930	86,2	2120
46,5	232	4820	279	6220	306	6840	77,4	1630	80,4	1810	88	1990
55,8	241	4110	288	5460	308	5650	82	1440	83	1555	88,9	1630
74,4	247	3470	297	4120	312	4450	83,5	1120	85,2	1230	89,5	1300
93,0	249	2540	302	3450	321	3920	84,5	900	86,6	990	92,5	1120
74,4	231	3010	283	4110	297	4250	78,4	1040	81	1200	85,4	1285
55,8	211	4150	265	4980	282	5460	72	1450	75,9	1470	81	1590
46,5	198	4900	247	5730	276	6230	66,5	1630	72	1720	79,5	1780
37,2	182	6340	232	7100	261	7570	62,6	2110	66,3	2230	75,2	2240
32,5	172	6670	224	7350	253	7800	57,5	2270	64,5	2400	72,8	2380
27,9	156	7420	219	8420	247	9120	52,5	2400	63	2540	72	2640
18,6	137	9900	205	12130	226	12450	47	3220	59	3660	65,6	3610

Для визначення раціонального часу перемішування назального гелю вивчали однорідність розподілу АФІ у гелевій основі. Перемішування проводили при швидкості обертання змішувача 42 об./хв.

Далі проводили кількісне визначення ГК СЕСК та ефірних евкаліпту прутovidного і сосни звичайної у зразках гелю. Зразки відбирали із верхнього і нижнього шарів ємності. Дослідження проводили при кімнатній температурі (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Вплив часу перемішування на рівномірність розподілу АФІ у
назальному гелі «Фіторин-плюс» (n = 5, P = 95 %)**

Час перемішування, хв.	Кількісний вміст ГК у перерахунку на 1,0 гелю, мг		Кількісний вміст ефірної олії евкаліпту прутовидного у перерахунку на 1,0 гелю, мг		Кількісний вміст ефірної олії сосни звичайної у перерахунку на 1,0 гелю, мг	
	верхній шар	нижній шар	верхній шар	нижній шар	верхній шар	нижній шар
5	15,54	11,30	22,17	16,93	13,02	7,15
10	14,95	12,15	21,91	17,76	12,46	8,98
15	13,98	12,85	20,45	18,12	11,63	9,27
20	13,03	13,03	19,31	19,31	10,10	10,10
25	13,05	13,08	19,33	19,35	10,11	10,12
30	13,09	13,06	19,30	19,32	10,10	10,09

Як видно із даних табл. 3.12, досліджуваний назальний гель досягає однорідності при його перемішуванні при 42 об./хв. за 20 хв. Подальше перемішування є недоцільним.

Після опрацювання технології назального гелю «Фіторин-плюс» було проведено вивчення його органолептичних, фізико-хімічних властивостей та

стабільності. Отриманий гель коричневого кольору, із приємним запахом, $pH = 5,50-6,50$, є однорідним і стабільним.

При аналізі дериватограм АФІ [141, 162], гелевої основи та назального гелю «Фіторин-плюс» було встановлено, що ефірні олії евкаліпту прутовидного і сосни звичайної до температури $(50,0 \pm 1,0) ^\circ C$ є стабільними, а у діапазоні температур від $53 ^\circ C$ до $84 ^\circ C$ їх втрати у масі становлять до 3 %, процес руйнування зразків закінчується при $200 ^\circ C$.

СЕСК є стабільним до температури $(40,0 \pm 1,0) ^\circ C$, в інтервалі температур від $40-130 ^\circ C$ відбувається втрата в його масі (рис. 3.7).

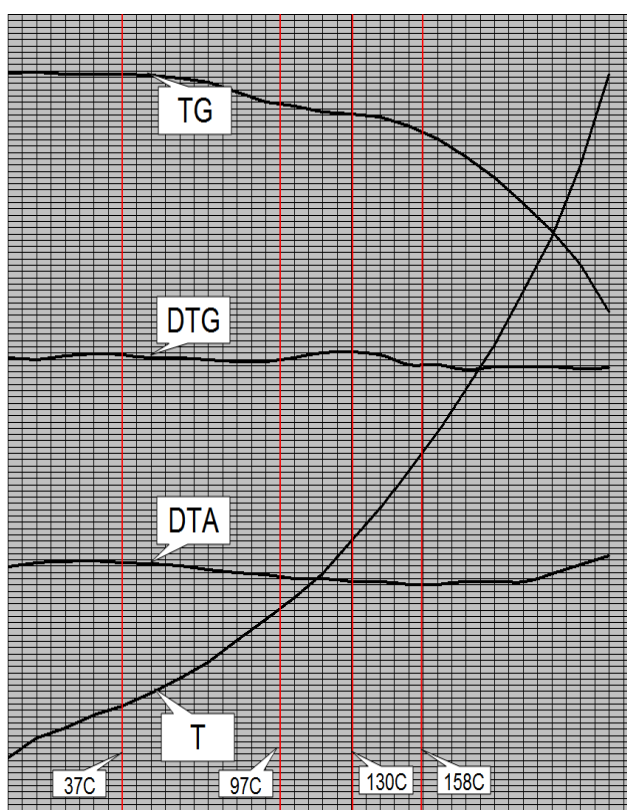


Рис. 3.7 Дериватограма СЕСК

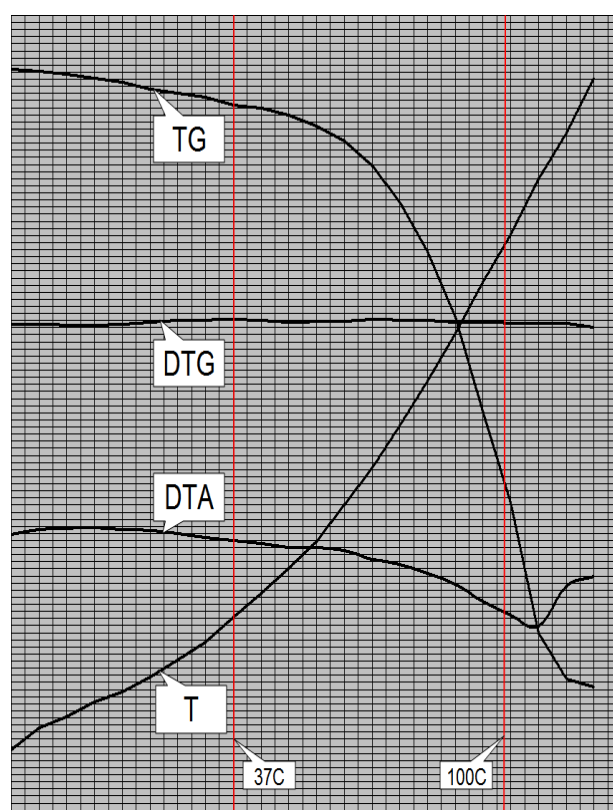


Рис. 3.8 Дериватограма назального гелю «Фіторин-плюс»

Гелева основа починає втрачати вологу при температурі від $(37,0 \pm 1,0) ^\circ C$.

Процес розкладання досліджуваного назального гелю відбувається у два етапи (рис. 3.8). На першому етапі – до $40 ^\circ C$ відсутня значна втрата вологи у масі.

Другий етап (40-100 °C) характеризується безперервним процесом деструкції та супроводжується значними екзотермічними ефектами.

Отже, на підставі проведених термогравіметричних досліджень було встановлено, що термічні ефекти досліджуваних зразків мають подібний характер.

Це, в свою чергу, суб'єктивно свідчить про відсутність хімічної взаємодії між компонентами назального гелю «Фіторин-плюс», виготовленого за розробленою технологією [60, 130].

3.4.2 Технологічний процес і критичні параметри виробництва назального гелю

Відомо, що технологічний процес виробництва повинен складатись із раціонально спланованої системи взаємопов'язаних процесів із оптимально скоординованими входами та виходами кожного з них. Відповідно до провідних фармакопей світу, технологія м'яких лікарських форм повинна складатись із підготовки основи і введення до неї АФІ [164].

Таким чином, технологічний процес має розпочинатись із підготовки основи назального гелю. Варто звернути увагу, що під час приготування водного розчину карбополу 934 Р порошок слід насипати на поверхню води через сито, щоб уникнути кластеризації.

Після нейтралізації розчину карбополу триетаноламіном одержаний гель вакуумується у реакторі для видалення пухирців повітря. Далі розраховуються оптимальні кількості розчинників, необхідних для кожної технологічної стадії з урахуванням розчинності АФІ гелю, послідовності змішування компонентів, температури та інших параметрів, що впливають на якість лікарського засобу.

Технологічний процес отримання гелю складається із таких етапів, як допоміжні роботи, основний технологічний процес, упаковка, маркування та відвантаження готового продукту на склад.

Технологічна схема виробництва назального гелю «Фіторин-плюс» узгоджена з наведеним вище описом технологічного процесу (рис. 3.9).

Стадія 1. Відважування компонентів гелю

Сировину для приготування назального гелю після вхідного контролю доставляють на ділянку за допомогою транспортних візків.

Стадія 2. Приготування розчину сухого екстракту солодкового кореня

Необхідну кількість СЕСК та води очищеної завантажують у збірник і змішують за допомогою пропелерної мішалки до повного розчинення екстракту. Прозорість контролюється візуально.

Стадія 3. Приготування розчину ефірних олій

Етанол завантажують у збірник із пропелерною мішалкою при кімнатній температурі й розчиняють у ньому ефірні олії сосни звичайної та евкаліпту прутовидного, постійно перемішуючи до повного розчинення інгредієнтів. Прозорість контролюється візуально.

Стадія 4. Приготування розчину пропіленгліколю

У збірник із пропелерною мішалкою завантажують необхідну кількість пропіленгліколю та води очищеної і змішують. Прозорість контролюється візуально.

Стадія 5. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають порошок карбополу невеликими порціями і залишають на годину (для повного набухання карбополу). Після набухання порошку карбополу водний розчин змішують до утворення однорідної водної дисперсії. Гомогенність дисперсії контролюється візуально.

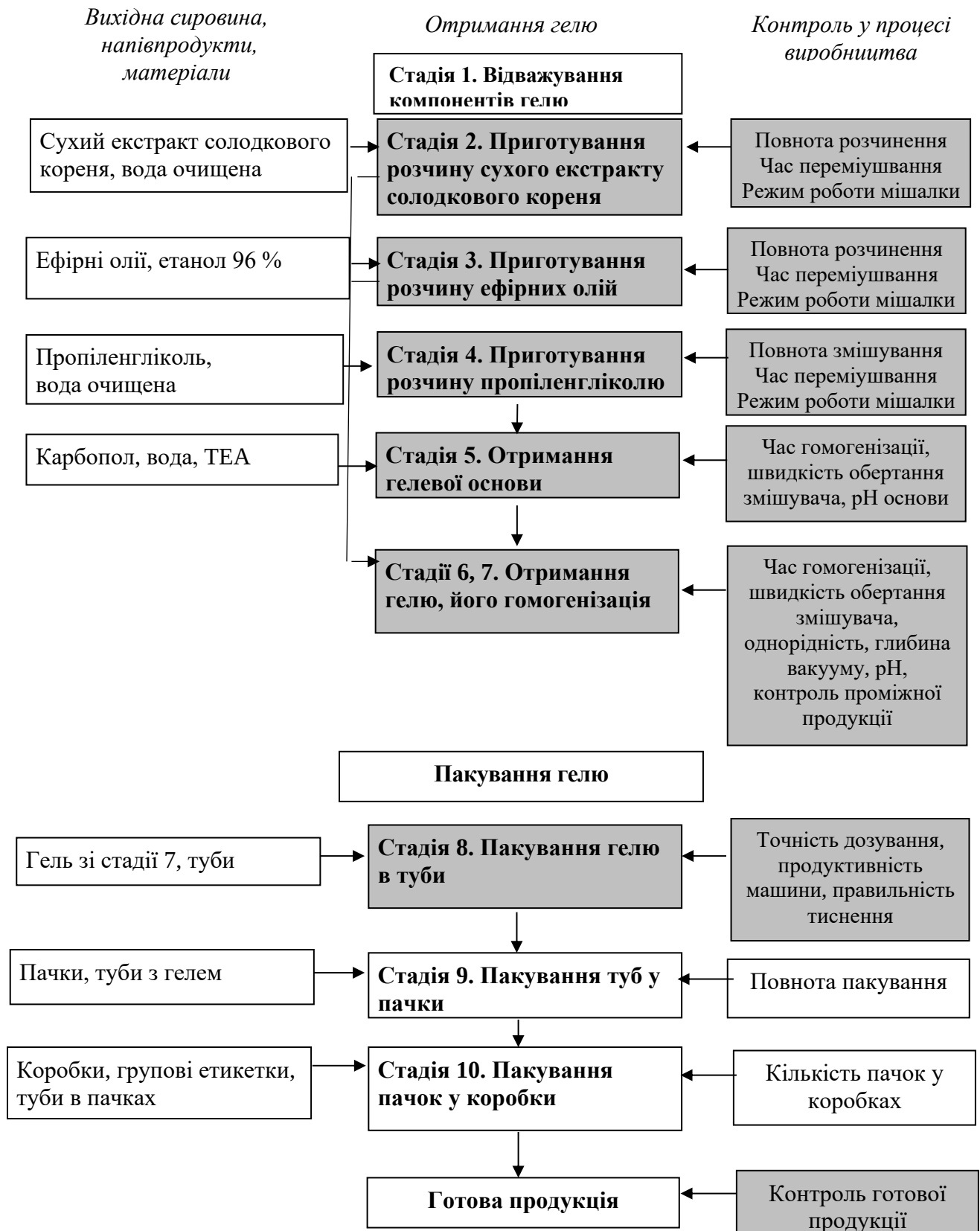


Рис. 3.9 Технологічна схема виробництва назального гелю «Фіторин-ПЛЮС»

При обертанні змішувача завантажують у реактор ТЕА. Після повного завантаження нейтралізатора за допомогою вакууму маса змішується. Далі додають розчин пропіленгліколю, масу перемішують протягом 20 хв. до утворення гомогенної гелевої основи при наступних умовах: швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар). Змішувач вимикають. Отриману гелеву основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 6. Отримання гелю

У реактор із гелевою основою послідовно додають попередньо приготовлені розчини сухого екстракту солодкового кореня й ефірних олій. Вмикають змішувач і змішують до утворення однорідної маси. Гель перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 7. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі протягом 20 хв. разом із вакуумуванням для запобігання процесу аерації. Після гомогенізації відбирають контрольні зразки з різних зон реактора і аналізують проміжний продукт – готовий гель (однорідну масу коричневого кольору зі специфічним запахом, що має відповідати всім вимогам проекту МКЯ).

Стадія 8. Пакування гелю в туби

Отриманий гель перекачують у бункер машини для наповнення туб, за допомогою якої гель пакують по $(10,0 \pm 1,0)$ г у алюмінієві туби. Контролюють точність дозування, продуктивність машини та надійність пакування туб (серійний номер, термін придатності).

Стадія 9. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки. Контролюється повнота пакування (туба, інструкція тощо).

Стадія 10. Пакування пачок у коробки

На пакувальному столі пачки упаковуються в коробки. Серія готової продукції формується на основі одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Критичні параметри кожного етапу технологічного процесу виробництва назального гелю «Фіторин-плюс» представлені в табл. 3.13.

Апробація лабораторної технології розробленого гелю у промислових умовах підтвердила ідентичність лабораторних і дослідно-промислових зразків та повну відтворюваність лабораторної технології (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Фізико-хімічні та фармако-технологічні показники назального гелю «Фіторин-плюс» (n = 5, P = 95 %)

Об'єкти дослідження	Показники				
	В'язкість, Па × с	Механічна стабільність	Коефіцієнти динамічного розрідження	Значення рН	Мікробіологічна чистота
«Фіторин-плюс»	Лабораторні зразки				
	11,9±0,2	1,04±0,04	71,50±0,42	6,20±0,05	відповідає вимогам ДФУ
	Дослідно-промислові зразки				
	12,1±0,3	1,03±0,02	71,52±0,34	6,25±0,05	відповідає вимогам ДФУ

Таблиця 3.13

Основні критичні параметри виробництва назального гелю

Назва етапу технологічного процесу	Назва технологічного параметра	Значення технологічного параметра
Приготування розчину СЕСК	повнота розчинення	згідно виробничої рецептури (візуально)
Приготування розчину ефірних олій	повнота розчинення	згідно виробничої рецептури (візуально)
Приготування розчину пропіленгліколю	повнота змішування	згідно виробничої рецептури (візуально)
Отримання гелевої основи	час гомогенізації швидкість обертання змішувача рН основи	20 хв. 42 об/хв. 6,40±0,05
Отримання гелю, його гомогенізація	час гомогенізації швидкість обертання змішувача однорідність глибина вакууму контроль проміжного продукту	20 хв. 42 об/хв. згідно виробничої рецептури (візуально) 0,6-0,7 бар згідно виробничої рецептури
Пакування гелю в туби	точність дозування продуктивність машини правильність тиснення	згідно виробничої рецептури (візуально)

Також нами була розроблена технологія виготовлення запропонованого назального гелю в умовах аптек, яка складається зі стадій допоміжних

(підготовчих) робіт, основного технологічного процесу і пакування готового продукту [114].

Нижче наведено опис аптечної технології виготовлення розробленого лікарського засобу.

У ємність № 1 (скляний стакан) поміщають 1,5 г карбополу та 31,0 мл води очищеної, перемішують. Далі додають 1,5 г триетаноламіну і перемішують при кімнатній температурі до отримання однорідної гелеподібної маси.

У ємність № 2 (скляний стакан) поміщають 10,0 г пропіленгліколю та 20,0 мл води очищеної, перемішують.

У ємність № 3 (скляний стакан) поміщають 5,0 г СЕСК і розчиняють у 25,0 мл води очищеної при кімнатній температурі.

У ємності № 4 у 3,0 г етанолу 96 % розчиняють 2,0 г евкаліптової олії та 1,0 г сосни звичайної олії.

Компоненти з ємностей № 2-4 послідовно при кімнатній температурі вводять до основи гелю у ємності № 1 при постійному перемішуванні до отримання гелеподібної консистенції.

Готовий продукт фасують і пакують, як зазначено у розробленому нами інформаційному листі на приготування назального гелю «Фіторин-плюс» в умовах аптек (упроваджено у роботу аптек ТОВ «Аптека № 9», м. Харків; аптека № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці).

3.5 Масштабування і валідація технологічного процесу виробництва назального гелю

Задля перевірки та оптимізації обраних режимів виробництва назального гелю «Фіторин-плюс» було здійснено масштабування його технологічного процесу на промисловому обладнанні АТ «Фармак».

З цією метою було напрацьовано три дослідно-промислові серії лікарського засобу по 10,0 г у тубах алюмінієвих.

Вибір розміру серії здійснено із урахуванням конструктивних особливостей промислового обладнання. Дослідно-промислова серія назального гелю «Фіторин-плюс» складалася із одного завантаження реактора-гомогенізатора й у теоретичному вираженні становила 12,00 кг (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Склад дослідно-промислової серії назального гелю «Фіторин-плюс»

Назва компоненту	Склад, мг/г	Кількість на серію, кг
<i>АФІ</i>		
СЕСК	30,00 мг	0,36 кг
Ефірна олія евкаліпту прутovidного	20,00 мг	0,24 кг
Ефірна олія сосни звичайної	10,00 мг	0,12 кг
<i>Допоміжні речовини</i>		
Карбопол 934 Р	15,00 мг	0,18 кг
Триетаноламін	15,00 мг	0,18 кг
Пропіленгліколь	100,00 мг	1,20 кг
Етанол (96 %)	30,00 мг	0,36 кг
Вода очищена	до 1,00 г	до 12,00 кг

Відповідно до розрахованих кількостей компонентів назального гелю, а також визначених критичних параметрів було напрацьовано лікарський засіб на технологічному обладнанні АТ «Фармак» із метою оптимізації його технології та вивчення стабільності. Нижче наведено технологію виробництва препарату дослідно-промислової серії.

Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів

Сировину для приготування назального гелю (СЕСК, ефірні олії евкаліпту прутovidного та сосни звичайної, карбопол 934 Р, триетаноламін,

пропіленгліколь, етанол (96 %), вода очищена) після проведення вхідного контролю відважують на вагах у збірники та передають на наступні стадії.

Стадія 2. Приготування розчину СЕСК

Необхідну кількість СЕСК та води очищеної завантажують у збірник і змішують за допомогою пропелерної мішалки до повного розчинення екстракту. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 6 «Отримання гелю».

Стадія 3. Приготування розчину ефірних олій

Етанол завантажують у збірник із пропелерною мішалкою при кімнатній температурі й розчиняють у ньому ефірні олії сосни звичайної та евкаліпту прутовидного, постійно перемішуючи до повного розчинення інгредієнтів. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 6 «Отримання гелю».

Стадія 4. Приготування розчину пропіленгліколю

У збірник завантажують необхідну кількість пропіленгліколю та води очищеної і змішують. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 5 «Отримання гелевої основи».

Стадія 5. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають порошок карбополу невеликими порціями і залишають на годину (для повного набухання карбополу). Після набухання порошку карбополу водний розчин змішують до утворення однорідної водної дисперсії. Гомогенність дисперсії контролюється візуально.

При обертанні змішувача завантажують у реактор триетаноламін. Після повного завантаження нейтралізатора за допомогою вакууму маса змішується. Далі додають розчин пропіленгліколю, масу перемішують протягом 20 хв. до утворення гомогенної гелевої основи при наступних умовах: швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар). Змішувач вимикають. Отриману гелеву основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 6. Отримання гелю

У реактор із гелевою основою послідовно додають попередньо приготовлені розчини сухого екстракту солодкового кореня й ефірних олій. Вмикають змішувач і змішують до утворення однорідної маси. Гель перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 7. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі протягом 20 хв. разом із вакуумуванням для запобігання процесу аерації.

Після гомогенізації відбирають контрольні зразки з різних зон реактора і аналізують проміжний продукт – готовий гель (однорідну масу коричневого кольору зі специфічним запахом, що має відповідати всім вимогам нормативної документації) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Результати проміжного контролю нерозфасованого назального гелю

«Фіторин-плюс» (серія 0123062020)

Назва показника	Допустимі норми	Результати
Опис	Однорідний гель коричневого кольору	Відповідає
Ідентифікація	ГК СЕСК (ВЕРХ)	Відповідає
	Ефірна олія евкаліпту (ГХ)	Відповідає
	Ефірна олія сосни (ГХ)	Відповідає
рН	5,50-6,50	6,25±0,05
Кількісне визначення:	Вміст у 1,0 г гелю:	Вміст у 1,0 г гелю:
• ГК СЕСК (ВЕРХ)	• не менше 7,50 мг	• 13,03±0,01 мг
• Ефірна олія евкаліпту (ГХ)	• 17,00-23,00 мг	• 19,31±0,01 мг
• Ефірна олія сосни (ГХ)	• 8,50-11,50 мг	• 10,10±0,01 мг

Стадія 8. Пакування гелю у туби

Отриманий гель перекачують у бункер машини для наповнення туб, за допомогою якої гель пакують по $(10,0 \pm 1,0)$ г у алюмінієві туби. Контролюють точність дозування, продуктивність машини та надійність пакування туб (серійний номер, термін придатності).

Стадія 9. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки. Контролюється повнота пакування (туба, інструкція тощо).

Стадія 10. Пакування пачок у коробки

На пакувальному столі пачки упаковуються в коробки. Серія готової продукції формується на основі одного завантаження реакторного гомогенізатора.

Технологія виробництва препарату дослідно-промислової серії 0223062020 наступна:

Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів

Сировину для приготування назального гелю (СЕСК, ефірні олії евкаліпту прутовидного та сосни звичайної, карбопол 934 Р, триетаноламін, пропіленгліколь, етанол (96 %), вода очищена) після проведення вхідного контролю відважують на вагах у збірники та передають на наступні стадії.

Стадія 2. Приготування розчину СЕСК

Необхідну кількість СЕСК та води очищеної завантажують у збірник і змішують за допомогою пропелерної мішалки до повного розчинення екстракту. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 6 «Отримання гелю».

Стадія 3. Приготування розчину ефірних олій

Етанол завантажують у збірник із пропелерною мішалкою при кімнатній температурі й розчиняють у ньому ефірні олії сосни звичайної та евкаліпту прутовидного, постійно перемішуючи до повного розчинення інгредієнтів.

Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 6 «Отримання гелю».

Стадія 4. Приготування розчину пропіленгліколю

У збірник завантажують необхідну кількість пропіленгліколю та води очищеної і змішують. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 5 «Отримання гелевої основи».

Стадія 5. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають порошок карбополу невеликими порціями і залишають на годину (для повного набухання карбополу).

Після набухання порошку карбополу водний розчин змішують до утворення однорідної водної дисперсії. Гомогенність дисперсії контролюється візуально.

При обертанні змішувача завантажують у реактор триетаноламін.

Після повного завантаження нейтралізатора за допомогою вакууму маса змішується. Далі додають розчин пропіленгліколю, масу перемішують протягом 22 хв. до утворення гомогенної гелевої основи при наступних умовах: швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар). Змішувач вимикають. Отриману гелеву основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 6. Отримання гелю

У реактор із гелевою основою послідовно додають попередньо приготовлені розчини сухого екстракту солодкового кореня й ефірних олій. Вмикають змішувач і змішують до утворення однорідної маси. Гель перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 7. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі протягом 22 хв. разом із вакуумуванням для запобігання процесу аерації.

Після гомогенізації відбирають контрольні зразки з різних зон реактора і аналізують проміжний продукт – готовий гель (однорідну масу коричневого кольору зі специфічним запахом, що має відповідати всім вимогам нормативної документації) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Результати проміжного контролю нерозфасованого назального гелю
«Фіторин-плюс» (серія 0223062020)**

Назва показника	Допустимі норми	Результати
Опис	Однорідний гель коричневого кольору	Відповідає
Ідентифікація	ГК СЕСК	Відповідає
	Ефірна олія евкаліпту	Відповідає
	Ефірна олія сосни	Відповідає
pH	5,50-6,50	6,20±0,05
Кількісне визначення: - ГК СЕСК - Ефірна олія евкаліпту - Ефірна олія сосни	Вміст у 1,0 г гелю: - не менше 7,50 мг 17,00-23,00 мг 8,50-11,50 мг	Вміст у 1,0 г гелю: 13,05±0,01 мг 19,28±0,01 мг 10,06±0,01 мг

Стадія 8. Пакування гелю у туби

Отриманий гель перекачують у бункер машини для наповнення туб, за допомогою якої гель пакують по (10,0±1,0) г у алюмінієві туби. Контролюють точність дозування, продуктивність машини та надійність пакування туб (серійний номер, термін придатності).

Стадія 9. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки. Контролюється повнота пакування (туба, інструкція тощо).

Стадія 10. Пакування пачок у коробки

На пакувальному столі пачки упаковуються в коробки. Серія готової продукції формується на основі одного завантаження реактор-гомогенізатора.

Технологія виробництва препарату дослідно-промислової серії 0323062020 наступна:

Стадія 1. Підготовка та зважування компонентів

Сировину для приготування назального гелю (СЕСК, ефірні олії евкаліпту прутовидного та сосни звичайної, карбопол 934 Р, триетаноламін, пропіленгліколь, етанол (96 %), вода очищена) після проведення вхідного контролю відважують на вагах у збірники та передають на наступні стадії.

Стадія 2. Приготування розчину СЕСК

Необхідну кількість СЕСК та води очищеної завантажують у збірник і змішують за допомогою пропелерної мішалки до повного розчинення екстракту. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 6 «Отримання гелю».

Стадія 3. Приготування розчину ефірних олій

Етанол завантажують у збірник із пропелерною мішалкою при кімнатній температурі й розчиняють у ньому ефірні олії сосни звичайної та евкаліпту прутовидного, постійно перемішуючи до повного розчинення інгредієнтів. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 6 «Отримання гелю».

Стадія 4. Приготування розчину пропіленгліколю

У збірник завантажують необхідну кількість пропіленгліколю та води очищеної і змішують. Прозорість контролюється візуально. Отриманий розчин передають на стадію 5 «Отримання гелевої основи».

Стадія 5. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають порошок карбополу невеликими порціями і залишають на годину (для повного

набухання карбополу). Після набухання порошку карбополу водний розчин змішують до утворення однорідної водної дисперсії. Гомогенність дисперсії контролюється візуально.

При обертанні змішувача завантажують у реактор триетаноламін. Після повного завантаження нейтралізатора за допомогою вакууму маса змішується. Далі додають розчин пропіленгліколю, масу перемішують протягом 18 хв. до утворення гомогенної гелевої основи при наступних умовах: швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар). Змішувач вимикають. Отриману гелеву основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 6. Отримання гелю

У реактор із гелевою основою послідовно додають попередньо приготовлені розчини сухого екстракту солодкового кореня й ефірних олій. Вмикають змішувач і змішують до утворення однорідної маси. Гель перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 7. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі протягом 25 хв. разом із вакуумуванням для запобігання процесу аерації.

Після гомогенізації відбирають контрольні зразки з різних зон реактора і аналізують проміжний продукт – готовий гель (однорідну масу коричневого кольору зі специфічним запахом, що має відповідати всім вимогам нормативної документації) (табл. 3.18).

Стадія 8. Пакування гелю у туби

Отриманий гель перекачують у бункер машини для наповнення туб, за допомогою якої гель пакують по $(10,0 \pm 1,0)$ г у алюмінієві туби. Контролюють точність дозування, продуктивність машини та надійність пакування туб (серійний номер, термін придатності).

Стадія 9. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки. Контролюється повнота пакування (туба, інструкція тощо).

Таблиця 3.18

**Результати проміжного контролю нерозфасованого назального гелю
«Фіторин-плюс» (серія 0323062020)**

Назва показника	Допустимі норми	Результати
Опис	Однорідний гель коричневого кольору	Відповідає
Ідентифікація	ГК СЕСК	Відповідає
	Ефірна олія евкаліпту	Відповідає
	Ефірна олія сосни	Відповідає
pH	5,50-6,50	6,15±0,05
Кількісне визначення: - ГК СЕСК - Ефірна олія евкаліпту - Ефірна олія сосни	Вміст у 1,0 г гелю: - не менше 7,50 мг 17,00-23,00 мг 8,50-11,50 мг	Вміст у 1,0 г гелю: 13,00±0,01 мг 19,20±0,01 мг 10,01±0,01 мг

Стадія 10. Пакування пачок у коробки

На пакувальному столі пачки упаковуються в коробки. Серія готової продукції формується на основі одного завантаження реактора-гомогенізатора.

На дослідно-промислових серіях назального гелю було проведено оптимізацію технологічних параметрів, відпрацювання критичних параметрів за всіма запланованими стадіями виробництва із визначенням критеріїв прийнятності та схеми валідації.

Результати контролю 3-х дослідно-промислових серій назального гелю «Фіторин-плюс» згідно із розробленим проектом МКЯ представлено у табл. 3.19. Як видно із табл., за всіма показниками якості дослідно-промислові зразки назального гелю відповідають вимогам проекту МКЯ.

Валідація технологічного процесу здійснюється із метою отримання документального підтвердження ефективного відтворення виробництва

лікарського засобу. Об'єктом валідації є технологічний процес виробництва назального гелю «Фіторин-плюс». Процедура валідації проводиться на 3-х дослідно-промислових серіях препарату.

Таблиця 3.19

**Результати контролю дослідно-промислових серій назального гелю
«Фіторин-плюс»**

Назва показника	Допустимі норми	Серія 0123062020	Серія 0223062020	Серія 0323062020
Опис	Однорідний гель коричневого кольору	відповідає	відповідає	відповідає
Ідентифікація	ГК СЕСК	відповідає	відповідає	відповідає
	Ефірна олія евкаліпту	відповідає	відповідає	відповідає
	Ефірна олія сосни	відповідає	відповідає	відповідає
pH	5,50-6,50	6,25±0,05	6,20±0,05	6,15±0,05
Кількісне визначення: ГК СЕСК	Вміст у 1,0 г гелю: • не менше 7,50 мг	Вміст у 1,0 г гелю: • 13,03±0,01	Вміст у 1,0 г гелю: • 13,05±0,01	Вміст у 1,0 г гелю: • 13,00±0,01
Ефірна олія евкаліпту	• 17,00-23,00 мг	• 19,31±0,01	• 19,28±0,01	• 19,20±0,01
Ефірна олія сосни	• 8,50-11,50 мг	• 10,10±0,01	• 10,06±0,01	• 10,01±0,01
Вміст туби	Не менше 10,0 г	10,42 г	10,45 г	10,43 г
Герметичність туби	Упаковка має бути герметичною	відповідає	відповідає	відповідає
МБЧ	ТАМС – критерії прийнятності 10 ² КУО/г ТУМС – критерії прийнятності 10 ¹ КУО/г St. aureus, Ps. aeruginosa – відсутність у 1,0 г препарату	відповідає	відповідає	відповідає

Критичними параметрами технологічного процесу є такі параметри, варіабельність яких може впливати на показники якості напівпродукту і готового препарату.

Такі параметри є об'єктом контролю та моніторингу. Критерії прийнятності за усіма критичними параметрами були визначені під час оптимізації технології на дослідно-промислових серіях назального гелю (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Контроль параметрів технологічного процесу гелю «Фіторин-плюс»

Критичні стадії	Критичне обладнання	Критичні параметри	Критерії прийнятності
1	2	3	4
Стадія 1 Підготовка і зважування компонентів	Ваги	Точність зважування Маса компонентів	Правильний підбір ваг, точність зважування Завантаження згідно виробничої рецептури та протоколу виготовлення серії
Стадія 2 Приготування розчину СЕСК	Збірник, магнітна мішалка	Час перемішування Режим роботи мішалки Повнота розчинення	20-25 хв. 300-500 об/хв. візуально
Стадія 3 Приготування розчину ефірних олій	Збірник, магнітна мішалка	Час перемішування Режим роботи мішалки Повнота розчинення	20-25 хв. 300-500 об/хв. візуально
Стадія 4 Приготування розчину пропіленгліколю	Збірник, магнітна мішалка	Час перемішування Режим роботи мішалки Повнота розчинення	20-25 хв. 300-500 об/хв. візуально

Продовж. табл. 3.20

1	2	3	4
Стадія 5 Отримання гелевої основи	Реактор- гомогенізатор	Час перемішування Режим роботи мішалки Однорідність	20-25 хв. швидкість оберт. лопатевого змішувача – 45 об/хв., швидкість оберт. якірного змішувача – 25 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар) згідно МКЯ
Стадія 6 Отримання гелю	Реактор- гомогенізатор	Час перемішування Режим роботи мішалки Однорідність	20-25 хв. швидкість оберт. лопатевого змішувача – 45 об/хв., швидкість оберт. якірного змішувача – 25 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар) згідно МКЯ
Стадія 7. Гомогенізація гелю	Реактор- гомогенізатор	Час перемішування Режим роботи мішалки Однорідність	20-25 хв. швидкість оберт. лопатевого змішувача – 45 об/хв., швидкість оберт. якірного змішувача – 25 об/хв., глибина вакууму – (0,6-0,7 бар) згідно МКЯ

Продовж. табл. 3.20

1	2	3	4
Стадія 8. Пакування гелю у туби	Машина для автоматичного наповнення туб	Величина дозування Маса вмісту туби Контроль зовнішнього виду туб	10,4 г не менше 10,0 г повинні бути герметичними, без механічних пошкоджень
Стадія 9. Пакування туб у пачки	Пакувальний стіл	Контроль якості готової продукції Контроль умов зберігання готової продукції	згідно МКЯ згідно МКЯ

Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії фармацевтичної розробки за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» задля визначення схеми валідаційних робіт на промислових серіях препарату.

Для виділених ризиків було побудовано діаграму Ішикави (рис. 3.10). Було проведено оцінку імовірності їх виникнення із позицій впливу на якість продукту та/або процесу, а також оцінку ступеню їх значущості.

Під час проведення технологічного процесу назального гелю було проконтрольовано критичні показники та заповнені відповідні форми (табл. 3.21).

За результатами досліджень даного розділу опубліковані наукові роботи [41, 42, 43, 44, 49, 50, 51, 99, 102, 103, 105, 106, 142].

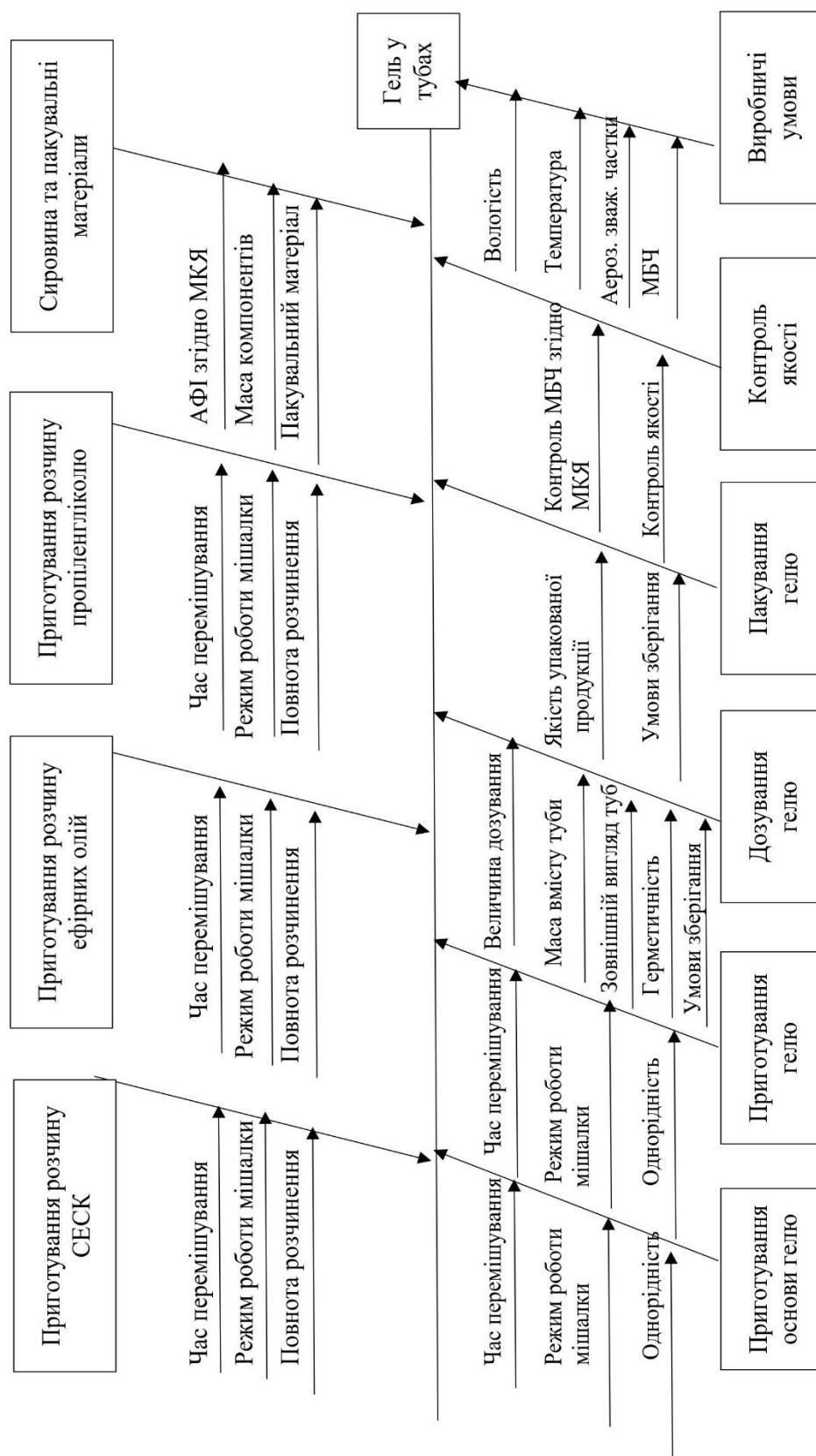


Рис. 3.10 Діаграма Ішिकाви для визначення критичних параметрів технологічного процесу назального гелю

«Фіторин-Плюс»

Таблиця 3.21

**Схема валідації технологічного процесу виробництва назального гелю
«Фіторин-плюс»**

Назва критичного показника	Критерії прийнятності	Результати контролю			Оцінка відповідності	
		c0123062020	c0223062020	c0323062020	Так	Ні
Контроль сировини						
Якість сировини	Документальне підтвердження якості сировини				Так	
Стадія 1. Зважування компонентів						
Статус ваг	Свідоцтво метрологічної повірки				Так	
	Проведене калібрування ваг				Так	
Кількість сировини	Згідно вимог технології виробництва					
СЕСК					Так	
Еф. олія евкаліпту					Так	
Еф. олія сосни					Так	
Карбопол					Так	
ТЕА					Так	
Пропіленгліколь					Так	
Етанол (96 %)					Так	
Вода очищена	Так					
Стадія 2. Приготування розчину СЕСК						
У збірник завантажують	Вода очищена, СЕСК				Так	
Режим роботи мішалки	300-500 об/хв.	500 об/хв.	400 об/хв.	300 об/хв.	Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	
Стадія 3. Приготування розчину ефірних олій						
У збірник завантажують	Етанол (96 %), ефірні олії				Так	
Режим роботи мішалки	300-500 об/хв.	500 об/хв.	400 об/хв.	300 об/хв.	Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	

Продовж. табл. 3.21

Стадія 4. Приготування розчину пропіленгліколю						
У збірник завантажують	Вода очищена, пропіленгліколь				Так	
Режим роботи мішалки	300-500 об/хв.	500 об/хв.	400 об/хв.	300 об/хв.	Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Повнота розчинення	Візуально				Так	
Стадія 5. Отримання гелевої основи						
У реактор-гомогенізатор завантажують	Вода очищена, карбопол				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача – 45 об/хв., якірного змішувача – 25 об/хв.				Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У реактор-гомогенізатор завантажують	ТЕА					
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача – 45 об/хв., якірного змішувача – 25 об/хв.				Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У реактор-гомогенізатор завантажують	Розчин пропіленгліколю зі стадії 4				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача – 45 об/хв., якірного змішувача – 25 об/хв.				Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Однорідність	Візуально				Так	

Продовж. табл. 3.21

Стадія 6. Отримання гелю						
У реактор-гомогенізатор завантажують	Розчин СЕСК зі стадії 2				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача – 45 об/хв., якірного змішувача – 25 об/хв.				Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
У реактор-гомогенізатор завантажують	Розчин ефірних олій зі стадії 3				Так	
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача – 45 об/хв., якірного змішувача – 25 об/хв.				Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Стадія 7. Гомогенізація гелю						
Режим роботи мішалки	Лопатевого змішувача – 45 об/хв., якірного змішувача – 25 об/хв.				Так	
Час перемішування	20-25 хв.	20 хв.	22 хв.	25 хв.	Так	
Однорідність	Візуально				Так	
Контроль якості готового продукту						
Опис Ідентифікація Однорідність рН Кількісне визначення					Так Так Так Так Так	

Продовж. табл. 3.21

Стадія 8. Пакування гелю у туби						
Установка маси дозування	10, 4 г				Так	
Контроль маси вмісту туби	Не менше 10,0 г				Так	
Якість гелю у тубах	Згідно МКЯ				Так	
Контроль умов зберігання	При температурі не вище 25 °С				Так	
Стадія 9. Пакування туб у пачки						
Контроль якості готового продукту	Згідно МКЯ				Так	
Контроль умов зберігання	При температурі не вище 25 °С				Так	

Висновки до розділу 3

1. Теоретично й експериментально обґрунтовано вибір основи досліджуваного назального гелю із вмістом карбополу 934 Р – 1,5 г, триетаноламіну – 1,5 г, пропіленгліколю – 10,0 г, 96 % етанолу – 3,0 г та води очищеної до 100,0 г.

2. Мікробіологічними дослідженнями встановлено раціональні концентрації СЕСК – 3,0 г та ефірних олій евкаліпту прутовидного – 2,0 г і сосни звичайної – 1,0 г. Розроблено склад назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» (патенти України на корисну модель № 129751 та на винахід № 121690 «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією»).

3. Проведено експериментальні дослідження із вивчення ефективності консервуючої дії модельних зразків гелю, які дозволили не включати до складу препарату додаткові антимікробні консерванти.

4. На підставі проведених структурно-механічних, фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень розроблено раціональну

технологію приготування гелю. Визначено критичні параметри у процесі його виробництва (час гомогенізації – 20 хв., швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – 0,6-0,7 бар).

5. Здійснено масштабування технології виробництва назального гелю у промислових умовах АТ «Фармак», проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

6. Розроблено інформаційний лист на приготування назального гелю «Фіторин-плюс» в умовах аптек (упроваджено у роботу аптек ТОВ «Аптека № 9», м. Харків; аптека № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці (акти упровадження від 18.06.2020 р., 15.07.2020 р.)) і проект технологічного регламенту (акт апробації від 23.06.2020 р. в умовах АТ «Фармак», м. Київ).

РОЗДІЛ 4

СТАНДАРТИЗАЦІЯ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»

4.1 Ідентифікація та кількісне визначення гліциризинової кислоти у сухому екстракті солодкового кореня

На першому етапі досліджень було проведено ідентифікацію та кількісне визначення ГК у СЕСК методом ВЕРХ на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Визначення проводили на аналітичному хроматографі Varian ProStar (США) у наступній комплектації: градієнтна система високого тиску ProStar 210 (s/n 03376, 03366); спектрофотометричний детектор ProStar 330 (s/n 01286); автосамплер ProStar 410 із об'ємом дозуючої петлі 20 мкл (s/n 70420); із використанням колонки Nucleosil 100-3 C18 100*4.6 (колонка із нержавіючої сталі, заповнена октадецилсилільним силікагелем, довжина 100 мм, діаметр 4,6 мм, розмір часток 3 мкм), із предколонкою.

У роботі використовували наступні розчинники та реактиви: ацетонітрил «gradient grade» (Sigma-Aldrich), вода для хроматографії (Millipore Direct-Q5), кислота ацетова льодяна (х. ч), аміак водний (х. ч).

Зразки, що було використано: ФСЗ ДФУ моноамонію гліциризату (стандарт), СЕСК сер. 080912, Казахстан (випробовувана субстанція).

Аналіз проводили за методикою, наведеною у ДФУ (монографія «Солодки корені»). Вміст ГК у екстракті склав 31,3 %.

Ідентифікація. Часи утримання основних піків на хроматограмах випробуваного розчину, отриманого при кількісному визначенні ГК, співпадали із часами утримання піків на хроматографах розчину ФСЗ моноамонію гліциризату.

Хроматограми, отримані при визначенні, наведено на рис. 4.1-4.5.

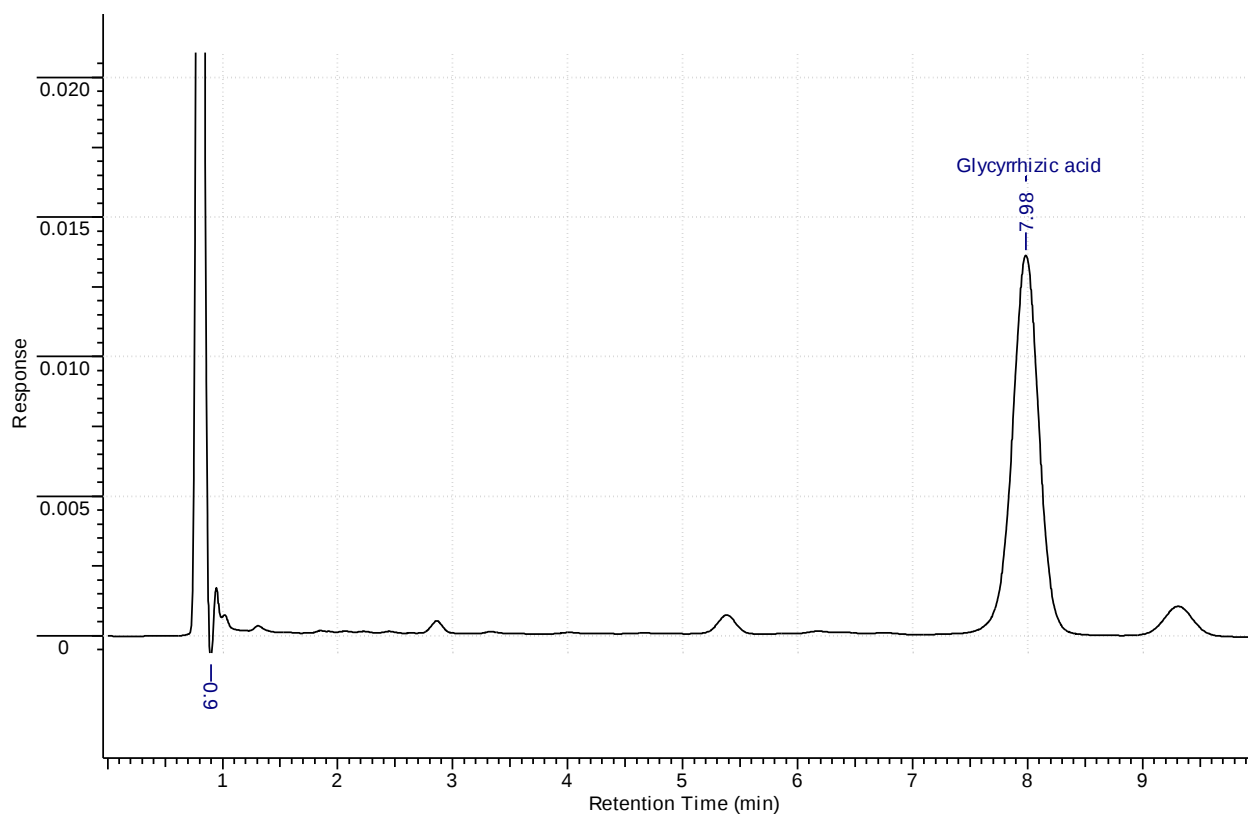
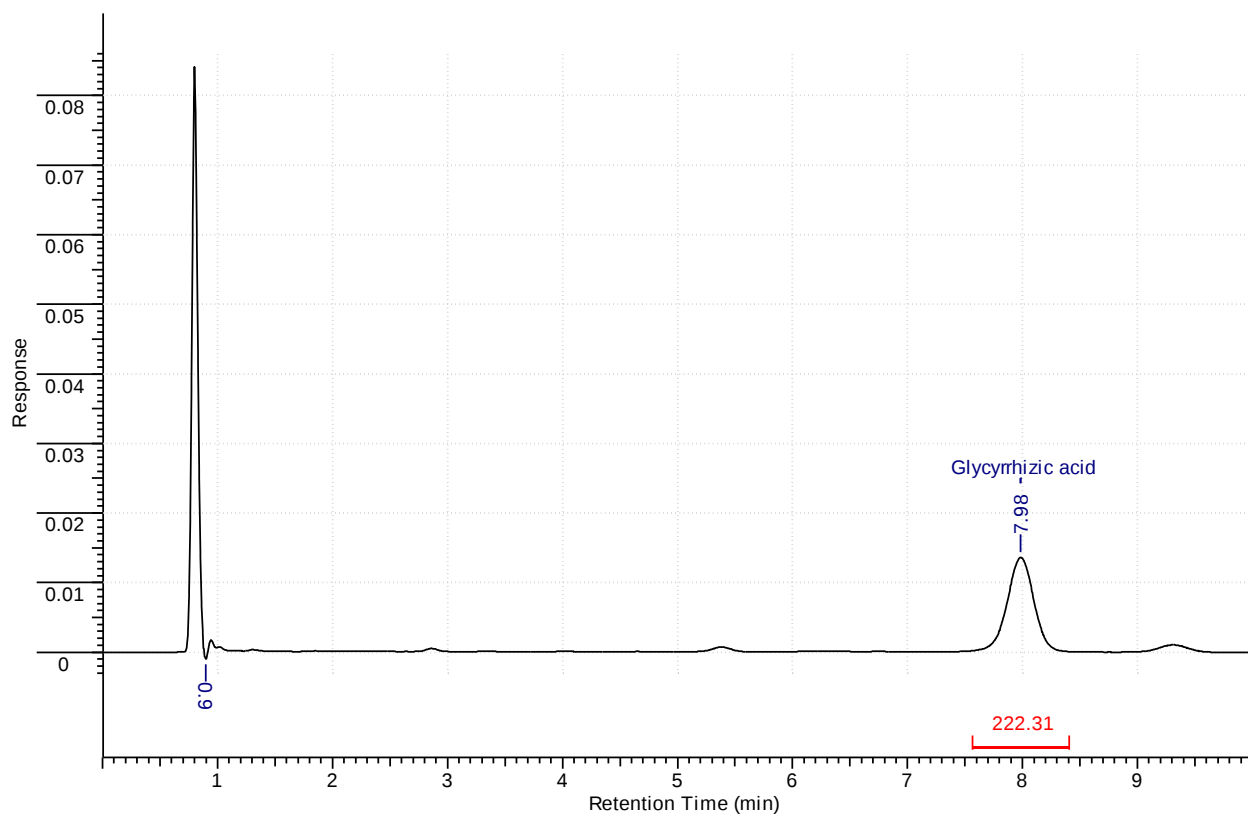


Рис. 4.1 Хроматограма розчину порівняння а ФСЗ ДФУ моноамонію гліциризату (повна та масштабована)

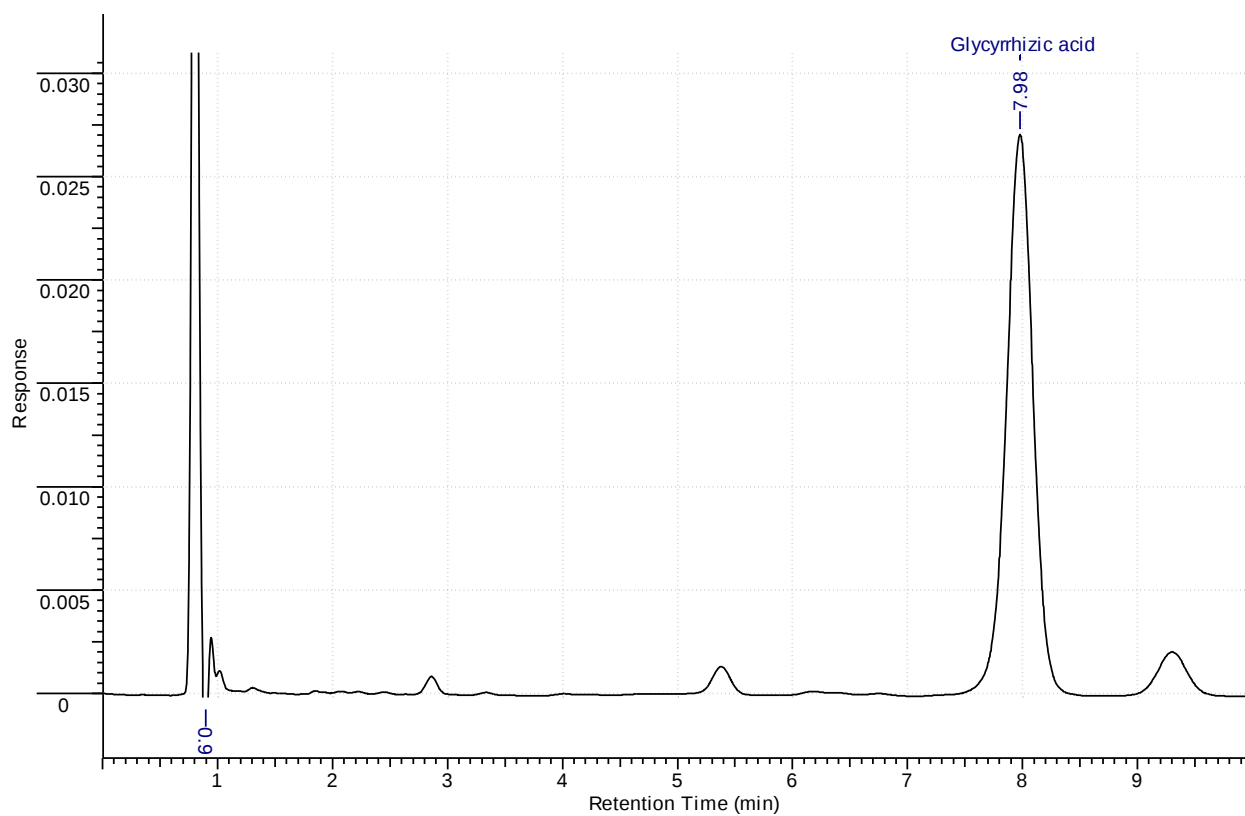
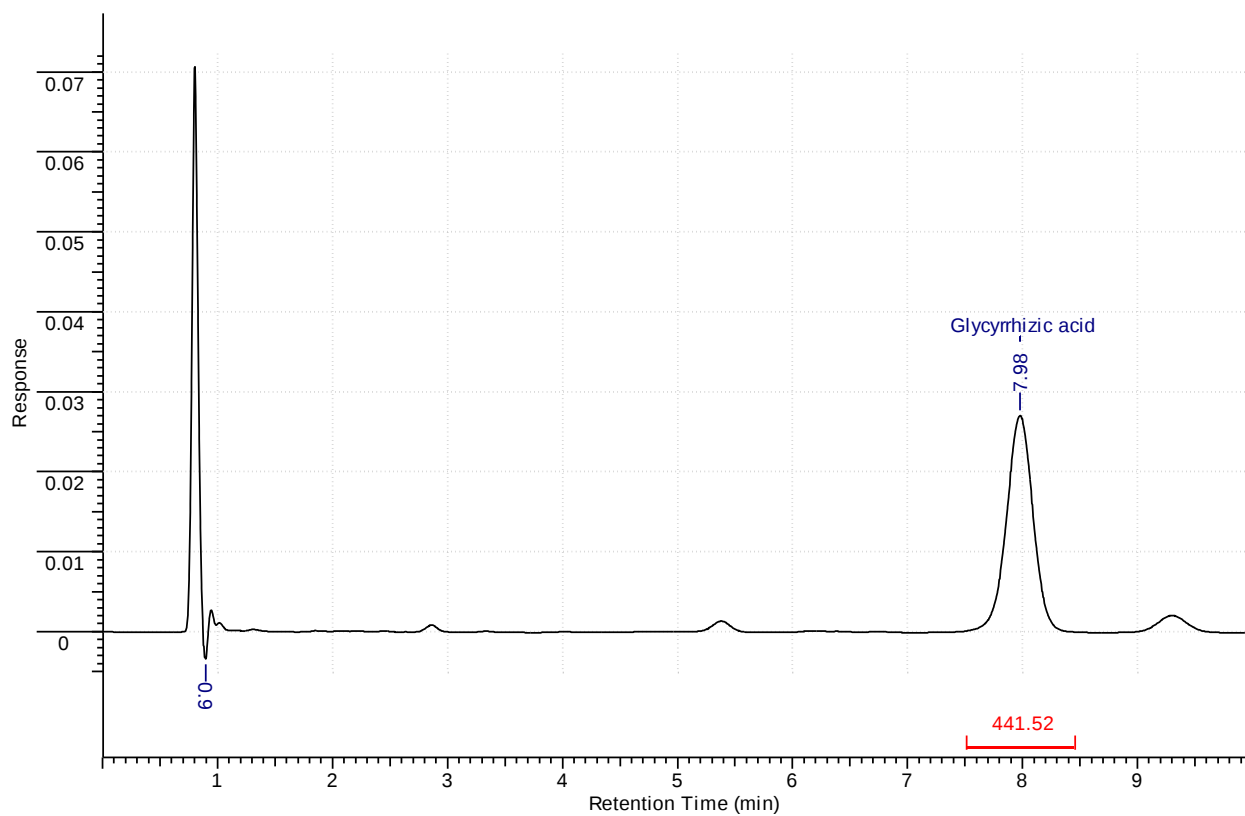


Рис. 4.2 Хроматограма розчину порівняння в ФСЗ ДФУ моноамонію гліциризату (повна та масштабована)

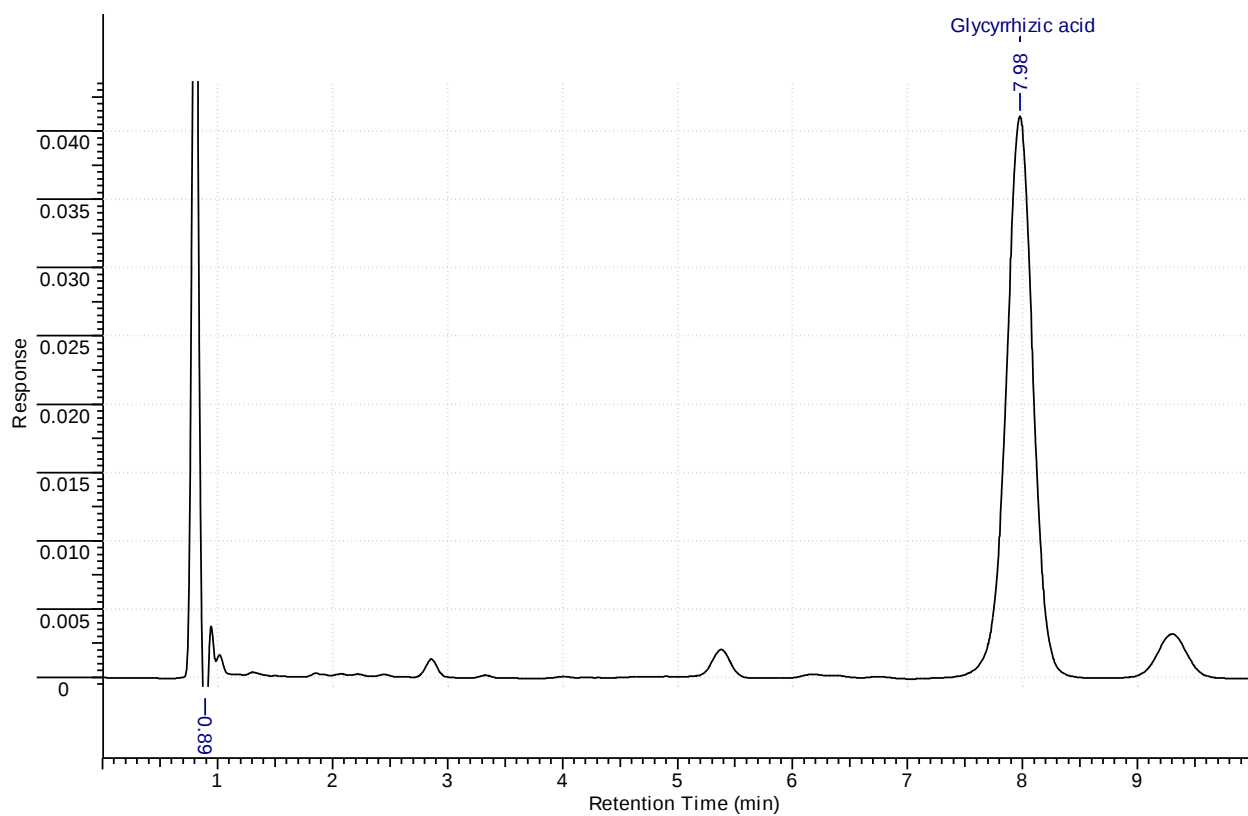
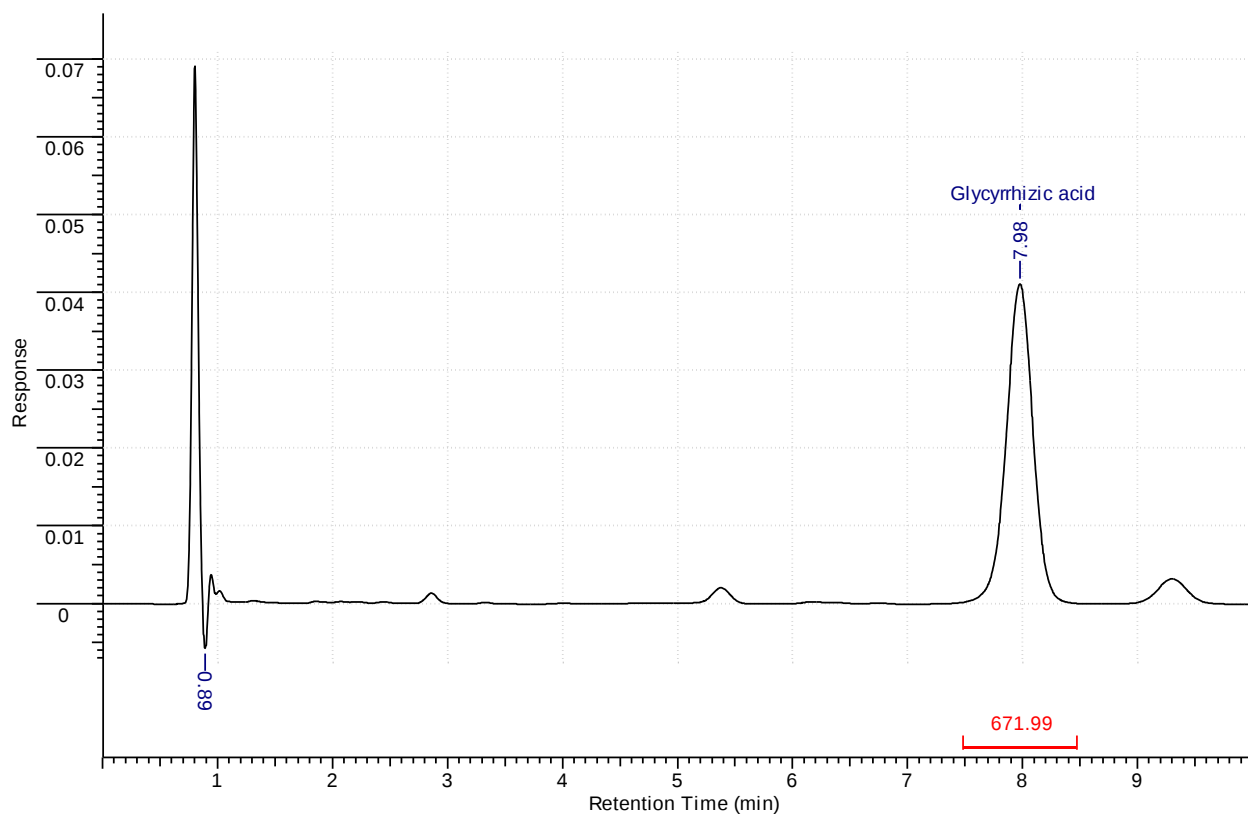


Рис. 4.3 Хроматограма розчину порівняння с ФСЗ ДФУ моноамонію гліциризату (повна та масштабована)

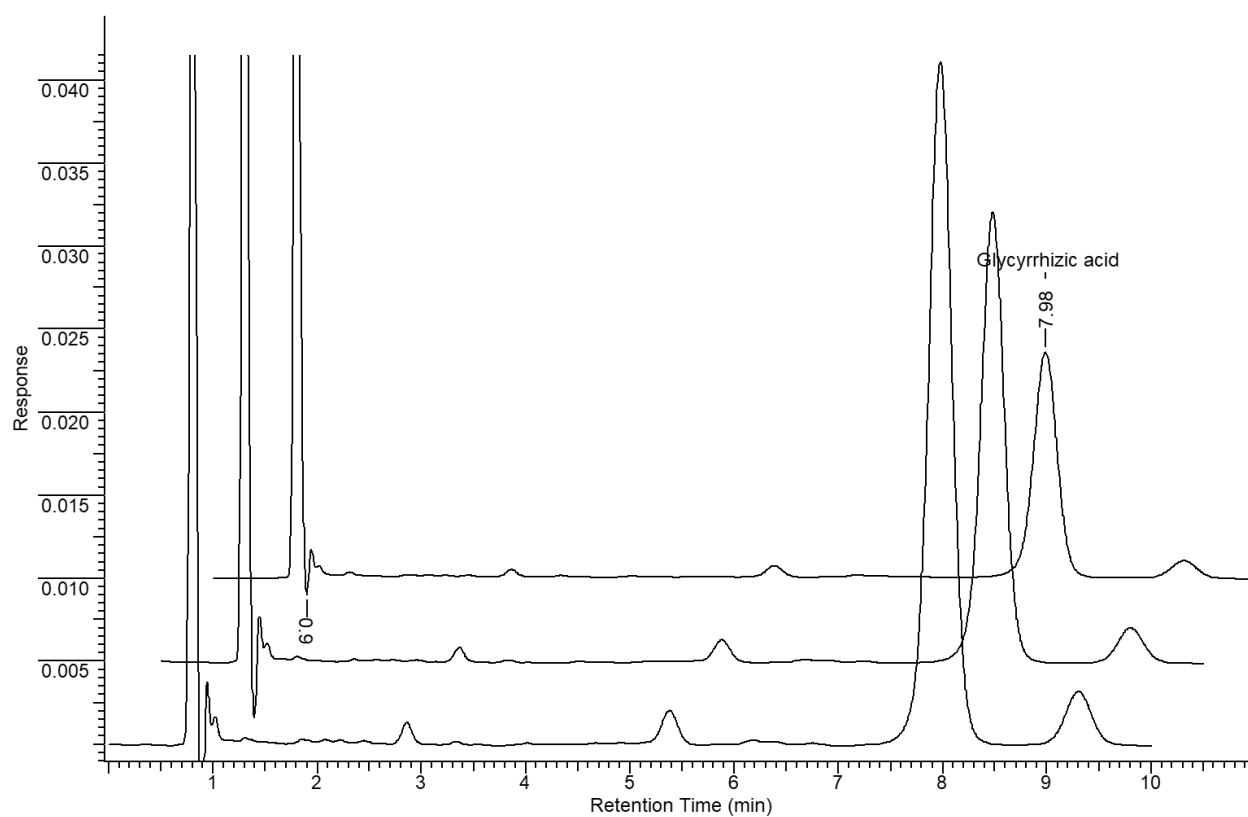
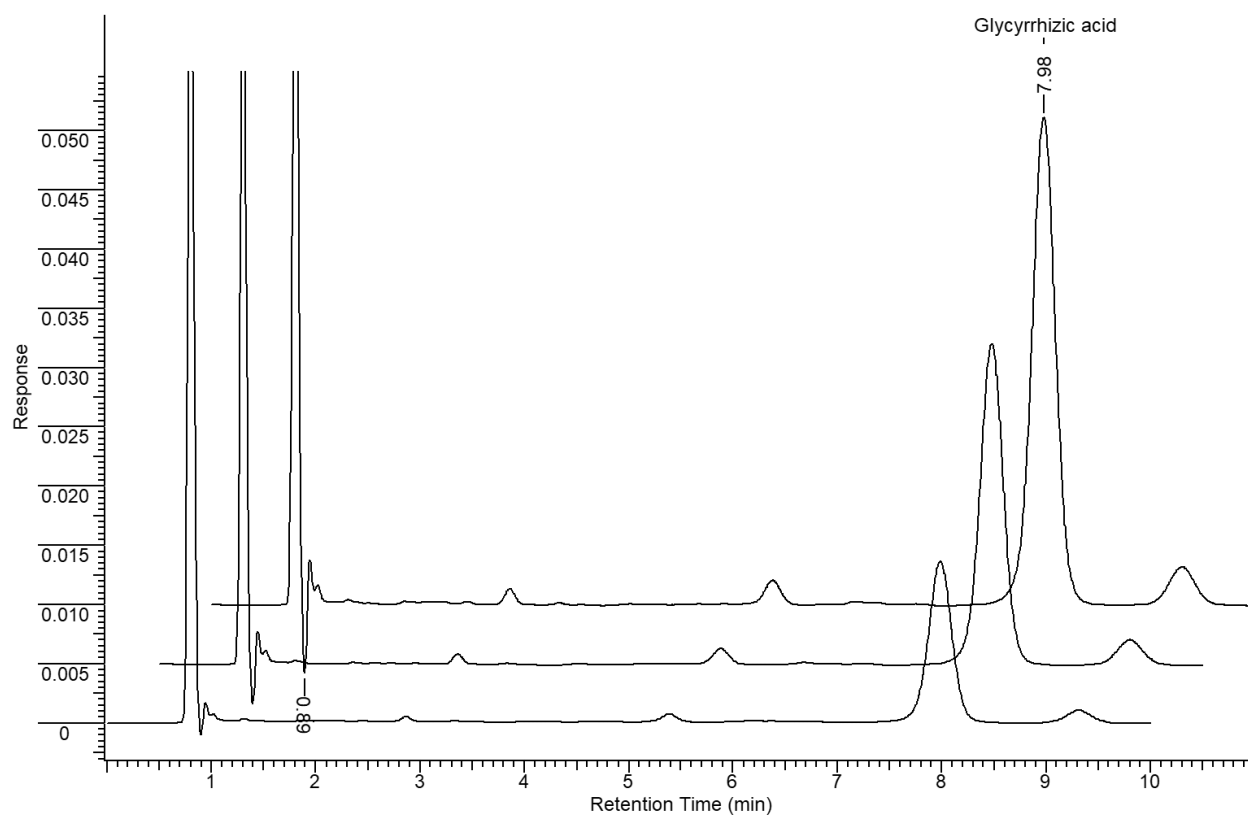


Рис. 4.4 Хроматограми розчину порівняння а, b, c ФСЗ ДФУ моноамонію гліциризату

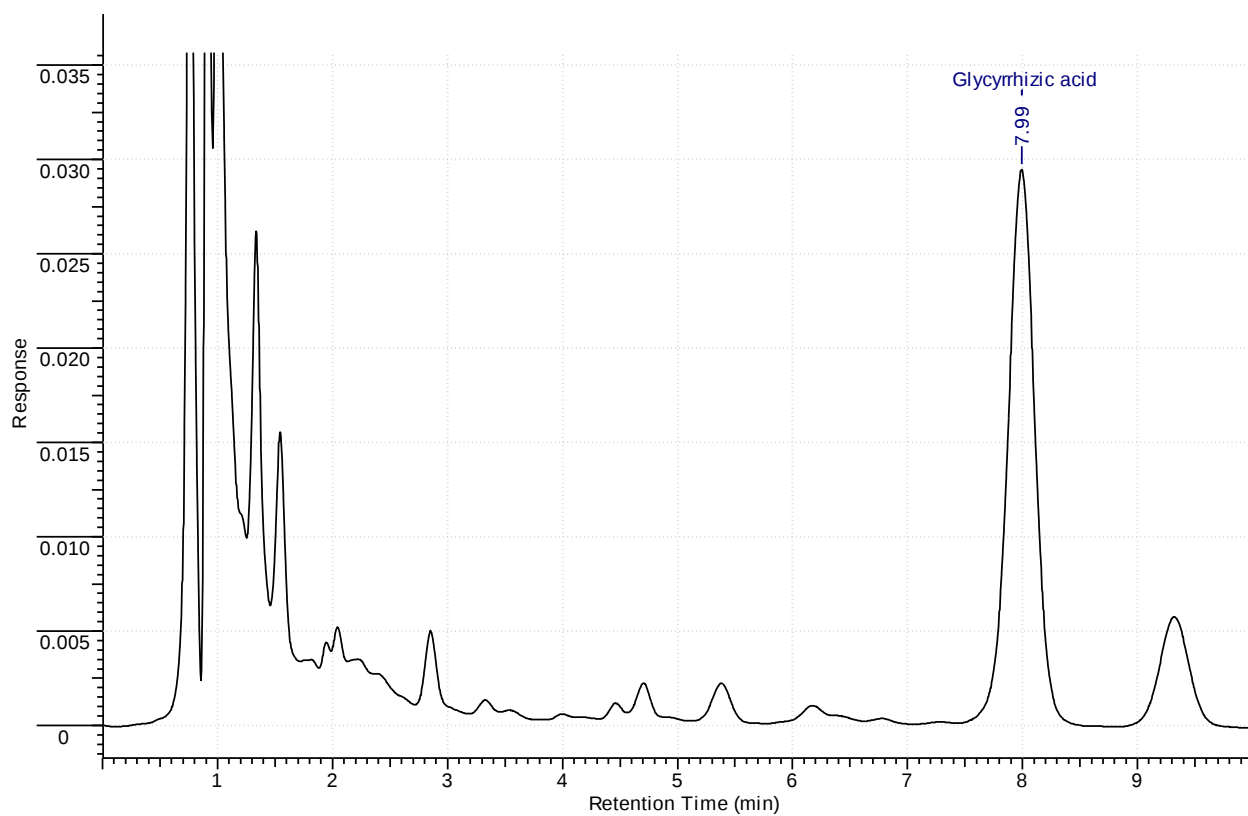
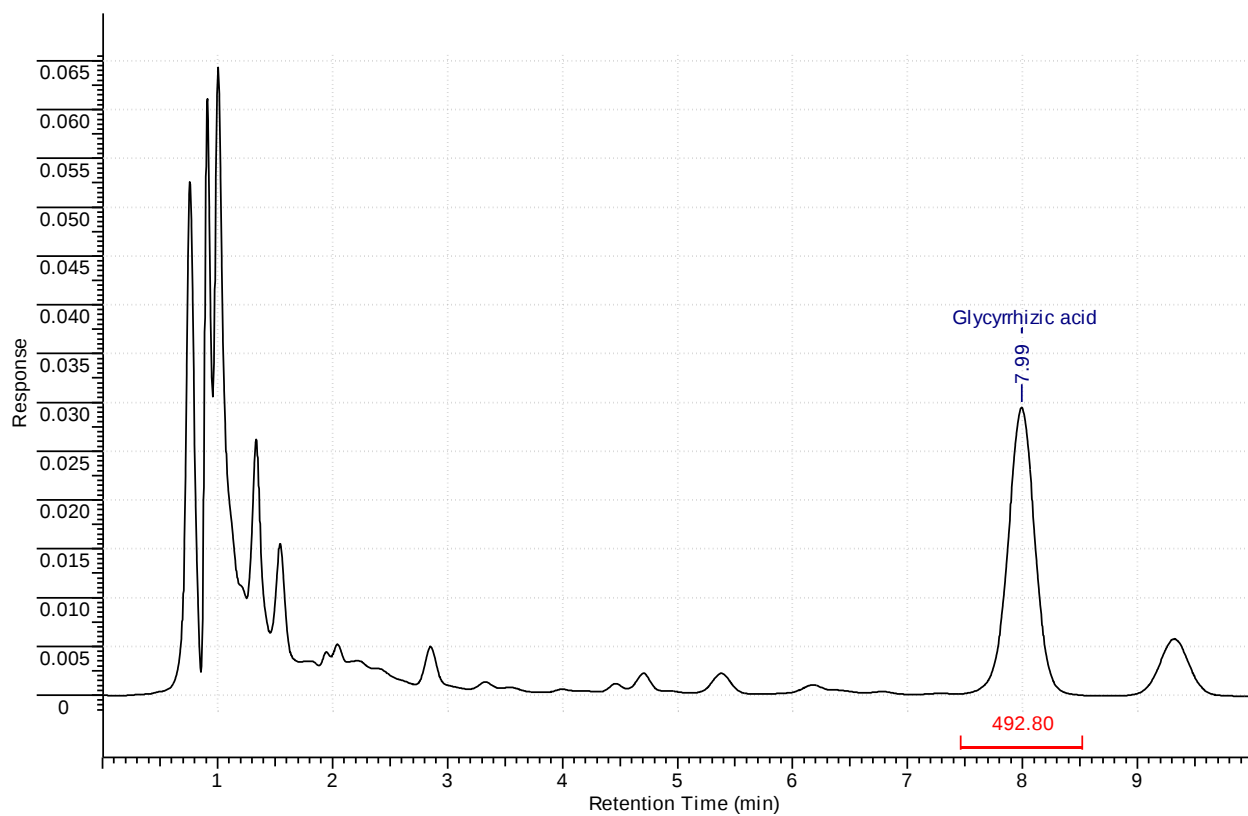


Рис. 4.5 Хроматограма випробовуваного розчину СЕСК (повна та масштабована)

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що СЕСК відповідає вимогам ТУ 657 РК-00482832-09-96 за показником «Вміст гліциризинової кислоти».

4.2 Ідентифікація та кількісне визначення гліциризинової кислоти у назальному гелі «Фіторин-плюс»

Розробку даної методики було проведено із використанням експериментальної серії назального гелю «Фіторин-плюс» та плацебо препарату.

Першим етапом розробки методики ідентифікації та кількісного визначення ГК було визначення вимог, за яких буде можливе виділення активного компонента із матриці, що складається із гелевої основи (карбопол, триетаноламін, пропіленгліколь, етанол) та ефірних олій сосни звичайної й евкаліпту прутовидного.

Необхідно було запропонувати методику пробопідготовки, яка б забезпечила точне визначення ГК та запобігала б потраплянню у пробу компонентів матриці. Тому, як розчинник було обрано воду, але з урахуванням фізико-хімічних властивостей ГК, використано водний розчин аміаку [31].

Після диспергування наважки розчин центрифугували протягом 5 хв. при 5000 хв^{-1} та фільтрували крізь мембранний фільтр із розміром пор не більше 0,45 мкм. Для визначення ГК використовували методику, описану у ДФУ, тому її валідацію проводили лише у обсязі доведення специфічності.

На підставі експериментальних даних у проект МКЯ розділ пропонується ввести у наступній редакції:

<...>

«Ідентифікація та кількісне визначення. Гліциризинова кислота»

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ*, 2.2.29).

Суміш для проб. Змішують 25 мл *аміаку розчину концентрованого P1* та 975 мл *води P*.

Рухома фаза. Змішують 55 мл *кислоти оцтової льодяної P*, 335 мл *ацетонітрилу P* та 610 мл *води*.

Випробовуваний розчин. Близько 1,1 г (точна наважка) препарату поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 50,0 мл суміші для проб, обробляють ультразвуком до повного диспергування наважки, доводять до позначки тим самим розчинником та центрифугують (5000 хв^{-1} , 5 хв.). Надосадову рідину фільтрують крізь нейлоновий мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші порції фільтрату.

Розчин порівняння. Близько 50,0 мг (точна наважка) ФСЗ моноамонію гліциризату поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у суміші для проб, доводять до позначки тим самим розчинником. 5,0 мл отриманого розчину доводять сумішню для проб до об'єму 50,0 мл та фільтрують крізь нейлоновий мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0,1 м × 4,6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії P*, із розміром часток 3,0 мкм, із передколонкою (наприклад, Nucleosil 100-3 C18 100*4.6);
- швидкість рухомої фази: 1,5 мл/хв.;
- температура колонки: 25 °C;
- детектування за довжини хвилі: 254 нм;
- об'єм інжекції: 20 мкл;

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні вимоги:

- коефіцієнт симетрії (A_s), розрахований за піком моноамонію гліциризату на хроматограмі розчину порівняння (в) має бути не менше 0,8 та не більше 2,0;

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком моноамонію гліциризату на хроматограмі розчину порівняння (в) складає не менше 2000 т. т.

З метою виконання вимог тесту придатності хроматографічної системи, допускається коректування умов хроматографування.

Отримують послідовно $n_0 = 2, 3, \dots, 8$ паралельних хроматограм розчину порівняння (в) та розраховують відносне стандартне відхилення RSD. Величина n_0 є достатньою, якщо значення RSD, розраховане для площі піку моноамонію гліциризату, не перевищує $RSD_{\max}$, що наведено нижче.

Кількість паралельних інжекцій, n_0						
2	3	4	5	6	7	8
$RSD_{\max}$						
0,51	1,34	1,92	2,37	3,75	3,08	3,38

Якщо одержані величини RSD не перевищують величини $RSD_{\max}$, поперемінно хроматографують однакову кількість $n \geq n_0$ разів розчин порівняння та випробовуваний розчин.

Ідентифікація. Часи утримання основних піків на хроматограмах випробовуваного розчину, отриманого при кількісному визначенні ГК, співпадали із часами утримання піків на хроматографах розчину ФСЗ моноамонію гліциризату.

Вміст ГК (X), у міліграмах на грам гелю, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S_1 * m_0 * 5 * 50 * P * 823}{S_0 * m_1 * 50 * 50 * 100 * 840} = \frac{S_1 * m_0 * P * 823}{S_0 * m_1 * 1000 * 840}$$

де: S_1 – середнє значення площі піку випробовуваної речовини, розраховане із хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піку випробовуваної речовини, розраховане із хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки препарату, г;

m_0 – маса наважки ФСЗ моноамонію гліциризату, мг;

P – вміст активної речовини ФСЗ моноамонію гліциризату, %;

823 – молекулярна маса ГК;

840 – молекулярна маса моноамонію гліциризату (без урахування кристалізаційної води).

Вміст ГК має бути не менше 7,5 мг на грам гелю.

<...>

З використанням розроблених методик було проконтрольовано вміст ГК у експериментальній серії препарату. Вміст ГК склав 13,03 мг на грам гелю.

Типові хроматограми, отримані при визначенні, наведено на рис. 4.6-4.8.

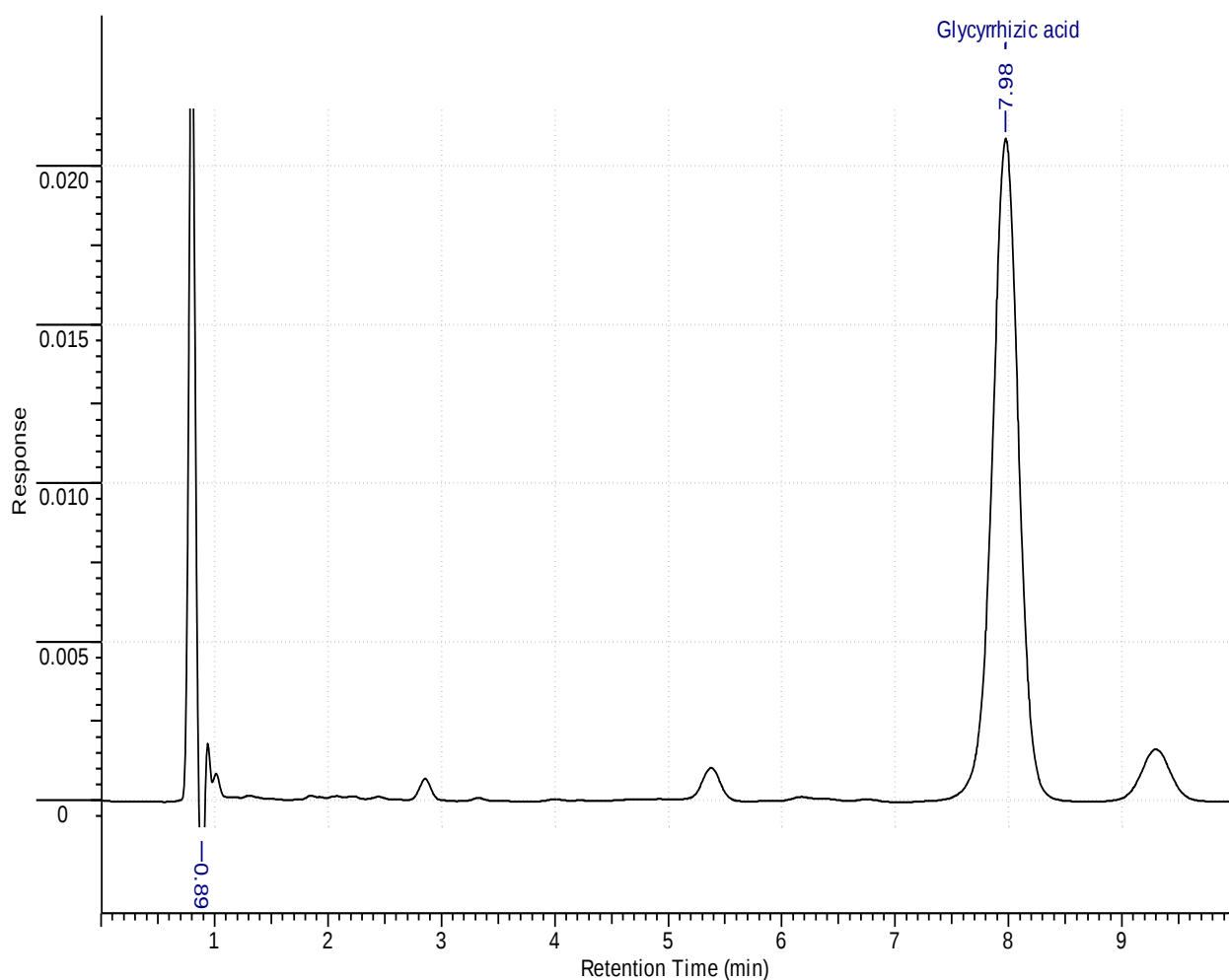


Рис. 4.6 Хроматограма розчину порівняння (гліциризинова кислота)

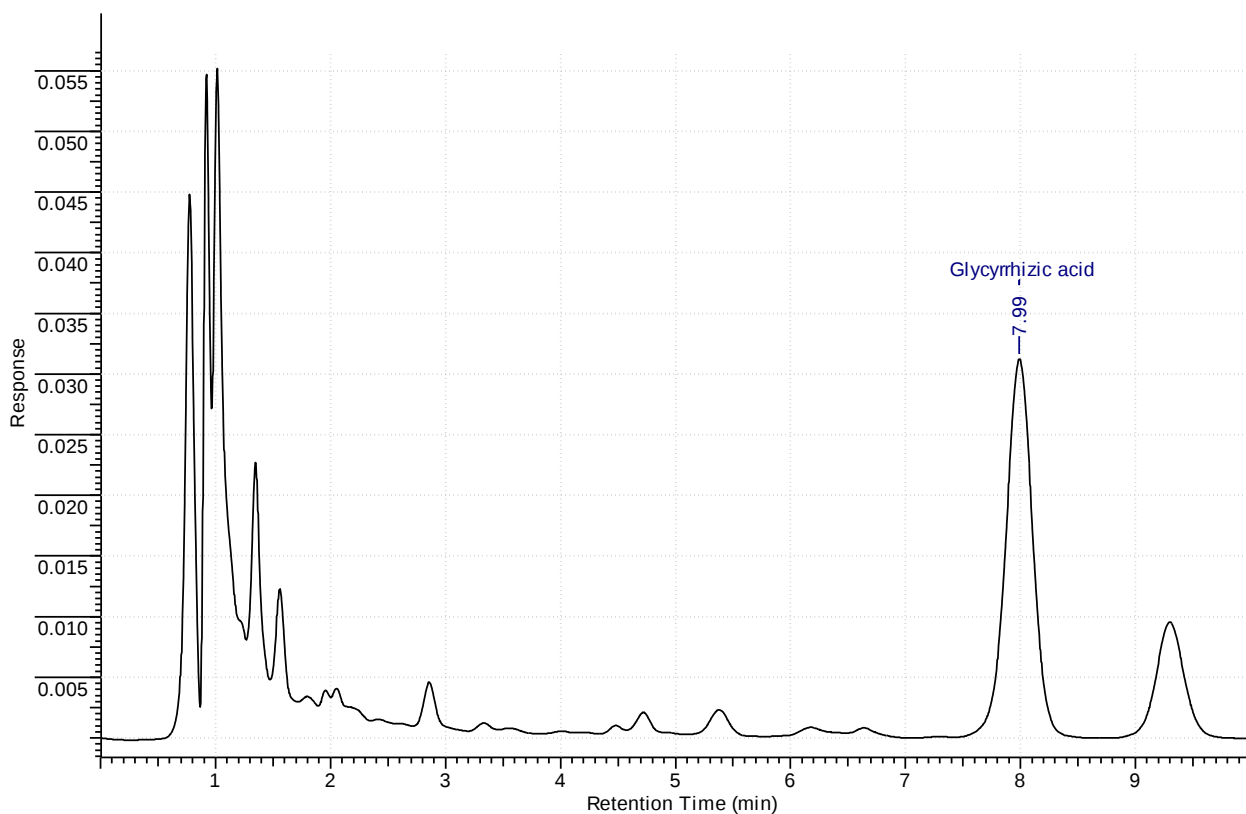


Рис. 4.7 Хроматограма випробовуваного розчину, повна (гліцирризинова кислота)

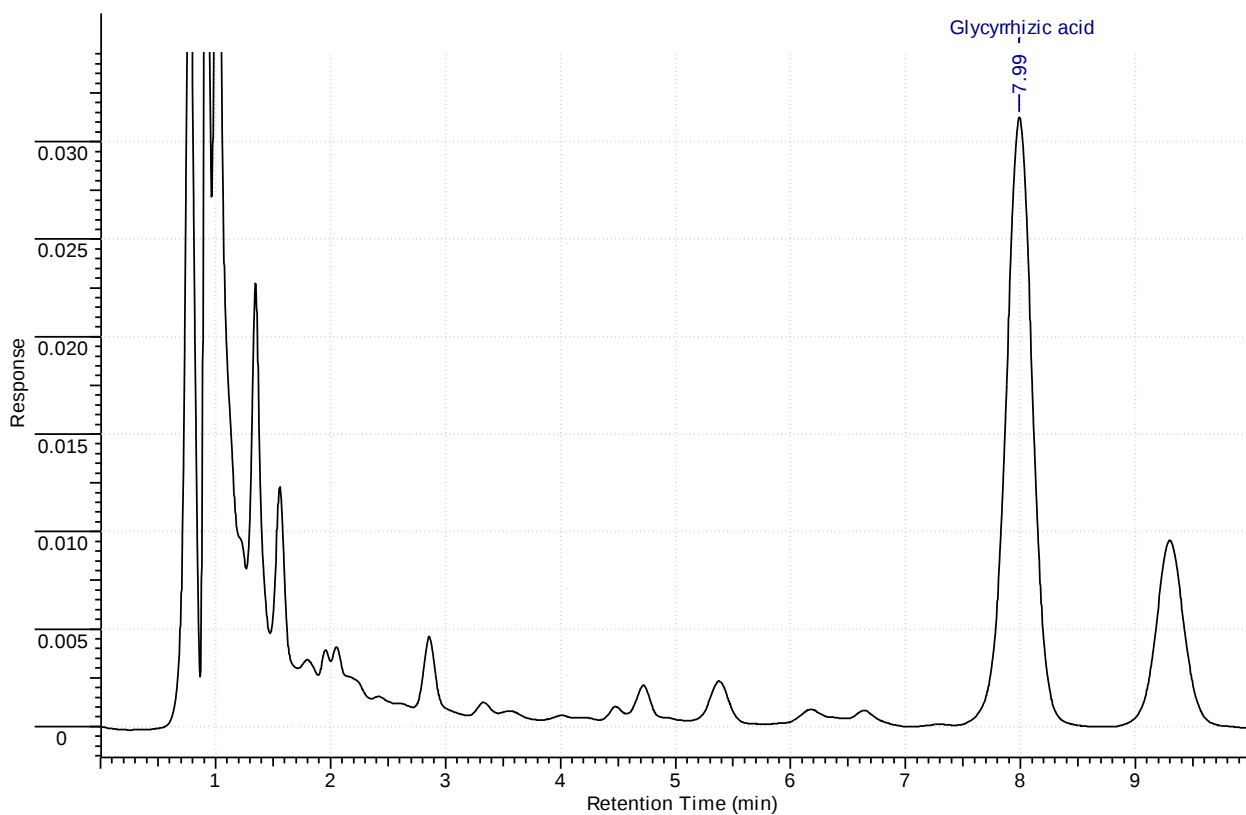


Рис. 4.8 Хроматограма випробовуваного розчину, масштабована (гліцирризинова кислота)

Для доведення специфічності методики визначення ГК був приготовлений та проаналізований розчин плацебо (містив всі компоненти гелю, крім СЕСК), хроматограма розчину наведена на рис. 4.9.

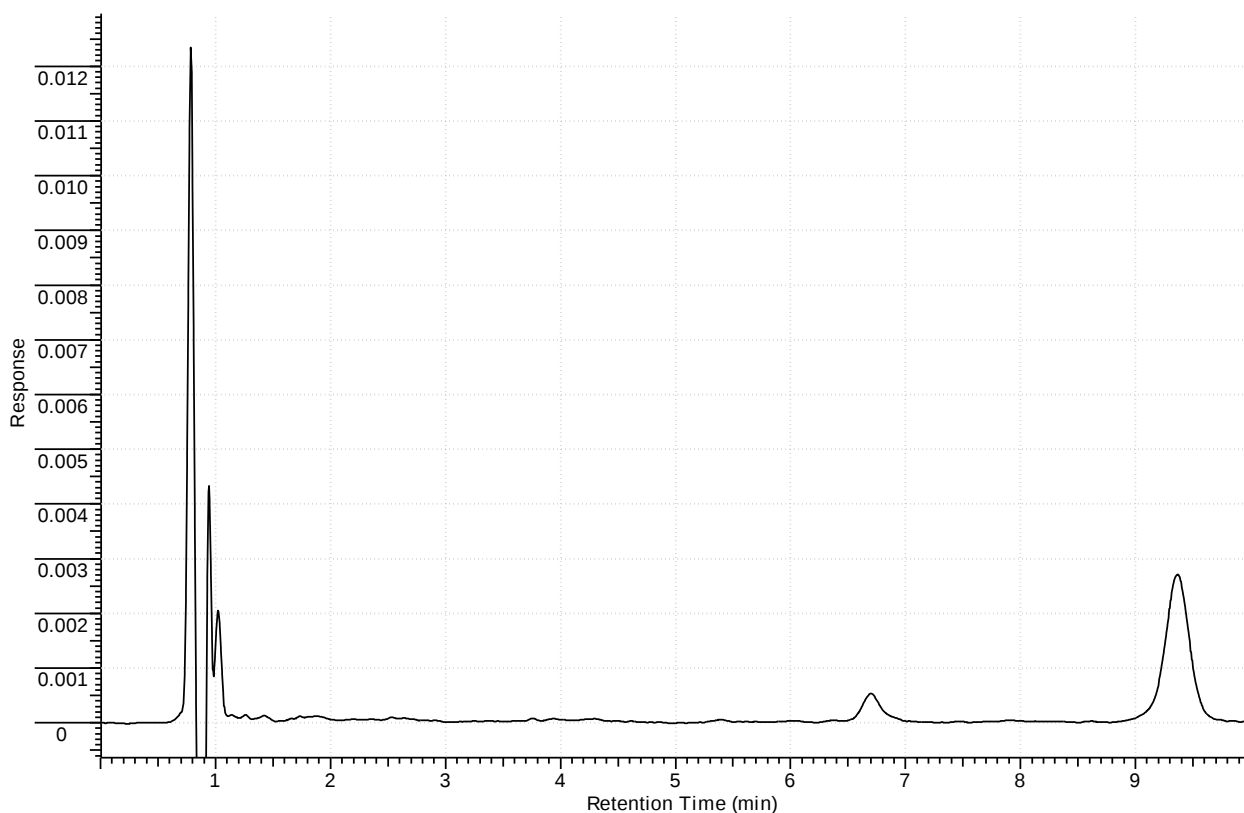


Рис. 4.9 Хроматограма плацебо (без СЕСК)

На хроматограмі плацебо видно, що визначенню ГК за методикою, що запропонована, компоненти плацебо не заважають. Методика може бути використана для контролю вмісту ГК СЕСК у препараті «Фіторин-плюс».

4.3 Ідентифікація та кількісне визначення ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної

Для підтвердження наявності у препараті ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної були проведені їх ідентифікація та кількісне визначення за допомогою метода газової хроматографії згідно вимог ДФУ.

Випробуваний розчин. Близько 10,0 г (точна наважка) поміщають у клуглодонну колбу місткістю 500,0 мл, додають 300 мл води очищеної і приєднують до приладу для визначення ефірних олій.

У приймач поміщають 2,0 мл розчину внутрішнього стандарту, нагрівають колбу зі зразком до кипіння і продовжують перегонку протягом 60 хв. Потім отриманий відгін пропускають через 0,5 г натрію сульфату безводного, збираючи отриманий фільтрат у мірну колбу місткістю 5,0 мл, фільтр промивають 2,0 мл толуолу, об'єднуючи промивний розчин із фільтратом у колбі, доводять об'єм розчину до мітки толуолом і перемішують.

Розчин порівняння ефірної олії сосни звичайної. Близько 100,0 мг (точна наважка) ефірної олії сосни звичайної поміщають у мірну колбу місткістю 5,0 мл, додають 2,0 мл розчину внутрішнього стандарту, доводять об'єм розчину толуолом до мітки і перемішують.

Розчин порівняння ефірної олії евкаліпту прутовидного. Близько 300,0 мг (точна наважка) ефірної олії евкаліпту прутовидного поміщають у мірну колбу місткістю 5,0 мл, додають 2,0 мл розчину внутрішнього стандарту, доводять об'єм розчину толуолом до мітки і перемішують.

Розчин внутрішнього стандарту. 0,50 мл гептанолу-1 поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 20,0 мл толуолу, перемішують, доводять об'єм розчину толуолом до мітки і перемішують.

Розчин порівняння внутрішнього стандарту. 2,0 мл розчину внутрішнього стандарту поміщають у мірну колбу місткістю 5,0 мл, доводять об'єм розчину толуолом до мітки і перемішують.

По 1 мкл випробуваного розчину, розчину порівняння ефірної олії сосни звичайної, розчину порівняння ефірної олії евкаліпту прутовидного та розчину порівняння внутрішнього стандарту хроматографували на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за наступних умов: колонка капілярна, кварцова, розміром 50 м x 0,2 мм, FFAP, товщина шару 0,33 мкм (або аналогічна); температуру колонки програмували: 70 °C витримували протягом 5 хв., далі температуру підвищували зі швидкістю

3 °C/хв. до температури 220 °C і витримували протягом 10 хв.; температура інжектора – 230 °C; температура детектора – 240 °C; швидкість газу-носія (азот) – 0,9 мл/хв.; поділ потоку 1:50.

Вміст ефірної олії сосни звичайної або евкаліпту прутovidного (X) у препараті, у мг в одному грамі, розраховували за формулою:

$$X = \frac{B_i \times m_o \times 5}{B_o \times m \times 5} = \frac{B_i \times m_o}{B_o \times m},$$

де: B_i – середнє значення відношення суми площ компонентів ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутovidного до площі піку внутрішнього стандарту, обчислене із хроматограм досліджуваного розчину;

B_o – середнє значення відношення суми площ компонентів ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутovidного до площі піку внутрішнього стандарту, обчислене із хроматограм порівняльного розчину ефірних олій сосни та евкаліпту;

m_o – маса ефірної олії, в мг;

m – маса зразка лікарського засобу, у г.

Результати вважаються достовірними, якщо виконуються наступні умови:

- коефіцієнт поділу піків лимонену та 1,8-цинеолу, обчислений із хроматограм розчину порівняння ефірної олії евкаліпту прутovidного та досліджуваного розчину, повинен бути не менше 1,5;
- відносне стандартне відхилення значень відношення суми площ компонентів ефірної олії сосни звичайної до площі піку внутрішнього стандарту, розраховані з хроматограм випробуваного розчину і розчину порівняння ефірної олії сосни звичайної і відносне стандартне відхилення значень відношення суми площ компонентів ефірної олії евкаліпту прутovidного до площі піку внутрішнього стандарту, розраховані з хроматограм випробуваного розчину і розчину порівняння ефірної олії

евкаліпту прутовидного повинні відповідати вимогам ДФУ 1.1 п. 2.2.24 N.

Вміст ефірної олії сосни звичайної в 1,0 г препарату був у межах від 8,5 мг до 11,5 мг. Вміст ефірної олії евкаліпту прутовидного був у межах від 17,0 мг до 23,0 мг.

Ідентифікація ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутовидного у розробленому гелі проводилася на основними піками лимонену, 1,8-цинеолу та α -пінену, час утримування яких повинен співпадати із часом утримування піків лимонену, 1,8-цинеолу та α -пінену на хроматограмах розчину порівняння (рис. 4.10).

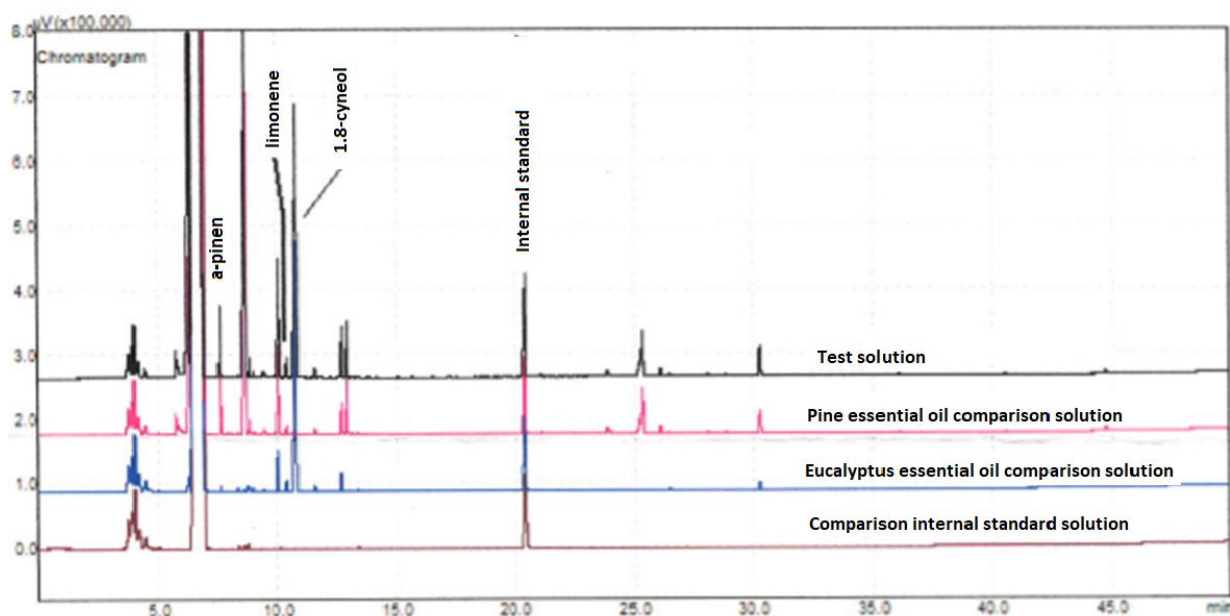


Рис. 4.10 Хроматограми випробовуваного розчину, розчину порівняння ефірної олії сосни звичайної, ефірної олії евкаліпту прутовидного і розчину порівняння внутрішнього стандарту

4.4 Випробування на мікробіологічну чистоту

Вивчення МБЧ назального гелю «Фіторин-плюс» проводили згідно ДФУ.

У дослідженні використовували такі густі та рідкі живильні середовища: соєво-казеїновий агар (для визначення загальної кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС)), Сабуро-декстрозний (для визначення загальної кількості дріжджових і плісневих грибів (ТУМС)), соєво-казеїновий бульйон (для попереднього інкубування при визначенні наявності певних видів мікроорганізмів), манітно-сольовий агар (для ідентифікації *St. aureus*), цетримідний агар (для ідентифікації *Ps. aeruginosa*). Живильні середовища відповідали вимогам за ростовими, інгібіторними й індикативними властивостями, а також витримували випробування на стерильність.

Для перевірки придатності методик визначення ТАМС і ТУМС в якості тест-штамів використовували мікроорганізми: *St. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231, *Asp. brasiliensis* ATCC 16404. Підготовку тест-мікроорганізмів проводили за ДФУ. Тест-штами вирощували окремо на відповідних живильних середовищах.

Приготування робочих суспензій монокультур тест-мікроорганізмів здійснювали із використанням буферного розчину з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0 методом послідовних кратних розведень до навантаження приблизно 1000 КУО/мл кожного тест-мікроорганізму. Використовували не менше 2-х чашок Петрі для кожного мікроорганізму, проводили інкубацію посівів відповідно до ДФУ, підраховували число колоній на чашках Петрі, визначали середнє арифметичне значення їх числа.

З метою перевірки й усунення антимікробної дії зразків назального гелю використовували її розведення 1:10. Для проведення аналізу відбирали 10,0 г гелю, додавали стерильний полісорбат-80, гомогенізували, проводили нагрівання суміші до 40 °С на водяній бані. Додавали буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном (рН 7,0), попередньо підігрітий до температури не більше 40 °С, доводили об'єм до 100 мл (розведення 1:10). При аналізі МБЧ використовували методи глибинного і двошарового посівів.

Для визначення ТАМС і ТУМС методом глибинного посіву брали по 1 мл зразків (розведення 1:10), вносили у кожен чашку Петрі та додавали 15-

20 мл соєво-казеїнового агару (для бактерій) або Сабуро-декстрозного (для грибів) температурою не вище 45 °С.

При використанні двошарового методу в стерильні чашки Петрі вносили від 15 до 20 мл соєво-казеїнового агару або Сабуро-декстрозного з температурою 45-50 °С. По 1 мл підготовлених зразків (розведення 1:10) вносили у стерильні пробірки, що містили по 4 мл відповідного розплавленого та охолодженого агару. Швидко перемішували вміст пробірки і переносили в підготовлені чашки Петрі.

Чашки інкубували за температури 30-35 °С протягом 5 діб (для бактерій) і за температури 20-25 °С протягом 7 діб (для грибів). Результати визначення МБЧ наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Результати дослідження назального гелю «Фіторин-плюс» на МБЧ

Препарат	Метод глибинного посіву		Метод двошарового посіву		Мікроорганізми	
	Кількість КУО/г				St.	Ps.
	ТАМС	ТУМС	ТАМС	ТУМС	aureus	aeruginosa
Гель «Фіторин-плюс»	32	до 10	51	до 10	-	-

Примітки: КУО/г – колонієутворюючі одиниці в 1,0 г зразків.
«-» – повна відсутність бактерій у зразку.

Інкубація підготовлених зразків назального гелю (розведення 1:10) на манітно-сольовому агарі (температура 30-35 °С – 72 год.) і цетримідному (температура 30-35 °С – 72 год.) показала відсутність колоній, що відповідає результату – «відсутність бактерій *St. aureus* і *Ps. aeruginosa* в 1,0 г досліджуваних зразків гелю».

Отже, у результаті проведених досліджень було встановлено, що загальне число життєздатних мікроорганізмів (ТАМС) не перевищує 10^2 КУО/мл, а загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не перевищує 10^1 , що відповідає вимогам ДФУ до МЛЗ за показником «Мікробіологічна чистота».

4.5 Вивчення стабільності розробленого назального гелю у процесі зберігання

Термін придатності запропонованого назального гелю «Фіторин-плюс» визначали шляхом періодичної оцінки закладених до проекту МКЯ показників його якості (табл. 4.2).

Вивчення стабільності препарату проводили при різних умовах зберігання у тубах алюмінієвих із внутрішньолаковим покриттям із бушонами при температурах 8-15 °С (холодне або прохолодне місце) і 15-25 °С (кімнатна температура) протягом 2 років 3 місяців.

Через кожні 3 місяці зберігання назального гелю «Фіторин-плюс» визначали відповідність зразків вимогам проекту МКЯ:

- органолептичні показники,
- визначення рН,
- ідентифікація,
- кількісне визначення АФІ,
- однорідність,
- перевірка МБЧ (табл. 4.3; 4.4).

У результаті досліджень було встановлено, що впродовж періоду спостереження назальний гель відповідав вимогам проекту МКЯ та ДФУ за всіма показниками якості.

Стабільність ГК та ефірних олій, що входять до складу препарату, після приготування і в процесі його зберігання, була підтверджена дослідженнями методами ВЕРХ і ГХ.

Таблиця 4.2

Показники якості гелю «Фіторин-плюс», включені до проекту МКЯ

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Результати аналізу
Опис	Гель коричневого кольору зі специфічним запахом	Гель коричневого кольору зі специфічним запахом
Ідентифікація: • <i>ГК</i>	Часи утримання піків на хроматограмах випробув. р-ну повинні співпадати з часами утримання піків на хроматографах р-ну ФСЗ моноамонію гліциризату	Відповідає
• <i>Ефірні олії</i>	На хроматограмі часи утримання піків мають співпадати з часами утримання піків р-ну порівняння	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний
МБЧ: • бактерії, гриби в 1,0 г • <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i>	Не більше 10^2 ТАМС та 10^1 ТУМС Не допускається	Відповідає Відповідає
Маса вмісту контейнера, г	від 9,0 до 11,0	Відповідає
рН	5,50 – 6,50	6,20±0,05
Кількісний вміст ГК в 1,0 г гелю, мг	не менше 7,50	13,03±0,01
Кількісний вміст ефірної олії евкаліпту прутовидного в 1 г гелю, мг	17,00-23,00	19,31±0,01
Кількісний вміст ефірної олії сосни звичайної в 1 г гелю, мг	8,50-11,50	10,10±0,01

Таблиця 4.3

Результати аналізу гелю «Фіторин-плюс» у процесі зберігання при $t = 8 - 15^{\circ}\text{C}$ протягом 2 р. 3 міс.

№ серії	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація		рН	Однорідність	МБЧ		Вміст ГК в 1 г, мг	Вміст ефірн ої олії евкаліпту в 1 г, мг	Вміст ефірн ої олії сосни в 1 г, мг	Термін зберігання	Висно вки
			Сухий екстракт солодкового кореня (гліциризин ова кислота)	Ефірні олії			Бактерії, гриби	St. aureus, Ps. aerug.					
Вимоги МКЯ		Гель коричн. кольору, однорідної консистен., зі специфічн. запахом	ВЕРХ Часи утрим. пиків мають співпадати з часами утрим. пиків розчину порівняння	ГХ Часи утрим. пиків мають співп. з часами утрим. пиків р-ну порів.	5,50 - 6,50	Має бути однорідн.	Не більше 10^2 ТАМС та 10^1 ТУМС	Не допуск.	Не менше 7,50	8,50- 11,50			
	10301	03.06.16 05.06.17 04.06.18 03.09.18	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	5,95 5,80 5,90 6,00	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	відповід. теж саме -/- -/-	13,03 13,05 13,01 13,02	19,31 19,28 19,32 19,31	10,12 10,10 10,12 10,11	Перв. 1 р. 2 р. 2 р.3 м.	Прид. теж саме -/-
	20301	03.06.16 05.06.17 04.06.18 03.09.18	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	6,45 6,40 6,35 6,40	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	відповід. теж саме -/- -/-	13,01 13,01 13,03 13,01	19,32 19,32 19,31 19,31	10,11 10,10 10,12 10,12	Перв. 1 р. 2 р. 2 р.3 м.	Прид. теж саме -/-
	30301	03.06.16 05.06.17 04.06.18 03.09.18	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	5,90 6,00 6,20 6,20	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	відповід. теж саме -/- -/-	13,02 13,04 13,04 13,05	19,35 19,32 19,33 19,31	10,12 10,10 10,12 10,10	Перв. 1 р. 2 р. 2 р.3 м.	Прид. теж саме -/-

Таблиця 4.4

Результати аналізу гелю «Фіторин-плюс» у процесі зберігання при t = 15 – 25 °С протягом 2 р. 3 міс.

№ серії	Дата аналізу	Опис	Ідентифікація		pH	Однорідність	МБЧ		Вміст ГК в 1 г, мг	Вміст ефірн ої олії евкалі пту в 1 г, мг	Вміст ефірн ої олії сосни в 1 г, мг	Термін зберіга ння	Висно вки
			Сухий екстракт солодкового кореня (гліциризин ова кислота)	Ефірні олії			Бактерії, гриби	St. aureus, Ps. aerug.					
Вимоги МКЯ		Гель коричн. кольору, однорідної консистен., зі специфічн. запахом	ВЕРХ Часи утрим. пків мають співпадати з часами утрим. пків розчину порівняння	ГХ Часи утрим. пків мають співп. з часами утрим. пків р-ну порів.	5,50 -6,50	Має бути однорідн.	Не більше 10 ² ТАМС та 10 ¹ ТУМС	Не допуск.	Не менше 7,50	8,50- 11,50			
	10301	03.06.16 05.06.17 04.06.18 03.09.18	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	5,95 5,80 5,90 6,00	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	відповід. теж саме -/- -/-	13,03 13,04 13,01 13,04	19,31 19,28 19,32 19,31	10,12 10,10 10,12 10,11	Перв. 1 р. 2 р. 2 р.3 м.	Прид. теж саме -/-
	20301	03.06.16 05.06.17 04.06.18 03.09.18	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	6,45 6,50 6,50 6,40	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	відповід. теж саме -/- -/-	13,03 13,03 13,01 13,03	19,32 19,32 19,31 19,31	10,11 10,10 10,12 10,12	Перв. 1 р. 2 р. 2 р.3 м.	Прид. теж саме -/-
	30301	03.06.16 05.06.17 04.06.18 03.09.18	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	6,50 6,45 6,40 6,40	відповідає теж саме -/- -/-	відповідає теж саме -/- -/-	відповід. теж саме -/- -/-	13,05 13,05 13,02 13,04	19,35 19,32 19,33 19,31	10,12 10,10 10,12 10,10	Перв. 1 р. 2 р. 2 р.3 м.	Прид. теж саме -/-

Оскільки розроблений назальний гель відноситься до МЛЗ, нами було проведено вивчення його структурно-механічних (реологічних) властивостей у процесі зберігання [80, 150]. На підставі отриманих даних були побудовані реограми зразків гелю «Фіторин-плюс» (рис. 4.11).

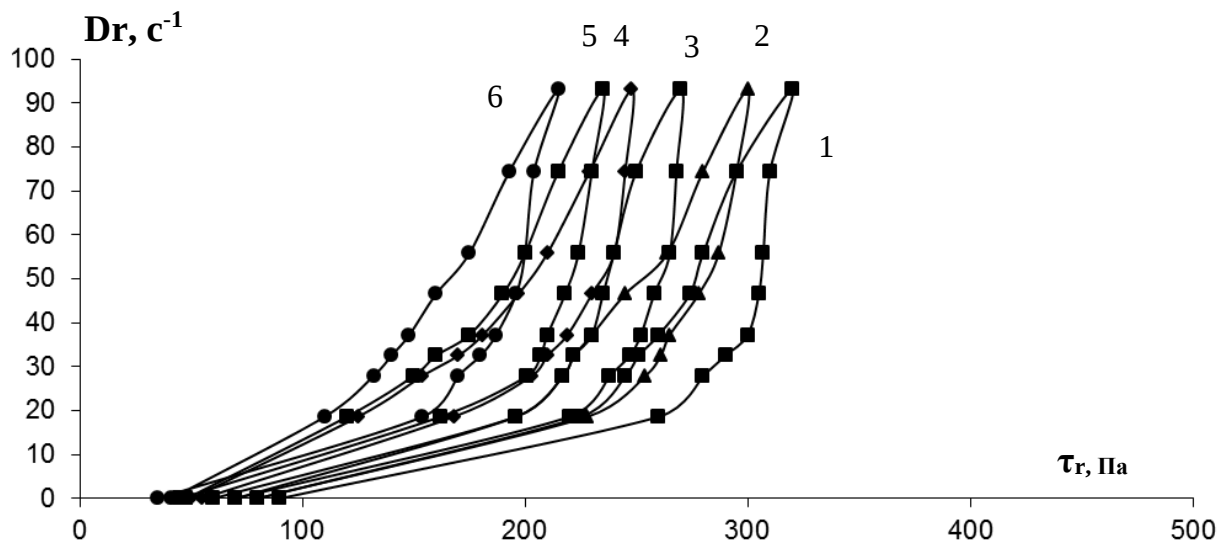


Рис. 4.11 Реограми назального гелю «Фіторин-плюс»: 1 – після приготування; 2 – через 6 місяців; 3 – через 12 місяців; 4 – через 18 місяців; 5 – через 24 місяці; 6 – через 27 місяців

Як видно з рис. 4.11, реограми назального гелю у досліджуваному інтервалі не змінювали реологічні властивості, тип течії залишався пластичним, площа петлі гістерезису не змінювалась [152, 156].

Крім того, із метою визначення стабільності гелю у процесі зберігання та його екструзійних властивостей, розраховували значення механічної стабільності та коефіцієнти динамічного розрідження. Дані представлені у табл. 4.5.

Як видно з табл. 4.5, значення механічної стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» упродовж терміну зберігання майже не змінювалося, що свідчить про правильний вибір АФІ та допоміжних речовин, їх концентрацій, відсутність взаємодії між ними і раціональну технологію препарату.

Розраховані показники коефіцієнтів динамічного розрідження варіюються від 71,50 % до 70,18 %, що свідчить про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу і є підтвердженням позитивних екструзійних і консистентних властивостей гелю [159].

Отже, розроблений назальний гель можна охарактеризувати як структуровану систему, що не змінює свої структурно-механічні (реологічні) показники у процесі зберігання.

Таблиця 4.5

Значення механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження назального гелю «Фіторин-плюс»

Термін спостереження	Механічна стабільність	Коефіцієнти динамічного розрідження, %
Одразу після приготування	1,04	71,50
Через 6 міс.	1,05	71,02
Через 12 міс.	1,07	70,91
Через 27 міс.	1,09	70,18

Таким чином, проведені нами дослідження дозволяють зробити висновок, що назальний гель «Фіторин-плюс» залишається стабільним із урахуванням усіх досліджуваних факторів протягом 2-х років 3 місяців при зберіганні у тубах алюмінієвих із бушонами при обох досліджуваних температурних режимах, що дозволяє встановити термін його придатності – 2 роки.

Також нами було проведено дослідження стабільності запропонованого лікарського засобу у процесі використання. Зразки назального гелю піддавалися практичному використанню. Відбір проб здійснювався у звичайних умовах зовнішнього середовища.

Зразки гелю аналізували через 5, 10 та 21 день. При цьому значення рН препарату протягом усього терміну спостереження знаходилося у межах від 5,50 до 6,50, як і передбачено проектом МКЯ.

Результати аналізу представлено у табл. 4.6, які підтверджують стабільність назального гелю «Фіторин-плюс» у процесі його застосування протягом 21 дня після першого розкриття упаковки.

Таблиця 4.6

Результати вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» під час його використання

Серія	Термін зберігання, днів	Вміст		
		ГК в 1 г, мг	Ефірної олії евкаліпту в 1 г, мг	Ефірної олії сосни в 1 г, мг
Нормування		не менше 7,50	17,00-23,00	8,50-11,50
Гель промислового виготовлення	0	13,03	19,31	10,12
	5	13,04	19,35	10,13
	10	13,04	19,34	10,15
	21	13,03	19,35	10,14
Гель аптечного виготовлення	0	13,04	19,35	10,16
	5	13,05	19,35	10,14
	10	13,05	19,36	10,15
	21	13,04	19,34	10,14

За результатами досліджень даного розділу опубліковані наукові роботи [101, 154].

Висновки до розділу 4

1. На підставі фізико-хімічних досліджень визначено основні показники якості назального гелю «Фіторин-плюс». Вивчені органолептичні показники препарату, його однорідність, величина рН.

2. З використанням методу ВЕРХ розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення ГК СЕСК у розробленому назальному гелі. Вміст ГК становить 13,03 мг на грам назального гелю. Для запропонованої методики визначено специфічність.

3. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної у складі гелю методом ГХ. Вміст ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутовидного становить від 8,50 мг до 11,50 мг та 17,00 мг до 23,00 мг на грам гелю відповідно.

4. Проведено дослідження МБЧ розробленого препарату. Встановлено відповідність назального гелю «Фіторин-плюс» вимогам ДФУ до МЛЗ для місцевого застосування.

5. Експериментально доведено стабільність гелю протягом 2-х років 3-х місяців при температурах 8-15 °С і 15-25 °С.

6. На підставі проведених досліджень розроблено проект МКЯ на назальний гель «Фіторин-плюс», методики контролю якості препарату апробовано в умовах АТ «Фармак» (акт апробації від 23.06.2020 р.).

РОЗДІЛ 5

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ І ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»

5.1 Вивчення противірусної (по відношенню до аденовірусів) активності гелю

Для виявлення противірусної дії препарату по відношенню до аденовірусу був використаний штам аденовірусу 3-го типу із інфекційним титром 10^{-4} .

Постановка реакції нейтралізації на культурі клітин VERO здійснювалась із 100 ТЦД₅₀ (тканинна цитопатогенна доза) у 50 % заражених культур клітин при використанні діагностичних сироваток до аденовірусу [69, 91].

Для цього готували суміші, до складу яких входили різні об'єми вірусовмісного матеріалу і діагностичної сироватки крові.

Після струшування суміш витримували для взаємодії протягом 30-60 хв. при кімнатній температурі, після чого інокулювали у дводобові культури клітин VERO.

Постановка реакції нейтралізації супроводжувалась двома контролюми: культурами клітин для виявлення можливої неспецифічної дегенерації та вірусу в робочому розведенні (100 ТЦД₅₀ / 0,2 мл).

Обчислення результатів проведеної реакції нейтралізації на культурі тканини VERO проводили після інкубації в термостаті при температурі 37 °C протягом 7 днів, починаючи з реєстрації результатів у контрольних пробірках [120, 122].

Результати дії досліджуваного назального гелю на аденовірус наведені у табл. 5.1.

Як видно із даних табл. 5.1, досліджуваний препарат затримує репродукцію аденовірусу.

Таблиця 5.1

Противірусна активність назального гелю «Фіторин-плюс» по відношенню до аденовірусу (n = 5, P = 97 %)

Контролі	Інфекційний титр вірусів у реакції нейтралізації на культурі тканини VERO до і після культивування із досліджуваним гелем	
	Аденовірус	
	до	після
	10^{-4}	10^{-2}
Контролі тест-вірусів (100 ТЦД ₅₀ /0,2 мл)	Цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)	
Контроль культури тканини VERO	Відсутність ознак дегенерації клітин на момент реєстрації результатів експерименту	

Таким чином, встановлена противірусна активність розробленого назального гелю свідчить про перспективність його використання після проведення подальших дослідів *in vivo* на експериментальних тваринах, на яких відтворюються захворювання, спричинені патогенним для людини аденовірусом.

5.2 Вивчення антибактеріальної активності гелю «Фіторин-плюс»

Для визначення антибактеріальних властивостей препарату використовували наступні тест-штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Для оцінки вказаної активності використовували критерії, зазначені у розділі 2. Результати представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Антибактеріальна активність назального гелю «Фіторин-плюс»**(n = 5, P = 97 %)**

Тест – мікроорганізм	Діаметри затримки зон росту тест-мікрорганізмів, мм
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	25,3 ± 0,5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	30,9 ± 0,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	13,8 ± 0,4
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	28,4 ± 0,6

Із наведених даних видно, що найбільш високу активність препарат виявляє до тест-штамів *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Candida albicans* ATCC 885/653. Діаметри зон затримки росту цих тест-мікроорганізмів склали відповідно (30,9 ± 0,6) мм і (28,4 ± 0,6) мм.

Трохи менші зони затримки росту спостерігались для штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, для яких діаметри зон затримки росту склали (25,3 ± 0,5) мм і (13,8 ± 0,4) мм відповідно.

Проведені дослідження дозволили встановити, що запропонований назальний гель володіє досить вираженою антибактеріальною активністю.

5.3 Вивчення токсикологічних характеристик препарату

Гостру токсичність назального гелю «Фіторин-плюс» вивчали на білих безпородних щурах, яким одноразово внутрішньошлунково вводили досліджуваний гель за методикою Пастушенко Т. В. зі співавторами.

При спостереженні за тваринами протягом 2-х тижнів не було зафіксовано гибелі жодної з тварин та не було виявлено проявів інтоксикації [11, 26, 52].

Для розрахунку середньої летальної дози протягом 14-ти діб визначали кількість загиблих тварин у кожній групі та за допомогою таблиці визначали значення летальної дози. Результати досліджень представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Вивчення гострої токсичності назального гелю «Фіторин-плюс» на щурах при внутрішньошлунковому введенні, n = 6, P = 95 %

Група	Стать	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	
			загиблих	живих
Інтактний контроль	Самці	—	0	6
	Самиці	—	0	6
Гель «Фіторин-плюс»	Самці	2810	0	6
	Самиці	2810	0	6

Результати проведеного дослідження свідчать про відсутність токсичного впливу назального гелю «Фіторин-плюс» при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам.

Таким чином, відповідно до загальноприйнятої класифікації Сидорова К. К., досліджуваний препарат відноситься до IV класу малотоксичних речовин (ЛД > 2810 мг/кг).

Для виявлення алергізуючої дії гелю при зовнішньому застосуванні викликали контакту сенсibiliзацію тварин. Даний метод заснований на зміні функціонального стану шкіри лабораторних тварин (еритеми) при нанесенні на неї певної дози досліджуваного лікарського засобу. Про зміни функціонального стану шкіри говорять по наявності та проявам облігатної подразнюючої шкіру дії досліджуваного назального гелю.

Експеримент проводили на 10 мурчаках масою 300-350 г. Тваринам на вистрижену ділянку шкіри розміром 2x3 см наносили досліджуваний назальний гель на 15 хв. Протягом 3-х діб спостерігали за станом шкіри тварин (набряк, еритема). Товщину шкірної складки вимірювали мікрометром до початку досліду та на 4-ту добу.

У результаті проведених досліджень було зроблено висновок, що назальний гель «Фіторин-плюс» не володіє алергізуючою дією.

Вивчення можливого місцевоподразнюючого впливу гелю на слизову оболонку проводили на 10 мурчаках масою 300-350 г. Одну краплю досліджуваного гелю у вигляді 0,5 % розчину вводили за допомогою піпетки під верхню повіку правого ока тварин. Ліве око було контролем. Оцінку подразнюючої дії на слизову оболонку очей (надмірна сльозоточивість, набряк, гіперемія) проводили через 15 хв., 3 год., 6 год. та через 24 год.

У результаті експерименту не було виявлено видимої реакції з боку слизової оболонки ока мурчаків, що свідчить про відсутність іритативної дії препарату.

Висновки до розділу 5

1. Узагальнено результати досліджень специфічної активності назального гелю «Фіторин-плюс», які показали, що він володіє противірусною (по відношенню до аденовірусів) й антибактеріальною дією.
2. Вивчено токсикологічні характеристики запропонованого лікарського засобу. Показано, що відповідно до загальноприйнятої класифікації Сидорова К. К., досліджуваний препарат відноситься до IV класу малотоксичних речовин ($LD_{50} > 2810$ мг/кг), а також не володіє алергізуючою та місцевоподразнюючою дією.
3. Назальний гель «Фіторин-плюс» є перспективним для подальшого використання в якості лікарського засобу для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту. Розроблений препарат також може бути препаратом вибору при місцевій терапії даної патології у дітей та за необхідності довготривалого лікування.

ВИСНОВКИ

1. Уперше проведено комплексні дослідження із теоретичного та експериментального обґрунтування складу і технології нового лікарського засобу противірусної (по відношенню до аденовірусів) й антибактеріальної дії – назального гелю «Фіторин-плюс» для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

2. Уперше на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень розроблено склад назального гелю «Фіторин-плюс» із використанням в якості АФІ сухого екстракту солодкового кореня та ефірних олій евкаліпту прутовидного і сосни звичайної. Новизна досліджень захищена патентами України на корисну модель № 129751 та на винахід № 121690 «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією».

3. На підставі структурно-механічних, фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень обґрунтовано та розроблено раціональну технологію приготування гелю в аптечних і промислових умовах. Визначено критичні параметри у процесі його виробництва (час гомогенізації – 20 хв., швидкість обертання лопатевого змішувача – 42 об/хв., швидкість обертання якірного змішувача – 20 об/хв., глибина вакууму – 0,6-0,7 бар).

4. Здійснено масштабування технології виробництва назального гелю у промислових умовах АТ «Фармак», проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

5. Розроблено інформаційний лист на приготування назального гелю «Фіторин-плюс» в умовах аптек (упроваджено у роботу аптек ТОВ «Аптека № 9», м. Харків; аптека № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці (акти упровадження від 18.06.2020 р., 15.07.2020 р.)) і проект технологічного регламенту (акт апробації від 23.06.2020 р. в умовах АТ «Фармак», м. Київ).

6. Розроблено методики кількісного і якісного аналізу АФІ препарату із застосуванням методів ВЕРХ та ГХ. Вміст ГК становить 13,03 мг

на грам назального гелю, а вміст ефірних олій сосни звичайної та евкаліпту прутовидного – від 8,50 мг до 11,50 мг та 17,00 мг до 23,00 мг відповідно. Визначено основні показники якості назального гелю (опис, ідентифікація та кількісний вміст АФІ, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, маса вмісту упаковки) та складено проект МКЯ, який апробовано в промислових умовах АТ «Фармак» (акт апробації від 23.06.2020 р.).

7. Досліджено мікробіологічну чистоту препарату та визначено наступні критерії: у 1,0 г назального гелю допускається наявність 10^2 КУО аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та 10^1 КУО дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС), при підрахунку ураховують усі колонії бактерій і грибів. Наявність *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* у 1,0 г лікарського засобу не допускається.

8. Експериментально доведено стабільність назального гелю «Фіторин-плюс», встановлено термін та умови його зберігання – 2 роки у сухому місці при температурі 8-15 °С або 15-25 °С. Показано, що гель «Фіторин-плюс» є структурованою системою із певними тиксотропними властивостями. Розраховані показники механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження зразків препарату підтверджують його стабільність у процесі зберігання.

9. Дані доклінічного дослідження розробленого лікарського засобу свідчать про його противірусну (по відношенню до аденовірусу) й антимікробну активність. Доведено, що гель має низьку токсичність і не виявляє місцевопідразнюючої та алергізуючої дії.

10. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду споріднених ВНЗ України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные проблемы биологии, химии и медицины : монография / Ю. П. Зарубин, П. П. Пурыгин, Т. А. Соколова–Попова и др. Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2014. 235 с.
2. Аллергология и иммунология : национальное рук. / под. ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М. : ГЭОТАР–Медиа, 2009. 649 с.
3. Алмохамад Абдуллах Жумаа, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Малецкий Н. Н. Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 6 (81). С. 78–80.
4. Аммосов А. С., Литвиненко В. И. Солодка: технология препаратов (краткий обзор). *Фармаком*. 2004. № 1. С. 53–61.
5. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3-х т. / под ред. чл.–кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. Х. : НМТ, 2011. Т. 3. 520 с.
6. Баранова И. И., Запорожская С. Н. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 81–84.
7. Барнаулов О. Д. Элементи стратегії фітотерапії для дітей, які часто хворіють на респіраторні вірусні інфекції. Класичні фіто-адаптогени. *Традиційна медицина*. 2015. № 3(42). С. 32–34.
8. Безпала Ю. О., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Розробка технології гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота. *Вісник фармації*. 2013. № 3(75). С. 12–14.
9. Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И. Терапия вирусных инфекций. Элиста : ЗАО НПП «Джангар», 2007. 104 с.

10. Беляева Г. В., Новикова Л. С., Ахметзянова И. Н. [и др.]. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ, используемых в технологии мягких лекарственных средств. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2010. № 2. С. 125–131.
11. Березовская И. В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический вестник*. 2010. № 5. С. 17–22.
12. Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец, О. С. Данькевич, Е. Е. Богущкая, Н. В. Бездетко, Ю. Н. Азаренко ; под ред. А. И. Тихонова. Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. 240 с.
13. Василевский, И. В. Реабилитация часто болеющих детей : учеб.–метод. Пособие. Минск : БелМАПО, 2006. 44 с.
14. Виробництво готових лікарських засобів : настанова 42–3.4:2004. К. : М–во охорони здоров'я України, 2004. 12 с.
15. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Селимзянова Л. Р., Алексеева А. А. Риниты у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2016. № 13(2). С. 149–157.
16. Владимирова І. М. Розробка методологічних підходів до створення фітотерапевтичних засобів при гіпертиреозі. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 51-57.
17. Гарник Т. П., Дудник Л. Г., Кураєва Т. К. Медико–біологічні аспекти застосування ефірних олій. *Фітотерапія. Часопис*. 2003. № 1–2. С. 52–56.
18. Гарник Т. П., Туманов В. А., Поканевич В. В. та ін. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень). *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 1. С. 4–11.
19. 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.

20. Давтян Л. Л., Вашук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 52–58.

21. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1 вид., 1 допов. Х. : РІРЕГ, 2004. 520 с.

22. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1 вид., 2 допов. Х. : РІРЕГ, 2008. 620 с.

23. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. 556 с.

24. Державна Фармакопея України : М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2 вид. Х. : РІРЕГ, 2014. С. 707–710.

25. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. К. : «Авиценна», 2002. 568 с.

26. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / під. ред. О. В. Стефанова К. : Авіценна, 2001. 528 с.

27. Допоміжні речовини : Настанова 42–3.6:2004. К. : М-во охорони здоров'я України, 2004. 12 с.

28. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

29. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. 4-е изд., доп. К. : ООО «Полиграф плюс», 2010. 552 с.

30. Дубинская В. А., Поляков Н. А., Ефремов А. А. Определение биологической активности эфирных масел с помощью биотест-систем *in vitro*. *Химия растительного сырья*. 2013. № 3. С. 149–153.
31. Егоров М. В., Куркин В. А., Запесочная Г. Г. и др. Валидация методик качественного анализа сырья и препаратов солодки. *Фармация*. 2005. № 1. С. 9–12.
32. Ершова И. Б., Осипова Т. Ф. Фитотерапия острых респираторных вирусных заболеваний. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 4(13). С. 73–82.
33. Зайков С. В., Кузнецова Л. В., Осипова Л. С., Назаренко А. П. Особенности ринита при ОРВИ. *Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики*. 2013. № 5 (97). С. 14–17.
34. Заплатников, А. Л. Применение антиконгестантов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Практика педиатра*. 2010. № 3. С. 54–58.
35. Зубков М. Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *РМЖ*. 2009. № 17(2). С. 123–131.
36. Иммунотерапия : рук. / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. 672 с.
37. Инновационная наука, образование, производство и транспорт: экономика, менеджмент, география и геология, сельское хозяйство, архитектура и строительство, медицина и фармацевтика : моногр. / авт. кол. : Пластинин А. В., Львович И. Я., Преображенский А. П., Чопоров О. Н., Рухмакова О. А. и др. Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2018 175 с.
38. Инфекционные болезни : национ. рук. / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М. : «ГЭОТАР–Медиа», 2009. 1040 с.
39. Иванов Ю. І., Погорелюк Р. Н. Статистична обробка результатів медико–біологічних досліджень на мікрокалькуляторах по програмах. М. : Медицина, 1990. –224 с.
40. Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В. Клінічна імунологія та алергологія. Вінниця : Нова книга, 2006. 526 с.

41. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Исследования по выбору нейтрализатора и его концентрации в составе назального геля «Фиторин-плюс». *Настоящи изследвания и развитие – 2018*: матер. за XIV междунар. науч. практ. конф., София, 15-22 януари 2018 г. Биологични науки. Екология. Медицина. Селско стопанство. Химия и химични технологии. София: «Бял ГРАД-БГ», 2018. С. 47–49.

42. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. К вопросу создания назального геля противовирусного действия. *Science without borders – 2018*: materials of the XIII International scientific and practical Conference, Sheffield, March 30-April 7, 2018. Biological sciences. Medicine. Agriculture. Physical culture and sport. Chemistry and chemical technology. Sheffield: «Science and education LTD», 2018. С. 80–83.

43. Карпенко І. А. Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек : інформ. лист / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних. – К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – № 79. – 3 с.

44. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Обґрунтування концентрації гелеутворювача у складі назального гелю противірусної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 95–97.

45. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Сучасний стан фармакотерапії вірусного риніту. *Ліки України Плюс*. 2017. № 1(30). С. 39–41.

46. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Чебан Ю. Г. Використання фітопрепаратів у терапії ринітів. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 2(30). С. 37–41.

47. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Визначення перспектив використання природної рослинної сировини у лікуванні вірусного риніту. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. III міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 87–89.

48. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Методологічні аспекти створення назального гелю з комплексною противірусною та антимікробною дією. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 57–59.

49. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс». *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави*: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Одеса, 19-20 січня 2018 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2018. С. 15–16.

50. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю на основі природної сировини для терапії вірусного риніту. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення*: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 2-3 листопада 2018 р. Київ: «Київський медичний науковий центр», 2018. С. 67–71.

51. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 29–33.

52. Кечин І. Л., Романіна Д. М., Гладишев В. В., Дюдюн А. Д. Вивчення гострої токсичності празиквантелу за різних шляхів введення. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С. 91–95.

53. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, С. В. Сур и др.; под ред. В. Н. Коваленко. К. : Морион, 2016. 2448 с.

54. Кондратьева И. А., Ярилин А. А., Егорова С. Г. и др. Практикум по иммунологии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений ; под ред. И. А. Кондратьевой и А. А. Ярилина. 2–е. изд. испр. и доп. М. : Издательский центр « Академия», 2004. С. 213–214.

55. Корсун В. Ф., Корсун Е. В., Огренич Н. А. Лекарственные растения в педиатрии. М., 2014. 212 с.

56. Коришнюк Р. С., Загорий Г. В., Тарасенко В. А., Чинамере Укадике. Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. № 4(21). С. 430–438.
57. Косаковский А. Л., Гавриленко Ю. В. Аллергический ринит: этиология, патогенез, клинические проявления и патогенетически обоснованная терапия. *Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики*. 2013. № 6 (98). С. 23–27.
58. Креми косметичні. Загальні технічні умови : ДСТУ 4. 4765:2007. [Чинний від 2009–01–01]. К. : Держспоживстандарт України, 2008. 7 с. (Національний стандарт України).
59. Купко Н. Діагностика й лікування респіраторних захворювань у дорослих і дітей. *Рациональная фармакотерапия*. 2014. № 3-4 С. 46–47.
60. Кучина Л. К., Гладышев В. В., Пухальская И. А. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 30–33.
61. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистичні методи в медико–біологічних дослідженнях із застосуванням Excel. К. : Моріон, 2001. 408 с.
62. Левицька С. А., Гоженко А. І., Буяло В. В. Патофізіологічне значення хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів при розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. № 1 (35). С. 145–148.
63. Лекарственные средства из растений (указатель) : учеб. пособие для студентов фармац. ф–та / Г. М. Федосеева, Е. Г. Горячкина, В. М. Мирovich ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России. Иркутск : ИГМУ, 2011. 74 с.
64. Лікарські рослини : енциклоп. довід. / за ред. А. М. Гродзінського. Київ, 1991. С. 142–143.

65. Ляпунов Н. А., Жемерова Е. Г., Безуглая Е. П. Антимикробные консерванты в составе готовых лекарственных средств. *Фармация*. 2004. № 1. С. 13–15.
66. Маковецкая М. Острый риносинусит. Диагностика и лечение. *Оториноларингологія на прийомі у лікаря*. 2016. № 3. С. 36–38.
67. Максудова Ф. Х., Кариева Ё. С. Изучение реологических параметров 5 % геля диклофенака натрия. *Вестник фармации*. 2014. № 4 (66). С. 57–61.
68. Малецький М. М., Найдук О. Р. Особливості добору допоміжних речовин при розробці гелю антимікробної дії. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2008. Вип. XXI., Т. 2. С. 137–141.
69. Медична вірологія / за ред. Н. К. Казимірко. Луганськ, 2002. 357 с.
70. Мубаракшина О. А. Современные возможности фармакотерапии острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*. 2014. № 3 (276). С. 19–22.
71. Мягкие лекарственные формы : учеб.-метод. пособие для магистров, обучающихся по направлению 020100.68 «Химия» / [авт.-сост. : Н. Г. Базарнова, И. В. Картавых] ; АлтГУ, хим. фак., каф. органич. химии. Учеб. электрон. изд. Барнаул, 2013. № гос. регистрации 0321301905.
72. Належна виробнича практика : настанова 42–4.0–2015. К. : М–во охорони здоров'я України, 2015. 315 с.
73. Ненашева Н. М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2015. № 1. С.14–22.
74. Носова Я. В., Аврунин О. Г., Калашник Ю. М. и др. Биотехническая система оценки слизистой оболочки верхних дыхательных путей. *Вісник НТУ «ХПИ»*. 2014. № 36 (1079). С. 19–25.

75. Носуля Е. В. Эффективность комбинированных препаратов в терапии острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *Фарматека*. 2014. № 15 (288). С. 64–68.
76. Одинец А. Г. Противовирусное средство. Патент на изобретение WO2010008318 A1, заявл. 18.05.2009, опубл. 21.01.2010.
77. Орловецкая Н. Ф., Данькевич О. С., Редькин Р. Г. Натуральные средства для лечения ринита: эмульсия хлорофиллипта. *Фармацевт практик*. 2013. № 2. С. 46–47.
78. Осидак Л. В., Дондурей Е. А., Дриневский В. П. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно–кишечного трактов у детей. СПб. : «Фармстандарт», 2007. 89 с.
79. Оториноларингология. Фармакотерапия без ошибок. Рук-во для врачей. Под ред. В. Т. Пальчуна, А. И. Крюкова. М.: Е-нот. 2013. С. 319–326.
80. Павх О. І., Підручна С. Р., Соколова Л. В. Біофармацевтичні, фізичні та хімічні дослідження назального гелю на основі рослинних настоїв та ефірних олій. *Медична хімія*. 2006. № 1. С. 5–10.
81. Павх О. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження українського ринку назальних засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 2. С. 46–52.
82. Пальчун В. Т., Магомедов М. М., Лучихин Л. А. Оториноларингология. М.: Медицина, 2007. С. 114–117.
83. Пантюхин А. В., Краснюк И. И. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах. *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. № 1. Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/reologicheskie-modeli-v-uprugo-vyazkih-lekarstvennyh-formah#ixzz4QNjD8G15>.
84. Пат. на корисну модель № 95890 Україна, МПК (2011) А61К36/48, А61Р31/12. Застосування екстракту солодкового кореня як противірусного засобу по відношенню до аденовірусів 3–го типу у педіатрії / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Л. О. Панченко; заявл. і патентовл. НФаУ. № u 201408184 ; заявл. 21.07.14 ; опубл. 12.01.15. Бюл. № 1. – 4 с.

85. Пат. на корисну модель № 97061 Україна, МПК (2006.01) A61K9/06, A61K36/268, A61K36/537, A61K36/61, A61P11/10, A61P11/12, A61P11/14. Гель «Імбирол» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / І. І. Баранова, В. В. Пуль, С. І. Крижна, Т. О. Малашенко; заявн. і патентовл. І. І. Баранова, В. В. Пуль. № u 201410763 ; заявл. 02.10.2014 ; опубл. 25.02.2015. Бюл. № 4. – 4 с.

86. Петровская М. И., Куличенко Т. В. Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрическая фармакология*. 2012. Т. 9, № 1. С. 104–108.

87. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. Клиническая ринология. 2-е изд. М. : МИА, 2006. 560 с.

88. Поляков Д. П. Назальные деконгестанты: повышая эффективность и безопасность. *Медицинский альманах*. 2016. № 2. С. 120–121.

89. Полякова А. С., Таточенко В. К. Антибактериальная терапия острых заболеваний ЛОР-органов у детей, современные позиции. *Фарматека*. 2014. № 3 (276). С. 53–58.

90. Попович В. И., Кошель И. В. ОРВИ и острый риносинусит: взаимосвязанные звенья одного процесса. *Практикум врача*. 2013. № 1. С. 26–31.

91. Посібник з медичної вірусології / В. М. Гирін, В. Г. Порохницький, С. Г. Вороненко та ін., за ред. В. М. Гиріна. К. : «Здоров'я», 1995. 368 с.

92. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха [Електронний ресурс] : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 р. №85. Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160211_0085.html.

93. Пуль-Лузан В. В., Баранова И. И., Мамедова С. А. Разработка технологии геля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей. *Фармация Казахстана*. 2014. № 9. С. 50–54.

94. Рогачев И. О., Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Кечин И. Л. Сравнительные исследования структурно–механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодипина. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т. 13, № 3. С. 92–94.
95. Рогачов І. О., Гладішев В. В., Бурлака Б. С., Кечин І. Л. Біофармацевтичне обґрунтування складу інтраназальної м'якої лікарської форми німодипіну. *Медична хімія*. 2011. Т. 13, № 1. С. 95–99.
96. Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор). *Фундаментальные исследования*. 2010. № 9. С. 76–87.
97. Романцова Н. А., Манджиголадзе Т. Ю. Возможность создания мягких лекарственных форм на основе БАВ экстрактов робинии и солодки. *Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI Веке»*. 2010. Т. 12, № 4. С. 497–498.
98. Руденко В. В. Методологічні підходи до розробки дерматологічних м'яких лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 2. С. 65–68.
99. Рухмакова О. А., Карпенко И. А., Ярных Т. Г. Исследование противовирусной активности экстракта солодкового корня по отношению к аденовирусу. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Дніпро, 13-14 квітня 2018 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. С. 98–103.*
100. Рухмакова О. А., Карпенко И. А., Ярных Т. Г. Экстемпоральная рецептура в лечении ринита. *Perspectives of science and education: матер. III міжнар. наук. конф., Нью Йорк, 6 липня 2018 р. США: SLOVO\WORD, 2018. С. 80–86.*
101. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» для лікування вірусного риніту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4(57). С. 15–20.

102. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280.
103. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю протівірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22–27.
104. Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Перспективи використання солодки голої в якості імуномодуючого засобу у педіатрії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1 (14). С. 47–49.
105. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та протівірусною відносно аденовірусу дією : пат. 129751 України на корисну модель: МПК А61К 9/00, А61К 31/00, А61Р 11/00. № u 201805072; заявл. 08.05.18; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21.
106. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та протівірусною відносно аденовірусу дією : пат. 121690 України на винахід: МПК А61К 9/00, А61К 36/15, А61К 36/61, А61К 36/484, А61Р 31/00. а 2018 05070; заявл. 08.05.18; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13.
107. Рябова О. О., Кашута В. Є., Бакуменко М. Г., Кніженко І. Б., Гіль В. Л. Сучасні аспекти фармакотерапії неалергічного риніту. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів 08 квіт. 2016 р. Х. : НФаУ, 2016. С. 441–445.
108. Рябоконт А. А. Солодка, или лакричный корень (аналитический обзор). *Провизор*. 2003. № 2. С. 2–5.
109. Рязанцев С. В., Кочеровец В. И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха : методические рекомендации. СПб., 2008. 120 с.

110. Рязанцев С. В., Науменко Н. Н., Захарова Г. П. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. СПб., 2008. 37 с.
111. Терёшкина О. И. Особенности доклинической оценки безопасности вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата. *Токсикологический вестник*. 2010. № 5. С. 23–26.
112. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Гриценко І. С., Хохленкова Н. В. та ін. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): Методичні рекомендації ; під ред. О. І. Тихонова і Т. Г. Ярних. К.: Видавничий дім «Агентство Медичного Маркетингу», 2016. 352 с.
113. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Лукієнко О. В. та ін. М'які лікарські форми : екстемпоральна рецептура: метод. рек. ; за ред. О. І. Тихонова. Х. : НФаУ ; Золоті сторінки, 2003. 128 с.
114. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Пасічник М. Ф., Бондарева Л. В., Орловецька Н. Ф., Коритнюк Р. С., Шакіна Т. М., Нікітюк В. Г., Рухмакова О. А. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. ст-н МОЗУ 42-4.6:2015. Київ. Міністерство охорони здоров'я України, 2016. 127 с. (наказ МОЗ України № 398 від 1 липня 2015 р.).
115. Толстиков Г. А., Балтина Л. А., Шульц Э. Э. и др. Глицирризиновая кислота. *Биоорганическая химия*. 1997. Т. 23, № 9. С. 691–709.
116. Тулупов Д. А. Острый ринит у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2012. № 5. С. 125–126.
117. Фади Ал Зедан, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Кечин И. Л. Изучение интенсивности высвобождения амлодипина из различных оснований носителей назальных мазей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1 (8). С. 82–85.
118. Фармацевтична розробка : Настанова 42–3.0:2011. К.: М–во охорони здоров'я України, 2011. 33 с.

119. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М. : Фармарус Принт, 2005. 27 с.
120. Частная вирусология : рук. / под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамович, АМН СССР. М. : «Медицина», 1982. Т. 2 520 с.
121. Шишкина А. В., Багирова В. Л. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм. *Фармация*. 2013. № 1. С. 28–30.
122. Щербинська А. М. , Дяченко Н. С., Рибалко С. А. та ін. Вивчення антиаденовірусної дії потенційних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. К., 2001. С. 371–395.
123. Ярних Т. Г., Рухмакова О. А. Методологічні аспекти створення дитячих лікарських засобів. *Вісник фармації*. 2013. № 4. С. 52–56.
124. Allergology and Immunology: National leadership; Moscow, GEOTAR-Media, 2009: 649 p.
125. Angiera E., Willingtonb J., Scaddingc G. et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Primary Care Respiratory Journal*. 2010; 19 (3): 217-222.
126. Archontaki M., Symvoulakis E. K., Hajioannou J. K., Stamou A. K., Kastrinakis S., Bizaki A. J., Kyrmizakis D. E. Increased frequency of rhinitis medicamentosa due to media advertising for nasal topical decongestants. *B-ENT*. 2009; 5(3): 159–162.
127. Aupova Rizvangul., Zuyriadda Sakipova, Milan Zemlicka. Study of rheological properties of carbomer gels. *Life Science Journal*. 2014. Vol 11, № 2. 25–27.
128. Bajpai V. In situ gel nasal drug delivery system. *International Journal of Pharma Sciences*. 2014. №4(3). 577–580.
129. Basha B. N., Prakasam K., Goli D. Formulation and evaluation of Gel containing Fluconazole Antifungal Agent. *Intern. Journal of drug development and research*. 2011. № 3 (4). 109–128.

130. Carvalho F. C., Calixto G. Rheological, mechanical and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery system. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2013. Vol. 39, № 11. 1750–1757.
131. Chowdhury M. A., Golam Rabbani S. M., Yasmeen N., Malakar M. Rhinitis: present perspective. *Bangladesh Journal of Otorhinolaryngology*. 2010; 16 (1): 44–47.
132. Demoly P., Calderon M., Casale T. et al. Assessment of disease control in rhinitis. *Clinical and Translational Allergy*. 2013; 3 (7): 84–92.
133. Dhananjaya B. L. Drugs from nature: plants as an important source of pharmaceutically important metabolites. *Int. J. Pharm. Sci.* 2015. № 7. 1–5.
134. Fasano M. B. Combined airways: impact of upper airway on lower airway. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010. Vol. 18, № 1. 15–20.
135. Finch C. A. Chemistry and technology of water-soluble polymers. New-York : Springer Science & Business Media, 2013. 341 p.
136. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012. Vol 50; № 23. 210–212.
137. Giavina-Bianchi P., Aun M. V., Takejima P. et al. United airway disease: current perspectives. *Asthma Allergy*. 2016. Vol. 9. 93–100.
138. Gladukh Ie. V., Grubnik I. M., Kukhtenko G. P., Stepanenko S. V. Rheological studies of water–ethanol solutions of gel–formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015. No. 7 (4). 729–734.
139. Greiwe J., Bernstein J. A. Nonallergic rhinitis: diagnosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016. Vol. 36. 289–303.
140. Guohua D., Chuanmei T., Fuya Li [et al.] Covalent Cross-Linked Polymer Gels with Reversible Sol–Gel Transition and Self-Healing Properties. *Macromolecules*. 2010. № 43 (3). 1191–1194.
141. Haines P. J. Thermal methods of analysis: principles, applications and problems. London : Blackie Academic&Professional, 2012. 285 p.
142. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. The determination of critical parameters of nasal gel's manufacture for the treatment of viral rhinitis.

Topical issues of new medicines development: матер. XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів (10-12 квіт. 2019 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2019. С. 141–142.

143. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. Theoretical grounds for the development of nasal gel of antiviral (related to adenovirus) and antimicrobial action. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference*. Czech Republic Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 22 February 2019. Czech Republic Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP, 2019. С. 70–74.

144. Kennedy J. Self Care of Rhinitis. *Self Care*. 2011. 2. 55–59.

145. Kilgore D., Najm W. Common respiratory diseases. *Prim. Care*. 2010. № 37(2). 297–324.

146. Lemiengre M. B., Driel M. L., Merenstein D. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane database syst.* 2012, Vol 10. 125.

147. Licari A., Ciprandi G., Marseglia A. et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 10. 1337–1347.

148. Medicinal products from plants (index): Textbook for students of Pharmacy Faculty; Irkutsk, IGMU, 2011: 74.

149. Metcalfe W. T. Rhinosinusitis and its treatment. *Pharmaceutical Journal*. 2012. Vol 289. 120–122.

150. Nagornaya N. A., Gladyshev V. V., Burlaka B. S. Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 5 (86). 97–100.

151. Ozdoganoglu T., Songu M., Inancli H. M. Quality of life in allergic rhinitis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012. № 6. 25–39.

152. Pavch O. I., Podruchna S. R., Sokolova L. V. Biopharmaceutical, physical and chemical research of nasal gel on the basis of plant infusions and essential oils. *Medical Chemistry*. 2006. 1. 5–10.

153. Rondón C., Bogas G., Barrionuevo E. et al. Nonallergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy*. 2017. Vol. 72. 24–34.
154. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. The development of definition methodic of the nasal gel's "Phytorin-plus" active substances. *Research J. of Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, Iss. 9, P. 4329–4333.
155. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2018. Vol. 11, Iss. 8, P. 85–87.
156. Sakipova Z., Zemlicka M. Study of rheological properties of carbomer gels. *Life Sci J.* 2014. Vol. 11(2s). 25–27.
157. Shah A., Pawankar R. Allergic Rhinitis and Co-morbid Asthma: Perspective from India- ARIA Asia-Pacific Workshop Report. *Asian pacific journal of allergy and immunology*. 2009. 27 (1). 71–77.
158. Shishkina A.V. Analysis of the domestic pharmaceutical market of soft medicinal forms. *Pharmacy*. 2013. 1. 28–30.
159. Singh S. Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review. *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 2, № 3. 548–556.
160. Small P., Kim H. Rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011. Vol. 7, No. 1. 125–133.
161. Smith D. F., Ishman S. L., Tunkel D. E. et al. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013. Vol. 149, № 4. 639–644.
162. Sorensen O. T., Rouquerol J. Sample controlled thermal analysis. London : Springer-Science + Business Media Dordrecht, 2013. 247 p.
163. Todica M., Pop C. V., Udrescu L., Pop M. Rheological behavior of some aqueous gels of carbopol with pharmaceutical applications. *Chin. Phys. Lett.* 2010. Vol. 27, № 1. 301–304.
164. USP Pharmacists' Pharmacopeia. II ed. Rockville : The United State Pharmacopeial, 2008. 1519 p.

165. Williams D. C., Edney G., Maiden B. and Smith P. K. Recognition of allergic conjunctivitis in patients with allergic rhinitis. *World Allergy Organization Journal*. 2013. 6 (4). 331–337.
166. Zaikov S.V., Kuznetsova L.V., Osipova L.S., Nazarenko A.P. Features of rhinitis in acute respiratory viral infections. *Ukrain. Med. J. Topical issues of clinical practice*. 2013. 5 (97). 14–17.
167. Zicari A. M., Occasi F., Di Fraia M. et al. Local allergic rhinitis in children: novel diagnostic features and potential biomarkers. *J. Rhinol. Allergy*. 2016. Vol. 30. 329–334.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Сучасний стан фармакотерапії вірусного риніту. *Ліки України Плюс*. 2017. № 1(30). С. 39–41. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних даних, підготовка статті до публікації).
2. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Чебан Ю. Г. Використання фітопрепаратів у терапії ринітів. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 2(30). С. 37–41. (Особистий внесок – аналіз і обробка літератури, підготовка статті до публікації).
3. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 29–33. (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до публікації).
4. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
5. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» для лікування вірусного риніту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4(57). С. 15–20. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).
6. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2018. Vol. 11, Iss. 8, P. 85–87. **Scopus** (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

7. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю противірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22–27. (Особистий внесок – планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

8. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. The development of definition methodic of the nasal gel's "Phytorin-plus" active substances. *Research J. of Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, Iss. 9, P. 4329–4333. **Scopus** (Особистий внесок – підготовка дослідних зразків, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

9. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією : пат. 129751 України на корисну модель: МПК А61К 9/00, А61К 31/00, А61Р 11/00. № у 201805072; заявл. 08.05.18; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, в експерименті, підготовці формули та опису до патенту, оформленні патенту).

10. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та противірусною відносно аденовірусу дією : пат. 121690 України на винахід: МПК А61К 9/00, А61К 36/15, А61К 36/61, А61К 36/484, А61Р 31/00. а 2018 05070; заявл. 08.05.18; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, в експерименті, підготовці патентної заявки).

11. Инновационная наука, образование, производство и транспорт: экономика, менеджмент, география и геология, сельское хозяйство, архитектура и строительство, медицина и фармацевтика : моногр. / авт. кол. : Пластинин А. В., Львович И. Я., Преображенский А. П., Чопоров О. Н., Рухмакова О. А. и др. – Одесса : КУПРИЕНКО СВ, 2018 – 175 с. (Особистий внесок – аналіз і обробка літературних і експериментальних даних, підготовка розділу монографії до публікації).

12. Карпенко І. А. Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек : інформ. лист / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних. – К. : Укрмедпатентінформ, 2019. – № 79. – 3 с. (Особистий внесок – участь в експерименті, підготовці та оформленні інформаційного листа).

13. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Обґрунтування концентрації гелеутворювача у складі назального гелю противірусної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 95–97.

14. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Методологічні аспекти створення назального гелю з комплексною противірусною та антимікробною дією. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє*: зб. наук. пр., Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 57–59.

15. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. К вопросу создания назального геля противовирусного действия. *Science without borders – 2018: materials of the XIII International scientific and practical Conference, Sheffield, March 30-April 7, 2018. Biological sciences. Medicine. Agriculture. Physical culture and sport. Chemistry and chemical technology. Sheffield: «Science and education LTD»*, 2018. С. 80–83.

16. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Экстемпоральная рецептура в лечении ринита. *Perspectives of science and education*: матер. III міжнар. наук. конф., Нью Йорк, 6 липня 2018 р. США: SLOVO\WORD, 2018. С. 80–86.

17. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. Theoretical grounds for the development of nasal gel of antiviral (related to adenovirus) and antimicrobial action. *Advances of science: proceedings of articles the internat. scientific conf. Czech Republic Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 22 February 2019. Czech Republic Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP*, 2019. С. 70–74.

18. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс». *Забезпечення*

здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Одеса, 19-20 січня 2018 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2018. С. 15–16.

19. Карпенко И. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Исследования по выбору нейтрализатора и его концентрации в составе назального геля «Фиторин-плюс». *Настоящи изследвания и развитие – 2018*: матер. за XIV междунар. науч. практ. конф., София, 15-22 януари 2018 г. Биологични науки. Екология. Медицина. Селско стопанство. Химия и химични технологии. София: «Бял ГРАД-БГ», 2018. С. 47–49.

20. Рухмакова О. А., Карпенко И. А., Ярних Т. Г. Исследование противовирусной активности экстракта солодкового корня по отношению к аденовирусу. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання*: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Дніпро, 13-14 квітня 2018 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. С. 98–103.

21. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю на основі природної сировини для терапії вірусного риніту. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення*: матер. міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 2-3 листопада 2018 р. Київ: «Київський медичний науковий центр», 2018. С. 67–71.

22. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Визначення перспектив використання природної рослинної сировини у лікуванні вірусного риніту. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матер. III міжнар. наук.-практ. internet-конф., Харків, 26-28 листопада 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 87–89.

23. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. The determination of critical parameters of nasal gel's manufacture for the treatment of viral rhinitis. *Topical issues of new medicines development*: матер. XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів (10-12 квіт. 2019 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2019. С. 141–142.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. I Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2017 р., форма участі – публікація статті).

2. XIV Міжнар. наук.-практ. конф. «Настоящи изследвания и развитие – 2018» (Софія, 2018 р., форма участі – публікація тез).

3. Міжнар. наук.-практ. конф. «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (Одеса, 2018 р., форма участі – публікація тез).

4. Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 2018 р., форма участі – публікація статті).

5. XIII Міжнар. наук.-практ. конф. «Science without borders – 2018» (Шеффілд, 2018 р., форма участі – публікація статті).

6. Міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпро, 2018 р., форма участі – публікація тез).

7. III Міжнар. наук.-практ. конф. «Perspectives of science and education» (Нью Йорк, 2018 р., форма участі – публікація статті).

8. Міжнар. наук.-практ. конф. «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (Київ, 2018 р., форма участі – публікація тез).

9. III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2018 р., форма участі – публікація тез).

10. Міжнар. наук.-практ. конф. «Advances of science» (Карлові Вари, 2019 р., форма участі – публікація статті).

11. XXVI Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б



Продовж. дод. Б



Додаток В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Технічний директор АТ «Фармак»

А. М. Гой

« 16 » 16 20 20 р.

АКТ

**апробації проектів технологічного регламенту і методів контролю якості
на гель «Фіторин-плюс»**

На базі АТ «Фармак» проведено апробацію технології та методів контролю якості на лікарський препарат «Фіторин-плюс» у формі назального гелю.

Внаслідок проведеної роботи, встановлено повну відтворюваність технології, викладеної у проекті технологічного регламенту, у виробничих умовах АТ «Фармак» на дослідно-промисловому обладнанні, а виготовлені зразки гелю «Фіторин-плюс» відповідають вимогам розробленого проекту методів контролю якості (МКЯ) на даний препарат.

Керівник Департаменту
з біотехнологій



М. І. Борщевська

Підпис _____, засвідчую:



ІНСПЕКТОР З КАДРІВ
ШАРБАН Ю.П.

Додаток Г

Проект

Екз. №
Для службового використанняМІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УЗГОДЖЕНО

Проректор з НІПР НФаУ, професор

Інна ВЛАДИМИРОВА

« 01 » 09 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ

на виробництво «Фіторин-плюс» гелю назального по 10 г
в алюмінієвій тубі; по 1 тубі в картонній пачці

ТПР _____

Чинний разом з ДВД _____

Термін дії до « ____ » _____ 20__ р.

Харків-2020

Додаток Д

Проект

УЗГОДЖЕНО



Проректор з НІПР НФаУ, професор

Інна ВЛАДИМИРОВА

» 09 2020 р.

Розробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Phytorin-plus**Фіторин-плюс**

Гель назальний протівірусної, антимікробної дії

Додаток Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Аптека № 9», м. Харків

Л. А. Носкова

«Аптека № 9» 20 10 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, кафедра технології ліків, 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4; аспірант Карпенко І. А., д.фарм.н., проф. Рухмакова О. А., д.фарм.н., проф. Ярних Т. Г.

3. Джерела інформації:

Інформаційний лист № 79-2019 «Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек» / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних – К.: Укрмедпатентінформ, 2019. – 4 с.

4. Ким і коли впроваджено:

ТОВ «Аптека № 9», м. Харків.

5. Ефективність впровадження:

Представлена інформація може бути використана виробничими аптеками з метою розширення наявного асортименту м'яких лікарських форм, зокрема, назальних гелів і поліпшення їх якості.

6. Зауваження і пропозиції:

Побажання щодо продовження розробки аналогічних праць.

Заступник директора,
провізор ТОВ «Аптека № 9»

О. С. Смирнова

Продовж. дод. Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

2000

Ідентифікаційний код

31009705

Україна * м. Чернівці

«Гармонія-2000»

Завідуюча аптеки №5 м. Чернівці

Голубнича Ольга Михайлівна

« 15 » 04 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування пропозиції для впровадження:**

Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, кафедра технології ліків, 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4; аспірант Карпенко І. А., д.фарм.н., проф. Рухмакова О. А., д.фарм.н., проф. Ярних Т. Г.

3. Джерела інформації:

Інформаційний лист № 79-2019 «Склад і технологія приготування назального гелю противірусної дії в умовах аптек» / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних – К.: Укрмедпатентінформ, 2019. – 4 с.

4. Ким і коли впроваджено:

Аптека №5, м. Чернівці.

5. Ефективність впровадження:

Представлена інформація може бути використана виробничими аптеками з метою розширення наявного асортименту м'яких лікарських форм, зокрема, назальних гелів і поліпшення їх якості.

1. Зауваження і пропозиції:

Побажання щодо продовження розробки аналогічних праць.

Провізор аптеки



підпис

Голубнича Ольга

Продовж. дод. Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ,

проф. Володимирова І. М.

» 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування пропозиції для впровадження:**

Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Харків, вул. Валентинівська, 4

Кафедра технології ліків

Національний фармацевтичний університет

аспірант Карпенко І. А., д.фарм.н, проф. Рухмакова О. А., д.фарм.н, проф. Ярних Т. Г.

3. Джерела інформації:

1. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280.
2. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» для лікування вірусного риніту. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 4(57). С. 15–20.
3. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю протівірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22–27

4. Де і коли апробовано:

Кафедра заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету

Загальна кількість спостережень – 5

5. Результати застосування метода за період з 10.12.2019 по 10.03.2020

Позитивні (кількість спостережень) – 5

Негативні (кількість спостережень) – немає

Неозначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження:

Результати досліджень із розробки складу, технології та дослідження протівірусного назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями, що наведено у вказаних вище джерелах, впровадженні до навчального процесу кафедри заводської технології ліків.

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Завідувачка кафедрою заводської технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
д. фарм.н., проф.

О. А. Рубан

Продовж. дод. Е

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра технології ліків, м. Харків, вул. Валентинівська, 4; аспірант І. А. Карпенко, д.фарм.н, проф. О. А. Рухмакова, д.фарм.н, проф. Т. Г. Ярних
- 3. Джерела інформації:**
1. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280.
 2. Rukhmakova Olga A., Karpenko Irina A., Yarnykh Tatyana G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2018. Vol 11, Iss. 8, P. 85–87.
 3. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю противірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22–27
- 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 16.12. 2019 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 викладачами і студентами на кафедрі технології ліків		

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, доцент

С. Б. Білоус

Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Харків, вул. Валентинівська, 4
Кафедра технології ліків
Національний фармацевтичний університет
аспірант Карпенко І. А., д.фарм.н, проф. Рухмакова О. А., д.фарм.н, проф. Ярних Т. Г.

3. Джерела інформації:

1. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Чебан І. О. Використання фітопрепаратів у терапії ринітів. Фітотерапія. Часопис. 2017. № 2(30). С. 37–41.
2. Rukhmakova Olga A., Karpenko Irina A., Yarnykh Tatyana G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. Asian J. Pharm. Clin. Res. 2018. Vol 11, Iss. 8, P. 85–87.
3. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності назального гелю «Фіторин-плюс» для лікування вірусного риніту. Український біофармацевтичний журнал. 2018. № 4(57). С. 15–20.

4. Де і коли апробовано:

Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
Загальна кількість спостережень – 5

5. Результати застосування метода за період з 05.11.2019 по 14.01.2020

Позитивні (кількість спостережень) – 5
Негативні (кількість спостережень) – немає
Неозначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження:

Результати досліджень із розробки складу, технології та дослідження противірусного назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями наведено у вказаних вище джерелах, впровадженні до навчального процесу кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків.

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського, д. фарм.н., проф.

Особистий підпис

Заступник ректора з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського



Т. А. Грошовий

Продовж. дод. Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор
В.Л. САВИЦЬКИЙ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Харків, вул. Валентинівська, 4

Кафедра технології ліків

Національний фармацевтичний університет

аспірант Карпенко І. А., д.фарм.н. проф. Рухмакова О. А., д.фарм.н. проф. Ярних Т. Г.

3. Джерела інформації:

1. Карпенко І. А., Рухмакова О. А. Сучасний стан фармакотерапії вірусного риніту. Ліки України Плюс. 2017. № 1(30). С. 39–41.
2. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Фармацевтичний часопис. 2018. № 1. С. 29–33.
3. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю протівірусної дії. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2019. № 2(58). С. 22–27.

4. Де і коли апробовано:

Кафедра військової фармації Української військово-медичної академії

Загальна кількість спостережень – 5

5. Результати застосування метода за період з 25.12.2019 по 25.02.2020:

Позитивні (кількість спостережень) – 5.

Негативні (кількість спостережень) – немає.

Неозначені (кількість спостережень) – немає.

6. Ефективність впровадження:

Результати досліджень із розробки складу, технології та дослідження протівірусного назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями, що наведено у вказаних вище джерелах, впровадженні до навчального процесу кафедри військової фармації.

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Начальник кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії

доктор фармацевтичних наук, професор

О.П. ШМАТЕНКО

Продовж. дод. Е



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

м. Харків, вул. Валентинівська, 4
Кафедра технології ліків
Національний фармацевтичний університет
аспірант Карпенко І. А., д.фарм.н, проф. Рухмакова О. А., д.фарм.н, проф. Ярних Т. Г.

3. Джерела інформації:

1. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018. Т. 11. № 3(28). С. 276–280.
2. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». Фармацевтичний часопис. 2018. № 1. С. 29–33.
3. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю протівірусної дії. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2019. № 2(58). С. 22–27.

4. Де і коли апробовано:

Кафедра організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету
Загальна кількість спостережень – 5

5. Результати застосування метода за період з 17.08.2019 по 06.10.2020:

Позитивні (кількість спостережень) – 5
Негативні (кількість спостережень) – немає
Неозначені (кількість спостережень) – немає

6. Ефективність впровадження:

Результати досліджень із розробки складу, технології та дослідження протівірусного назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями, що наведено у вказаних вище джерелах, впровадженні до навчального процесу кафедри організації та економіки фармації.

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Завідувач кафедри організації та економіки фармації
Одеського національного медичного університету,
д.фарм.н., проф.

Л. М. Унгурян