

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА на тему: «ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ
ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
З ЕКСТРАКТОМ ТРЬОХКРИЛЬНИКА ВІЛЬФОРДА TRIPTERYGIUM
WILFORDII»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм
24 (1,10)-01 спеціальності 226 «Фармація,
промислова фармація» освітньо-професійної
програми «Фармація»

Олена БОРТНІК

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

Інна КОВАЛЕВСЬКА

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

Катерина СЕМЧЕНКО

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота обсягом 40 сторінок містить 17 таблиць, 2 рисунки та список використаної літератури із 31 джерела.

Метою дослідження є обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці лікарського засобу з екстрактом *Tripterygium wilfordii* з урахуванням оптимальних значень гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) для емульсій на основі базилікової та вазелінової олій, а також визначення їх реологічних і текстурних характеристик у складі зразків крему.

Ключові слова: склад, технологія, крем, ревматоїдний артрит, *Tripterygium wilfordii*.

ANNOTATION

The qualification thesis, comprising 40 pages, includes 17 tables, 2 figures, and a reference list of 31 sources.

The aim of the study is to substantiate the choice of excipients in the development of a medicinal product containing *Tripterygium wilfordii* extract, considering the optimal values of the hydrophilic–lipophilic balance (HLB) for emulsions based on basil and petrolatum oils, as well as to determine their rheological and textural properties within cream samples.

Keywords: composition, technology, cream, rheumatoid arthritis, *Tripterygium wilfordii*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІТОТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ	7
1.1 Етіологія ревматоїдного артрити	7
1.2 Фітотерапія при ревматоїдному артриті	10
Висновки розділу 1	13
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ Й ХАРАКТЕРИСТИКА СКЛАДОВИХ М'ЯКОГО ЗАСОБУ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	14
2.1 Екстракт Триптерігіума Вільфорда: терапевтичний потенціал при імуноопосередкованих патологіях	14
2.2 Характеристика діючих речовин, що використовувалися при виконанні дослідження	16
2.3 Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі крему та методів дослідження	20
Висновки розділу 2	24
РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ЯКІСТЬ КРЕМУ З ЕКСТРАКТОМ TRIPTERYGIUM WILFORDII	26
3.1 Технологія виготовлення зразків з екстрактом Tripterygium Wilfordii	26
3.2 Визначення властивостей зразків емульсій з базиліковою та вазеліною оліями	27
3.3 Визначення структурно-механічних характеристик крему з екстрактом	35

	4
Висновки до розділу 3	39
ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
ДОДАТКИ	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВО – вазелінова олія
- БО – базилікова олія
- БАР – біологічно активна речовина
- РА – ревматоїдний артрит РФ
- ревматоїдний фактор
- СЕ – спільний епітоп
- СЧВ – системний червоний вовчак
- НПЗП – протизапальних засобів
- БРП – базисні протиревматичні препарати
- ЗГП – загальні глюкозиди півонії
- ТВ – Триптеригіум Вільфорда
- МТК – метотрексат

ВСТУП

Актуальність теми. Розробка стабільних емульсійних систем є одним із ключових напрямів сучасної фармацевтичної технології. Вибір емульгаторної системи та її гідрофільно ліпофільного балансу (ГЛБ) визначає стабільність, однорідність і біодоступність активних компонентів. Базилікова олія, що має антисептичні та антиоксидантні властивості, потребує оптимізації умов емульгування для забезпечення її ефективності у складі кремових форм. Тому дослідження впливу ГЛБ на фізико-хімічні та текстурні характеристики емульсій є актуальним для створення якісних фармацевтичних і косметичних препаратів.

Мета дослідження. Встановити оптимальні значення ГЛБ для стабільних емульсій базилікової та вазелінової олій, а також оцінити їх реологічні та текстурні властивості у складі зразків крему з.

Завдання дослідження:

1. Провести скринінг літературних джерел можливості використання екстракту кореня Триптеригіум Вільфорда у терапії ревматоїдного артрити.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей емульсій з базиліковою та вазеліновою оліями, визначити допоміжні речовини для одержання крему з екстрактом кореня Триптеригіум Вільфорда.
3. Дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості крему з екстрактом кореня Триптеригіум Вільфорда.

Об'єкт дослідження – емульсійні системи на основі базилікової олії та вазелінової олії.

Предмет дослідження – вибір активних компонентів та допоміжних речовин до складу крему для лікування та профілактиці ревматоїдного з екстрактом кмину чорного; визначення впливу гідрофільно ліпофільного

балансу емульгаторної системи на стабільність, реологічні та текстурні властивості зразків емульсій і крему.

Методи дослідження. У процесі роботи проведено: аналіз джерел літератури, фізико-хімічні випробування зразків емульсій та крему (визначення середнього діаметру, стабільності, структурно-механічних властей), статистичний аналіз.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені у роботі XII Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», яка відбулася 9 квітня 2026 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) з використанням інтернет-платформи ZOOM.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків та списку використаних джерел літератури. Основна частина охоплює 40 сторінок, а бібліографія включає 31 найменування джерел.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФІТОТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

1.1 Етіологія ревматоїдного артриту

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне запальне захворювання невідомої етіології, що уражає переважно синовіальну тканину суглобів, хрящі та кістки, іноді – позасуглобові ділянки. Його розвиток зумовлений поєднанням генетичних, епігенетичних та чинників навколишнього середовища (тютюновий дим, пил, зміни мікробіому) [1]. Взаємодія між адаптивною та вродженою імунною системами призводить до порушення клітинної та гуморальної відповіді, утворення аутоантитіл – ревматоїдного фактора (РФ) та антитіл до модифікованих білків (АМРА: АСРА, аСарР, ААРА), а також до інфільтрації Т- і В-лімфоцитів у синовіальну оболонку. Активуються клітини моноцитарно-макрофагальної системи, що спричиняє запалення, біль, набряк і руйнування хряща та кістки [2].

Ключовою ознакою РА є синовіальна гіперплазія, що веде до утворення інвазійного паннуса. Потовщення синовіальної оболонки зумовлене проліферацією фібробластів і накопиченням макрофагоподібних клітин. Ступінь гіперплазії корелює з тяжкістю ерозій хряща та активацією остеокластів, які спричиняють руйнування кістки. Синовіоцити секретують ферменти (колагеназу, стромелізін, желатиназу), що руйнують матрикс [3].

На стадії розгорнутого РА домінують активовані макрофаги та фібробласти, які формують агресивну тканину паннуса. Цитокіни, зокрема ІІ6 та TNF- α , порушують баланс між утворенням і деградацією хряща та кісткової матриці. Виявлення цих факторів стало основою для розробки сучасних терапевтичних стратегій, спрямованих на селективне блокування запальних цитокінів [4].

Генетичні чинники відіграють ключову роль у розвитку РА. Конкордатність захворювання серед однойцевих близнюків становить близько 15%, а спадковість оцінюється приблизно у 66%, що свідчить про

значний, але не виключний вплив генетики. Поряд із цим, фактори навколишнього середовища, зокрема інфекційні агенти, також мають вирішальне значення.

Геномні дослідження виявили численні локуси ризику, пов'язані з РА, серед яких – RPTN22, що асоціюється також із діабетом 1-го типу, системним червоним вовчаком, вітиліго та хворобою Грейвса. Найсильніший генетичний вплив має HLA-регіон класу II на хромосомі 6, особливо алелі HLA-DRB1 (DR4, DR1), які містять спільний епітоп (SE), який складається з п'яти амінокислот (QKRAA, QRRAA або RRRAA). Ці алелі підвищують ризик розвитку АСРА-позитивного РА, тоді як варіанти без SE (наприклад, HLADR3) асоціюються з АСРА-негативним РА [6].

Механізм дії SE полягає у здатності молекул HLA-DR презентувати власні пептиди CD4⁺ Т-клітинам. Цитрулінування білків змінює їх заряд, що дозволяє їм ефективніше зв'язуватися з SE-молекулами МНС II, сприяючи втраті толерантності до власних антигенів. Це підтверджено дослідженнями, які показали, що цитрулінові пептиди мають вищу спорідненість до зв'язування, ніж нативні [6].

Подальші дослідження довели, що ключові амінокислотні позиції визначають асоціацію з РА. Взаємодія цитрулінованих пептидів не обмежується лише SE-молекулами, а охоплює також HLA-DQ. Отже, молекулярна основа ризику, пов'язаного з HLA-SE, є складнішою, ніж передбачається [7].

Під час доклінічної фази серопозитивності постійне утворення модифікованих білків і взаємодія з аутоантитілами (RF, АСРА, anti-CarbP) посилюють активацію Т-клітин, сприяючи поширенню епітопів і формуванню високоспоріднених Т-клонів, що зрештою призводить до клінічного прояву захворювання [8].

Узагальнені фактори ризику РА з короткими характеристиками

Ген / Локус	Характеристика	Асоціація з РА	Додаткові аутоімунні захворювання
HLA-DRB1 (DR4, DR1)	Алелі зі «спільним епітопом» (СЕ: QKRAA, QRRAA, RRRAA)	Найсильніший генетичний фактор ризику; особливо для АСРА-позитивного РА	Сильний вплив на перебіг РА, тяжкі ерозії
HLA-DR3	Алелі без СЕ	Ризик для АСРА-негативного РА	Інші аутоімунні стани
RTPN22	Поліморфізм у гені протеїнтирозфосфатази	Підвищений ризик РА	Діабет 1 типу, СЧВ, вітиліго, хвороба Грейвса
CTLA4	Ген, що регулює костимуляцію Т-клітин	Модулює імунну відповідь	СЧВ, аутоімунний тиреоїдит
STAT4	Транскрипційний фактор	Сприяє активації Тклітин	СЧВ, синдром Шегрена
TRAF1-C5	Регуляція TNFсигналіngu та комплементу	Підвищений ризик РА	Інші запальні стани
HLA-DPB1, HLA-B	Варіанти у ключових позиціях β -ланцюга	Додаткові асоціації з РА	Аутоімунні захворювання з цитрулінованими антигенами

Отже, етіопатогенез та клінічні особливості ревматоїдного артриту (РА) залишаються недостатньо вивченими. Незважаючи на значний прогрес у розумінні імунних механізмів та генетичних чинників, перебіг хвороби часто є неконтрольованим і характеризується прогресуючою деструкцією суглобів. Це зумовлює потребу у пошуку нових терапевтичних стратегій, спрямованих

на модифікацію патогенетичних процесів та запобігання руйнівному розвитку РА.

1.2 Фітотерапія при ревматоїдному артриті

Основні напрями лікування ревматоїдного артриту включають застосування хімічних препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), базисних протиревматичних препаратів (БРП) та глюкокортикоїдів (табл. 1.2) [9].

Хоча ці засоби істотно полегшують симптоми, їх використання супроводжується високою вартістю, численними побічними ефектами та обмеженою довгостроковою ефективністю. Зростання поширеності РА та його значний соціально-економічний вплив стимулюють інтерес до пошуку безпечних і ефективних альтернативних терапевтичних стратегій [10].

Таблиця 1.2

Порівняння методів лікування ревматоїдного артриту

Метод лікування	Переваги	Недоліки / Обмеження
НПЗП	Швидке зменшення болю та запалення	Побічні ефекти (шлунковокишкові, серцево-судинні); не впливають на прогресування хвороби
Глюкокортикоїди	Потужний протизапальний ефект; швидке полегшення симптомів	Ризик остеопорозу, метаболічних порушень, інфекцій; не рекомендовані для довготривалого застосування
Базисні протиревматичні препарати	Модифікують перебіг хвороби; зменшують прогресування	Висока вартість; побічні ефекти (гепатотоксичність, імунодепресія); не всі пацієнти відповідають на терапію

Фітотерапія	Менше побічних ефектів; багатофакторний вплив (протизапальний, антиоксидантний, імуномодулюючий); доступність	Обмежена доказова база; варіабельність дозування та якості екстрактів; потреба у масштабних клінічних дослідженнях
-------------	--	--

Біологічно активні речовини (БАР) рослин привертають значну увагу завдяки своїй ефективності, багатофункціональним властивостям та відносно низькій частоті побічних ефектів. Вони застосовуються у традиційній медицині для лікування ревматоїдного артриту (РА) протягом століть [11].

Екстракт кореня Триптерігіум Вільфорда (ТВ) продемонстрував терапевтичний потенціал при РА. Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що ТВ як монотерапія є настільки ж ефективною, як і метотрексат, а його комбінація з екстрактом Триптерігіум Вільфорда перевищує ефективність кожного окремо. У 24-тижневому відкритому багатоцентровому дослідженні встановлено, що загальні глюкозиди півонії (ЗГП) мають гепатопротекторний ефект при лікуванні активного РА у поєднанні з метотрекстатом [12].

Рослинні активні речовини реалізують протиревматичний ефект через різні механізми, які наведено у табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Механізми дії рослинних компонентів при ревматоїдному артриті

БАР / Екстракт	Основні ефекти	Механізми дії / Особливості
Гамма-ліноленова кислота	Зменшення болю, скутості, набряку; зменшує потреби у НПЗЗ	Модуляція простагландинів; протизапальний ефект
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Значне клінічне покращення	Імуномодулюючий вплив; зниження TNF- α , IL-6; пригнічення Th17

Капсаїцин	Виражене зменшення болю	Десенсибілізація ноцицепторів; зниження нейрогенне запалення
Ревмафлекс на основі мартинії запашної	Помірне покращення симптомів	Комплексний рослинний препарат; потенційна протизапальна дія

Продовж. табл. 1.3

Піжмо дівоче	Помірне покращення	Інгібування синтезу простагландинів та цитокінів
Ресвератрол	Протизапальний ефект	Пригнічення РІЗК-Акт; зниження ІЛ-1 β , MMP-3
Екстракт граната	Запобігання деградації хряща	Інгібування МКК3, p38 α МАРК, RUNX-2
Синоменін	Зниження показників артриту	Модуляція TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-10
Кверцетин	Антиоксидантний та протизапальний ефект	Пригнічення NF- κ B; зменшення продукції TNF- α , ІЛ-1 β ; стабілізація мастоцитів
Баюалін	Імуномодулюючий та протизапальний ефект	Зниження експресії прозапальних цитокінів; регуляція Т-клітин
Куркумін	Зменшення запалення та болю	Інгібування NF- κ B, COX2; зниження TNF- α , ІЛ-6; антиоксидантна дія
Сезамін	Протизапальний та антиоксидантний ефект	Зниження продукції NO та простагландинів; пригнічення МАРК

Гамма-ліноленова кислота належить до найбільш дослідженої речовини. Її ефективність залежить від дози та тривалості лікування, але можливий ефект плацебо. Використання екстракту Триптерігіума Вільфорда дає значне покращення стану хворого на ревматоїдний артрит. Капсаїцин має виражений

аналгетичний ефект. Ревмафлекс та піжмо дівоче надають помірне покращення стану.

Ресвератрол, екстракт гранату, синоменін діють через специфічні сигнальні шляхи. Кверцетин, байкалін, куркумін, сезамін є перспективними поліфенолами та лігнанами з антиоксидантними та протизапальними властивостями, але їхня клінічна доказова база ще формується.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. За аналізом даних літератури встановлено, що ревматоїдний артрит залишається складним захворюванням із недостатньо вивченим етіопатогенезом.

2. Показано, що синтетичні препарати є стандартом лікування, але їхні обмеження стимулюють пошук альтернативних та комбінованих терапій.

3. Визначено, що фітотерапія є перспективним напрямом завдяки багатофакторному впливу та меншій токсичності, проте потребує масштабних, якісних клінічних досліджень для підтвердження ефективності та стандартизації дозування.

4. Встановлено, що використання у комплексній терапії екстракту Триптеригіума Вільфорда є перспективним напрямом.

РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ Й ХАРАКТЕРИСТИКА СКЛАДОВИХ М'ЯКОГО ЗАСОБУ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Екстракт Триптерігіума Вільфорда: терапевтичний потенціал при імуноопосередкованих патологіях

Tripterygium wilfordii Hook F (Триптерігіум Вільфорда), представник родини *Celastraceae*, є ліаноподібною рослиною, що має важливе значення у традиційній китайській медицині. Ця рослина вперше згадується в «Компендіумі *Materia Medica*» XVI століття. Триптерігіум Вільфорда характеризується вираженими протизапальними та імуномодулюючими властивостями й широко застосовується при аутоімунних запальних захворюваннях, зокрема ревматоїдному артриті, нефротичному синдромі, системному червоному вовчаку та хворобі Бехчета [14].

Традиційно Триптерігіум Вільфорда використовували у вигляді відварів, однак сучасні клінічні практики дедалі частіше застосовують стандартизовані екстракти. На сьогодні ідентифіковано понад 70 хімічних компонентів (алкалоїди, дитерпеноїди, тритерпеноїди), серед яких найбільш вивченими є триптолід та триптерин. Вони демонструють значний лікувальний ефект при аутоімунних патологіях без гормональних побічних ефектів, що зумовило інтенсивне дослідження їхніх протизапальних та імуносупресивних механізмів. Водночас TwHF має відому токсичність, яка обмежує його широке клінічне застосування [15].

Триптерігіум Вільфорда має широкий спектр терапевтичних ефектів при імуноопосередкованих запальних захворюваннях. Його застосування супроводжується значним клінічним потенціалом, проте потребує подальшої стандартизації, оптимізації дозування та контролю токсичності для безпечного використання у довготривалій терапії (табл. 2.1).

Клінічне застосування Триптеригіум Вільфорда: ефекти та обмеження

Клінічна сфера	Основні ефекти	Обмеження / Побічні реакції
Ревматоїдний артрит	Покращення симптомів, ефективність у комбінації з метотрексатом (МТК); зниження активності захворювання	Побічні реакції при тривалому застосуванні; потреба у стандартизації дозування
Дерматологічні захворювання (вовчак, псоріаз, пухирчатка, хвороба Бехчета)	Висока ефективність у комбінації з преднізоном; зменшення активності захворювання	Можливі гормональні порушення, менструальні збої, місцеві реакції
Захворювання нирок (нефротичний синдром, діабетична нефропатія, ІgА-нефропатія)	Зниження протеїнурії, покращення функції нирок, синергізм з ірбесартаном або мікофенолатом	Потенційна нефротоксичність; ризик рецидиву при тривалому лікуванні
Відторгнення після трансплантації органів	Зменшення частоти гострого відторгнення; покращення виживаності трансплантата	Недостатньо даних щодо довгострокової безпеки; потреба у додаткових дослідженнях
Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)	Зниження індексу активності хвороби, рівнів С-реактивного білка, TNF- α , IL-1 β ; підтримка ремісії	Можливі ендокринні та шлунково-кишкові ускладнення; обмежена доказова база

За даними джерел наукової літератури було встановлено, що ця рослина порівнювалася за ефективністю з метотрексатом (МТК). Було встановлено, що комбінація екстракту та МТК перевищує монотерапію цим препаратом. Метааналіз результатів шести рандомізованих клінічних досліджень (643 пацієнти) підтвердив, що така комбінація значно покращує контроль активності захворювання без підвищення ризику побічних реакцій [16].

За результатами рандомізованих контрольованих досліджень було зроблено висновок, що використання препаратів на основі Триптерігіума Вільфорда призводить до зниження тривалості ранкової скутості, больового синдрому суглобів, їх набряку, покращенню клінічної картини крові (Среактивний білок, швидкість осідання еритроцитів та ревматоїдний фактор). Крім того, ТВ загалом був безпечним та добре переносився пацієнтами з РА [17].

У джерелах наукової літератури наведено дані фармакологічних досліджень щодо можливості використання екстракту Триптерігіума Вільфорда у терапії дерматологічних захворювань (системний червоний вовчак). При порівняння його із сумішшю преднізона та МТК, препарати на основі екстракту Триптерігіума Вільфорда мали вищу ефективність терапії та меншу кількість побічних ефектів [18].

Отже, екстракт Триптерігіума Вільфорда є перспективним засобом для лікування імуноопосередкованих запальних захворювань завдяки своїм протизапальним та імунорегуляторним властивостям. Аналіз джерел літератури показав доцільність подальших досліджень, які мають бути спрямовані на оптимізацію дозування, стандартизацію екстрактів та зниження токсичності для розширення його клінічного застосування.

2.2 Характеристика діючих та допоміжних речовин, що використовувалися при виконанні дослідження

Tripterygium wilfordii Hook. f. (традиційна китайська лікарська рослина, відома як «Лоза Бога Грому» або ВОі Gong Teng) широко застосовується у традиційній медицині для лікування аутоімунних та запальних патологій, зокрема ревматоїдного артриту та системного червоного вовчак [19]. Основними біологічно активними компонентами рослини є терпеноїдні сполуки, серед яких найбільш дослідженими є триптолід та целастрол. Триптолід нині розглядається як одна з ключових молекул, що має потенціал переходу з традиційної фармакотерапії у сферу сучасної доказової медицини (табл. 2.2) [20].

Таблиця 2.2

Фармакологічні активності триптоліду

Активність	Захворювання / процеси	Молекулярні механізми / мішені
Протипухлинна активність	Різні типи пухлин	PLAU; β -Катенін/Wnt; TLR4/NF- κ B; TGF β /Smad; ROS/JNK; Akt/mTOR; IFN- γ ; MicroRNA-181a; RPL23-MDM2-p53; Micro-RNA; PI3K/AKT/mTOR; Nrf2-ARE
Протизапальна імуносупресивна дія	Ревматоїдний артрит	T-клітини; TNF; NF- κ B
	Системний червоний вовчак	Mir-125a-5ропосередковані Treg
Інші фармакологічні ефекти	Діабетична нефропатія	p53-NF- κ B-GADD45B; PDK1/Akt/mTOR

	Нейродегенеративні захворювання	Нейропротекторна дія; нейтрофічна дія; mGlu5
--	---------------------------------	--

Триптолід є ключовою дитерпеновою активною сполукою *Tripterygium wilfordii*. Вперше його було виділено у 1972 році Купчаном та співавторами, які встановили значний протилейкемічний ефект цієї молекули. Надалі було доведено, що триптолід характеризується вираженою протизапальною, імуносупресивною, протипухлинною та іншою важливою біологічною активністю [21].

Нині триптолід отримують переважно шляхом екстракції з лікарської рослини та подальшого відділення від супутніх сполук. Однак його надзвичайно низький вміст у рослинній сировині (~66,5 мкг/г) робить хімічну екстракцію та розділення недостатніми для задоволення потреб промислового виробництва [22].

Триптолід належить до дитерпенів абіетанового типу та має складну структуру, що включає три епоксидні групи та α,β -ненасичене п'ятичленне лактонове кільце. Ці особливості значно ускладнюють процес його хімічного синтезу та роблять його комерційно не вигідним у промислових масштабах. Тому сучасні дослідження зосереджені на біосинтетичних підходах до отримання триптоліду та його попередників [23].

У контексті інтенсивного розвитку досліджень традиційної китайської медицини було створено низку лікарських засобів на основі активних природних сполук, таких як артемізинін та паклітаксел [24]. Ці приклади демонструють успішне застосування принципів синтетичної біології для високоефективного виробництва природних продуктів та їхніх попередників. Водночас міждисциплінарні підходи відкривають нові перспективи для вирішення складних науково-технічних проблем. Так, прогнозування структури білків за допомогою технологій штучного інтелекту було визнано одним із найважливіших наукових проривів останніх років і може слугувати

орієнтиром для дослідників, які прагнуть досягти проривних результатів у вивченні триптоліду [25].

Поєднання методів різних наук дозволяє глибше зрозуміти біосинтетичний шлях триптоїду. Використання принципів синтетичної біології дало змогу ефективно синтезувати триптоїд та його попередники, що створює основу для подальших фармакологічних досліджень, вивчення сполук-попередників та похідних триптоїду.

Отже, на підставі даних літератури нами було обрано екстракт *Tripterygium wilfordii* як діючу речовину. За даними специфікації екстракт містить не менше 98% триптоліду (CAS: 38748-32-2, $C_{20}P_{24}O_6$), стандарт: USP або EP). Сухий екстракт був отриманий з кореня *Tripterygium wilfordii* і мав переваги перед традиційними технологіями (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порівняння технологічних процесів виробництва

Критичні параметри	Нова технологія	Традиційні технології
--------------------	-----------------	-----------------------

<p>Наявність чорних плям / розчинених речовин після розчинення</p>	<p>Компанія застосовує технологію низькотемпературного вакуумного сушіння, що запобігає карбонізації порошку (утворенню чорних плям), характерній для традиційного сушіння розпиленням. Після цього використовуються відцентрова фільтрація, мікрофільтрація на пластинчастій рамі, ультрафільтрація– нанофільтрація та концентрація методом зворотного осмосу для ефективного видалення домішок</p>	<p>У процесі сушіння розпиленням температура є надмірно високою, що спричиняє карбонізацію порошку, неповну фільтрацію, появу чорних плям та розчинених осадів</p>
--	--	--

Продовж. табл. 2.3

Допоміжні речовини	Багатоступенева технологія концентрації спадаючої плівки забезпечує ефективне відокремлення домішок і вологи при низькій температурі, запобігаючи втраті активних інгредієнтів. Продукт не містить добавок – ароматизаторів, барвників, підсолоджувачів чи допоміжних матеріалів ($\leq 3-5\%$).	Використовуються методи екстракції водою та осадження спиртом, або їх комбінації з однократним концентруванням і сушінням розпиленням. Видалення домішок є неповним, додається значна кількість допоміжних речовин, а висока температура призводить до втрати активних компонентів.
--------------------	--	---

Екстракт має вигляд порошку білого кольору, який є розчинним в органічних розчинниках, етанолі та ДМСО, і має молекулярну масу 360,49 г/моль.

2.3 Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі крему та методів дослідження

Крем як лікарська форма є оптимальним рішенням для місцевої терапії ревматоїдного артрити. Завдяки своїй м'якій консистенції він легко наноситься на уражені ділянки, швидко всмоктується та забезпечує безпосереднє надходження активних речовин у тканини навколо суглоба. Це дозволяє

досягати вираженого протизапального та аналгетичного ефекту без значного системного навантаження на організм.

На відміну від таблетованих чи ін'єкційних форм, крем мінімізує ризик побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, що особливо важливо для пацієнтів із хронічними захворюваннями. Крім того, м'яка лікарська форма забезпечує комфорт у застосуванні, підвищує прихильність пацієнтів до лікування та може бути використана як доповнення до системної терапії.

Отже, використання крему при ревматоїдному артриті є доцільним завдяки його локальній ефективності, безпечності та зручності, що робить його важливим елементом комплексного лікування цього захворювання.

Базилікова олія є перспективною олійною фазою для створення м'яких лікарських форм завдяки поєднанню технологічних та фармакологічних переваг. Вона має природне походження, містить комплекс біологічно активних сполук (ефірні олії, терпеноїди, фенольні компоненти), що забезпечують протизапальну, антимікробну та антиоксидантну дію. Використання базилікової олії як олійної фази дозволяє не лише формувати стабільні емульсійні системи, але й підсилювати терапевтичний ефект завдяки власній фармакологічній активності.

З технологічної точки зору, базилікова олія добре поєднується з емульгаторами різного ГЛБ, що забезпечує можливість створення стабільних кремів та емульсій. Її фізико-хімічні властивості сприяють рівномірному розподілу активних речовин у системі, а при місцевому застосуванні — проникненню крізь шкіру.

Отже, використання базилікової олії як олійної фази є доцільним завдяки її біологічній активності, технологічній сумісності та здатності підвищувати ефективність лікарських засобів у формі кремів та емульсій.

На підставі даних джерел літератури для утворення кремоподібної системи нами було обрано наступні речовини: базилікова олія, твін 80, спан

80, стеариловий спирт, цетиловий спирт, твердий парафіновий віск, лаурилсульфат натрію (ЛСН), моностеарат гліцерину (МСГ), білий вазелін та хлорид натрію. Основний напрям досліджень був спрямований на визначення впливу емульгаторів на якість крему. У фармацевтичній технології вибір допоміжних речовин та методів дослідження є визначальним чинником для створення стабільних і ефективних лікарських форм. Особливу увагу приділяють емульгаторам, які забезпечують баланс між гідрофільними та ліпофільними властивостями системи. Серед них твін 80 (полісорбат 80) та спан 80 (сорбітан) є класичними прикладами неіонних поверхнево-активних речовин, що широко застосовуються у фармацевтиці та косметології. Твін 80 характеризується високою гідрофільністю (ГЛБ ≈ 15), добре розчиняється у воді та спиртах і переважно використовується для стабілізації емульсій типу «олія у воді». Спан 80, навпаки, має виражену ліпофільність (ГЛБ ≈ 4.3), нерозчинний у воді, але добре розчиняється в органічних розчинниках та оліях, що робить його придатним для стабілізації емульсій типу «вода в олії».

Комбінація цих двох емульгаторів дозволяє регулювати гідрофільно-ліпофільний баланс системи та досягати оптимальної стабільності емульсій [32].

Для оцінки емульсії було використано індекс кремоутворення (ІК), який визначали шляхом загальної висоти шару крему (H_k) до загальної висоти емульсії (H_e) у контейнері для зберігання на 3, 6 та 30 добу. Або показує відсоткове співвідношення об'єму кремowego шару, що утворився після центрифугування або зберігання емульсії, до загального об'єму системи. ІК дозволяє оцінити, чи буде крем зберігати однорідність протягом терміну придатності, допомагає обрати правильне співвідношення емульгаторів (наприклад, Tween 80 та Span 80) для досягнення потрібного ГЛБ і стабільності лікарського засобу (чим нижчий ІК, тим стабільніша емульсія). Цей показник враховується при стандартизації лікарських форм відповідно до

фармакопейних норм [26]. Характеристика емульгаторів, які було використано у роботі наведено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристика емульгаторів, які було використано у роботі

Назва	Тип	Характеристика
Tween 80 / Полісорбат 80	Неіонний	Гідрофільний емульгатор, утворює емульсії типу «олія у воді», має ГЛБ ≈ 15
GMS (Glyceryl monostearate) / Гліцерил моностеарат	Неіонний	Коемульгатор, стабілізує структуру крему, підвищує в'язкість
SLS (Sodium lauryl sulfate) / Натрій лаурилсульфат	Аніонний	Активний емульгатор, забезпечує піноутворення, має нижчий ГЛБ, може бути подразливим у високих концентраціях

З даних літератури відомо, що суміш полісорбату 80 та гліцерил моностеарату утворює м'яку, стабільну неіонну систему з високим ГЛБ, який є оптимальним для базилікової олії (табл. 3.1). Суміш гліцерил моностеарату та натрію лаурилсульфату має більш активну аніонну систему з нижчим значенням ГЛБ, яка використовувалася для порівняння стабільності зразків крему.

Оцінку каламутності сформованих емульсій здійснювали відповідно до раніше описаного методу [27]. Зразок розводили подвійно дистильованою водою до об'єму 25 мл, після чого визначали відсоток пропускання світла (Т, %) при довжині хвилі 600 нм за допомогою УФ-видимого спектрофотометра. Для контрольної проби приймали 100% пропускання. Каламутність емульсій

оцінювали на 3-й та 30-й день зберігання. Відбір проб проводили у трьох повторностях, після чого обчислювали середнє значення.

Визначення розміру крапель здійснювали за допомогою оптичного мікроскопа Academy, оснащеного об'єктивом $\times 40$ та стандартизованою окулярною мікрометричною шкалою $\times 10$ оптичної камери, відповідно до раніше описаних методів із незначними модифікаціями [28, 31]. Розраховували середній геометричний діаметр краплі (ГДК). Відсоткове збільшення (X) для кожної емульсійного складу протягом 30 днів визначали за формулою: $\%X = 100 \cdot \frac{x_2 - x_1}{x_1}$,

x_1

Де X_1 та X_2 – середній геометричний діаметр крапель емульсії на 1-й та 30-й день відповідно. Відбір проб проводили у трьох повторностях, після чого обчислювали середнє значення.

Розмір крапель центрифугованої емульсії визначали наступним чином. Зразок емульсії об'ємом 2 мл відбирали у центрифужну пробірку та центрифугували при 10 000 об/хв протягом 10 хвилин. Після центрифугування емульсії витримували протягом 24 годин, після чого визначали ГДК.

Коефіцієнт дисперсності (КД) кожної емульсії обчислювали за формулою [29, 30]:

$$КД = \frac{ГКД_2}{ГКД_1}$$

де $ГКД_2$ – геометричне стандартне відхилення розміру крапель центрифугованих емульсій, а $ГКД_1$ – геометричне стандартне відхилення розміру крапель нецентрифугованих емульсій.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Показано, що використання комбінації емульгаторів дозволяє регулювати гідрофільно-ліпофільний баланс системи, забезпечуючи стабільність емульсії та можливість створення різних типів лікарських форм. Базилікова олія як олійна фаза має додаткову фармакологічну активність (протизапальну, антиоксидантну), що підсилює терапевтичний ефект у порівнянні з інертною вазеліною олією.

2. Визначено, що для оцінки якості емульсії застосовуються комплексні методи: визначення індексу кремоутворення, вимірювання каламутності за допомогою спектрофотометрії, аналіз розміру крапель у нецентрифугованих та центрифугованих зразках, а також розрахунок коефіцієнта дисперсності. Ці показники дозволяють кількісно оцінити стабільність та однорідність системи протягом зберігання.

3. Доведено, що поєднання раціонального вибору допоміжних речовин та застосування стандартизованих методів дослідження забезпечує створення стабільних, ефективних і безпечних м'яких лікарських форм. Це особливо важливо для препаратів, призначених для лікування хронічних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, де локальна дія крему знижує системне навантаження та підвищує комфорт пацієнта.

4. Встановлено, що застосування екстракту *Tripterygium wilfordii* у терапії ревматоїдного артриту є доцільним як допоміжний напрям лікування, що поєднує фармакологічну ефективність із технологічною зручністю та може стати основою для подальшої інтеграції у сучасну доказову медицину.

РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ЯКІСТЬ КРЕМУ З ЕКСТРАКТОМ *TRIPTERYGIUM WILFORDII*

3.1 Технологія виготовлення зразків з екстрактом *Tripterygium Wilfordii*

Приготування емульсії здійснювали методом фазової інверсії за температурою. Для створення олійної фази вводили 5% базилікової олії або

вазелинову олію. Як емульгатори використовували суміші Tween 80 (ГЛБ = 15,0) та Span 80 (ГЛБ = 4,3) у різних співвідношеннях при загальній концентрації 3%. Водна фаза складалася з очищеної води у необхідній кількості (табл. 3.1- 3.2).

Таблиця 3.1

Склад модельних зразків 1 серії з урахування ГЛБ

№ зразку з БО	ГЛБ	Tween 80 (%)	Span 80 (%)	№ зразку з ВО
БО1	5,0	06,54	93,46	ВО1
БО2	6,0	15,88	84,12	ВО2
БО3	7,0	25,23	74,77	ВО3
БО4	8,0	34,57	65,43	ВО4
БО5	9,0	43,92	56,08	ВО5
БО6	10,0	53,27	46,73	ВО6
БО7	11,0	62,61	37,39	ВО7
БО8	12,0	71,96	28,04	ВО8
БО9	13,0	81,30	18,70	ВО9
БО10	14,0	90,65	09,35	ВО10
БО11	15,0	100,00	00,00	ВО11

Примітка. БО- базилікова олія, ВО – вазелинова олія.

Суміші емульгаторів, що забезпечували значення ГЛБ у діапазоні 5–15, готували окремо для базилікової олії та вазелинової олії у першій серії експериментів. У другій серії було отримано вісім емульсій із діапазоном ГЛБ 11,0–14,0. Таблиця гідрофільно-ліпофільного балансу для отриманих емульсій наведена у таблицях 3.1 – 3.2

Таблиця 3.2

Склад модельних зразків 2 серії з урахування ГЛБ

№ зразку з БО	ГЛБ	Tween 80 (%)	Span 80 (%)	№ зразку з ВО
БО12	11,0	62,61	37,39	ВО12

БО13	11,4	66,35	33,65	ВО13
БО14	11,8	70,09	29,91	ВО14
БО15	12,2	73,83	26,17	ВО15
БО16	12,6	77,83	22,43	ВО16
БО17	13,0	81,30	18,70	ВО17
БО18	13,4	85,04	14,96	ВО18
БО19	13,8	88,78	11,22	ВО19

Примітка. БО- базилікова олія, ВО – вазелінова олія.

У таблицях 3.1 та 3.2 наведено дані про гідрофільно-ліпофільного балансу для емульсій на основі базилікової олії (БО) та вазелінової олії (ВО). Кожен номер зразку відповідає конкретному складу емульсії з певним значенням ГЛБ та співвідношенням Tween 80 і Span 80. Однакові номери зразків мають однакове значення ГЛБ, але різний склад олійної фази. Тобто для кожного складу з базиліковою олією існує відповідний склад з вазеліновою олією, що дозволяє порівняти вплив різних олійних фаз на стабільність емульсій при однакових умовах ГЛБ.

3.2 Визначення властивостей зразків емульсій з базиліковою та вазеліновою оліями

Далі для кожного зразка емульсії було визначено індекс кремоутворення, який характеризує здатність до утворення кремового шару за рахунок міграції дисперсної фаз (табл. 3.3 та табл. 3.4). За даними літератури, відомо, що чим нижче значення індексу, тим більш стабільною є емульсія. Отримані результати дозволяють зробити висновок про емульсій з базиліковою та вазеліновою оліями.

Таблиця 3.3

**Індекс кремоутворення модельних зразків 1 серії на основі олії
базиліка з урахування ГЛБ**

№	ГЛБ	3 доба	6 доба	30 доба	45 доба	60 доба
БО1	5,0	3,0	7,6	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
БО2	6,0	2,8	6,6	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
БО3	7,0	2,4	6,2	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
БО4	8,0	2,1	5,9	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
БО5	9,0	1,8	4,2	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
БО6	10,0	1,6	4,0	8,2	10,8	повне розшарування
БО7	11,0	1,3	3,8	6,6	8,4	повне розшарування
БО8	12,0	1,1	3,6	6,4	8,2	повне розшарування
БО9	13,0	1,0	3,4	6,0	8,0	9,8
БО10	14,0	1,0	3,2	5,8	7,8	10,2
БО11	15,0	1,1	3,2	6,0	8,0	повне розшарування

За індексом кремоутворення зразки 1 серії можна поділити на три групи: № 1 – № 4 (група А), № 5 - № 8 (група Б) та група В (№ 9 - № 11). Для групи А ІК є відносно високим і складає 2 % - 3 %, що свідчить про нестабільність цих зразків. У зразків із середнім значенням ГЛБ (група Б) індекс має нижчі значення (1,1 % – 1,6 %), але наприкінці випробування відбувається зростання індексу до 6 % - 8 % з подальшим повним розшаруванням. Зразки групи С, яка має надвищі значення ГЛБ, є найбільш стабільними (ІК становить 1,0 % – 1,2 %). Зразки № 9 та №10 до 60 доби зберігають стабільність, зразок №11 розшарується. Отримані результати дозволяють зробити висновок про

оптимальний діапазон ГЛБ для зразків базиліковою олією, який знаходиться у межах 13 – 14 відносних одиниць.

Таблиця 3.4

Індекс кремоутворення модельних зразків 1 серії на основі вазелінової олії з урахування ГЛБ

№	ГЛБ	3 доба	6 доба	30 доба	45 доба	60 доба
BO1	5,0	2,8	5,7	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
BO2	6,0	2,6	5,9	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
BO3	7,0	2,4	5,8	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
BO4	8,0	2,0	5,4	повне розшарування	повне розшарування	повне розшарування
BO5	9,0	1,8	4,8	8,9	10,4	повне розшарування
BO6	10,0	1,4	3,0	8,6	9,0	10,4
BO7	11,0	1,0	3,0	8,2	8,4	9,2
BO8	12,0	1,0	3,2	8,2	8,8	9,4
BO9	13,0	1,2	3,6	8,4	9,0	повне розшарування
BO10	14,0	1,3	3,6	8,6	9,2	повне розшарування
BO11	15,0	1,5	3,4	9,0	повне розшарування	повне розшарування

Аналізуючи дані, що наведено у таблиці 3.4 можна дійти висновку більшу стабільність зразків з низьким значенням ГЛБ (5 – 8), їх індекс трохи нижчий на початку дослідження (2,0 % - 2,8 %) ніж у зразків з базиліковою олією. Після 30 діб спостереження всі зразки мли ознаки розшарування. Зразки з середнім значенням ГЛБ (9 – 12) мали на початку дослідження низький ІК (1,0 % - 1,8 %), але після 30 доби спостерігалось різке зростання до 10%, що свідчить про поступову втрату стабільності. Зразки BO 9, BO 10, BO 11 мали початковий індекс 1,2 % - 1,3 % з поступовим розшаруванням на 60 добу.

Зразок №ВО 11 мав ознаки розшарування на 45 добу дослідження. Отже, оптимальний діапазон ГЛБ для зразків з вазеліною олією становить 10 – 12 відносних одиниць. У порівнянні зі зразками на основі олії базиліка, зразки з вазеліною олією мали нижчу стабільність. Порівняльну характеристику зразків залежно від їх складу наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

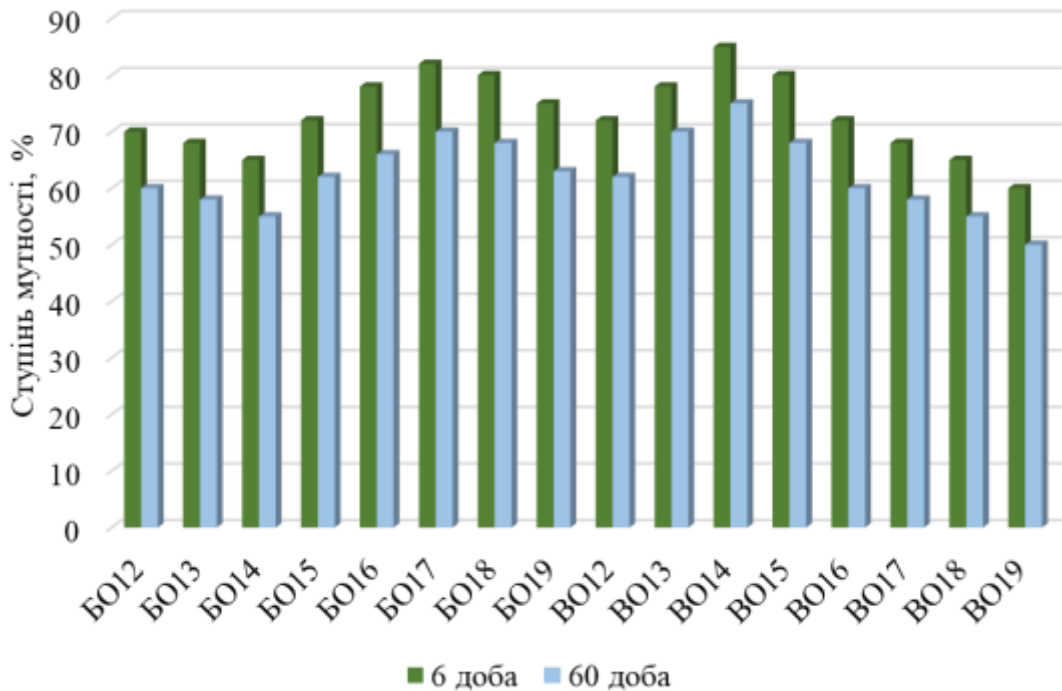
Порівняльна характеристика емульсій залежно від якісного складу

Параметр	БО	ВО
Початковий індекс	Нижчий при ГЛБ ≥ 12	Нижчий при ГЛБ ≥ 10
Стабільність до 30 днів	Краща при ГЛБ 13–14	Краща при ГЛБ 10–12
Довготривала стабільність	БО 9 – БО10 залишаються відносно стабільними	ВО 6 – ВО 8 швидше розшаровуються
Загальний висновок	Базилікова олія формує більш стабільні емульсії при високих ГЛБ	Вазелінова олія стабільніша при середніх ГЛБ, але менш довговічна

Далі, отримані емульсії перевіряли на каламутність (рис. 3.1). За результатами спостереження було встановлено, що для всіх зразків спостерігалось зменшення мутності з 6-го до 60-го дня, що свідчить про поступове осідання або коалесценцію частинок - тобто зниження стабільності емульсій з часом.

Отже, результати підтверджують, що оптимальний ГЛБ значно залежить від природи олійної фази. Для олії базиліка найкращі показники стабільності досягаються при ГЛБ 13 – 14, тоді як для вазелінової олії - при ГЛБ 10 – 12. Це дозволяє обґрунтувати вибір системи емульгаторів для створення стабільної структури кремову на основі різних олій.

Найвищі показники мутності (і, відповідно, найкраща стабільність) спостерігаються у зразків БО 17 – БО 18 та ВО 13 – ВО 14, що узгоджується з оптимальними значеннями ГЛБ, визначеними раніше.



Загалом, емульсії на основі базилікової олії мали вищі значення мутності, ніж зразки з вазеліновою олією, особливо у зразках ВО 16 – ВО 18, що вказує на їх кращу дисперсію та стабільність. На 60-й день мутність знижується приблизно на 10–20%, але зразки з оптимальним ГЛБ залишаються більш стабільними порівняно з іншими. Емульсії з базиліковою олією зберігають вищу мутність і, відповідно, кращу стабільність протягом зберігання.

Отже, отримані результати дозволяють зробити висновок, що стабільність емульсій залежить напряму від значення їх ГЛБ.

Далі було визначено середній діаметр крапель емульсій з різними оліями (табл. 3.6 та табл. 3.9). На підставі отриманих даних було розраховано відсоток його збільшення та коефіцієнт дисперсії. Дослідження, що проводилися 60 днів дозволили зробити висновок про залежність стабільності емульсії від природи олійної фази та значення ГЛБ, системи, що досліджувалася.

Середній діаметр крапель емульсій з базиліковою олією

Зразок	1 доба	6 доба	14 доба	60 доба	Особливості
БО 12	3,8	5,0	6,0	6,8	Зростання, найвищий МДД
БО 13	3,6	4,8	5,8	6,6	Суттєве збільшення
БО 14	3,4	4,6	5,6	6,4	Помірне зростання
БО 15	3,3	4,5	5,5	6,2	Стабільне зростання
БО 16	3,2	4,4	5,4	6,0	Стабільна емульсія
БО 17	3,1	4,2	5,2	5,8	Найменше збільшення
БО 18	3,0	4,0	5,0	5,6	Найстабільніша емульсія
БО 19	3,2	4,3	5,3	6,0	Помірна стабільність

Примітка. Середній діаметр наведено у мкм.

Таблиця 3.7

Середній діаметр крапель емульсій з вазеліною олією

Зразок	1 доба	6 доба	14 доба	60 доба	Особливості
ВО 12	3,8	4,8	5,8	6,6	Найстабільніша
ВО 13	4,2	5,4	6,4	7,2	Суттєве збільшення
ВО 14	4,4	5,6	6,6	7,4	Найвище зростання
ВО 15	4,0	5,0	6,0	6,8	Стабільна
ВО 16	3,9	4,9	5,9	6,7	Помірна стабільність
ВО 17	3,8	4,8	5,8	6,6	Стабільна
ВО 18	4,1	5,3	6,3	7,1	Найменш стабільна
ВО 19	3,8	4,8	5,8	6,6	Найстабільніша

Примітка. Середній діаметр наведено у мкм.

Як видно з даних табл. 3.6 у зразках з базиліковою олією спостерігається поступове збільшення середнього діаметру з 3 мкм до 7 мкм протягом 60 днів.

Найменше зростання мали зразки БО 17 – ВО 18, що свідчить про найвищу стабільність при ГЛБ 13–14. У емульсії з вазеліновою олією діаметр крапель також збільшувався, але початкові значення були вищі (4,0 мкм – 4,5 мкм). Найбільшу стабільність мав зразок ВО 13 (ГЛБ 11,4), тоді як зразки ВО 15 – ВО 19 мали значне збільшення середнього діаметру крапель, що вказує на коалесценцію. Таким чином, зростання значення середнього діаметру крапель емульсії з часом є показником поступового зниження їх стабільності. Встановлено, що оптимальним значення ГЛБ для стабільності є 13 – 14 для базилікової олії та 11 – 12 для вазелінової олії. Це підтверджує, що вибір емульгаторної системи має бути строго узгоджений із природою олійної фази. Базилікова олія формує більш стабільні емульсії при високих значеннях ГЛБ, тоді як вазелінові - при середніх.

Таблиця 3.8

**Відсоткове збільшення середнього діаметра крапель емульсії
базилікової та вазелінової олій залежно від умов**

Зразок	60 діб	Центрифугування	Характеристика
БО 12	70	105	Найвище збільшення
БО 13	65	95	Високе збільшення, помірна стабільність
БО 14	60	85	Зменшення діаметру, стабільна система
БО 15	55	80	Середня стабільність
БО 16	50	75	Зниження діаметру, задовільна стабільність
БО 17	35	68	Низьке збільшення, вища стабільність
БО 18	45	70	Помірна стабільність
БО 19	55	78	Середня стабільність
ВО 12	60	80	Стабільна емульсія
ВО 13	40	67	Найнижче збільшення
ВО 14	55	85	Помірна стабільність

Продовж. табл. 3.8

BO 15	45	90	Найвище збільшення
BO 16	50	75	Середня стабільність
BO 17	55	80	Стабільна
BO 18	50	78	Помірна стабільність
BO 19	60	90	Високе збільшення, нижча стабільність

Для підтвердження стабільності емульсійних систем був розрахований відсоток збільшення середнього діаметра крапель зразків базилікової та вазелінової емульсій (табл. 3.8).

Як видно з даних, що наведено в таблиці 3.8, значення для зразків, що підлягали центрифугуванню, є вищими, що свідчить про більшу дестабілізацію системи під дією механічного навантаження.

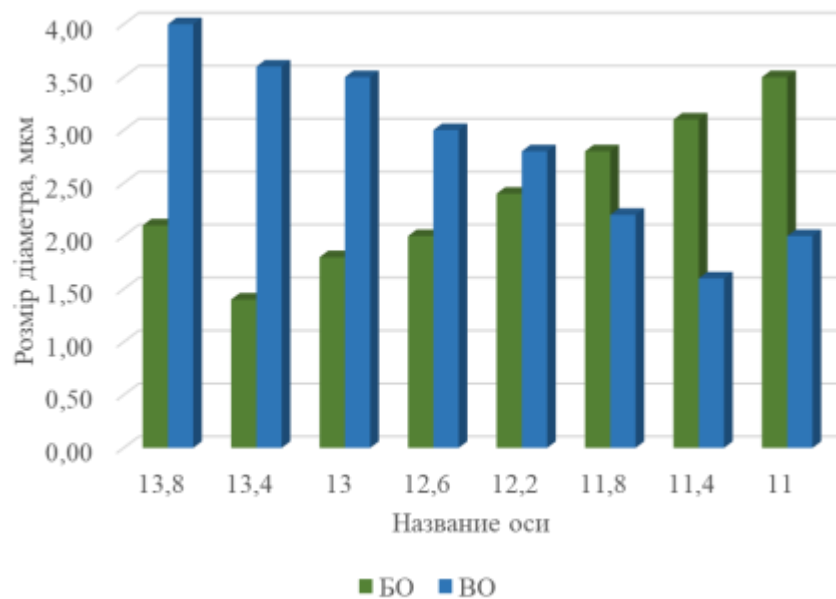


Рис. 3.2. Значення середнього діаметра крапель зразків емульсій залежно від їх ГЛБ

Найменше збільшення середнього розміру діаметру крапель спостерігається для БО 17 (ГЛБ 13,0) та ВО 13 (ГЛБ 11,4), що підтверджує їх найвищу стабільність. Отже, емульсії на основі олії базиліка мають меншу збільшення середнього розміру діаметра крапель, таким чином, вищу

стабільність. Центрифугування підсилює розшарування, але зразки БО 17 та БО 13 зберігають низьке збільшення діаметру навіть після механічного впливу. На рисунку 3.2 показано порівняння середнього діаметра крапель зразків емульсій з різними оліями при різних значеннях ГЛБ.

3.3 Визначення структурно-механічних характеристик крему з екстрактом *Tripterygium wilfordii*

Таким чином, для подальших досліджень було обрано зразки з базиліковою олією №9 та №10, зразки крему на їх основі наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Зразки крему на основі олії базилику

Речовина (%)	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8
Екстракт TW	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Вазелінова олія	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Вазелін	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Базилікова олія	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Парафін	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Цетиловий спирт	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Стеарилловий спирт	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Полісорбат 80	1,55	3,10	4,65	6,20	-	-	-	-
Гліцерил моностеарат	0,45	0,90	1,35	1,80	1,58	3,15	4,72	6,30
Натрій лаурилсульфат	-	-	-	-	0,42	0,85	1,28	1,70
Вода очищена до 100								

Саме тому, що ці зразки показали найвищу стабільність, на їх основі були розроблені модельні зразки крему з урахуванням значенням ГЛБ – 12,87, яке забезпечувала мінімальний індекс кремоутворення та відсутність фазового розшарування. Отже, подальші дослідження були спрямовані на перевірку як цей баланс працює у реальній кремівій системі з різними типами емульгаторів (табл. 3.9).

Дані, що наведено у таблиці 3.9, дозволяють зробити висновок, що співвідношення гліцерил моностеарату до полісорбату 80 становить 1 до 3,45, а гліцерил моностеарату до натрію лаурилсульфату було 3,68 до 1.

На першому етапі було проведено дослідження з визначення можливості подразнення шкіри. Дослідження потенційного подразнення шкіри було проведено для кремівих формулювань на шести волонтерах. Зразки наносили на ділянку шкіри кроликів площею 6,5 см². Як позитивний контроль застосовували 1% фізіологічний розчин, який наносили на протилежну сторону шкіри. Оцінку проводили через годину за різницею в діаметрах. На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що найменша різниця значень діаметру була у зразків №4 та №6. Отже для подальших досліджень було обрано саме вони.

На наступному етапі досліджень було визначено значення в'язкості та надано характеристику консистенції зразків крему на основі базилікової олії та екстракту Триптеригіум Вільфорда (табл. 3.10). Визначення реологічних та текстурних показників кремівих формул проводили безпосередньо після отримання зразків, а також через один, два та три місяці зберігання. Оцінювали в'язкість, консистенцію, твердість, розподілення, адгезивність, когезивність та екструдованість. Результати показали, що обидва зразка зберігали стабільність протягом усього періоду дослідження.

За законом Стокса відомо, що в'язкість системи є обернено пропорційною швидкості седиментації та кремоутворення. Отже, висока в'язкість є бажаною характеристикою емульсій та кремів. Водночас необхідно

підтримувати оптимальний рівень в'язкості, який забезпечує технологічну стабільність і є прийнятним для кінцевих користувачів. В'язкість зразків крему з базиліковою олією (№ 4 та № 6) знаходилася у діапазоні 28 000 – 29 350 сП. Незважаючи на однакову концентрацію основних інгредієнтів, у зразку № 6 спостерігалось підвищення в'язкості, що може бути пов'язано з більшою кількістю гліцерил моностеарату (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Реологічні показники зразків крему з екстрактом Триптеригіум
Вільфорда**

№ / доба	В'язкість (сП)	Консистенція (мДж)	Твердість (г)	Розтікання (мДж)	Адгезія (г)	Коагезія	Екструдованість (мДж)
№4							
0	28150 ± 150,00	0,53 ± 0,05	6,30 ± 0,57	1,73 ± 0,05	1,43 ± 0,05	0,97 ± 0,02	27,40 ± 1,21
30	28050 ± 76,37	0,66 ± 0,05	6,60 ± 1,15	1,90 ± 0,10	1,76 ± 0,05	0,96 ± 0,01	28,33 ± 0,50
60	28180 ± 147,42	0,70 ± 0,17	6,60 ± 0,57	1,96 ± 0,11	1,83 ± 0,11	0,95 ± 0,02	28,33 ± 1,30
90	28830 ± 65,06	0,66 ± 0,11	7,60 ± 0,57	2,00 ± 0,20	1,66 ± 0,11	0,98 ± 0,01	28,50 ± 0,51
№6							
0	28280 ± 100,16	0,73 ± 0,04	7,66 ± 0,57	2,50 ± 0,10	0,73 ± 0,11	0,98 ± 0,01	35,46 ± 0,63
30	28990 ± 132,03	0,76 ± 0,05	8,00 ± 1,00	2,26 ± 0,15	0,73 ± 0,05	0,97 ± 0,02	36,50 ± 0,60
60	28980 ± 130,00	0,76 ± 0,05	8,33 ± 1,15	2,73 ± 0,11	0,63 ± 0,05	0,96 ± 0,01	35,73 ± 1,70
90	29480 ± 140,11	0,80 ± 0,10	8,33 ± 0,57	2,93 ± 0,15	0,73 ± 0,11	0,96 ± 0,02	37,86 ± 1,60

Сучасні методики реологічних досліджень дозволяють моделювати сприйняття людиною м'якого лікарського засобу за такими параметрами, як консистенція, твердість, адгезивність, когезивність, розтікання та екструдованість. Саме тут твердість визначається як максимальна позитивна сила, необхідна для деформації зразка пальцем. Зразок крему № 6 виявився твердішим порівняно з № 4, що узгоджується з вищим вмістом гліцерил моностеарату.

Адгезивність, яка визначається як максимальна сила, що потрібна для подолання взаємодії між поверхнею та зразком, характеризує липкість препарату. За цим показником зразок № 4 вимагав більшої сили ($1,43 \pm 0,05 - 1,83 \pm 0,11$ г), ніж зразок № 6 ($0,63 \pm 0,05 - 0,73 \pm 0,05$ г), що свідчить про його вищу адгезивність. Когезивність, яка відображає міцність внутрішніх зв'язків і визначає загальну «елегантність» крему, була однаковою для обох формул.

Розтікання є важливим параметром текстури, що впливає на користувацькі переваги. Технічно вона визначається як робота (мДж), необхідна для рівномірного розподілу крему по поверхні. Зразок № 4 показав більший ступінь розтікання порівняно зі зразком № 6, що узгоджується з даними про вищу твердість останнього.

Екструдованість, тобто здатність крему виходити з контейнера безперервним потоком, є критичною для сприйняття продукту кінцевим користувачем. Обидва зразка характеризувалися плавною та стабільною екструзією протягом тримісячного періоду дослідження.

Отримані значення реологічних та текстурних параметрів були відтворюваними протягом трьох місяців і можуть розглядатися як «текстурний відбиток» зразків, що забезпечує стабільність якості розроблених кремівих формул.

Отже, на підставі проведених досліджень із застосуванням експериментально визначеного рекомендованого значення гідрофільно-ліпофільного балансу для базилікової олії ($13,36 \pm 0,36$) було

розроблено зразки крему на основі базилікової олії, які були стабільні, не викликали подразнення та мали задовільні споживчі характеристики. Використання науково обґрунтованого підходу дало змогу запропонувати дві ефективні комбінації емульгаторів (гліцерил моностеарат та полісорбат 80 (1 : 3,45) й гліцерил моностеарат та натрій лаурилсульфат (3,68 : 1)), які забезпечують отримання стабільної кремової системи. Дослідження дозволили прийти до висновку, що застосування концепції гідрофільно-ліпофільного балансу як інструменту для раціонального підбору емульгаторів відповідно до технологічних потреб і нормативних вимог, дозволяє створювати стабільні кремові системи на основі базилікової олії з прогнозованими реологічними та текстурними характеристиками.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Аналіз значення індексу кремоутворення показав, що стабільність емульсії базилікової олії та вазелінової олії забезпечується у діапазонах ГЛБ 13–14 та 10–12 відповідно. На підставі цього встановлено оптимальні значення ГЛБ для базилікової олії та вазелінової олії, які становили $13,36 \pm 0,36$ та $11,5 \pm 0,35$ відповідно, що забезпечило можливість створення стабільних кремових систем.

2. Встановлено можливу подразнюючу дію зразків крему. За результатами визначення розроблено зразки крему на основі базилікової олії із застосуванням експериментально визначеного рекомендованого значення гідрофільно-ліпофільного балансу ($13,36 \pm 0,36$).

3. Запропоновано дві ефективні комбінації емульгаторів (гліцерил моностеарат та полісорбат 80 (1 : 3,45) й гліцерил моностеарат та натрій лаурилсульфат (3,68 : 1)), які забезпечують стабільність кремових формул та перспективну антимікробну активність.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що ревматоїдний артрит залишається складним захворюванням, етіопатогенез якого досі недостатньо вивчений. Стандартом лікування є синтетичні препарати, проте їхні обмеження стимулюють пошук альтернативних та комбінованих терапій.

2. Доведено, що фітотерапія розглядається як перспективний напрям, завдяки багатofакторному впливу та меншій токсичності, але потребує масштабних клінічних досліджень для підтвердження ефективності та стандартизації дозування.

3. Визначено, що екстракт *Tripterygium wilfordii* має значний потенціал у комплексній терапії ревматоїдного артриту, поєднуючи фармакологічну ефективність із технологічною зручністю та перспективою інтеграції у сучасну доказову медицину.

4. Встановлено, що використання комбінацій емульгаторів дозволяє регулювати ГЛБ системи, забезпечуючи стабільність емульсій та можливість створення різних типів лікарських форм. Базилікова олія як олійна фаза має додаткову протизапальну та антиоксидантну активність, що підсилює терапевтичний ефект порівняно з інертною вазеліною олією.

5. Доведено, що комплексні методи оцінки якості емульсій (індекс кремоутворення, спектрофотометричне визначення каламутності, аналіз розміру крапель, коефіцієнт дисперсності) дозволяють кількісно оцінити стабільність та однорідність системи протягом зберігання.

6. Встановлено, що оптимальні значення ГЛБ для стабільних емульсій становлять 13–14 для базилікової олії та 11–12 для вазелінової олії. Емульсії із зазначеними значеннями характеризуються найменшим збільшенням середнього діаметра крапель та високою стабільністю.

7. Показано, що розроблені зразки крему №4 та №6 мали високу фізичну стабільність протягом тримісячного періоду. При цьому зразок №6

мав кращі показники консистенції та екструдованості, а зразок №4 показав вищу адгезивність і здатність до розтикання.

8. Отримані результати підтверджують можливість створення стабільних, ефективних і безпечних м'яких лікарських форм на основі базилікової олії, що може бути використано як технологічний орієнтир для фармацевтичних і косметичних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014 / Т. М. Hunter et al. *Rheumatol. Int.* 2017. Vol. 37(9). P. 1551–1557. DOI: 10.1007/s00296-017-3726-1.
2. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality / К. Raimundo et al. *J. Rheumatol.* 2019. Vol. 46(4). P. 360–369. DOI: 10.3899/jrheum.171315.

3. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies / K. B. Almutairi et al. *J. Rheumatol.* 2021. Vol. 48(5). P. 669–676. DOI: 10.3899/jrheum.200367.
4. Effect of janus kinase inhibitors and methotrexate combination on malignancy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials / V. Solipuram et al. *Auto Immun Highlights.* 2021. Vol. 12(1). P. 8. DOI: 10.1186/s13317-021-00153-5.
5. The first presentation of a case of nail-patella syndrome newly diagnosed at the onset of rheumatoid arthritis: a case report / K. Matsumoto et al. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024. Vol. 25(1). P. 139. DOI: 10.1186/s12891-02407242-2.
6. Polymorphisms Involved in Response to Biological Agents Used in Rheumatoid Arthritis / G. Pallio et al. *Biomolecules.* 2020. Vol. 10(9). P. 1203. DOI: 10.3390/biom10091203.
7. Treatment Equity in the Immunotherapy Era: Options for Patients with Both Autoimmune Disease and GU Cancers / G. Hui et al. *Life (Basel).* 2022. Vol. 12(3). P. 360. DOI: 10.3390/life12030360.
8. Total knee arthroplasty in a patient with nail-patella syndrome (NPS) / M. E. Curbo et al. *Knee.* 2019. Vol. 26(1). P. 273–278. DOI: 10.1016/j.knee.2018.11.014.
9. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016. Vol. 388(10055). P. 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
10. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 / S. Safiri et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78(11). P. 1463–1471. DOI: 10.1136/annrheumdis2019-215920.
11. Comprehensive insights into rheumatoid arthritis: Pathophysiology, current therapies and herbal alternatives for effective disease management / A. Chatterjee et al. *Phytother. Res.* 2024. Vol. 38(6). P. 2764–2799. DOI: 10.1002/ptr.8187.

12. Effects of natural extract interventions in prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis / H. Huang et al. *Phytomedicine*. 2024. Vol. 129. P. 155598. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155598.
13. Diterpene constituents of *Tripterygium wilfordii* (II) / S. Lin et al. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*. 2011. Vol. 46(8). P. 942–945.
14. Effect of cream, prepared with *Tripterygium wilfordii* Hook F and other four medicinals, on joint pain and swelling in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo controlled clinical trial / J. Jiao et al. *J. Tradit. Chin. Med.* 2019. Vol. 39(1). P. 89–96.
15. Phatak U. P., Alper A., Pashankar D. S. Complementary and alternative medicine use in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. Vol. 68(2). P. 157–160. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002218.
16. Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial / Q. W. Lv et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74(6). P. 1078–1086. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204807.
17. Zhang W., Li F., Gao W. *Tripterygium wilfordii* Inhibiting Angiogenesis for Rheumatoid Arthritis Treatment. *J. Natl. Med. Assoc.* 2017. Vol. 109(2). P. 142–148. DOI: 10.1016/j.jnma.2017.02.007.
18. Applications and recent advances in transdermal drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis / Y. Xu et al. *Acta Pharm. Sin B*. 2023. Vol. 13(11). P. 4417–4441. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.05.025.
19. The Pharmacological Effects and Mechanism of *Tripterygium wilfordii* Hook F in Central Nervous System Autoimmunity / Q. Wang et al. *J. Altern. Complement Med.* 2016. Vol. 22(7). P. 496–502. DOI: 10.1089/acm.2016.0004.
20. Immunoregulatory effects of *Tripterygium wilfordii* Hook F and its extracts in clinical practice / D. Luo et al. *Front Med.* 2019. Vol. 13(5). P. 556–563. DOI: 10.1007/s11684-018-0649-5.

21. The anti-angiogenic action of 2-deoxyglucose involves attenuation of VEGFR2 signaling and MMP-2 expression in HUVECs / I. C. Chuang et al. *Life Sci.* 2015. Vol. 139. P. 52–61. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.08.002.
22. Atomic Force Microscopy Study of the Anti-inflammatory Effects of Triptolide on Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes / Z. Su et al. *Microsc. Microanal.* 2017. Vol. 23. P. 1002–1012. DOI: 10.1017/S1431927617012399.
23. Deciphering the Active Ingredients and Molecular Mechanisms of *Tripterygium hypoglaucum* (Levl.) Hutch against Rheumatoid Arthritis Based on Network Pharmacology / Y. Jiang et al. *Evid. Based. Complement Alternat Med.* 2020. Vol. 2020. P. 2361865. DOI: 10.1155/2020/2361865.
24. Bergman M. E., Davis B., Phillips M. A. Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules.* 2019. Vol. 24(21). P. 3961. DOI: 10.3390/molecules24213961.
25. Kuzuyama T. Biosynthetic studies on terpenoids produced by *Streptomyces*. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2017. Vol. 70(7). P. 811–818. DOI: 10.1038/ja.2017.12.
26. Szymanska I., Zbikowska A., Onacik-Gür S. New Insight into FoodGrade Emulsions: Candelilla Wax-Based Oleogels as an Internal Phase of Novel Vegan Creams. *Foods.* 2024. Vol. 13(5). P. 729. DOI: 10.3390/foods13050729.
27. Hussain S., Ghouri A. S., Ahmad A. Pine cone extract as natural coagulant for purification of turbid water. *Heliyon.* 2019. Vol. 5(3). P. e01420. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01420.
28. Influence of hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, gelatin, poloxamer 407 and poloxamer 188 on the formation and stability of soybean oil-inwater emulsions / M. Zhang et al. *Asian. J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 12(6). P. 521–531. DOI: 10.1016/j.ajps.2017.05.009.

29. Preparation and Dispersion Performance of Hydrophobic Fumed Silica Aqueous Dispersion / J. Xu et al. *Polymers (Basel)*. 2023. Vol. 15(17). P. 3502. DOI: 10.3390/polym15173502.
30. A new dispersing method on silica fume and its influence on the performance of cement-based materials / D. Y. Lei et al. *Constr. Build. Mater.* 2016. Vol. 115. P. 716–726. DOI: 10.1016/j.conbuildmat.2016.04.023.
31. The Dispersion and Hydration Improvement of Silica Fume in UHPC by Carboxylic Agents / T. Wu et al. *Materials*. 2024. Vol. 17. P. 4253. DOI: 10.3390/ma17174253.
32. Pharmaceutical Analysis of Protein-Peptide Coformulations and the Influence of Polysorbates / J. Whiteley et al. *Mol. Pharm.* 2025. Vol. 22(6). P. 3189–3197. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00119.

