

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ
ТА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ФЛЕБІТІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм21(4,10д)-
01

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої
програми ТФП

Валерія КУРТМАЛАЄВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент Денис
ПУЛЯЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та
сертифікації ліків ІПКСФ, к.фарм.н., доцент Володимир
КОВАЛЬОВ

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню складу м'якої лікарської форми на основі сухих екстрактів гамамелісу та арніки гірської. У ході виконання роботи проведено аналіз наукових джерел, що стосуються створення м'яких лікарських форм. Досліджено вплив допоміжних компонентів на технологічні властивості кремових основ, а також на показники якості отриманих кремів. Обґрунтовано та розроблено технологію виготовлення крему, що містить сухі екстракти гамамелісу та арніки гірської.

Робота викладена на 45 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. У роботі наведено 30 джерела наукової літератури, а також представлено 13 рисунків і 2 таблиці.

Ключові слова: сухі екстракти гамамелісу та арніки гірської, крем, фармацевтична технологія, флебіти.

ANNOTATION

The qualification paper focuses on the development of a soft dosage form composition based on dry extracts of *hamamelis virginiana* and *arnica montana*. A comprehensive review of scientific literature related to the design and development of soft dosage forms was carried out. The influence of excipients on the technological properties of cream bases as well as on the quality parameters of the developed creams was investigated. An appropriate manufacturing technology for a cream containing dry extracts of *hamamelis virginiana* and *arnica montana* has been substantiated and developed.

The work consists of 45 pages and includes an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references, and appendices. It contains 30 references to scientific sources and is illustrated with 13 figures and 2 tables.

Key words: dry extracts of *hamamelis virginiana* and *arnica montana*, cream, pharmaceutical technology, phlebitis.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ТА ТЕРАПІЇ ФЛЕБІТІВ	7
1.1 Етіопатогенез флебітів	7
1.2 Терапія флебітів	10
1.3 Сучасний стан технології виробництва м'яких лікарських форм	12
1.4 Фармацевтична розробка м'яких лікарських засобів	16
Висновки до розділу 1	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1 Активні речовини	22
2.2 Допоміжні речовини	23
2.3 Методи дослідження	24
Висновки до розділу 2	26
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ІЗ СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ГАМАМЕЛИСУ ТА АРНІКИ	28
3.1 Вивчення фізико-хімічних властивостей сухих екстрактів.	28
3.2 Вибір допоміжних речовин для створення оптимального складу крему	32
3.3 Вивчення реологічних властивостей обраних зразків крему	34
3.4 Вивчення здатності до висихання обраного зразка крему	38
3.5 Розробка промислової технології одержання крему	40
Висновки до розділу 3	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	46

ВСТУП

Актуальність теми. Флебіти продовжують залишатися одними з найпоширеніших захворювань судинної системи, охоплюючи, за різними оцінками, від 12 до 50% дорослого населення у багатьох країнах світу, насамперед економічно розвинених. Незважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики та впровадження сучасних підходів до лікування, рівень захворюваності на дану патологію не демонструє тенденції до зниження.

Терапія флебітів має тривалий і безперервний характер. Загальні підходи до лікування патологій, що супроводжуються хронічним запальним процесом, передбачають призначення етіотропної терапії та усунення чинників, які сприяли розвитку захворювання. У зв'язку з цим при лікуванні флебітів різної етіології доцільним є комплексне застосування речовин із протизапальною, аналгетичною, венотонізуючою, антитромботичною та антиексудативною дією.

Варто підкреслити, що м'які лікарські форми є оптимальними для місцевого лікування флебітів. Використання у їх складі гідрофільних розчинників забезпечує швидке проникнення лікарських речовин крізь шкіру, транспортування активних компонентів у глибші шари дерми та підлеглі тканини, а також формування необхідної терапевтичної концентрації безпосередньо в осередку запалення.

Таким чином, створення комбінованих м'яких лікарських форм із багатовекторною фармакологічною дією, спрямованою на зменшення запалення і больового синдрому, покращення венозного кровообігу та усунення набрякових явищ, є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки і практичної медицини.

Проведений аналіз фармацевтичного ринку підтвердив доцільність і перспективність розробки крему, що містить сухі екстракти гамамелісу та арніки.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є розроблення оптимального складу та раціональної технології виготовлення крему, що містить сухі екстракти гамамелісу та арніки, для лікування флебітів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Провести аналіз наукових джерел, присвячених створенню м'яких лікарських форм із використанням гамамелісу та арніки ;

2. Теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити вибір складу і технології крему;

3. Дослідити фізико-хімічні, технологічні та реологічні характеристики розроблених експериментальних зразків.

Об'єкт дослідження - крем як м'яка лікарська форма. Активними фармацевтичними інгредієнтами виступають сухі екстракти гамамелісу та арніки гірської; до складу допоміжних речовин входять емульсійний віск, емульгатори та консерванти.

Предмет дослідження – розробка складу і технології крему на основі сухих екстрактів гамамелісу віргінського та арніки гірської, а також вивчення його органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, реологічних і біофармацевтичних властивостей.

Методи дослідження. У процесі виконання роботи використовувалися методи, регламентовані Державною фармакопеею України, зокрема:

- органолептичні методи (оцінка зовнішнього вигляду, прозорості, кольору);
- фізико-хімічні методи (визначення рН, в'язкості, дослідження реологічних характеристик);
- біофармацевтичні методи (оцінка осмотичних властивостей);
- математичні методи (статистична обробка отриманих результатів).

Апробація результатів дослідження та публікації. Основні результати кваліфікаційної роботи апробовано на XII Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 9 квітня 2026 р.).

За матеріалами дослідження опубліковано тези: Puliaiev D.S., Kurtmalaieva V.O. *Development of the composition of a soft dosage form for the treatment of phlebitis* // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: збірник наукових матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 9 квітня 2026 р.). Харків: Вид-во НФаУ, 2026. С. 27.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках основного тексту та включає вступ, огляд літератури,

два розділи експериментальної частини, загальні висновки та список використаних джерел. Робота ілюстрована 2 таблицями та 13 рисунками, а бібліографічний список налічує 30 найменування наукових джерел.

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ФЛЕБІТІВ

1.1 Етіопатогенез флебітів

Система кровообігу являє собою складну багаторівневу організацію, яка функціонує як єдине ціле. Вона забезпечує адекватну системну гемодинаміку, кровопостачання органів і тканин, а також підтримання гомеостазу організму. Відомо, що стан судинного русла безпосередньо залежить від функціонування внутрішніх органів і відображає загальний рівень здоров'я людини [2, 14, 27].

Останніми роками в Україні спостерігається тенденція до збільшення кількості судинних захворювань, причому відзначається зниження віку пацієнтів. Це дозволяє розглядати дану патологію як важливу медико-соціальну проблему. Одним із проявів судинної патології є флебіти [5, 18].

Флебіт (від грец. *phléps* — вена) — це запальний процес, що уражає венозну стінку. Його розвиток може бути зумовлений інфекційними агентами, підвищеною реактивністю венозної стінки або введенням у просвіт судини подразнюючих речовин. Виділяють кілька форм флебіту залежно від локалізації запального процесу:

- перифлебіт — ураження зовнішньої оболонки венозної стінки;
- ендofлебіт — запалення внутрішнього шару;
- панфлебіт — залучення всіх шарів венозної стінки.

Перифлебіт розвивається внаслідок переходу запалення з навколишніх тканин на вену, що спостерігається при абсцесах, опіках, панариції, флегмоні, туберкульозі тощо. При цьому зовнішній шар венозної стінки піддається набряку та інфільтрації, а з часом патологічний процес поширюється на середній шар, спричиняючи руйнування м'язових елементів.

Ендofлебіт, у свою чергу, виникає в результаті механічного пошкодження внутрішньої оболонки судини. Це може відбуватися при тривалому знаходженні катетера або голки у вені, введенні гіпертонічних чи склерозуючих розчинів, а

також при варикозному розширенні вен. Пошкодження ендотелію неминуче призводить до формування пристінкового тромбу.

Панфлебіт найчастіше спостерігається у венах грудної та черевної ділянок (наприклад, при хворобі Мондора) і може бути наслідком травматичних ушкоджень, інфекційних процесів тощо. Завершується він, як правило, склерозуванням уражених вен і їх подальшою облітерацією [1, 12, 25].

З урахуванням анатомічної локалізації розрізняють:

- флебіт поверхневих вен;
- флебіт глибоких вен нижніх кінцівок;
- флебіт вен тазової області.

Залежно від тривалості перебігу захворювання виділяють гостру та хронічну форми флебіту.

Гострий поверхневий флебіт проявляється болем у ділянці ураження, ущільненням шкіри, локальною болючістю по ходу вен, підвищенням температури тіла та загальним погіршенням самопочуття. Хронічна форма характеризується тривалим перебігом із періодичними загостреннями.

Гострий флебіт глибоких вен супроводжується інтенсивним болем, підвищенням температури, набряком тканин і характерною блідістю шкіри. При цьому відсутні ознаки, типові для ураження поверхневих вен, такі як почервоніння чи ущільнення.

У більшості випадків флебіт супроводжується утворенням тромбу, і тоді патологічний процес визначається як тромбофлебіт. Тромбофлебіт — це захворювання, при якому відбувається закупорка вени тромбом із одночасним запаленням її стінки. Найчастіше уражаються вени нижніх кінцівок.

Тромбофлебіт класифікують на поверхневий і глибокий залежно від локалізації патологічного процесу. За характером перебігу захворювання розрізняють гостру та хронічну форми. Для гострого тромбофлебіту характерний раптовий початок із швидким розвитком клінічної симптоматики, часто протягом кількох годин. Виділяють кілька клінічних варіантів захворювання,

серед яких негнійний, гнійний, септичний, висхідний, мігруючий та рецидивуючий тромбофлебіт [7, 19].

Негнійний або облітеруючий тромбофлебіт найчастіше виникає у пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Основними клінічними проявами є підвищення температури тіла, локальний набряк по ходу ураженої вени, больовий синдром і відчуття тяжкості в ногах. Посилення больових відчуттів відзначається під час ходьби. Водночас показники клітинного складу крові, як правило, істотно не відхиляються від фізіологічної норми [3, 16].

Для негнійного тромбофлебіту глибоких вен характерними є менш специфічні клінічні прояви. Пацієнти скаржаться на біль у кінцівці, виражений набряк, а також зміну кольору шкірних покривів — від різкої блідості до синюшності.

Гнійна форма тромбофлебіту супроводжується значним підвищенням температури тіла, іноді до 39–40 °С, а також тяжким загальним станом хворого. У патологічному вогнищі розвивається нагноєння тромботичних мас із формуванням гнійних і піємічних осередків. У разі прогресування патологічного процесу можливий розвиток сепсису або висхідного тромбозу магістральних вен.

Поширення запалення відбувається у напрямку кровотоку — від дрібних судин до більших венозних колекторів. Для гнійного тромбофлебіту характерним ускладненням є тромбоемболія, що виникає внаслідок відриву фрагментів тромбу та їх міграції судинним руслом. Флотуюча частина тромбу може поширюватися на значну відстань проксимальніше від клінічно визначеної межі ураження, що обумовлює високий ризик ускладнень.

Мігруючий тромбофлебіт за клінічними проявами нагадує негнійну форму, проте характеризується ураженням переважно поверхневих вен. Його особливістю є тенденція до регресу патологічного процесу в одній анатомічній ділянці з подальшим виникненням запалення в іншій [9, 21].

Септичний тромбофлебіт розвивається під впливом інфекційних агентів, які спричиняють дистрофічні зміни венозної стінки та порушення гемодинаміки. Найчастіше ця форма виникає при інфекційних процесах органів малого таза

після оперативних втручань, пологів або абортів. Інфекція викликає інфільтрацію венозної стінки та навколишніх тканин із подальшим формуванням істинного тромбозу.

Окрім зазначених форм, виділяють рецидивуючий тромбофлебіт, для якого характерне чергування періодів ремісії та загострення. Рецидиви обумовлені виникненням нових патологічних вогнищ у венозному руслі.

Однією з найбільш поширених форм захворювання є варикотромбофлебіт, при якому патологічний процес локалізується у варикозно змінених поверхневих венах нижніх кінцівок. У більшості випадків він розглядається як ускладнення варикозної хвороби, хоча іноді може виникати на фоні посттромбофлебітичного синдрому [4, 23].

Варикозно розширені вени створюють сприятливі умови для тромбоутворення через структурні зміни судинної стінки та уповільнення кровотоку. Венозний застій, порушення гемостазу, зміна адгезивно-агрегаційних властивостей формених елементів крові, а також турбулентний характер кровообігу сприяють формуванню тромбів.

Через поверхнєве розташування варикозно змінених вен вторинне запалення судинної стінки та навколишніх тканин проявляється особливо виражено. Саме цим пояснюється яскрава клінічна картина варикотромбофлебіту [6, 28].

Таким чином, фармакотерапія флебітів повинна мати комплексний характер. Основними напрямками місцевого лікування є пригнічення запального процесу, усунення больового синдрому, нормалізація венозного кровообігу та зменшення набрякових явищ.

1.2 Терапія флебітів

Для лікування та профілактики флебітів широко застосовують венотропні (флеботропні) лікарські засоби, дія яких спрямована на нормалізацію тону венозної стінки, покращення мікроциркуляції та зниження проникності капілярів.

Серед препаратів, що впливають переважно на гладку мускулатуру венозних судин, виділяють веностриктори та венодилатори.

До венострикторів належать:

- алкалоїди ріжків та їх напівсинтетичні похідні;
- симпатоміметичні засоби;
- препарати рослинного походження.

Рослинні веностриктори представлені лікарськими засобами на основі біологічно активних сполук лікарських рослин, зокрема екстрактів гамамелісу віргінського (*Hamamelis virginiana*) та арніки гірської (*Arnica montana*), які проявляють виражену венотонічну та ангіопротекторну активність [8, 17, 26].

До венодилаторів відносять:

- нітрати; • похідні сидноніміну;
- симпатолітики;
- α 1-адреноблокатори.

Окрему групу становлять венотропні засоби, що впливають на водноелектролітний обмін у тканинах і зменшують проникність судинної стінки.

До них належать:

- екстракти лікарських рослин (гамамелісу, арніки);
- сполуки з Р-вітамінною активністю;
- похідні глікофуранозидів.

Веностриктори та венодилатори змінюють співвідношення пре- та посткапілярного опору, впливаючи на рівновагу Старлінга, що визначає баланс між процесами фільтрації та реабсорбції рідини у тканинах [10, 22].

Для рослинних венотропних препаратів характерне також зменшення коефіцієнта капілярної фільтрації, що свідчить про їх здатність знижувати проникність судинної стінки. Основний ефект цих засобів проявляється у підвищенні тону вен, а також у зменшенні набряку та запалення.

Особливе місце серед венотропних препаратів займають сухі екстракти гамамелісу та арніки гірської, які характеризуються комплексною фармакологічною дією.

Екстракт гамамелісу містить біологічно активні речовини (таніни, флавоноїди, сапоніни), що забезпечують венотонічний, протизапальний та ангіопротекторний ефекти. Він сприяє зміцненню судинної стінки, зменшенню її проникності та ламкості, а також покращенню мікроциркуляції.

Екстракт арніки гірської, у свою чергу, містить сесквітерпенові лактони, флавоноїди та ефірні олії, що обумовлюють його виражені протизапальні, протинабрякові та аналгетичні властивості. Арніка сприяє зменшенню ексудації, пригнічує розвиток запального процесу та покращує регенерацію тканин.

Комбіноване застосування екстрактів гамамелісу та арніки гірської забезпечує синергічний ефект, що проявляється у більш вираженому зменшенні запалення, набряку та больового синдрому, а також у нормалізації венозного кровообігу [11, 24].

Механізм дії цих рослинних компонентів пов'язаний із стабілізацією клітинних мембран, регуляцією проникності капілярів, інгібуванням медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну), а також антиоксидантною активністю. Крім того, вони сприяють збереженню структури білків сполучної тканини, зокрема колагену та еластину, що забезпечують еластичність судин.

Загальний фармакологічний ефект комбінованого рослинного препарату полягає у покращенні мікроциркуляції, зниженні проникності та ламкості капілярів, підвищенні тонуусу венозних судин і нормалізації трофічних процесів у тканинах [13, 29].

З урахуванням цього перспективним є створення комбінованих лікарських засобів для місцевого застосування, що поєднують протизапальні та венотропні компоненти рослинного походження. Такий підхід дозволяє комплексно впливати на основні ланки патологічного процесу при флебітах — запалення, біль, порушення мікроциркуляції та набряк.

Отже, розробка ефективних м'яких лікарських форм на основі сухих екстрактів гамамелісу та арніки гірської є актуальним напрямом сучасної фармацевтичної науки та практики.

1.3 Сучасний стан технології виробництва м'яких лікарських форм

Ефективність фармакотерапії значною мірою визначається правильним вибором лікарської форми, а також біофармацевтичними чинниками, що впливають на дію препарату. Невдалий підбір активних або допоміжних компонентів може призвести до зниження терапевтичної ефективності лікарського засобу.

Для лікування флебітів і ревматичних захворювань широко застосовуються м'які лікарські форми, зокрема мазі, креми та гелі. Серед них гелі вважаються найбільш доцільною формою для місцевої протизапальної терапії.

Використання спиртових розчинників у складі гелів забезпечує швидке проникнення активних речовин через шкіру. Крім того, гелі мають кращі гігієнічні властивості порівняно з мазями та кремами, а також забезпечують більш ефективне проникнення лікарських речовин через шкірний бар'єр [15, 30].

До основних біофармацевтичних факторів, що впливають на ефективність м'яких лікарських форм, належать:

- стан шкірного покриву;
- фізико-хімічні властивості активних речовин;
- характер носія (основи);
- особливості технологічного процесу виготовлення.

Гелі призначені для нанесення на поверхню шкіри, яка є багат шаровою структурою. Найбільший бар'єр для проникнення лікарських речовин становить роговий шар епідермісу. Нижче розташовані дерма, підшкірна жирова клітковина та інші тканини [18, 27].

Фармакокінетика лікарських засобів при місцевому застосуванні включає декілька етапів. Спочатку відбувається дифузія активної речовини через роговий шар у глибші шари шкіри. Потім можливий як подальший рух речовини вглиб тканин, так і її зворотна дифузія, що залежить від фізико-хімічних властивостей сполуки. На завершальному етапі речовина потрапляє у системний кровообіг через капіляри та виводиться з організму.

Фізико-хімічний стан лікарських речовин істотно впливає на їхню біодоступність. Такі фактори, як ступінь подрібнення частинок і поліморфізм,

визначають швидкість вивільнення речовини з основи. Зі збільшенням дисперсності підвищується ефективність вивільнення активних компонентів.

Важливу роль відіграє вибір основи для м'якої лікарської форми. Вона може складати до 90% маси препарату та визначає його фізико-хімічні, реологічні та споживчі характеристики, включаючи консистенцію, стабільність, зовнішній вигляд і терапевтичну активність.

Основи м'яких лікарських форм являють собою складні системи, що можуть включати природні, напівсинтетичні та синтетичні компоненти. Вони повинні бути фармакологічно інертними, сприяти вивільненню активних речовин, забезпечувати стабільність препарату та не викликати подразнення шкіри [20, 25].

У сучасному виробництві широко застосовуються комбіновані основи, які поєднують рідкі та тверді компоненти. Для досягнення необхідних властивостей до складу вводять допоміжні речовини, що виконують функції розчинників, емульгаторів, стабілізаторів, консервантів, антиоксидантів, а також регуляторів в'язкості.

Таким чином, вибір складу та технології виготовлення м'яких лікарських форм має вирішальне значення для забезпечення їх ефективності, безпеки та стабільності.

Основи м'яких лікарських форм повинні відповідати низці вимог, які забезпечують ефективність і безпечність їх застосування. Вони мають бути хімічно та фармакологічно інертними, сприяти вивільненню та проникненню активних речовин, не порушувати фізіологічні функції шкіри, а також характеризуватися оптимальними структурно-механічними властивостями.

Крім того, основи повинні забезпечувати можливість емульгування як гідрофільних, так і ліпофільних компонентів, пролонгувати дію лікарських речовин, легко видалятися зі шкіри та зберігати стабільність протягом усього терміну зберігання. Важливою вимогою є також відсутність умов для розвитку мікроорганізмів у складі препарату [4, 12].

Залежно від складу основ розрізняють гідрофобні та гідрофільні гелі. Гідрофобні гелі отримують із використанням ліпофільних компонентів, таких як

рослинні або мінеральні олії, у поєднанні з відповідними гелеутворювачами. Гідрофільні гелі формуються на основі води або водорозчинних середовищ (гліцерину, поліетиленоксидів, пропіленгліколю, етилового спирту) з додаванням гідрофільних полімерів.

У ролі гелеутворювачів застосовують широкий спектр речовин природного та синтетичного походження, серед яких камеді, альгінати, похідні целюлози, желатин, полівініловий спирт, повідон, крохмаль та інші. Останнім часом особливого поширення набули рідкозшиті акрилові полімери, відомі як карбомери [1, 16, 28].

Карбомери широко використовуються у фармацевтичній і косметичній практиці завдяки своїм властивостям. Вони забезпечують високу в'язкість навіть при низьких концентраціях, мають стабільні реологічні характеристики, не залежать значною мірою від температури, сприяють підвищенню біодоступності лікарських речовин та проявляють виражені біoadгезивні властивості. Крім того, вони є мікробіологічно стійкими, сумісними з більшістю активних компонентів і економічно доступними.

Гелі на основі карбомерів зазвичай отримують шляхом їх диспергування у водному середовищі з подальшою нейтралізацією речовинами лужного характеру. При цьому важливо забезпечити рівномірне перемішування для запобігання утворенню повітряних включень. Активні речовини, як правило, вводять до системи до завершення формування гелевої структури [6, 21].

Використання гелів як основ для м'яких лікарських форм має низку переваг порівняно з традиційними мазями на жировій основі. Останні можуть порушувати тепло- та газообмін шкіри, викликати алергічні реакції або подразнення, а також погано змиваються. У зв'язку з цим розробка гелевих систем є перспективним напрямом підвищення якості та безпечності лікарських засобів [9, 23].

У промислових умовах виробництво м'яких лікарських форм здійснюється за чітко регламентованими технологічними схемами, що забезпечують стабільність продукції протягом тривалого часу (не менше двох років). Важливими факторами є ступінь подрібнення активних речовин, спосіб їх

введення в основу, параметри змішування, температурний режим та інші технологічні характеристики.

Основні етапи виробництва включають:

- підготовку виробничих приміщень;
- підготовку сировини та матеріалів;
- введення лікарських речовин у основу;
- гомогенізацію;
- стандартизацію готового продукту;
- фасування та пакування.

Кожен етап технологічного процесу контролюється відповідно до встановлених нормативних вимог, що гарантує якість і безпечність кінцевого продукту.

Отже, дослідження властивостей гелевих систем і вдосконалення технології їх виробництва є важливим напрямом створення нових ефективних лікарських засобів для місцевого застосування.

1.4 Фармацевтична розробка м'яких лікарських засобів

Фармацевтична розробка є одним із ключових етапів створення лікарських засобів, на якому формуються основи їх якості, ефективності та безпечності. У процесі розробки обґрунтовується вибір активних і допоміжних компонентів, визначається склад препарату, тип упаковки та функціональне призначення кожного інгредієнта [7, 26].

Важливим аспектом є також характеристика технологічного процесу виробництва, оскільки саме він забезпечує відтворюваність властивостей препарату та стабільність його якості.

М'які лікарські засоби повинні відповідати ряду вимог. Вони мають бути однорідними за структурою, стабільними при зберіганні, а також відповідати мікробіологічним стандартам. Препарати, що застосовуються на пошкодженій шкірі, повинні бути стерильними [8, 18].

Для створення ефективних лікарських форм необхідно враховувати фізико-хімічні властивості активних речовин і правильно підбирати допоміжні

компоненти. Допоміжні речовини відіграють ключову роль у формуванні властивостей препарату та можуть становити більшу частину його складу.

До складу м'яких лікарських форм можуть входити загусники, емульгатори, буферні системи, консерванти, антиоксиданти та інші компоненти, дозволені для використання у фармацевтичній практиці.

Антиоксиданти вводяться з метою запобігання окисненню компонентів препарату, особливо жирів, що містять ненасичені жирні кислоти. Для підвищення ефективності їх дії часто використовують відновники, які активують антиоксидантні властивості.

Оскільки більшість м'яких лікарських форм містить воду, важливим є правильний вибір консервантів і стабілізаторів для запобігання мікробному забрудненню [11, 22].

Одним із способів пролонгації дії лікарських засобів є підвищення їх в'язкості. При цьому важливо забезпечити баланс, щоб збільшення в'язкості не перешкоджало вивільненню активних речовин.

Біодоступність лікарських речовин може бути підвищена шляхом введення до складу препаратів так званих активаторів всмоктування, які полегшують проникнення речовин через шкірний бар'єр. До таких сполук належать диметилсульфоксид, поліетиленоксида, поверхнево-активні речовини та інші.

Реологічні властивості м'яких лікарських форм мають велике значення, оскільки вони впливають як на фармакологічну ефективність, так і на зручність застосування препарату. Вони залежать як від складу, так і від умов виготовлення, зберігання та використання.

Таким чином, створення ефективних м'яких лікарських засобів потребує комплексного підходу, що включає врахування фармакологічних властивостей компонентів, особливостей їх взаємодії, технологічних параметрів виробництва та умов зберігання. Це дозволяє забезпечити високу якість, безпечність і терапевтичну ефективність готового препарату [13, 24].

М'які лікарські засоби займають важливе місце серед сучасних фармацевтичних форм, оскільки забезпечують як місцеву, так і резорбтивну дію. Вони широко застосовуються при лікуванні дерматологічних патологій, ран

різного походження, опіків, обморожень та інших станів. Їх перевагами є можливість введення активних речовин з різними фізико-хімічними властивостями, досягнення високих локальних концентрацій діючих компонентів, а також відносна простота та безпечність використання.

Важливою характеристикою м'яких лікарських форм є їх реологічні властивості, зокрема в'язкість, пластичність і здатність до релаксації. Саме ці параметри визначають легкість нанесення препарату, рівномірність його розподілу по поверхні шкіри та ступінь вивільнення активних речовин [2, 20].

Залежно від призначення та умов застосування м'які лікарські форми повинні відповідати ряду вимог. Вони мають забезпечувати повне та рівномірне вивільнення активних компонентів, бути стабільними протягом усього терміну зберігання, не піддаватися мікробному забрудненню, не викликати подразнення або сенсibiliзації шкіри, мати відповідний рівень рН, близький до фізіологічного, а також легко наноситися і видалятися з поверхні.

Згідно з фізико-хімічною класифікацією, м'які лікарські форми поділяють за консистенцією, типом дисперсної системи та природою основи. За консистенцією виділяють:

- рідкі форми (лініменти);
- креми;
- гелі;
- власне мазі;
- пасти (щільні мазі);
- сухі мазі, що використовуються як напівфабрикати.

Відповідно до фармакопейних визначень, мазі є м'якими лікарськими засобами для місцевого застосування, які характеризуються неньютонівським типом течії та високими реологічними показниками при температурі зберігання [5, 30].

Мазеві основи класифікують залежно від їх взаємодії з водою та фізикохімічних властивостей.

Гідрофобні (ліпофільні) основи складаються переважно з вуглеводнів або жироподібних речовин, таких як вазелін, парафін, мінеральні олії, природні жири

та воски. Вони практично не містять води або включають її у незначній кількості. Такі основи утворюють оклюзійну плівку на поверхні шкіри, що перешкоджає випаровуванню вологи, забезпечуючи пом'якшувальний ефект. Разом з тим вони погано змиваються водою та не змішуються з водними виділеннями.

Гідрофільні основи характеризуються здатністю взаємодіяти з водою і можуть поглинати значні об'єми ексудату. Вони включають водорозчинні полімери та гідрофільні розчинники, такі як поліетиленоксиди, пропіленгліколь та інші. Подібні основи легко змиваються та забезпечують ефективне вивільнення активних речовин.

Абсорбційні основи займають проміжне положення між гідрофобними та гідрофільними. Вони здатні поглинати воду з утворенням емульсійних систем. До їх складу входять суміші вуглеводнів із емульгаторами або вже готові емульсії типу вода/масло [10, 27].

Згідно з класифікацією, прийнятою у фармакопейній практиці США, виділяють чотири основні типи мазевих основ:

- вуглеводневі;
- абсорбційні;
- водозмивні;
- водорозчинні.

Вуглеводневі основи відзначаються стабільністю та тривалим утриманням на шкірі, не змінюють своїх властивостей при зберіганні та забезпечують пролонгований контакт із діючими речовинами.

Абсорбційні основи дозволяють включати водні розчини до складу препарату, що розширює можливості їх використання.

Водозмивні основи формують напівпроникну плівку на поверхні шкіри та складаються з олійної та водної фаз, стабілізованих емульгаторами. Вони містять також допоміжні компоненти, такі як консерванти та зволожувачі.

Водорозчинні основи не містять жирів, добре змішуються з водою та легко видаляються зі шкіри, що робить їх зручними у застосуванні.

Таким чином, м'які лікарські форми дозволяють забезпечити високу концентрацію активних речовин безпосередньо у місці застосування при

мінімальному системному впливі. Вибір відповідної основи є ключовим фактором, що визначає ефективність терапії, оскільки він впливає на швидкість вивільнення та проникнення лікарських речовин через шкіру.

Зокрема, гідрофільні основи є найбільш доцільними для використання у випадках, коли необхідно забезпечити швидке вивільнення водорозчинних активних компонентів, особливо при нанесенні на ранові поверхні [14, 29].

Отже, раціональний підхід до вибору складу м'яких лікарських форм і їх технології виробництва дозволяє значно підвищити терапевтичну ефективність препаратів і забезпечити їх безпечність при застосуванні.

Висновки до розділу 1

1. Флебїт є однією з актуальних проблем сучасної медицини, що зумовлено його значною поширеністю серед населення. Дана патологія належить до найрозповсюдженіших судинних захворювань і охоплює, за різними даними, від 12 до 50% дорослого населення, особливо у економічно розвинених країнах.

2. Розширення номенклатури лікарських засобів вітчизняного виробництва є важливим напрямом розвитку фармацевтичної галузі, оскільки це сприятиме забезпеченню населення доступними та ефективними препаратами, здатними впливати на перебіг захворювання вже на ранніх стадіях.

3. Використання сучасних допоміжних речовин у поєднанні з раціонально підібраними технологічними процесами виробництва відкриває можливості для підвищення ефективності лікарських засобів та розширення спектра їх терапевтичної дії.

4. М'які лікарські форми, зокрема креми, характеризуються рядом переваг, серед яких зручність у застосуванні, доступність, економічна доцільність, виражена терапевтична ефективність та здатність забезпечувати необхідну локальну концентрацію активних речовин у зоні ураження.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досягнення максимально вираженого терапевтичного ефекту лікарського засобу при одночасному використанні мінімально ефективних концентрацій активних компонентів забезпечується передусім обґрунтованим підбором допоміжних речовин. У зв'язку з цим особлива увага має приділятися раціональному вибору мазевої основи як ключового структурного елементу м'якої лікарської форми.

У процесі створення сучасних лікарських форм для місцевого застосування широко використовуються мазеві основи, що містять компоненти, які формують не лише фармакологічну ефективність препарату, але й визначають його споживчі властивості, зокрема реологічні характеристики, поверхневу активність та інші фізико-хімічні параметри. З цією метою до складу включають різноманітні допоміжні речовини, які в технології лікарських засобів можуть виконувати функції розчинників, змочувачів, диспергуючих агентів, активаторів абсорбції, консервантів, осмотично активних компонентів, структуроутворювачів, емульгаторів, загусників, антиоксидантів тощо.

Технологічний процес отримання лікарського препарату повинен характеризуватися високим рівнем відтворюваності та надійності, а також передбачати мінімальну кількість стадій виробництва. Важливим є використання обмеженої кількості технологічного обладнання та зниження енергоємності процесу. Дотримання зазначених вимог дозволяє створити лікарську форму, яка є безпечною, ефективною та економічно доступною для широкого кола споживачів.

З урахуванням поставлених завдань було сформовано план досліджень, який включав такі етапи:

1. експериментальне обґрунтування вибору типу основи для м'якої лікарської форми;
2. оптимізація попередньо відібраної основи за біофармацевтичними, технологічними та іншими релевантними показниками;

3. розробка раціональної технології отримання препарату та створення проекту технологічного регламенту для його виробництва.

Реалізація зазначеного плану досліджень забезпечує системний підхід до створення нового лікарського засобу. Саме така методологія на сучасному етапі розвитку фармацевтичної технології дозволяє отримати ефективний, безпечний та конкурентоспроможний препарат, який має потенціал зайняти стабільну позицію на фармацевтичному ринку та користуватися стійким попитом серед споживачів.

2.1 Активні речовини

Як активні фармацевтичні інгредієнти при розробці лікарських форм для терапії флебітів обрано сухі екстракти арніки гірської та гамамелісу віргінського.

Сухий екстракт арніки гірської характеризується вираженою протизапальною, протинабряковою та ангіопротекторною активністю. Його застосування сприяє зниженню проникності капілярів, підвищенню їх резистентності, покращенню мікроциркуляції та прискоренню відтоку лімфи з периферичних тканин. Крім того, екстракт арніки чинить помірний аналгетичний ефект і стимулює процеси репарації.

Фармакологічна дія екстракту арніки зумовлена наявністю комплексу біологічно активних речовин, серед яких провідну роль відіграють сесквітерпенові лактони (геленалін та його похідні), флавоноїди, каротиноїди, фенольні сполуки та ефірні олії. Механізм дії пов'язаний із пригніченням медіаторів запалення, стабілізацією клітинних мембран і покращенням стану судинної стінки.

Сухий екстракт гамамелісу віргінського проявляє виражені венотонізуючі, протизапальні та антиексудативні властивості. Його застосування сприяє зменшенню проникності та ламкості капілярів, підвищенню тонуусу венозних судин і нормалізації місцевого кровообігу.

Фармакологічна активність екстракту гамамелісу зумовлена вмістом комплексу біологічно активних речовин, зокрема танінів, флавоноїдів, проантоціанідинів та тритерпенових сполук. Дані компоненти забезпечують

в'язучу, протизапальну та ангіопротекторну дію, а також сприяють зменшенню ексудації та набряку тканин.

Комбіноване використання сухих екстрактів арніки гірської та гамамелісу віргінського є фармакологічно обґрунтованим, оскільки забезпечує синергічний ефект: одночасне зменшення запального процесу, нормалізацію тонуусу венозної стінки, покращення мікроциркуляції та зниження набрякових явищ. Це підвищує ефективність терапії флебітів і робить доцільним їх застосування у складі сучасних м'яких лікарських форм для місцевого лікування.

2.2 Допоміжні речовини

Підбір допоміжних речовин, що забезпечують стабільність гелевих та кремових систем із вмістом сухих екстрактів гамамелісу та арніки, а також оптимальні показники в'язкості, здійснювався на основі аналізу фізико-хімічних і технологічних властивостей як активних, так і допоміжних компонентів.

Характеристика використаних допоміжних речовин:

Спен 60 являє собою порошкоподібну речовину від кремового до жовтувато-коричневого відтінку. Добре розчиняється у теплих спиртах та рідких вуглеводнях, практично не розчиняється у холодній воді, проте у теплій воді здатний утворювати дисперсні системи. У фармацевтичній практиці використовується як емульгатор.

Емульсійний віск є сумішшю калієвих солей ефірів фосфорної кислоти з вищими жирними спиртами. Представлений у вигляді воскових гранул із температурою плавлення в межах 45–55 °С. Відзначається стійкістю до кислого середовища та здатністю формувати стабільні емульсії при введенні в концентраціях від 1,5 до 7% у широкому діапазоні значень рН.

Вазелінове масло (*Oleum Vaselini*) — це суміш насичених вуглеводнів, що являє собою прозору безбарвну маслянисту рідину без запаху та смаку. Не розчиняється у воді та етанолі, однак змішується в будь-яких співвідношеннях із більшістю рослинних олій (за винятком касторової).

Поліетиленгліколь 400 є в'язкою рідиною, що добре розчиняється у воді та ряді органічних розчинників, зокрема бензолі, хлороформі та ацетонітрилі.

Поліетиленгліколь 1500 має вигляд воскоподібних пластівців або щільної маси білого кольору.

2.3 Методи дослідження

Опис та органолептична оцінка. Проводили контроль зовнішнього вигляду зразків, а також їх основних органолептичних характеристик, таких як колір, запах і консистенція. Досліджувані лікарські форми перевіряли на наявність стороннього, зокрема згірклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності, серед яких агрегація частинок, коалесценція, коагуляція та розшарування системи. Визначення кольору і зовнішнього вигляду здійснювали шляхом візуального аналізу мазків гелю товщиною 2–4 мм, нанесених на предметне скло.

Визначення однорідності. Оцінку однорідності виконували відповідно до методики, наведеної в Державній фармакопеї України (I вид., с. 511). Для цього відбирали чотири проби кожного зразка масою по 20–30 мг. По дві проби розміщували на предметному склі, накривали іншим склом та притискали до утворення плям діаметром приблизно 2 см. Отримані зразки аналізували візуально неозброєним оком на відстані близько 30 см. Препарат вважали однорідним у разі відсутності видимих часток, сторонніх включень та ознак нестабільності у всіх чотирьох пробах. Якщо хоча б одна проба не відповідала вимогам, дослідження повторювали додатково на восьми пробах, при цьому всі результати повинні були відповідати встановленим критеріям.

Визначення колоїдної стабільності. Для оцінки колоїдної стабільності зразок гелю поміщали у пробірку, заповнюючи її на дві третини об'єму, після чого витримували на водяній бані при температурі $(45 \pm 2)^\circ\text{C}$ протягом 20 хвилин. Надалі зразок центрифугували протягом 5 хвилин при швидкості 6000 об/хв. Оцінювання стабільності здійснювали візуально.

Визначення ступеня дисперсності. Дослідження дисперсності та лінійних розмірів частинок проводили із застосуванням електронного мікроскопа. Зразок порошку попередньо диспергували в нерозчинній рідині, наносили на предметне

скло та випаровували розчинник. Отримані мікрофотографії обробляли з використанням програмного забезпечення Scope Photo (версія 3.0.12.498).

Визначення висихання зразків. Показник висихання визначали як втрату маси у відсотках відносно початкової маси при зберіганні зразків у відкритих кюветах. Кювети заповнювали досліджуваною масою без утворення пустот, надлишки видаляли шпателем, формуючи рівну поверхню. Підготовлені зразки зберігали при температурі (20 ± 2) °C і відносній вологості 45% протягом одного місяця. Дослідження проводили трикратно, після чого розраховували середнє значення втрати маси.

Фракційний аналіз. Фракційний склад активних речовин визначали відповідно до вимог ДФУ (I вид., п. 2.9.12), оскільки він впливає на сипкість, точність дозування та якісні характеристики лікарських форм. Аналіз здійснювали методом ситового розсіву з використанням набору сит із розмірами отворів від 0,09 до 3,0 мм. Зразок поміщали у верхнє сито та піддавали вібрації до повного розділення на фракції, після чого кожену фракцію окремо зважували.

Дослідження осмотичних властивостей. Осмотичні характеристики експериментальних зразків вивчали методом діалізу через напівпроникну мембрану. До нижньої частини внутрішнього циліндра діалізної камери прикріплювали целофанову мембрану. Зразок масою близько 10 г рівномірно наносили на її поверхню. Внутрішній циліндр розміщували у камері з очищеною водою. Зважування проводили через кожні 60 хвилин до досягнення постійної маси з точністю до 0,001 г. Температура експерименту становила $(34,0 \pm 1,0)$ °C. За різницею мас визначали кількість рідини, що абсорбувалася зразком.

Визначення розчинності. Розчинність сухих екстрактів як активних фармацевтичних інгредієнтів визначали відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ 1, розділ «Розчинність»). У ході дослідження встановлювали співвідношення між кількістю екстракту та об'ємом розчинника, необхідного для його повного розчинення. На підставі отриманих результатів робили висновки щодо ступеня розчинності досліджуваних субстанцій у відповідних середовищах.

Реологічні дослідження. Вивчення реологічних властивостей проводили із застосуванням ротаційного віскозиметра MYR VR3000 V2R (виробник Viscotech Hispania SL), який призначений для визначення динамічної в'язкості як ньютонівських, так і неньютонівських рідин. Діапазон вимірювання в'язкості приладу становить від 20 до 40 000 000 мПа·с. Вимірювання здійснювали при кімнатній температурі, а також при температурі $(34,0 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$, що наближена до фізіологічних умов.

Для проведення аналізу відбирали наважку досліджуваного зразка масою близько 30 г і поміщали її в ємність зовнішнього нерухомого циліндра приладу. Після встановлення внутрішнього рухомого циліндра досліджувана система заповнювала кільцевий простір між коаксіальними циліндрами. При заданих швидкостях обертання внутрішнього циліндра реєстрували показники індикатора. Фіксацію результатів проводили після витримки протягом 15 секунд на кожному режимі швидкості. Вимірювання здійснювали як при поступовому збільшенні швидкості обертання, так і при її зменшенні, що дозволяло оцінити тиксотропні властивості системи. Отримані параметри неньютонівських рідин відображалися на цифровому дисплеї приладу.

Визначення показника рН. Значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометричним методом відповідно до вимог ДФУ (І вид., с. 17). Для систем із достатньою електропровідністю вимірювання проводили безпосередньо у зразку за допомогою рН-метра, призначеного для аналізу середовищ із низькою іонною силою, зокрема м'яких лікарських форм. Електроди попередньо відкаліброваного приладу занурювали у досліджуваний зразок і фіксували значення рН. Визначення проводили 5–6 разів, використовуючи нові порції зразків для підвищення точності результатів.

Висновки до розділу 2

1. У процесі розробки крему, призначеного для лікування флебітів, як об'єкти дослідження були використані сухі рослинні екстракти, а також комплекс допоміжних речовин, які відповідають вимогам нормативної

документації та забезпечують необхідні технологічні й фармакотехнологічні характеристики лікарської форми.

2. Обґрунтовано доцільність застосування комплексу хімічних, фізикохімічних і реологічних методів аналізу для проведення експериментальних досліджень у процесі розробки складу, технології виготовлення, оцінки якості та дослідження стабільності м'якої лікарської форми, що містить сухі екстракти арніки та гамамелісу.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ ІЗ СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ГАМАМЕЛИСУ ТА АРНІКИ

3.1 Дослідження фізико-хімічних властивостей сухих екстрактів

Форма, розміри та морфологічні особливості частинок сухих екстрактів суттєво впливають на такі ключові характеристики лікарських форм, як розчинність, однорідність, стабільність та біофармацевтична ефективність. Саме тому дослідження фізико-хімічних і технологічних параметрів активних фармацевтичних інгредієнтів проводили відповідно до методик, наведених у попередньому розділі.

Мікроскопічний аналіз часток сухого екстракту арніки. У ході мікроскопічного дослідження (рис. 3.1) встановлено, що частки сухого екстракту арніки представлені об'ємними, іноді сплюсненими кристалічними утвореннями різної геометричної форми. Краї часток мають нерівний, місцями ламаний характер. Розмір частинок варіює в межах від 0,3 до 1,30 мкм. Поверхня кристалів може бути як гладкою, так і шорсткою.

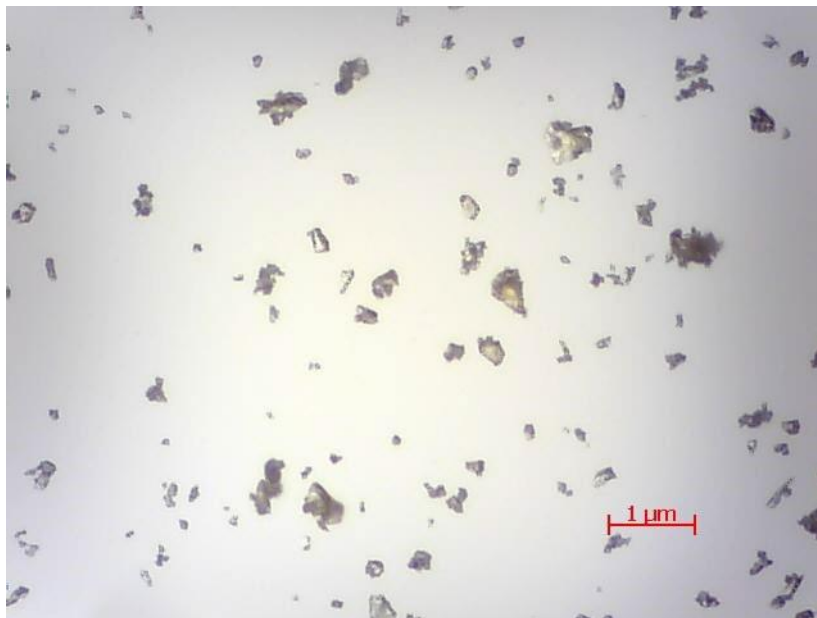


Рис. 3.1 - Частки сухого екстракту арніки, (збільшення в 65 разів).

Даний морфологічний тип частинок свідчить про потенційну неоднорідність системи при недостатньому диспергуванні, що необхідно враховувати при розробці лікарської форми.

Дисперсійний аналіз сухого екстракту арніки. Оцінку гранулометричного складу проводили методом дисперсійного аналізу (рис. 3.2). Встановлено, що для даного екстракту характерна наявність часток із діаметром 2 мм, 1 мм, 0,5 мм і 0,1 мм. При цьому кількісно домінують фракції з розмірами 0,5 мм та 0,1 мм. Більш крупні частинки також присутні, проте їх частка у загальному об'ємі є незначною.

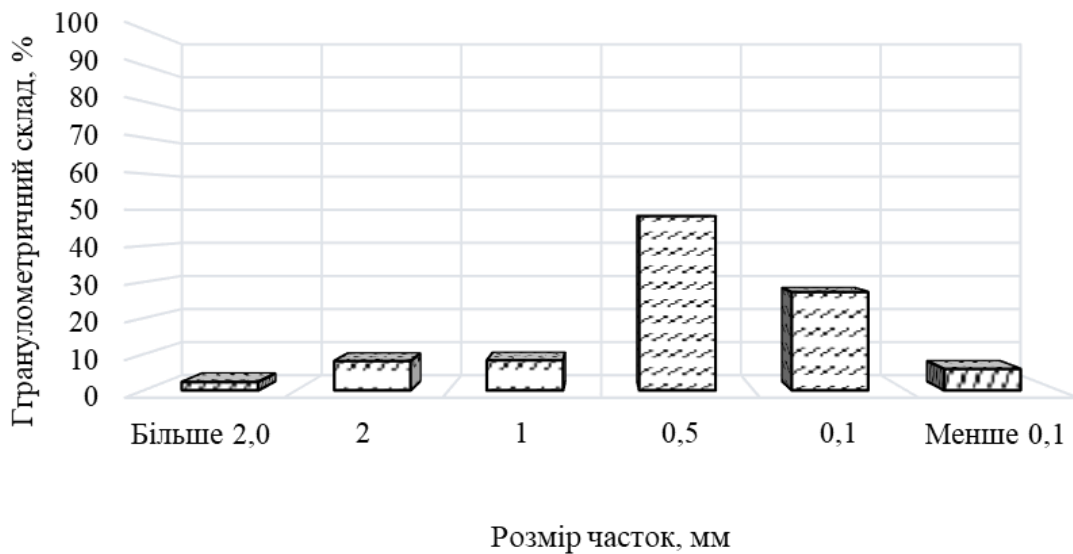


Рис. 3.2 - Розмірний спектр сухого екстракту арніки

Отримані результати свідчать про полідисперсний характер системи, що може впливати на рівномірність розподілу діючих речовин у готовій лікарській формі.

Мікроскопічне дослідження часток сухого екстракту гамамелісу. Частки сухого екстракту гамамелісу (рис. 3.3) мають форму пластин, паралелепіпедів і кубічних структур із нерівною поверхнею. Розміри часток коливаються в межах від 0,5 до 2,0 мкм і більше.



Рис. 3.3 - Частиці сухого екстракту гамамелісу (збільшення в 65 разів).

Подібна морфологія частинок свідчить про їхню різну здатність до взаємодії з дисперсійним середовищем, що може впливати на процеси розчинення та стабілізації системи.

Дисперсійний аналіз сухого екстракту гамамелісу. Проведений аналіз (рис. 3.4) показав наявність шести фракцій частинок: більше 2,0 мм, 2,0 мм, 1,0 мм, 0,5 мм, 0,1 мм та менше 0,1 мм. Серед них переважають частинки з розмірами 0,5 мм і 1,0 мм, що визначає основні характеристики дисперсної системи.

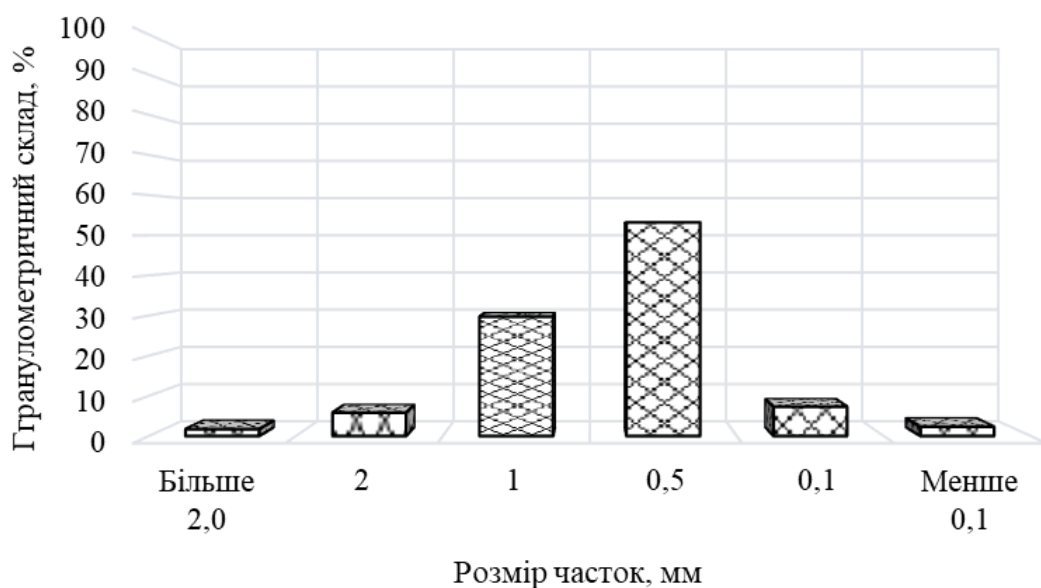


Рис. 3.4 - Розмірний спектр сухого екстракту гамамелісу

Отримані дані підтверджують складний гранулометричний склад екстракту, що потребує оптимізації технологічних параметрів при введенні його до складу лікарської форми.

Дослідження суміші сухих екстрактів. Аналіз суміші (рис. 3.5) сухих екстрактів трави гамамелісу та арніки гірської показав, що частки представлені переважно об'ємними та сплюсненими структурами з нерівною поверхнею.



Рис. 3.5 - Суміш сухих екстрактів гамамелісу й арніки (збільшення в 65 раз).

Наявність різнотипних часток у суміші може впливати на однорідність розподілу компонентів та стабільність системи в цілому.

Вивчення розчинності сухих екстрактів. З метою вибору оптимального розчинника для введення активних компонентів у склад лікарської форми було проведено дослідження розчинності сухих екстрактів у різних розчинниках, які широко застосовуються у фармацевтичній технології. Отримані результати наведені у відповідній таблиці.

Аналіз експериментальних даних (табл. 3.1.) показав, що сухий екстракт арніки добре розчиняється у системах «ПЕГ 400 : вода» (1:3) та «гліцерин : вода» (1:3). Водночас при зберіганні розчину в системі ПЕГ 400 : вода спостерігалось утворення осаду, що свідчить про недостатню стабільність такої системи.

Таблиця 3.1 – Розчинність сухих екстрактів у різних розчинниках

Розчинник	Температура, °C	Розчинність сухого екстракту гамамелісу	Розчинність сухого екстракту арніки
Вода очищена	20	Розчинний	Помірно розчинний
ПЕГ 400		Практично не розчинний	Практично не розчинний
Пропіленгліколь		Практично не розчинний	Практично не розчинний
ПЕГ 400 : вода 1:3		Помірно розчинний	Розчинний
Пропіленгліколь: вода 1:3		Помірно розчинний	Помірно розчинний
Димексид		Практично не розчинний	Практично не розчинний
Гліцерин:вода 1:3		Практично не розчинний	Розчинний

На підставі цього для екстракту арніки було обрано розчинник «гліцерин : вода очищена» у співвідношенні 1:3, який забезпечує стабільність розчину.

Сухий екстракт гамамелісу виявив добру розчинність у воді очищеній при температурі близько 20 °C, що дозволило обрати її як оптимальне дисперсійне середовище для даного компонента.

3.2 Обґрунтування вибору допоміжних речовин та основи крему

Одним із ключових етапів розробки м'якої лікарської форми є раціональний підбір допоміжних компонентів, які забезпечують необхідні структурно-механічні, реологічні та споживчі характеристики препарату. Вибір типу основи та допоміжних речовин здійснювали з урахуванням фізико-хімічних властивостей активних інгредієнтів, їх розчинності, сумісності, а також вимог до стабільності та біодоступності лікарського засобу.

З метою підбору оптимальної композиції було розроблено декілька експериментальних зразків крему, які відрізнялися складом емульгаторів, структуроутворювачів і розчинників. Основну увагу приділяли формуванню

стабільної емульсійної системи з належними показниками в'язкості, однорідності та здатності до нанесення.

Таблиця 3.2

Експериментальні зразки

Назва допоміжних речовин	Кількість на 100 г					
	1	2	3	4	5	6
Екстракт арніки сухий	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Екстракт гамамелісу сухий	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
St-elastomer 10	5,0					
Dimethicone Blend	5,0					
ST - CYCLOMETHICONE 5- NF	8,0					
Масло вазелінове медичне	5,0		5,0	5,0		5,0
EMULSIFIER 10	2,0					
Гліцерин	3,0		2,0	2,0		2,0
ГПМЦ		2,0				
Спен– 60		2,0			2,0	
Твін 80				4,0		4,0
Лецигран М			4,0			
ПЕГ 400		2,0			2,0	
ПЕГ 1500						5,0
Віск емульсійний			7,0	7,0	7,0	6,0
Ніпагін	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Вода очищена	74,0	91,4	79,4	79,4	86,4	75,4
Натрію хлорид	1,0	-	-	-	-	-

До складу дослідних зразків включали такі допоміжні речовини: емульсійний віск, вазелінове масло, різні типи емульгаторів (Emulsifier 10, Твін 80, Спен 60, Лецигран М), гліцерин, поліетиленгліколі (ПЕГ 400, ПЕГ 1500), гідроксипропілметилцелюлозу, консервант (ніпагін), а також воду очищену як

дисперсійне середовище. Склад експериментальних зразків крему наведено у табл. 3.2.

Аналіз експериментальних зразків крему. Оцінювання якості отриманих зразків проводили із застосуванням органолептичного аналізу, а також з урахуванням основних технологічних характеристик, таких як однорідність системи, здатність до рівномірного нанесення на шкіру та швидкість висихання.

У результаті проведених досліджень встановлено, що не всі зразки відповідають вимогам Державної фармакопеї України за ключовими показниками якості.

Так, зразок №1, виготовлений із використанням силіконової основи (диметиконів), не відповідав встановленим вимогам за такими показниками, як зовнішній вигляд, консистенція та запах. Спостерігалася неоднорідність структури та наявність небажаних органолептичних характеристик.

Зразок №2, основою якого була гідроксипропілметилцелюлоза, продемонстрував нестабільність системи, що проявлялася у вигляді розшарування, що свідчить про недостатню стабілізацію дисперсної фази.

Зразок №6, створений із використанням поліетиленгліколю 1500, загалом відповідав вимогам фармакопеї за основними показниками якості, однак при нанесенні на шкіру формувалася виражена біла плівка, що негативно впливає на споживчі властивості препарату та знижує його косметичну привабливість.

З урахуванням отриманих результатів для подальших досліджень було відібрано зразки №3, №4 та №5, які продемонстрували найбільш оптимальні характеристики з точки зору стабільності, однорідності та зручності застосування.

3.3 Вивчення реологічних властивостей обраних зразків крему

Експлуатаційні та споживчі характеристики м'яких лікарських форм, зокрема легкість нанесення на поверхню шкіри, рівномірність розподілу та ефективність вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, безпосередньо залежать від їх структурно-механічних властивостей. Саме тому дослідження

реологічних параметрів є важливим етапом при обґрунтуванні складу та технології крему.

Вивчення реологічної поведінки розроблених зразків крему, що містять сухі екстракти арніки та гамамелісу, здійснювали із застосуванням ротаційного віскозиметра MYR VR3000 (модель V2R).

На підставі результатів попереднього органолептичного аналізу для подальшого дослідження структурно-механічних характеристик були відібрані три зразки крему, що відрізнялися типом використаного емульгатора:

- зразок №3 — з емульгатором Лецигран М;
- зразок №4 — з емульгатором Твін 80;
- зразок №5 — з емульгатором Спен 60.

Отримані експериментальні результати (рис. 3.6–3.8) свідчать про наявність чіткої залежності показників ефективної в'язкості від швидкості зсуву, що є характерною ознакою неньютонівських рідин. Зокрема, досліджувані системи проявляють псевдопластичні властивості, притаманні структурованим дисперсним середовищам.

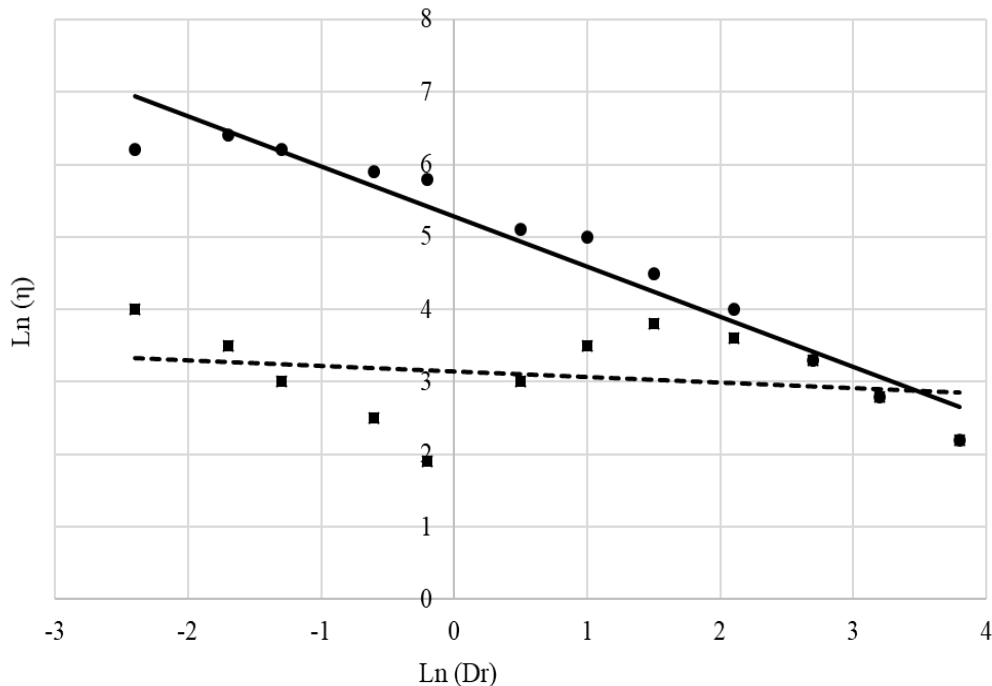


Рис. 3.6 - Графік залежності зміни ефективної в'язкості $\ln(\eta)$ від градієнта логарифма швидкості зсуву $\ln(Dr)$ (зразок № 5).

Графічні залежності, представлені нижче, відображають зміну логарифма ефективної в'язкості ($\text{Ln } \eta$) залежно від логарифма швидкості зсуву ($\text{Ln } \text{Dr}$), що дозволяє оцінити характер течії досліджуваних систем.

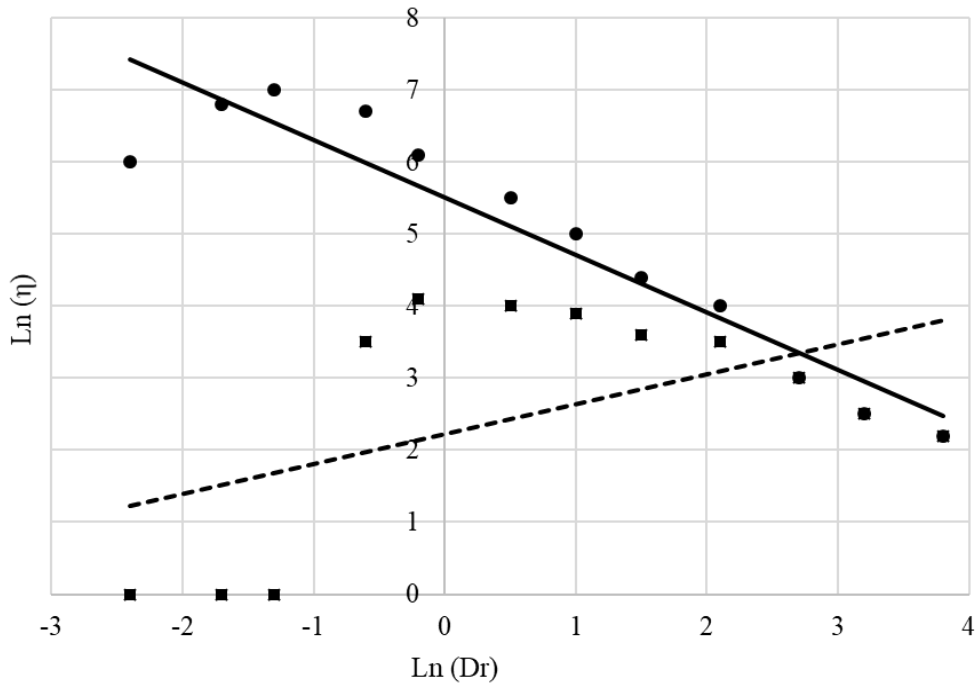


Рис. 3.7 - Графік залежності зміни ефективної в'язкості $\text{Ln}(\eta)$ від градієнта логарифма швидкості зсуву $\text{Ln}(\text{Dr})$ (зразок № 3).

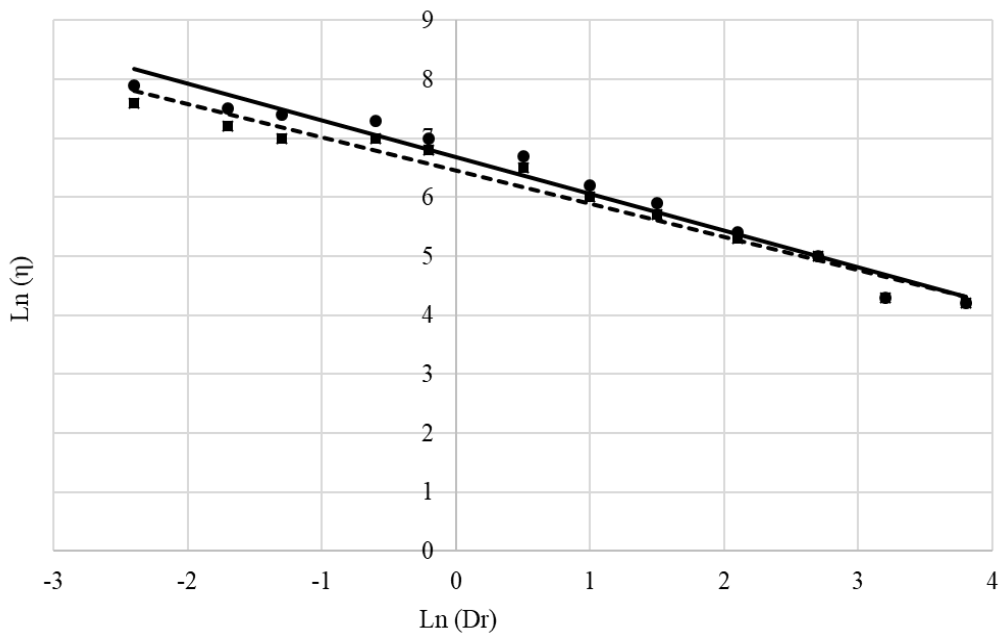


Рис. 3.8 - Графік залежності зміни ефективної в'язкості $\text{Ln}(\eta)$ від градієнта логарифма швидкості зсуву $\text{Ln}(\text{Dr})$ (зразок № 4).

Аналіз отриманих графічних залежностей показав, що для зразків, які містять емульгатори Спен 60 (зразок №5) та Лецигран М (зразок №3), характерне відхилення від лінійної залежності. Це свідчить про недостатню стабільність структури та неоднорідність системи.

Ймовірною причиною таких відхилень є недостатня емульгуюча здатність зазначених поверхнево-активних речовин, що проявляється у слабкому зниженні міжфазного натягу та формуванні недостатньо міцної адсорбційної оболонки на межі розділу фаз. Крім того, не виключається можливість часткової несумісності цих емульгаторів із рослинними екстрактами, що входять до складу крему.

З огляду на отримані результати, для подальших досліджень було обрано зразок №4, який містить емульгатор Твін 80 та демонструє найбільш стабільні реологічні характеристики.

Додаткове дослідження тиксотропних властивостей обраного зразка дозволило встановити особливості його структурної поведінки під дією механічного навантаження.

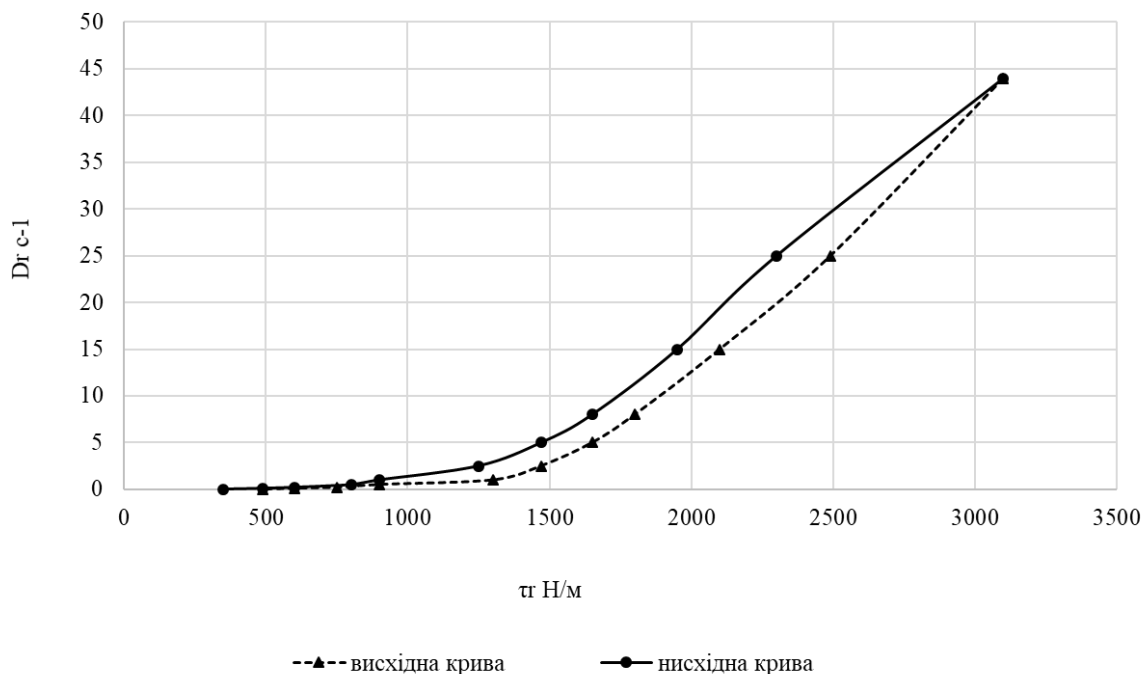


Рис. 3.9 - Реограма плинучого крему із сухими екстрактами гамамелісу й арніки з емульгатором твін 80 (зразок № 4).

Реограма течії показує, що зі збільшенням швидкості зсуву відбувається поступове зростання напруги зсуву до моменту руйнування внутрішньої структури системи. Водночас після зняття навантаження структура швидко та рівномірно відновлюється.

Подібний характер реологічної поведінки свідчить про наявність тиксотропних властивостей, що є важливим показником стабільності крему при зберіганні та використанні.

Таким чином, результати проведених реологічних досліджень підтверджують, що зразок №4 характеризується оптимальним поєднанням пластичності, стабільності та здатності до рівномірного нанесення на шкіру, а також забезпечує зручність екструзії з туби.

3.4 Вивчення здатності до висихання обраного зразка крему

З метою оптимізації складу м'якої лікарської форми та визначення раціональної концентрації неводного розчинника (гліцерину) було проведено дослідження здатності крему до висихання. Вказаний показник є важливим, оскільки він впливає як на стабільність препарату при зберіганні, так і на комфортність його застосування на шкірі.

Дослідження виконували за методикою, наведеною у розділі 2, з дотриманням стандартних умов експерименту. Об'єктом дослідження був зразок №4, попередньо відібраний за результатами органолептичної та реологічної оцінки.

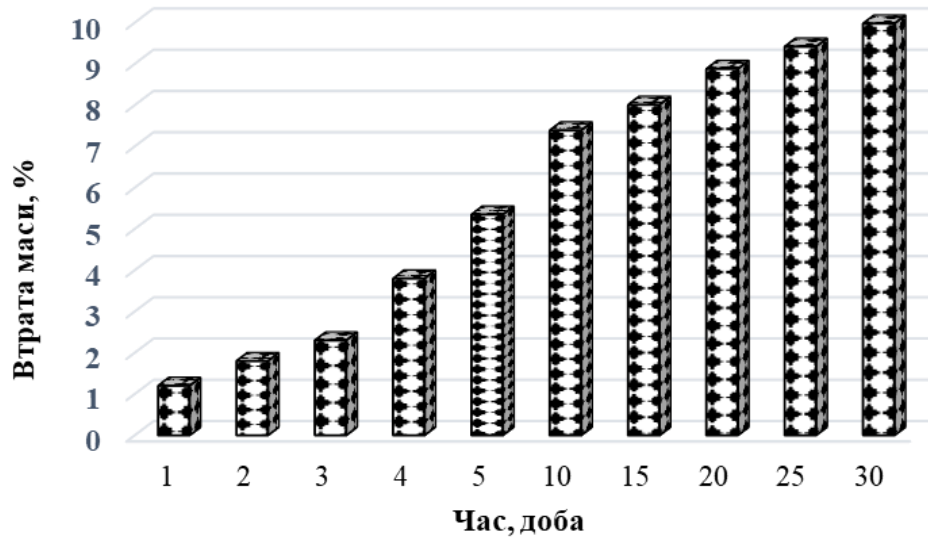


Рис. 3.10 – Здатність до висихання зразка крему № 4

Отримані експериментальні дані (рис. 3.10) показали, що втрата маси досліджуваного зразка є помірною та становить 9,98%, що свідчить про оптимальний баланс між утриманням вологи та здатністю до висихання.

Наведені результати підтверджують доцільність використання обраної концентрації гліцерину у складі крему, оскільки вона забезпечує необхідний рівень зволоження без надмірного висихання або утворення небажаної плівки.

Обґрунтування вибору оптимального складу крему. Узагальнення результатів фізико-хімічних, технологічних та реологічних досліджень дозволило визначити найбільш раціональний склад крему для лікування флебітів.

За сукупністю показників, зокрема зовнішнього вигляду, однорідності, в'язкості, стабільності при зберіганні та зручності застосування, оптимальним визнано зразок №4. Даний зразок характеризується як однорідна маса світлокоричневого кольору, яка не зазнає розшарування в процесі зберігання, не змінює органолептичних властивостей та легко наноситься на шкіру.

Крім того, крем демонструє добрі споживчі характеристики: швидко розподіляється по поверхні шкіри, не залишає виражених слідів, сприяє зменшенню сухості та підвищенню еластичності шкірного покриву.

Склад оптимального крему: сухий
екстракт арніки — 1,0 г сухий

екстракт гамамелісу — 1,0 г віск
емульсійний — 7,0 г гліцерин —
2,0 г ніпагін — 0,3 г
масло вазелінове медичне — 5,0 г
твін-80 — 4,0 г вода очищена —
до 100 г

3.5 Розробка промислової технології одержання крему

Розробка технологічного процесу виготовлення крему передбачає послідовне виконання підготовчих та основних виробничих стадій із забезпеченням контролю якості на кожному етапі.

Підготовчий етап включає приведення у відповідний стан виробничих приміщень, технологічного обладнання, допоміжного інвентарю, пакувальних матеріалів (алюмінієвих туб), а також підготовку персоналу згідно з вимогами належної виробничої практики.

Основний технологічний процес починається з приготування основи крему. Для цього у реактор подають розраховану кількість емульсійного воску (Polawax) і здійснюють його плавлення при температурі 95–100 °С. До розплаву додають вазелінове масло та перемішують суміш із використанням змішувача при швидкості приблизно 1200 об/хв протягом 5 хвилин.

Після цього вводять емульгатор Твін-80 і продовжують перемішування. Далі додають попередньо приготовлений водний розчин ніпагіну (при температурі 70–80 °С) та здійснюють інтенсивне перемішування (до 8000 об/хв) протягом 10 хвилин.

Паралельно готують концентрати активних речовин: сухий екстракт арніки розчиняють у суміші гліцерину з водою у співвідношенні 1:3, тоді як екстракт гамамелісу розчиняють у воді очищеній. Обидва розчини перемішують до повного розчинення компонентів.

На наступному етапі отриману основу поєднують із концентратами екстрактів, додають необхідну кількість води очищеної та проводять гомогенізацію системи при швидкості близько 2500 об/хв протягом 15 хвилин.

Готовий крем фасують у алюмінієві туби місткістю 10 г із внутрішнім лакованим покриттям, після чого здійснюють маркування та пакування продукції.

Технологічний процес виробництва крему наведено на рис. 3.11, а апаратурна схема на рис. 3.12.

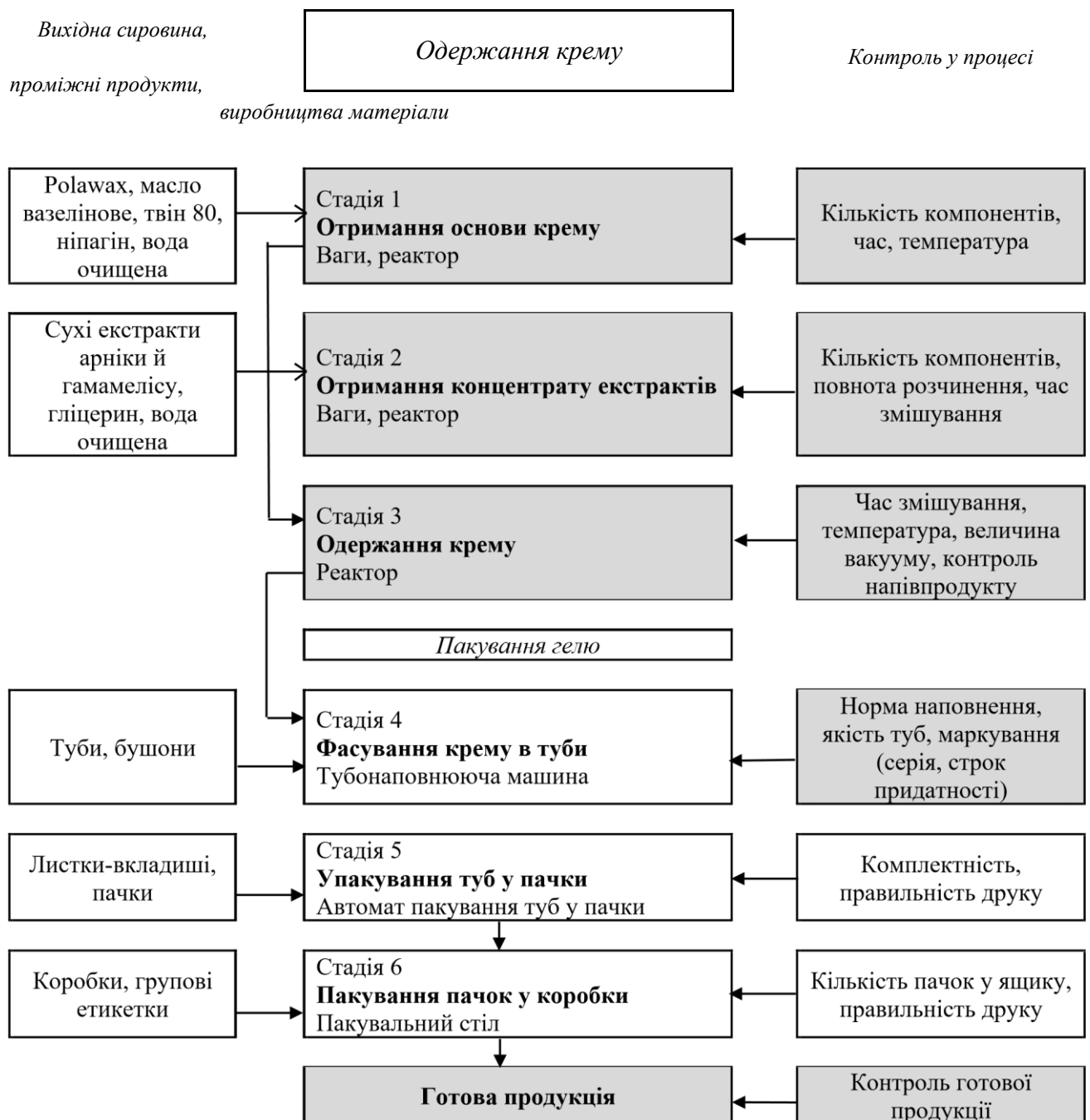


Рис. 3.11 Технологічна схема виробництва крему із сухими екстрактами арніки й гамамелісу

2. На основі результатів експериментальних досліджень, що включали оцінку органолептичних показників, реологічних властивостей та здатності до висихання, обґрунтовано вибір допоміжних речовин, розроблено оптимальний склад і запропоновано раціональну технологію виготовлення крему для лікування флебітів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Флебіти залишаються однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності. Зазначена патологія належить до найбільш поширених захворювань судинної системи та, за різними даними, уражає від 12 до 50% дорослого населення багатьох країн світу, передусім економічно розвинених.

2. Розширення номенклатури лікарських засобів вітчизняного виробництва є важливим напрямом розвитку фармацевтичної галузі, оскільки сприяє забезпеченню населення доступними, ефективними та конкурентоспроможними препаратами, призначеними для терапії початкових стадій захворювання.

3. Застосування сучасних допоміжних компонентів у поєднанні з раціонально підбраною технологічною схемою виробництва створює передумови для підвищення терапевтичної ефективності розробленого лікарського засобу.

4. До основних переваг кремів як м'яких лікарських форм належать простота використання, доступність, економічна доцільність, висока терапевтична активність, а також здатність забезпечувати необхідну локальну концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів у місці патологічного процесу.

5. У процесі розробки крему для лікування флебітів як активні компоненти були використані сухі екстракти рослинного походження, а також комплекс допоміжних речовин, що відповідають вимогам нормативної документації та забезпечують належні технологічні характеристики препарату.

6. Підтверджено доцільність використання комплексу хімічних, фізико-хімічних та реологічних методів аналізу для проведення науковоекспериментальних досліджень під час розробки складу, технології, оцінки якості та вивчення стабільності м'якої лікарської форми з сухими екстрактами арніки та гамамелісу.

7. Проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей сухих екстрактів арніки та гамамелісу. Також виконано

мікроскопічний аналіз частинок зазначених сухих екстрактів для оцінки їх морфологічних характеристик.

8. На основі аналізу таких показників, як зовнішній вигляд, однорідність кремів зразків, реологічні характеристики та здатність до висихання, обґрунтовано вибір оптимальних допоміжних речовин, розроблено раціональний склад і запропоновано технологію виготовлення крему для лікування флебітів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Anti-inflammatory activities of *Arnica montana* planta tota versus flower extracts: analytical, in vitro and in vivo mouse paw oedema model studies / J. Röhl et al. *Plants (Basel)*. 2023. Vol. 12(6). P. 1348.
2. Anti-inflammatory and anti-acne effects of *Hamamelis virginiana* bark in human keratinocytes / I. Chinou et al. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11(6). P. 1119.
3. *Arnica montana* L.: a plant of healing properties / S. Iannitti et al. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020. Vol. 72(6). P. 857–868.
4. Kriplani P., Guarve K., Baghael U. S. *Arnica montana* L. – a plant of healing: review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017. Vol. 69(8). P. 925–945.
5. Schmidt T. J. *Arnica montana* L.: doesn't origin matter? *Plants (Basel)*. 2023. Vol. 12(20). P. 3532.
6. *Arnica montana* L.: traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological activities / N. Gyawali et al. *Medicinal Plants of the Asteraceae Family*. Singapore : Springer, 2022. P. 75–110.
7. *Arnica Montana. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589897/> (Date of access: 23.03.2026).
8. Clinical trials, potential mechanisms, and adverse effects of *Arnica* as an adjunct medication for pain management / A. G. Smith et al. *Medicines*. 2021. Vol. 8(10). P. 58.
9. Comparative analysis of polyphenol-rich extracts from *Hamamelis virginiana* leaves and bark: ROS scavenging and anti-inflammatory effects on skin cells / M. Woźniak et al. *Molecules*. 2025. Vol. 30(17). P. 3572.
10. Current diagnostic and therapeutic challenges in superficial venous thrombosis / G. Andreozzi et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 60(9). P. 1466.

11. Dermal absorption of sesquiterpene lactones from Arnica tincture / F. M. Jürgens et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14(4). P. 742.
12. Sardana K., Sachdeva S. Effects of Arnica phytotherapeutic and homeopathic formulations on traumatic injuries and inflammatory conditions: a systematic review. *Plants (Basel)*. 2024. Vol. 13(21). P. 3112.
13. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis / S. K. Kakkos et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021. Vol. 61(1). P. 9–82.
14. From ethnopharmacology to active compound: effects of traditional plant extracts on varicose vein-related enzymes and isolation of active flavonoids from *Helichrysum plicatum* / B. Coşkun et al. *Plants (Basel)*. 2025. Vol. 14(11). P. 1660.
15. *Hamamelis virginiana* L. in skin care: a review of its pharmacological properties and cosmetological applications / M. Horzëpa et al. *Molecules*. 2025. Vol. 30(13). P. 2744.
16. *Hamamelis virginiana* L. leaf extracts inhibit the growth of antibiotic-resistant gram-positive and gram-negative bacteria / M. Woźniak et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28(14). P. 5620.
17. Drogosz J., Janecka A. Helenalin – a sesquiterpene lactone with multidirectional activity. *Current Drug Targets*. 2019. Vol. 20(4). P. 444–452.
18. Phlebotonics for venous insufficiency / M. J. Martinez-Zapata et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 11. P. CD003229.
19. Herbal drugs in chronic venous disease treatment: an update / J. Caen et al. *Fitoterapia*. 2024. Vol. 178. P. 106165.
20. In vitro metabolism of helenalin acetate and 11 α ,13-dihydrohelenalin acetate: natural sesquiterpene lactones from Arnica / F. M. Jürgens et al. *Metabolites*. 2022. Vol. 12(1). P. 88.
21. Human metabolites of Hamaforton™ (*Hamamelis virginiana* L. extract) modulate fibroblast extracellular matrix components in response to UV-A irradiation / F. Natella et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 747638.
22. Localization of sesquiterpene lactones biosynthesis in flowers of Arnica taxa / M. Dzieciol et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28(11). P. 4379.

23. Management and outcomes of superficial vein thrombosis: a single-center retrospective study / M.-E. Mathieu et al. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023. Vol. 8(1). P. 102263.
24. Review of topical sodium heparin 1000 IU/g gel in symptomatic uncomplicated superficial thrombophlebitis / F. Cabré et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15(10). P. e47418.
25. Differential effects of helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone, on the proteome, metabolome and the oxidative stress response in several immune cell types / P. Zwicker et al. *Toxicol In Vitro*. 2017. Vol. 40. P. 45–54. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.12.010.
26. Soil and vegetation drive sesquiterpene lactone content and profile in *Arnica montana* L. flower heads from Apuseni-Mountains, Romania / A. Greinwald et al. *Frontiers in Plant Science*. 2022. Vol. 13. P. 813939.
27. Czysz A., Higbee S. L. Superficial thrombophlebitis. *StatPearls*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556017/> (Date of access: 26.03.2026).
28. Mangiafico M., Costanzo L. Superficial venous thrombosis: a comprehensive review. *Healthcare*. 2024. Vol. 12(4). P. 500.
29. Topical heparin and heparinoid-containing products as treatments for venous disorders: compounds, effects, clinical implications, and recommendations / G. Andreozzi et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14(6). P. 1859.
30. Treatment of superficial vein thrombosis: recent advances, unmet needs and future directions / L. Duffett et al. *Healthcare (Basel)*. 2024. Vol. 12(15). P. 1517. DOI: 10.3390/healthcare12151517.