

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Веля Марія Іванівна

УДК 615.322.03.012:582.991.1:615.451.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з екстрактом
маруни дівочої**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

М. І. Веля

Науковий керівник: Рубан Олена Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Веля М. І. Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої.

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

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, технології та методів контролю якості м'якого лікарського засобу (ЛЗ) для лікування захворювань опорно-рухового апарату (ОРА).

У першому розділі охарактеризовано сучасний стан проблеми опорно-рухового болю та можливостей його тривалого лікування. Наведено соціально-медичні аспекти опорно-рухового болю, які полягають у зниженні працездатності та ранньому виході на пенсію через проблеми з ОРА, зниженні рухової, а отже, і соціальної активності, що відбивається і на психоемоційній сфері хворих. Розглянуто фактори ризику та механізми виникнення і хронізації болю у структурах скелетно-м'язової системи з погляду патофізіологічних категорій – ноцицептивного, нейропатичного, ноципластичного, ідіопатичного або змішаного типів болю. Наведено фармакодинамічні механізми терапевтичної та побічної дії груп ЛЗ, які сьогодні застосовуються для лікування болю у разі захворювань ОРА: нестероїдних протизапальних препаратів, включно з їхніми топічними лікарськими формами, опіоїдних аналгетиків, центральних міорелаксантів, антидепресантів, місцевих анестетиків, глюкокортикостероїдів, препаратів аналогів капсаїцину. Через те, що усі ці препарати синтетичного походження і не можуть застосовуватися тривало, з метою пошуку альтернативи розглянуто наявні в літературі наукові дані щодо протизапальної дії препаратів певних видів рослин: арніки гірської, живокосту лікарського,

куркуми довгої, імбиру та маруни дівочої. З-поміж них особливу увагу привертає маруна дівоча (*Tanacetum parthenium*), що має як *in vitro*, так і *in vivo* наукові дані на користь ефективності її препаратів як протизапальних засобів, і проростає та може бути культивована на території України. Показано перспективність топічного і трансдермального шляхів застосування ЛЗ для лікування патологій ОРА, які порівняно із системним терапевтичним впливом є безпечнішими, зокрема за необхідності тривалого лікування. Наведено класифікацію фармацевтичних гелів як лікарської форми (ЛФ) для трансдермальної доставки, що одночасно володіє і споживацькими і технологічними перевагами. Визначено, що через особливості будови шкірного бар'єра найбільший потенціал у трансдермальному перенесенні ЛЗ мають дифазні гелеві системи – емульгелі, мікроемульсійні гелі та бігелі, які завдяки наявності олійної фази споріднені з ліпідною матрицею рогового шару і водночас можуть інкорпорувати у собі як гідрофільні, так і гідрофобні лікарські сполуки.

У другому розділі обґрунтовано загальну методологію розроблення нового м'якого ЛЗ з густим екстрактом маруни дівочої. Наведено: теоретичний підхід до обґрунтування фармацевтичної розробки емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої із застосуванням принципів Quality by Design; алгоритм необхідних експериментальних досліджень щодо розробки складу, технології, контролю якості, технології нового лікарського засобу у формі емульгелю; характеристику густого екстракту маруни та допоміжних речовин, що використовувалися у дослідженнях; методики проведення органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних, текстурних, біофармацевтичних, аналітичних, мікробіологічних досліджень, що дозволили обрати оптимальний склад та раціональну технологію емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої.

Для обґрунтування доцільності розробки вітчизняних ЛЗ для лікування захворювань ОРА в третьому розділі проведено визначення обсягів,

потенціалу і тенденцій розвитку українського фармацевтичного ринку засобів, що впливають на ОРА. Дослідження проводили за даними системи «Equalizer» компанії «Business Credit», Державного реєстру лікарських засобів України та за АТС-класифікацією, період проведення аналізу – грудень 2020 – грудень 2021 років.

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей густого екстракту маруни дівочої, а саме: мікроелементного складу, розчинності та кристалографічних характеристик. Доведено, що активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) добре розчиняється у воді та спирті етиловому, але, враховуючи більшу вартість спирту етилового та можливість подразнюючого впливу на шкіру, як розчинник для екстракту було обрано воду очищену.

Для дослідження і подальшої розробки м'якого лікарського засобу (МЛЗ) з густим екстрактом маруни дівочої (ГЕМД) використовували емульсійні, емульгелеві та гелеві основи, до складів яких додавали 3 % ГЕМД, який вводили у диспергованому у воді очищеній вигляді.

Приготовлені зразки на різних основах–носіях оцінювали за органолептичними і споживчими властивостями, вивчали їх колоїдну та термостабільність, структурну в'язкість, рН, розмір та розподіл окремих частинок, ступінь penetрації АФІ в агаровий гель.

Зразки, приготовлені на емульсійних основах о/в та в/о, мали незадовільні органолептичні показники (неоднорідну консистенцію і колір, розшарування з випадінням осаду), не відповідали критеріям колоїдної та термічної стабільності, тому вони були виключені з подальших досліджень.

За результатами проведених реологічних і текстурних досліджень встановлено, що оптимальні реологічні властивості, показник міцності, що відповідає препарату порівняння – крему Ірикар, мав зразок на емульгелевій основі. Крім того, під час дослідження зразків методом лазерної дифракції цей зразок продемонстрував більш вузький діапазон розподілу частинок за розмірами.

Для визначення концентрації гелеутворювача у складі препарату були виготовлені зразки на емульгелевій основі з концентрацією гелеутворювача Seriplus-400 1, 2, 3, 4, 5 %. Дослідження реологічних властивостей проводили за допомогою реометра Rheolab QC, Anton Paar (Австрія). Задовільні структурно-механічні показники мав зразок з вмістом Seriplus-400 3 %. Вища концентрація викликала підвищення в'язкості на 135 % і збільшення сили руйнування. Зразки з концентрацією 1 та 2 % мали тенденцію до негайного руйнування їх структури, що призвело б до погіршення споживчих характеристик.

Для остаточних висновків щодо вибору концентрації гелеутворювача були зроблені мікрофотографії отриманих зразків. Отримані результати дозволяють зробити висновок про рівномірний розподіл екстракту маруни дівочої та олійної фази у полі зору мікроскопа зразка на емульгелевій основі. Краплі мали однаковий розмір та рівномірний розподіл. Також зазначений зразок порівняно з референтним препаратом мав однаковий розмір крапель (0,1 мкм), що може свідчити про подібність їх фізико-хімічних та біофармацевтичних показників.

Для вибору консерванта до складу гелю досліджувалися такі антимікробні речовини: метилпарагідроксибензоат (ніпагін) з пропілпарагідроксибензоатом (ніпазол) у співвідношенні 1:3, бензоат натрію, феноксіетанол та фенілетиловий спирт. За результатами проведених досліджень, враховуючи вимоги безпечності та економічності, фізико-хімічні властивості та можливість використання як ароматизатора, до складу препарату був введений спирт фенілетиловий у концентрації 1,0 %.

На основі проведеного комплексу досліджень розроблено склад емульгелю під умовною назвою «Танацель», що містить густий екстракт маруни дівочої, Seriplus-400, олію соняшникову, спирт фенілетиловий та воду очищену.

У четвертому розділі наведено результати досліджень з обґрунтування оптимальних технологічних режимів виготовлення емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої, а саме часу та швидкості емульгування. Емульгування здійснювали протягом 10, 20 та 30 хв зі швидкістю 1000, 2000, 3000 об/хв. Під час оцінювання зовнішнього вигляду, в'язкості та ступеня дисперсності зразків було встановлено, що раціональними параметрами отримання емульгелю є швидкість гомогенізації – 2 000 об/хв, час – 30 хв.

На підставі проведених досліджень було запропоновано технологічну схему отримання емульгелю та визначено постадійні контрольовані параметри, критерії прийнятності та методи їх вимірювання.

Наступним етапом роботи було розроблення методик визначення АФІ у складі препарату. Основним діючим компонентом емульгелю, що розробляється, є густий екстракт маруни дівочої, вміст біологічно-активних речовин (БАР) якого характеризується наявністю переважно гідроксикоричних кислот та флавоноїдів. З огляду на те, що гідроксикоричні кислоти є одними з основних хімічних маркерів маруни дівочої, ідентифікацію емульгелю було вирішено проводити за їх наявністю методом тонкошарової хроматографії на експериментальних зразках лікарської форми (ЛФ). Дослідження кількісного вмісту фенольних компонентів в емульгелі проводили за вмістом суми гідроксикоричних кислот і суми флавоноїдів методом спектрофотометрії за питомим показником поглинання. Під час проведення валідаційних досліджень методики кількісного визначення БАР у складі емульгелю були перевірені такі метрологічні характеристики: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність та внутрішньолaboratorна прецизійність. Сума гідроксикоричних кислот в емульгелі у перерахунку на хлорогенову кислоту має бути не менше 0,27% мг, сума флавоноїдів в емульгелі у перерахунку на гіперозид – не менше 0,025%.

Дослідження стабільності проводилося за двох температурних режимів 5 ± 3 та 25 ± 2 °C протягом 27 місяців. За результатами дослідження встановлено, що емульгель з екстрактом маруни дівочої відповідає показникам якості за специфікацією в повному обсязі протягом 27 місяців.

У *п'ятому розділі* наведено результати визначення аналгетичної та протизапальної активності зразків емульгелю з вмістом густого екстракту маруни дівочої 1, 3, 5 % на моделях спонтанної больової реакції у щурів та карагенінового набряку стопи у щурів. Доведено, що найбільш виражену протизапальну й аналгетичну активність виявляв зразок із вмістом густого екстракту 3 %, який не поступався препарату порівняння.

Дослідження гострої токсичності препарату дозволили встановити, що він є малотоксичним і належить до препаратів IV класу токсичності. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено, що розроблений емульгель зберігає мікробіологічну чистоту протягом терміну зберігання.

Ключові слова: м'який лікарський засіб, емульгель, густий екстракт маруни дівочої, склад, технологія, фармацевтична розробка, аналгетична дія, протизапальна дія.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових виданнях:

1. Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. P. 68-72. Doi: [10.5281/zenodo.6634854](https://doi.org/10.5281/zenodo.6634854) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

2. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Халавка М. В., Геруш О. В. Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату. *Вісник фармації*. 2023. № 1 (105). С. 57-65. Doi: [10.24959/nphj.23.110](https://doi.org/10.24959/nphj.23.110) (Особистий внесок: збір літературних даних,

участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

3. Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 1 (29). P. 51-59. Doi: [10.15587/2519-4852.2021.225764](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225764) (Scopus) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

4. Veliа M. I., Yevtifieieva O. A., Ruban O. A., Ponomarenko T. O. Development and validation of methods of analysis of active substances in emulgel with thick extract of *tanacetum parthenium*. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 1. P. 44-53. Doi: [10.5281/zenodo.7721936](https://doi.org/10.5281/zenodo.7721936) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Патенти:

1. Спосіб одержання лікувально-профілактичного м'якого лікарського засобу з протизапальною та знеболювальною дією : пат. 150536 Україна / Веля М. І., Рубан О. А., Халавка М. В., Хохлова Л. М., Міщенко О. Я., Гонтова Т. М., Кириченко І. В., Гращенкова С. А. № u202104360 ; заявл. 26.07.2021 ; опубл. 03.03.2022, Бюл. № 9. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, оформлення патенту)

Тези доповідей конференцій:

1. Веля М. І., Халавка М. В., Рубан О. А. Визначення розчинності густого екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (Feverfew)) мікроскопічним методом. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 58-61.

2. Hordiei K. R., Gontova T. M., Kotova E. E., Veliа M., Ruban O. A. The study of biologically active substances and standardization of thick extract of the feverfew herb. *Science and practice 2019* : the 10th International

pharmaceutical conference, Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019. Kaunas, 2019. P. 30.

3. Веля М. І., Рубан О. А. Реологічні дослідження з вибору основи для розробки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 133-134.

4. Рубан О. А., Веля М. І., Халавка М. В., Хохлова Л. М. До питання створення м'якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.

5. К. Р. Гордей, Т. М. Гонтова, Т. П. Осолодченко, О. Я. Міщенко, І. В. Кириченко, М. І. Веля, О. А. Рубан До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. – Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 61-62.

6. М. І. Веля, О. А. Рубан, М. В. Халавка Вибір раціональної концентрації консерванту у складі емульгелю протизапальної та знеболювальної дії. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. 2021. С. 138-139.

7. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М. Розробка емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої із застосуванням принципів Quality by Design. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 25 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 120-121.

8. М. І. Веля, О. А. Рубан, Л. М. Хохлова [та ін.]. Дослідження фармакологічної активності емульгелю з екстрактом Маруни дівочої *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків, 2021. С. 146-147.

9. М. І. Веля, О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, М. В. Халавка, Г. П. Кухтенко. Реологічні дослідження з розробки складу емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 256-259.

10. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 121.

11. Веля М. І., Рубан О.А. Дослідження з вибору консерванту емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Вип. 1. Харків : НФаУ, 2022. С. 111-113.

12. Веля М. І. Вивчення біологічно активних речовин та стандартизація густого екстракту маруни дівочої. *Хімія природних сполук* : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 152.

13. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Дослідження текстурних зразків емульгелю з маруною дівочою. *Planta+. Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. С. 187.

ANNOTATION

Velia M. I. Development of the Composition and Technology of a Soft Dosage Form With an Extract of Tanacetum Parthenium.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, technology, and quality control methods of a soft medicinal product (MP) for the treatment of diseases of the musculoskeletal system (MSS).

The first chapter describes the current state of the musculoskeletal pain problem and the possibilities of its long-term treatment. Socio-medical aspects of locomotor pain are presented, which consist of reduced work capacity and early retirement due to problems with MSS, reduced motor, and, therefore, social activity, which is reflected in the psycho-emotional sphere of patients. The risk factors and mechanisms of the occurrence and chronicity of pain in the structures of the musculoskeletal system are considered from the point of view of pathophysiological categories – nociceptive, neuropathic, nociplastic, idiopathic, or mixed types of pain. The pharmacodynamic mechanisms of the therapeutic and side effects of MP that are used today for the treatment of pain in the case of MSS diseases are presented: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including their topical dosage forms, opioid analgesics, central muscle relaxants, antidepressants, local anaesthetics, glucocorticosteroids, and capsaicin analogues. Due to the fact that all these drugs are of synthetic origin and cannot be used for a long time, in order to find an alternative, the scientific data available in the literature on the anti-inflammatory effect of drugs of certain types of plants: mountain arnica, comfrey, turmeric, ginger, and maroon maidenhair were reviewed. Among them, special attention is devoted to maroon maidenhair (Tanacetum Parthenium) which has both *in vitro* and *in vivo* scientific data in favour of the effectiveness of its

preparations as anti-inflammatory agents, and it grows and can be cultivated on the territory of Ukraine. The perspective of topical and transdermal ways of using MP for the treatment of MSS pathologies is shown, which are safer compared to systemic therapeutic effects, in particular if long-term treatment is necessary. The classification of pharmaceutical gels as a dosage form (DF) for transdermal delivery, which simultaneously has both consumer and technological advantages, is presented. It was determined that due to the peculiarities of the structure of the skin barrier, the greatest potential in the transdermal transfer of drugs is possessed by diphasic gel systems: emulgels, microemulsion gels, and gels, which, due to the presence of an oil phase, are related to the lipid matrix of the stratum corneum and at the same time can incorporate both hydrophilic and hydrophobic drugs compounds.

In *the second chapter*, the general methodology for the development of a new soft medicine with a thick extract of *Tanacetum parthenium* is substantiated. A theoretical approach to the substantiation of the pharmaceutical development of emulgel used with a thick extract of *Tanacetum parthenium* with the application of the principles of Quality by Design is presented; the algorithm of the necessary experimental studies on the development of the composition, technology, quality control, technology of a new medicinal product in the form of an emulgel; characteristics of the thick extract of *Tanacetum parthenium* and auxiliary substances used in the research; methods of conducting organoleptic, physicochemical, structural-mechanical, textural, biopharmaceutical, analytical, microbiological studies, which made it possible to choose the optimal composition and rational technology of emulgel with a thick extract of *Tanacetum parthenium*.

In order to justify the feasibility of developing the domestic MP for the treatment of MSS diseases, in *the third chapter*, the volume and the potential and development trends of the Ukrainian pharmaceutical market of agents affecting MSS were determined. The research was carried out according to the data of the "Equalizer" system of the "Business Credit" company, the State Register of

Medicines of Ukraine, and according to the ATC classification, the period of the analysis is December 2020 – December 2021.

A study of the physico-chemical properties of the thick extract of *Tanacetum parthenium* was carried out, namely: trace element composition, solubility, and crystallographic characteristics. It has been proven that active pharmaceutical ingredients (APIs) are well distributed in water and ethyl alcohol, purified water was chosen as the solvent for the extract given the possible irritating effect of ethyl alcohol on the skin.

Emulsion, emulgel, and gel bases were used for the research and further development of a soft medicinal product (SMP) with a thick extract of *Tanacetum parthenium* (TETP), to the compositions of which 3 % of TETP was added, which was administered in a purified form dispersed in water.

Prepared samples on different bases-carriers were evaluated for organoleptic and consumer properties, their colloidal and thermal stability, structural viscosity, pH, size and distribution of individual particles, and degree of API penetration into agar gel were studied.

Samples prepared on the basis of o/w and w/o emulsions had unsatisfactory organoleptic indicators (non-homogeneous consistency and colour, delamination with precipitation) and did not meet the criteria of colloidal and thermal stability, so they were excluded from further research.

According to the results of the conducted rheological and textural studies, it was established that the emulgel-based sample had the optimal rheological properties, the strength indicator corresponding to the comparison drug – Irykar cream. In addition, during the study of samples by the laser diffraction method, this sample demonstrated a narrower range of particle size distribution.

To determine the concentration of the gelling agent in the composition of the drug, samples were prepared on an emulgel basis with a concentration of Sepiplus-400 gelling agent of 1, 2, 3, 4, 5 %. The study of rheological properties was carried out using a rheometer Rheolab QC, Anton Paar (Austria). The sample with a 3 %

Sepiplus-400 content had satisfactory structural and mechanical indicators. The higher concentration caused a 135 % increase in viscosity and an increase in fracture strength. Samples with a concentration of 1 and 2 % had a tendency to immediately destroy their structure, which would lead to deterioration of consumer characteristics.

Microphotographs of the obtained samples were made for final conclusions regarding the choice of concentration of the gelling agent. The obtained results allow us to draw a conclusion about the uniform distribution of the thick extract of *Tanacetum parthenium* and oil phase in the field of view of the microscope of the sample on the emulsion base. The drops had the same size and uniform distribution. Also, compared to the reference drug, the specified sample had the same droplet size (0.1 μm), which may indicate the similarity of their physicochemical and biopharmaceutical parameters.

To choose a preservative for the composition of the gel, the following antimicrobial substances were studied: methyl parahydroxybenzoate (Nipagin) with propyl parahydroxybenzoate (Nipazol) in a ratio of 1:3, sodium benzoate, phenoxyethanol and phenylethyl alcohol. Based on the results of the research, taking into account safety and cost-effectiveness requirements, physico-chemical properties and the possibility of use as a flavouring agent, phenylethyl alcohol was added to the composition of the drug at a concentration of 1.0 %.

On the basis of the conducted complex of researches, the composition of the emulgel under the conventional name "Tanacel" was developed, which contains a thick extract of *Tanacetum parthenium*, Sepiplus-400, sunflower oil, phenylethyl alcohol, and purified water.

The fourth chapter presents the results of research on the justification of the optimal technological regimes for the production of emulgel with a thick extract of *Tanacetum parthenium*, namely, the time and speed of emulsification. Emulsification was carried out for 10, 20 and 30 min at a speed of 1000, 2000, 3000 rpm. During the assessment of the appearance, viscosity and degree of

dispersion of the samples, it was established that the rational parameters for obtaining an emulgel are the speed of homogenization – 2,000 rpm, the time – 30 min.

On the basis of the conducted research, a technological scheme for obtaining an emulgel was proposed and step-by-step controlled parameters, acceptance criteria, and methods of their measurement were determined.

The next stage of the work was the development of methods for determining API in the composition of the drug. The main active component of the emulgel being developed is a thick extract of *Tanacetum parthenium*. The content of biologically active substances (BAS) is characterized by the presence of mainly hydroxycinnamic acids and flavonoids. Given the fact that hydroxycinnamic acids are one of the main chemical markers of the *Tanacetum parthenium*, it was decided to identify the emulgel based on their presence. Identification was carried out by the method of thin-layer chromatography on experimental samples of the dosage form (DF). The study of the quantitative content of phenolic components in the emulgel was carried out according to the content of the sum of hydroxycinnamic acids and the sum of flavonoids by the method of spectrophotometry according to the specific absorption index. During the validation studies of the method of quantitative determination of BAR in the composition of emulgel, the following metrological characteristics were checked: specificity, linearity, correctness, precision, and intra-laboratory precision. The amount of hydroxycinnamic acids in the emulgel in terms of chlorogenic acid must be at least 0,27%, the amount of flavonoids in the emulgel must be at least 0,025%.

The stability study was carried out under two temperature regimes – 5 ± 3 and 25 ± 2 °C during 27 months. According to the results of the study, it was established that the emulgel with a thick extract of *Tanacetum parthenium* meets the quality indicators according to the specification in full for 27 months.

The fifth chapter presents the results of determining the analgesic and anti-inflammatory activity of emulgel samples with a content of 1, 3, 5 % of a thick

extract of *Tanacetum parthenium* on the models of spontaneous pain reaction in rats and carrageenan edema of the foot in rats. It was proved that the most pronounced anti-inflammatory and analgesic activity was exhibited by the sample with a thick extract content of 3 %, which was not inferior to the comparison drug.

Studies of the acute toxicity of the drug made it possible to establish that it is low-toxic and belongs to drugs of the IV toxicity class. According to the results of microbiological studies, it was established that the developed emulgel maintains microbiological purity during the storage period.

Key words: soft medicine, emulgel, a thick extract of *Tanacetum parthenium*, composition, technology, pharmaceutical development, analgesic action, anti-inflammatory action.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....		20
ВСТУП		21
Розділ 1	ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ТОПІЧНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ЗАПАЛЕННЯМ ТА ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ.....	28
	1.1 Характеристика болю, викликаного захворюваннями опорно-рухового апарату, як медичної проблеми: соціально-медичні аспекти, фактори ризику, патофізіологія та найпоширеніші захворювання скелетно-м'язової системи, що супроводжуються хронічним болем...	28
	1.2 Лікарські засоби, що використовуються у клінічній практиці для фармакотерапії опорно-рухового болю та запалення	38
	1.3 Лікарські засоби рослинного походження з протизапальними та знеболювальними властивостями та біологічні основи їх використання у терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату	46
	1.4 Сучасний стан розроблення топічних лікарських форм для трансдермальної доставки лікарських засобів у тканини скелетно-м'язової системи.....	54
Висновки до розділу 1		60
Розділ 2	ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ЕКСТРАКТОМ МАРУНИ ДІВОЧОЇ.....	63
	2.1 Теоретичне обґрунтування фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої	63
	2.2 Характеристика об'єктів дослідження	64
	2.3 Опис методів дослідження.....	69
Висновки до розділу 2		79
Розділ 3	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ МАРУНИ ДІВОЧОЇ.....	81

3.1 Аналіз вітчизняного ринку м'яких лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування захворювань опорно-рухової системи.....	80
3.2 Обґрунтування складу м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим	89
3.2.1 Дослідження елементного складу екстракту маруни	89
3.2.2 Мікроелементний аналіз та визначення розчинності активного фармацевтичного інгредієнту	90
3.3 Обґрунтування складу основи м'якого лікарського засобу	94
3.3.1 Визначення типу основи	95
3.3.2 Визначення оптимального вмісту гелеутворювача на підставі реологічних досліджень	107
3.3.3 Вибір консерванта та його концентрації у складі препарату	113
Висновки до розділу 3	122
Розділ 4 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЕМУЛЬГЕЛЮ	127
4.1 Розробка технології одержання емульгелю	127
4.2 Розробка методики ідентифікації ГЕМД у складі емульгелю	133
4.3 Кількісне визначення речовин-маркерів у складі розробленого лікарського засобу	135
4.4 Дослідження показників якості та стабільності препарату у процесі зберігання	144
Висновки до розділу 4	154
Розділ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРЕПАРАТУ	153
5.1 Дослідження протизапальної активності дослідних зразків емульгелю	153
5.2 Вивчення аналгетичних властивостей емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої	155
5.3 Результати вивчення гострої токсичності емульгелю	159
5.4 Дослідження мікробіологічної чистоти емульгелю	162
Висновки до розділу 5	163
ВИСНОВКИ.....	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167

ДОДАТКИ..... 185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	—	активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	—	біологічно активні речовини
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕМД	—	густий екстракт маруни дівочої
ГКК	—	гідроксикоричні кислоти
ГПМЦ	—	гідроксипропілметилцелюлоза
КУО	—	колонієутворююча одиниця
ЛЗ	—	лікарський засіб
ЛФ	—	лікарська форма
МКЯ	—	методики контролю якості
МЛЗ	—	м'який лікарський засіб
МНН	—	міжнародна непатентована назва
НПЗП	—	нестероїдні протизапальні препарати
ОРА	—	опорно-руховий апарат
ПАР	—	поверхнево-активна речовина
ПГ	—	простагландини
ХК	—	хлорогенова кислота
ЦНС	—	центральна нервова система
ЦОГ	—	циклооксигеназа
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт
СРБ	—	С-реактивний білок
IL	—	інтерлейкін (англ. interleukin)
NGF	—	фактор росту нервів (англ. nerve growth factor)
TNF- α	—	фактор некрозу пухлини альфа (англ. tumor necrosis factor alpha)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я біль, пов'язаний із захворюваннями та патологічними станами ОРА, є найпоширенішою формою неонкологічного болю: на ту чи іншу форму опорно-рухового болю страждає 20–33 % глобальної популяції. В Україні опорно-руховий біль також є однією з найбільш розповсюджених медичних проблем, яка у найближчому майбутньому стрімко зростатиме, також і за рахунок пацієнтів працездатного віку – екскомбатантів. Так, патології структур ОРА (суглобів, хребта внаслідок носіння бронежилетів, військового спорядження, перебування в окопах тощо) займають другу позицію «рейтингу» наявних проблем зі здоров'ям у людей з військовим досвідом. Хоча з фізіологічного погляду запальні та больові механізми спрямовані на сприяння репаративним процесам в патологічному осередку, але у разі хронічних захворювань тривала дія ушкоджувального стимулу спричиняє центральну сенсibiliзацію та персистувальний больовий синдром, що в подальшому обумовлює все менш рухливий спосіб життя та ще більше загострення [121].

Основна терапія захворювань ОРА базується на застосуванні протизапальних ЛЗ, таких, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди та хімічні препарати, що модифікують хімічну структуру ділянки гена, відповідальної за запалення. Ці препарати мають високу ефективність, але мають велику кількість побічних ефектів. Іноді препарати, що застосовуються для поліпшення стану пацієнта, можуть призвести до пошкодження печінки, нирок та інших органів [118].

Саме тому вкрай важливо, щоб пацієнтам були доступні як ЛЗ швидкої дії – для термінового знеболення і зменшення запалення у разі гострих станів, так і препарати, які використовуються тривало, попереджаючи загострення і водночас не викликаючи серйозної побічної дії. Наразі асортимент вітчизняного фармацевтичного ринку задовольняє потребу лише

у засобах для короткочасного курсу знеболювальної та протизапальної терапії, тривалість якого лімітована їх побічними ефектами. Все це актуалізує наукові пошуки з розробки протизапальних та знеболювальних ЛЗ у сучасних ЛФ, що володіють стійкою ефективністю та широким профілем безпеки у разі тривалого застосування.

Поряд із синтетичними засобами для лікування проявів захворювань на ОРА використовують засоби природного походження, особливо ті, що містять екстракти лікарської рослинної сировини. Ці засоби мають низку переваг: можуть застосовуватися тривало, мають широкий спектр фармакологічної активності та практично не виявляють побічної дії. Тому розроблення складу і технології нового МЛЗ з густим екстрактом маруни дівочої, що виявляє протизапальну та анальгетичну активність, дозволить розширити асортимент вітчизняних препаратів зазначеного напрямку дії та буде сприяти вирішенню проблеми терапії захворювань ОРА [161].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології та розроблення методик контролю якості м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої для лікування захворювань ОРА.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

– провести аналіз та узагальнити дані літературних джерел щодо етіопатогенетичних аспектів захворювань ОРА, підходів до їх терапії та застосовуваних препаратів;

- провести маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо ЛЗ для лікування захворювань ОРА;
- дослідити фізико-хімічні властивості густого екстракту маруни дівочої та розробити склад МЛЗ на його основі на підставі фармакологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних досліджень;
- розробити раціональну лабораторну та промислову технологію ЛЗ з густим екстрактом маруни дівочої;
- розробити методики якісного та кількісного визначення речовин-маркерів у запропонованому препараті;
- визначити термін та умови зберігання розробленого препарату;
- проаналізувати та узагальнити дані біологічних досліджень розробленого препарату.

Об'єкти дослідження: фармацевтична розробка науково-обґрунтованого складу і технології МЛЗ з густим екстрактом маруни дівочої; дослідження його фармакологічної активності та нешкідливості.

Предмет дослідження: густий екстракт маруни дівочої, дослідні зразки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої, емульгель під умовною назвою «Танацель».

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань були використані такі методи досліджень: ретроспективний, аналітичний, логічний (для проведення аналізу джерел літератури, обґрунтування доцільності розроблення нового засобу для лікування захворювань ОРА, маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України); фізико-хімічні (мікроелементний аналіз, визначення розчинності, метод лазерної дифракції, тонкошарова хроматографія, спектрофотометрія в УФ та видимих ділянках), структурно-механічні (реовіскозиметрія, текстурний аналіз); біофармацевтичні (метод дифузії в агаровий гель, діалізу крізь напівпроникну мембрану), біологічні (визначення мікробіологічної чистоти,

специфічної активності та безпечності), математичні (статистична обробка результатів згідно з вимогами ДФУ, за допомогою програм Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано склад і технологію виробництва нового емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої під умовною назвою «Танацель» (патент України на корисну модель «Спосіб одержання лікувально-профілактичного м'якого лікарського засобу з протизапальною та знеболювальною дією» № u202104360 від 03.03.2022, бюл. № 9.

Обґрунтовано вид та кількість гелеутворювача у складі емульгелю, та визначено його вплив на органолептичні, біофармацевтичні, реологічні, текстурні, властивості розробленого препарату. Встановлено раціональний вміст олійної фази.

Уперше із застосуванням сучасних методів досліджень встановлено показники якості розробленого емульгелю, досліджено фізико-хімічні, структурно-механічні властивості ЛЗ, розроблено методики якісного та кількісного визначення речовин-маркерів у складі емульгелю. Розроблено раціональну технологію емульгелю під умовною назвою «Танацель», визначено умови і термін зберігання препарату.

Уперше за результатами фармакологічних досліджень доведено наявність протизапальної та знеболювальної дії розробленого препарату, встановлено відсутність токсичної дії та підтверджено мікробіологічну чистоту препарату.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведених досліджень розроблено та запропоновано новий оригінальний ЛЗ у формі емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої під умовною назвою «Танацель» протизапальної та знеболювальної дії. Визначено цільовий

профіль якості препарату та розроблено специфікацію на розроблений емульгель.

Фрагменти роботи запроваджено в освітньо-науковий процес: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 03.05.2023 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 13.05.2023 р.); кафедри фармації Буковинського національного медичного університету (акт впровадження від 04.05.2023 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 05.05.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Здобувачка особисто провела аналіз та узагальнення даних літератури щодо етіопатогенетичних аспектів захворювань ОРА, їх лікування, підходів до розроблення МЛЗ, що можуть застосовуватися у їх терапії. Проведено маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо препаратів зазначеного напрямку дії.

Здобувачкою разом з науковим керівником визначено мету та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Проведено планування експерименту, виконано усі дослідження з обґрунтування складу і технології нового емульгелю протизапальної та знеболювальної дії. За допомогою фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин, розроблено технологію гелю. Розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення речовин-маркерів у складі розробленого препарату, доведено стабільність препарату у процесі зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

Методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин у препараті розроблено на кафедрі фармацевтичної хімії Національного

фармацевтичного університету під керівництвом д. фарм. н., проф. О. А. Євтіфєєвої, мікробіологічні дослідження виконані на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом к. фарм. н., доц. О. С. Калюжноі, текстурні дослідження проведено на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Ю. Бернатонієне, фармакологічні дослідження проведено на кафедрі клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету під керівництвом д. мед. наук, проф. О. Я. Міщенко, дослідження розміру частинок методом лазерної дифракції проводили на базі Лабораторії технології та аналізу лікарських засобів НТК «Інститут монокристалів НАНУ» під керівництвом к. фарм. н. Ю. М. Столпера.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, О. В. Герушем, Т. М. Гонтовою, К. Р. Гордей, С. А. Гращенковою, О. А. Євтіфєєвою, І. В. Ковалевською, Е. Е. Котовою, І. В. Кириченко, Г. П. Кухтенко, О. Я. Міщенко, Т. П. Осолодченко., Т. О. Пономаренко, М. В. Халавкою, Л. М. Хохловою здобувачем виконано планування та проведення експериментальних досліджень, розроблено методики контролю якості лікарського препарату, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку. Дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи було викладено на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: IV Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2019); 10th International pharmaceutical conference «Science and practice» (Каунас, Латвія, 2019); V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція

«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2020); XII науково-практична INTERNET-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, Україна, 2020); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародної участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (Харків, Україна, 2020); XIII науково-практична INTERNET-конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, Україна, 2021); I Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, Україна, 2021); VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2021); II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2022); VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, (Тернопіль, Україна, 2022); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, Україна, 2022); IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Planta+. Наука, практика та освіта» (Київ, Україна, 2023).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 150 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 27 таблицями та 32 рисунками. Список використаних джерел містить 176 найменування.

РОЗДІЛ 1
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ АКТИВНИХ СУБСТАНЦІЙ
РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ У ТОПІЧНІЙ ТЕРАПІЇ
ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ, ЩО
СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ЗАПАЛЕННЯМ ТА ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ
(Огляд літератури)

1.1 Характеристика болю, викликаного захворюваннями опорно-рухового апарату, як медичної проблеми: соціально-медичні аспекти, фактори ризику, патофізіологія та найпоширеніші захворювання скелетно-м'язової системи, що супроводжуються хронічним болем

Захворювання та патологічні стани ОРА, як правило, супроводжуються больовими відчуттями (часто персистувальними) та обмеженнями у рухових та маніпуляційних можливостях, що негативно позначається на працездатності хворих осіб та їхній суспільній активності, переводячи цю проблему із розряду суто медичних до соціально-економічних. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), біль, пов'язаний з розладами ОРА, є найпоширенішою формою неонкологічного болю: на ту чи іншу форму опорно-рухового болю страждає 20–33 % глобальної популяції [35, 39].

Біль в опорно-руховій системі може виникати у будь-якому віці, від раннього дитинства до похилого віку, і бути спричиненим як раптовими та короткочасними станами (наприклад, переломами, розтягненням зв'язок тощо), так і тривалими хронічними патологіями. Виражені больові відчуття можуть бути пов'язаними з ураженнями різних структур ОРА: суглобів (остеоартроз, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, подагра, спондилоартрит), кісток (остеопороз, остеопенія та пов'язані з ними так звані «переломи крихкості», травматичні переломи), м'язів (наприклад саркопенія,

біль у різних ділянках тіла, як локальний – біль у попереку чи шиї, так і поширені больові стани – фіброміалгія) та сполучних тканин (васкуліти, які мають прояви з боку ОРА, наприклад, системний червоний вовчак). Аналіз даних глобального тягара хвороб (англ. Global Burden of Disease – GBD) за 2019 рік показав, що приблизно 1,71 млрд людей у всьому світі страждають на захворювання ОРА із больовою симптоматикою [40, 148]. «Лідерами» за кількістю хворих виявилися країни з високим рівнем доходу – 441 млн; наступні позиції займають країни Західно-Тихоокеанського регіону (427 млн) та Південно-Східної Азії (369 млн). Серед зазначеної групи захворювань найрозповсюдженішими є біль у попереку (570 млн випадків у всьому світі), остеоартроз (528 млн), переломи (440 млн), біль у шиї (222 млн), ампутації (180 млн), ревматоїдний артрит (18 млн). Хоча поширеність захворювань ОРА і зростає з віком, хворіють також і молоді люди, часто в період найвищої працездатності. Пов'язаний з цими розладами здоров'я ранній вихід на пенсію, прямі витрати на охорону здоров'я та непрямі витрати (тобто зниження загальної продуктивності праці хворих працівників) чинять величезний негативний вплив і з погляду економіки країн. Прогнози показують, що кількість людей з болем у попереку зросте в майбутньому, швидше у країнах з низьким і середнім доходом [30]. Крім того, неминуче старіння населення планети очевидно призведе до збільшення поширеності хвороб ОРА, ризик розвитку яких асоційований із старшим та похилим віком, зокрема дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів (остеоартрози) тощо.

В Україні біль, викликаний захворюваннями ОРА, також є однією з найбільш розповсюджених медичних проблем: станом на 2017 рік близько 4 млн осіб мали захворювання скелетно-м'язової системи [41]. На жаль, враховуючи реалії сьогодення, можна констатувати, що в найближчому майбутньому в Україні збільшення пацієнтів з болем, пов'язаним із хворобами ОРА, відбудеться не лише за рахунок пацієнтів старшого

покоління, але і людей працездатного віку – екскомбатантів. Так, захворювання ОРА зокрема суглобів, хребта внаслідок носіння бронежилетів, військового спорядження, перебування в окопах тощо) займають другу позицію «рейтингу» наявних проблем зі здоров'ям з-поміж опитаних екскомбатантів АТО/ООС за результатами дослідження в період з грудня 2021 по січень 2022 року [50].

Ризик виникнення хронічного болю, що викликаний захворюваннями ОРА, асоційований із низкою факторів, які є типовими для різних за етіологією розладів скелетно-м'язової системи, ці фактори складають повсякденні звички та спосіб життя, насамперед паління, харчові звички та мала рухова активність. Наприклад, щодо паління, то відомо, що у курців кісткові тканини характеризуються нижчим вмістом мінералів і тому вони є більш схильними до остеопорозу [34, 49]. Епідеміологічні дослідження жінок у постменопаузі підтвердили кореляцію між палінням і втратою кісткової маси, показуючи, що у жінок, які палять, втрата кортикальної кісткової тканини відбувається швидше, ніж у тих, які не палять [54]. Шкідливий вплив нікотину призводить до посиленого розпаду колагену та зниження постачання крові і кисню, роблячи свій внесок у розвиток станів, які спричиняють біль у попереку. Крім того, паління має антиестрогенну дію, оскільки знижує рівень естрогену та призводить до більш ранньої менопаузи [23]. Схильність до хронічного болю може залежати і від дії нікотину на імунну систему, оскільки, як повідомлялося, паління стимулює вивільнення медіаторів запалення Т-лімфоцитами, загострюючи патологічні стани ОРА, які лежать в основі появи болю [22, 69].

Про вплив харчування на ризик виникнення опорно-рухового болю свідчить низка наукових публікацій, у яких виявлено зв'язок високого вмісту тваринних білка та жиру в раціоні з розвитком запалення, хронічного болю та наявністю С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові (підвищення якого є типовим для таких станів, що супроводжуються болем, як хронічний

запальний біль у попереку) [78]. І навпаки, у разі дотримання переважно рослинної дієти та більш здорового способу життя загалом можливе суттєве зниження рівня СРБ і значне покращання у разі захворювання ОРА із хронічним болем [22, 70]. Науковці вважають, що позитивний вплив дієти при опорно-руховому болю може полягати у зниженні запалення. Так, було продемонстровано, що веганська або середземноморська дієти, а також споживання таких продуктів, як ягоди чорниці або риб'ячий жир, значно зменшують біль опорно-рухового апарату та знижують рівні маркерів запалення, зокрема інтерлейкіну (IL)-6, IL-1 β і фактора некрозу пухлини альфа (англ. tumor necrosis factor alpha; надалі TNF- α). Ці дані обґрунтовують доцільність рекомендацій щодо відповідної корекції харчового раціону пацієнтів із запальними захворюваннями, наприклад, остеоартрозом [79].

Малорухливий спосіб життя в поєднанні з низькою фізичною активністю є одним з провідних факторів ризику виникнення болю в опорно-руховому апараті. Фізичні вправи є важливою профілактичною стратегією, а недостатній рівень активності пов'язаний з розвитком широкого спектру захворювань [80], зокрема неспецифічного болю в нижній частині спини. Сидячий спосіб життя знижує потужність і силу м'язів, а також здатність дисків хребта підтримувати оптимальний вміст води, що свідчить про участь цих факторів у розвитку дегенеративних уражень і підвищеному ризику грижі диска хребта [1, 83].

Відповідно до патофізіологічних категорій біль може бути класифікований на декілька типів: ноцицептивний, нейропатичний, ноципластичний, ідіопатичний або змішаний [107]. Найпоширенішим типом болю після травми тканин та основною категорією болю, пов'язаною зі скелетно-м'язовою системою, є ноцицептивний біль, також відомий як запальний біль; цей тип болю виконує захисну функцію [109]. З фізіологічного погляду ноцицептивний біль – це активність в аферентних (чутливих) нервових волокнах периферійної та центральної нервової

системи, що збуджується різноманітними стимулами [36]. Шлях передачі ноцицептивного болю містить такі процеси:

- трансдукція – процес сприйняття, трансформації та кодування шкідливих подразників ноцицепторними нейронами – рецепторами болю;
- трансмісія – передача ноцицептивної інформації нервовими волокнами в інтегративні центри центральної нервової системи (ЦНС);
- модуляція – процес, за якого ноцицептивна трансмісія модифікується під впливом ЦНС;
- перцепція – завершальний процес аналізу болю, за якого трансдукція, трансмісія та модуляція створюють певну емоційну реакцію, що сприймається як біль [109].

Сприйняття болю починається з активації периферійних ноцицепторних нейронів. Тіла клітин ноцицепторів дають початок аксонам із периферичними гілками, які іннервують цільову тканину, а самі тіла входять у ганглії спинного мозку ЦНС [113]. Периферійні ноцицептивні закінчення експресують лігандалежні та потенціалзалежні іонні канали, які активуються у відповідь на хімічний сигнал так званих медіаторів болю (альгогенів) – фізіологічних активних сполук, що в мінімальних концентраціях взаємодіють з рецепторними та каналними білками плазматичних мембран первинних терміналей ноцицепторів та ініціюють нервовий імпульс [60]. Ці хімічні речовини містять ліпідні медіатори запалення (зокрема, простагландин (ПГ) E_2 , лейкотрієн B_4), цитокіни (наприклад, $IL-1\beta$, який є широко експресованим імунними клітинами у разі ревматоїдних захворювань ОРА), фактори росту та нейромедіатори, що призводять до больової чутливості [51]. Зі свого боку, ноцицептивні нейрони відповідають вивільненням нейропептидів і нейромедіаторів, які діють на імунні клітини. У результаті відбувається взаємоспрямована перехресна взаємодія між імунними клітинами та ноцицептивними нейронами, відповідальними за процеси розвитку болю

[65]. Зазвичай пацієнти описують ноцицептивний біль як гострий, пульсівний або ниючий і часто як добре локалізований [48].

Невропатичний біль, на відміну від ноцицептивного, виникає у результаті патологічного збудження ноцицепторних нейронів у периферійній або центральній нервовій системі та не має захисної функції [38, 47, 55]. Цей тип болю може виявлятися такими клінічними симптомами, як гіпералгезія (посилення больової реакції на шкідливі стимули), алодинія (зниження больового порогу), гіперпатія (надмірна суб'єктивна реакція на больові і небольові стимули, яка зберігається протягом тривалого часу), вторинна гіпералгезія (поширення больових відчуттів за межі осередку ушкодження у тканинах) [45]. Пацієнти описують невропатичний біль як пекучий, стріляючий, подібний до електричного струму, оніміння, відчуття поколювання чи голок [66].

Ноципластичний біль визначається як такий, що виникає через зміну ноцицепції, незважаючи на відсутність явних доказів наявності пошкодження або загрози пошкодження тканини, що викликає активацію периферійних ноцицепторів [112]. Існування цього типу болю пояснюється тим, що хоча ноцицептори і характеризуються високим порогом активації, проте вони не є незмінними сенсорами і можуть зазнавати змін зі зниженням їхнього порогу активації. Тобто ноцицептори схильні до явища нейропластичності, викликаного хімічними медіаторами, що виділяються під час запалення або за наявності пошкодження тканини [59, 72].

Ідіопатичний біль – це коли біль непропорційний типу чи ступеню пошкодження тканини або немає певної причини, яка б пояснювала біль. З цим типом болю можуть бути пов'язані психологічні фактори [75].

Змішаний біль виникає, коли компонент постійного ноцицептивного болю співіснує з компонентом невропатичного болю в одного пацієнта. Типовим прикладом є пацієнти з постійним болем у нижній частині спини та болем у ногах після операції на поперековому відділі хребта: біль у попереку

являє собою ноцицептивний компонент, тоді як біль у нижніх кінцівках являє собою неврологічний компонент [73, 162].

Отже, біль, викликаний захворюваннями ОРА може виникати у різних структурах скелетно-м'язової системи, але водночас має схожі ознаки, прогностичні фактори та клінічний перебіг. Втім захворювання, що призводять до стійкого больового синдрому, відрізняються за своїм етіопатогенезом. Нижче стисло охарактеризовані основні причини хронічного болю в опорно-руховій системі, а саме: дискогенний та радикулітний біль у попереку, міофасціальний больовий синдром, остеоартроз та ревматоїдний артрит [66, 120].

Дискогенний біль у попереку зумовлений дегенераційними процесами у поперековому міжхребцевому диску. З віком міжхребцеві диски зазнають значних змін, включаючи втрату вмісту води у пульпозному ядрі диска, стоншення диска, зниження рівня гіалуронової кислоти та кератинізованого сульфату з одночасним збільшенням низькомолекулярного глікопротеїну та дегенерацією фібрил [174]. Ці зміни призводять до втрати еластичності пульпозного ядра та тріщин фіброзного кільця – зовнішньої частини диска, що утворена переважно колагеновими волокнами. Слід зазначити, що міжхребцевий диск є найбільшою структурою в організмі без кровопостачання, тому у разі порушення цілісності фіброзного кільця, яке фактично ізолює пульпозне ядро від кровообігу, аутоімунна система ідентифікує останнє як чужорідне тіло, продукуючи прозапальні речовини включно з інтерлейкінами і фактором некрозу пухлин [72, 108, 123]. Загоєння фіброзного кільця відбувається шляхом заповнення грануляційною тканиною із супутнім розростанням уздовж ділянки розриву ноцицептивних нервових волокон, унаслідок чого больові рецептори, сприйнятливі до медіаторів запалення, проникають у передню частину фіброзного кільця та навіть пульпозного ядра, збільшуючи щільність ноцицептивного поля [83].

Біль у попереку за люмбальної радикулопатії (радикуліту) поширюється у ногу, зазвичай нижче коліна, і може бути наслідком механічного стиснення нервових корінців, а також їх подразнення різними медіаторами запалення, які надходять із дегенерованих міжхребцевих дисків [82]. Найпоширенішою причиною радикулітного болю у попереку є грижа пульпозного ядра, а після 60 років також стеноз (звуження) хребтового каналу в поперековому відділі. Втім слід зазначити, що не всі пацієнти із рентгенологічно встановленими спінальним стенозом чи грижою міжхребцевих дисків страждають на хронічний біль у попереку [84, 130].

У разі міофасціального болю генераторами больових відчуттів є м'язи та фасції. М'язи спини є невід'ємною складовою у підтриманні нормального функціонування хребта, і хронічний біль у попереку парадоксальним чином може бути пов'язаний як з атрофією, так і з підвищеною міоелектричною активністю цієї групи м'язів [104]. М'язова патологія є недооціненим джерелом болю у попереку. Саме міофасціальний біль часто помилково діагностується як неспецифічний, але водночас він часто виникає внаслідок іншої первинної патології, зокрема внаслідок надмірного фізичного навантаження, гострих травм або розривів, а також дифузного або локалізованого м'язового спазму [103].

Причиною болю у структурах ОРА, поширеність якої істотно зростає з віком, є остеоартрози – це група захворювань, які характеризуються прогресивним руйнуванням гіалінового суглобового хряща, субхондральної кістки, зв'язок, а також капсули та навколосуглобових м'язів, що призводить до деструкції суглоба [96,109]. Біль є основним симптомом остеоартрозу, але виникає не у самому хрящі (оскільки він є аневризмальною тканиною і не може безпосередньо генерувати больові відчуття), а в інших тканинах, таких, як субхондральна кістка, окістя та капсула суглоба, які іннервуються ноцицептивними волокнами [66]. У відповідь на дегенеративні ураження хрящових та прилеглих структур імунні, мезенхімальні, гліальні та

епітеліальні клітини вивільняють широкий спектр медіаторів запалення, які стимулюють ноцицептори і, як наслідок, викликають біль [67]. Зі свого боку, ноцицептивні нейрони вивільняють такі нейропептиди, як субстанція Р (SP) та кальцитонін-ген споріднений пептид (CGRP), що сприяють вазодилатації та виходу імунних клітин із судин у тканини – в осередок ураження [113, 132]. Все це призводить до стану периферичної сенсibiliзації, що виявляється зниженням больового порогу, спричиненого механічним стресом (фізичним навантаженням, руховою активністю тощо). Крім того, у розвитку остеоартрозного болю може брати участь і центральна сенсibiliзація [119]. Зокрема було припущено, що важливу роль у формуванні болю у разі остеоартрозу відіграє фактор росту нервів (nerve growth factor; надалі – NGF), про що свідчить збільшення його експресії та вивільнення, спричинене як механічним, так і запальним стресом, що спостерігається в експлантатах мишачого хряща *in vitro* [121].

Ревматоїдний артрит є також запальним захворюванням суглобів, але відрізняється від остеоартрозу за своїм первинним етіологічним чинником і відповідно, тим, які суглоби уражені найбільше. Так, якщо остеоартроз вражає такі суглоби, як колінні і тазостегнові, і зазвичай є асиметричним, то ревматоїдний артрит найчастіше розвивається у дрібних суглобах рук і ніг і зазвичай є симетричним [152]. Мішенню ураження за ревматоїдного артрити є слизова (синовіальна) оболонка суглобів, яка внаслідок автоімунного збою в організмі піддається атакам клітин імунної системи (нейтрофілів, макрофагів, Т- і В-лімфоцитів, дендритних клітин). Вважають, що провідну роль у розвитку та прогресуванні ревматоїдного артрити відіграють Т-лімфоцити. Захворювання розпочинається з активації антигензалежних Т-клітин, які запускають імунну відповідь, спрямовану на індукування запального процесу [142]. Тобто, біль за ревматоїдного артрити пов'язаний із синовіальним запаленням, а ступінь синовіту корелює з тяжкістю болю, особливо на ранніх стадіях захворювання. Запалена синовіальна оболонка

генерує медіатори (ПГ, брадикінін, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 та IL-6 , $(\text{NGF-}\beta)$), які активують і сенсibilізують ноцицептори [139]. Деякі наукові джерела вказують на те, що синовіальна оболонка навряд чи є єдиним джерелом болю за ревматоїдного артрити, а чутливі нерви також локалізовані в суглобовій капсулі, зв'язках, зовнішніх ділянках менісків, субхондральній кістці, сухожильних оболонках і м'язах [122]. До того ж біль може виникати не лише у разі подразнення ноцицептивних рецепторів у різних тканинах, але й унаслідок невропатичного механізму [113].

Отже, хоча окреслені вище механізми ноцицепції та запалення і передбачають захисну функцію (так, увесь каскад процесів сприяє виходу імунних клітин із кровоносних судин у тканини осередку ураження, що, зрештою, має на меті сприяння репаративним процесам), однак за хронічних патологій тривала дія пошкоджувального стимулу може спричинювати формування порочного кола, яке, якщо його не перервати вчасно, призводить до периферійної і центральної сенсibilізації та персистувального больового синдрому. В подальшому стійкий біль пов'язаний із захворюваннями ОРА зумовлюється все менш рухливим способом життя, що ще більше загострює патологічний стан (рис. 1.1) [129, 150].

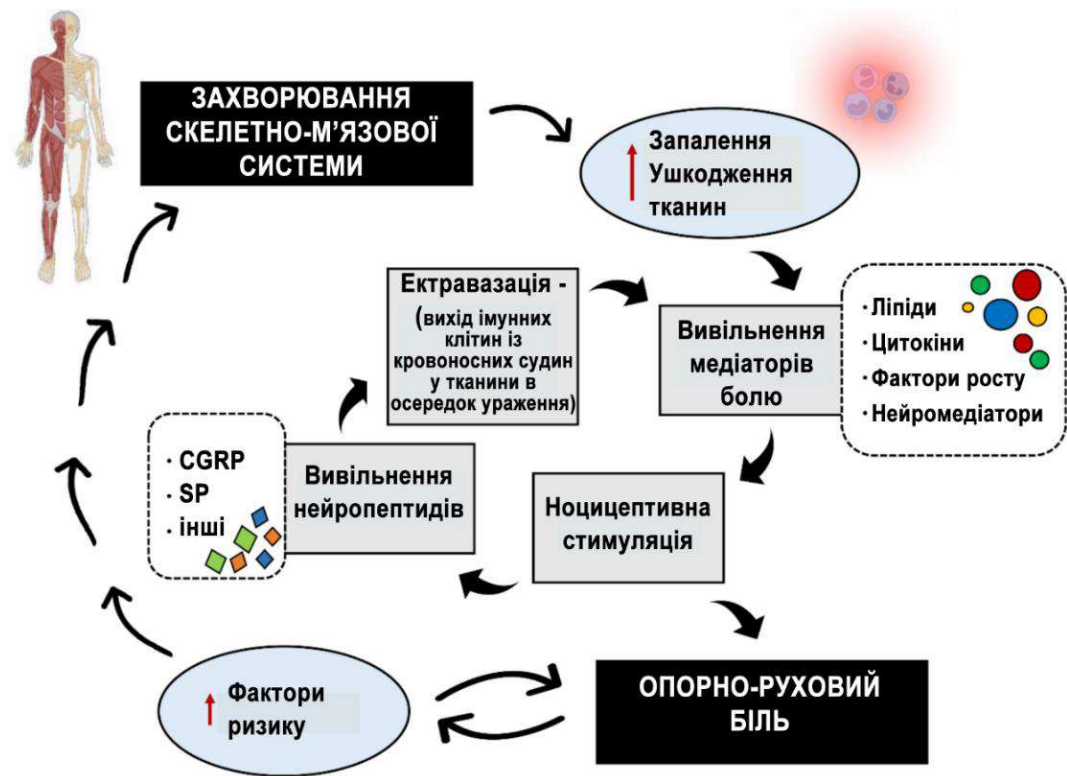


Рис. 1.1 Порочне коло хронізації болю при захворюваннях скелетно-м'язової системи [34]

1.2 Лікарські засоби, що використовуються у клінічній практиці для фармакотерапії опорно-рухового болю та запалення

Протизапальна та/або анагетична терапія є наріжним каменем у лікуванні патологічних станів ОРА. Цей вид фармакотерапевтичного впливу спрямований на інгібування трансмісії больового імпульсу на різних рівнях: периферійному, спінальному або супраспінальному [62]. Так, перший з них охоплює передачу подразливого імпульсу периферійними рецепторами, які поширюють сигнали від тканин до дорсального рогу спинного мозку, через який вони надходять до таламусу (спінальний рівень) і далі передаються до кори головного мозку (супраспінальний рівень) (табл. 1.1) [136].

Таблиця 1.1

**Рівні трансмісії больового імпульсу та відповідні нейромедіатори –
мішені**

Рівень трансмісії	Анатомічна локалізація	Ключові нейромедіатори, що залучені до передачі больового імпульсу	Фармакологічні групи лікарських засобів, що впливають на відповідний рівень трансмісії
1	2	3	4
Периферійний	Периферійна нервова система: ноцицепторні нейрони, аксони яких простягаються від шкіри, м'язів, кісток і суглобів	Закриті натрієві канали, субстанція Р, медіатори запалення (ПГ, лейкотрієни, гістамін, брадикінін та ін.)	Місцеві анестетики, антиконвульсанти, опіати/опіоїди, НПЗЗ, аспірин, парацетамол
Спінальний	ЦНС: від дорсального рогу спинного мозку до висхідного спинно-таламічного шляху	Серотонін, норадреналін, субстанція Р, ендогенні опіоїди	Опіати/опіоїди, антидепресанти, центральні міорелаксанти
Супраспінальний	ЦНС: від закінчення спинноталамічного шляху в таламусі до соматосенсорної, поясної та острівцевої кори головного мозку	Серотонін, норадреналін, ендогенні опіоїди	Опіати/опіоїди, антидепресанти, центральні міорелаксанти

З-поміж ЛЗ, які призначають як для короткострокового, так і для тривалого застосування у разі захворювань ОРА, групу НПЗП по праву можна назвати китом, на якому тримається патогенетичне лікування. Механізм дії НПЗП полягає у здатності пригнічувати циклооксигеназу (ЦОГ) – ензим, що каталізує перетворення вільних поліненасичених жирних кислот (арахідонової) на простагландини (ПГ), а також інші БАР, зокрема тромбосани. Завдяки такому механізму дії НПЗП чинять одразу декілька фармакологічних ефектів: протизапальний, знеболювальний, жарознижувальний та антитромбоцитарний [16].

Існують основні ізоензими ЦОГ, які є мішенями для НПЗП. Перший ізоензим – ЦОГ-1 – контролює вироблення ПГ, що регулюють цілість

слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг; а другий – ЦОГ-2 – бере участь у синтезі ПГ у разі запалення [74]. Представники першої генерації НПЗП, зокрема диклофенак, ібупрофен, напроксен та індометацин, пригнічують обидва ізоензими, тобто передбачалося, що їхня протизапальна дія обумовлена пригніченням ЦОГ-2, а небажані реакції з боку ШКТ (так звана, гастротоксичність: диспепсичні явища, абдомінальний дискомфорт і розвиток виразки з ризиком кровотечі та перфорації) – інгібуванням ЦОГ-1 [139]. Це обумовило появу цілої плеяди нових НПЗП – селективних (наприклад, мелоксикам, німесулід) та високоселективних (целекоксиб, рофекоксиб) до ЦОГ-2. Проте пізніше було встановлено, що висока селективність по відношенню ЦОГ-2 має і зворотний бік – негативний вплив на серцево-судинну систему. Пригнічуючи ЦОГ-2, НПЗП порушують ЦОГ-2-залежний синтез ПГ типу E_2 – важливого компенсаторного механізму, який перешкоджає розвитку тромбозу за наявності атеросклеротичного ураження судин. Водночас ці НПЗП ніяк не впливають на ЦОГ-1-залежний синтез тромбоксану A_2 , який має протилежну дію – стимулює агрегацію тромбоцитів. У результаті під час використання високоселективних до ЦОГ-2 НПЗП збільшується ризик розвитку судинних тромбозів, а отже – небезпека інфаркту міокарда, ішемічного інсульту і загибелі від судинних ускладнень [160].

Враховуючи ризики щодо виникнення побічної дії від прийому НПЗП, стратегії щодо безпечного застосування цих засобів полягають у виборі конкретного ЛЗ з урахування індивідуальних протипоказань пацієнта (наявність в анамнезі гастро- чи кардіопатій), сумісне вживання неселективних НПЗП разом з гастропротекторами (інгібіторами протонної помпи), перехід на препарати НПЗП у ЛФ для топічного використання [143].

На сьогодні ціла низка НПЗП доступна у ЛФ для місцевого застосування, зокрема диклофенак, ібупрофен, напроксен та індометацин.

Використання топічних НПЗП хоча і повністю не виключає їх потрапляння у системний кровообіг, проте асоційоване зі значно нижчими плазмовими концентраціями порівняно з пероральними НПЗП [78,79], а тому вони являють альтернативу для пацієнтів з підвищеним ризиком побічних ефектів у разі перорального прийому препаратів цієї групи. У разі топічного застосування НПЗП проникають крізь шкіру та поширюються на підлеглі тканини, а тому є ефективними переважно для лікування більш поверхневих структур. Так, згідно з висновком Кокранівського огляду, використання НПЗП у ЛФ локальної дії є ефективним для гострого опорно-рухового болю, за якого вони виявляють знеболювання, зіставне з пероральними ЛФ, а також покращують рухливість і зменшують набряк м'яких тканин [138]. Основним побічним ефектом під час застосування топічних НПЗП є місцеве подразнення шкіри, тоді як системні побічні ефекти є доволі рідкими. Але навіть топічні НПЗП мають призначатися з обережністю за наявності в анамнезі захворювань шлунка чи серцево-судинної системи або взагалі протипоказані у фазі загострення відповідних захворювань [46, 135].

Іншою альтернативою НПЗП у разі больового синдрому в структурах ОРА є парацетамол, який виявляє безпечніший і жарознижувальний ефекти за рахунок центрального та периферичного механізмів дії: він пригнічує синтез ПГ шляхом інгібування ензимів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 та впливає на нейромедіатори у ЦНС. Однак протизапальна дія парацетамолу порівняно із НПЗП є слабкою [37, 167]. Парацетамол вважався більш безпечним порівняно з НПЗП, а тому розглядався як препарат першої лінії для лікування хронічного больового синдрому, але, за деякими дослідженнями, парацетамол може бути менш ефективним, ніж НПЗП у лікуванні болю. Крім того, у дослідженнях також було виявлено, що парацетамол не такий безпечний, як вважалося спочатку. Так, загальновідомо, що парацетамол володіє гепатотоксичністю, і його надмірне вживання у різних безрецептурних засобах є головною причиною гострої печінкової

недостатності у дорослих у Сполучених Штатах Америки, причому більшість цих випадків пов'язана з ненавмисним передозуванням [163, 172]. Окрім ризику для печінки, так само як і у разі прийому НПЗП, можливі й ризики з боку ШКТ та серцево-судинної системи. Також було встановлено, що парацетамол посилює дію варфарину, підвищує артеріальний тиск у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, збільшує ризик астми у дітей та підвищує ризик гематологічних злоякісних новоутворень у разі тривалого вживання [45, 175].

За вираженого болю, що виникає у разі захворювань опорно-рухового апарату, можуть вдаватися до застосування більш потужних болезаспокійливих засобів з групи опіоїдних аналгетиків як монотерапії, а також у складі їхніх комбінацій з НПЗП або парацетамолом (водночас посилення аналгезії можливе за менших доз кожного з активних інгредієнтів). Опіоїдні аналгетики мають значно менші органотоксичні впливи, не асоційовані із серцево-судинними ускладненнями та не виявляють негативної дії на нирки і слизову оболонку ШКТ, властивої НПЗП [165]. До слабких опіоїдних аналгетиків центральної дії належить трамадолу гідрохлорид. Аналгетичний ефект обумовлений неселективною агоністичною взаємодією з опіоїдними мю-, дельта- та каппа-рецепторами (з більшою тропністю до мю-рецепторів). Він чинить також дію на моноамінергічну систему, що бере участь у регуляції больових стимулів. У терапевтичних дозах трамадол практично не впливає на показники гемодинаміки та не пригнічує функцію дихання. За правильного призначення та контрольованого застосування трамадолу звикання та лікарська залежність виникають рідко, а основними небажаними ефектами є нудота, запаморочення, сонливість, втома, пітливість, блювання та сухість у роті [166]. Незважаючи на це, відповідно до висновків декількох систематичних оглядів Кокранівської бібліотеки за останні роки, свідчення на користь застосування трамадолу у разі нейропатичного болю або болю від остеоартрозу є досить обмеженими, а

якщо зафіксовано перевагу від прийому трамадолу, то вона нівелюється частими побічними ефектами, через які слід необхідність припиняти його вживання [49].

Ще однією групою ЛЗ, з якою можуть комбінуватися НПЗП та інші анальгетики у схемах лікування болю, що викликаний захворюваннями ОРА, є центральні міорелаксанти [57]. Їх застосування спрямовано на усунення м'язового спазму, що також є складовою причинно-наслідкового каскаду виникнення і розвитку болю у разі захворювань скелетно-м'язової системи: так, якщо на початку патологічного процесу спазм м'язової тканини виконує компенсаторно-приспосувальну роль, то з розвитком патології спазм стає додатковим джерелом больових імпульсів і робить свій внесок у формування порочного кола хронізації болю [50]. Фармакологічні ефекти міорелаксантів реалізуються завдяки здатності вибірково розслабляти скелетні м'язи, водночас міорелаксанти центральної дії впливають на центральні механізми регуляції тонуусу скелетних м'язів у головному і спинному мозку. Серед міорелаксантів центральної дії розрізняють антиспастичні засоби, які ефективні у разі спастичності спінального та церебрального генезу (баклофен, тизанідин), та спазмолітичні ЛЗ, що ефективні у разі спазмів скелетних м'язів (циклобензаприну гідрохлорид, метокарбамол). У цілому для лікування захворювань ОРА з больовим синдромом частіше використовуються спазмолітичні центральні міорелаксанти. Зокрема є переконливі докази, що підтверджують ефективність у разі гострого опорно-руховому болю циклобензаприну; до його основних побічних ефектів належать центральна седація, сонливість і головний біль [23]. Баклофен і тизанідин в основному використовуються у разі спастичних станів унаслідок ураження ЦНС. Так, наприклад, тизанідин, який є агоністом α_2 -адренорецепторів, зменшуючи вивільнення збуджувальних нейромедіаторів у ЦНС (амінокислот – глутамінової та аспарагінової), продемонстрував свою ефективність у короточасному лікуванні гострого болю у попереку.

Найбільш поширеними побічними ефектами від вживання тизанідину є сухість у роті, сонливість, запаморочення та головний біль, а крім того, можливе ураження печінки та печінкова недостатність [30].

У деяких дослідженнях у боротьбі з хронічним болем, що виникає внаслідок захворювань ОРА показано хороший ефект від застосування антидепресантів, що пов'язують з їхнім впливом на периферично-центральної й центральні механізми виникнення болю, а саме з тим, що вони підвищують доступні рівні серотоніну, норадреналіну та/або дофаміну в центральній нервовій системі [91]. Так, з метою покращення стану пацієнтів з хронічним болем, обумовленим захворюваннями опорно-рухового апарату можуть бути застосовані трициклічні антидепресанти (нортриптилін, дезипрамін, амітриптилін, іміпрамін) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин). Вважається, що збільшення центральних концентрацій зазначених нейромедіаторів приводить до зниження регуляції передачі болю на супраспінальному та спінальному рівнях. Окрім того, враховуючи зв'язок між хронічним болем і розладами настрою та/або тривожністю, антидепресанти можуть полегшити хронічний біль шляхом усунення загострення психічного стану. Втім зменшення хронічного болю зазвичай досягається значно нижчими дозами антидепресантів, ніж ті, які необхідні для лікування депресивних розладів, водночас полегшення відчувають і пацієнти без симптомів депресії. Побічні ефекти від прийому трициклічних антидепресантів – сухість у роті, затримка сечі, закреп (антихолінергічні побічні ефекти), ортостатична гіпотензія, а від прийому інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну найпоширенішим побічним ефектом є нудота [34].

Слід зазначити, що можливість локального впливу у разі болю у структурах опорно-рухової системи не обмежується лише топічними НПЗП. До цієї категорії ЛЗ входять також місцевоанестезувальні засоби у вигляді різних ЛФ для зовнішнього застосування, капсаїцин та його синтетичні

аналоги, а також внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдних засобів [111, 145].

Місцеві анестетики діють шляхом зниження або повного пригнічення збудливості нервових волокон і блокади проведення імпульсів до ЦНС, що приводить до тимчасової втрати больової та інших видів чутливості у місці їх аплікації. Місцеві аплікації лідокаїну у формі 5 % пластиру або 5 % гелю ефективні у пацієнтів з осередковою зоною болю, наприклад, з ураженням периферійних нервів, зокрема радикулопатії. До побічних ефектів належать помірні шкірні реакції, такі, як еритема або висипання. Незважаючи на ймовірність мінімальної системної абсорбції, лідокаїн для місцевого застосування не слід застосовувати особам, які отримують антиаритмічні препарати класу I, та пацієнтам з тяжкою дисфункцією печінки через теоретичну токсичність [43, 173].

Капсаїцин – алкалоїд перцю чилі, який зв'язує ноцицептори шкіри, викликаючи період підвищеної чутливості, за яким слідує рефрактерний період зі зниженим відчуттям болю через можливе виснаження субстанції Р. Під час тривалого застосування спостерігається стійка десенсибілізація. Хоча традиційно капсаїцин вважається більш ефективним у разі нейропатичного болю, встановлено, що він значно перевершував плацебо і для лікування болю, пов'язаного з патологіями ОРА. Капсаїцин доступний у різних безрецептурних ЛФ у вигляді кремів, гелів, лосьйонів або пластирів. Основними побічними ефектами від їх застосування є пекучий біль і місцеве подразнення шкіри [147].

Глюкокортикостероїди діють як місцеві протизапальні препарати і, як вважають, протидіють запальним процесам у разі остеоартриту, змінюючи імунну функцію Т- та В-клітин [54]. Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів зазвичай можуть бути показані у разі неефективності НПЗП і парацетамолу, але, за деякими джерелами, через потенційні негативні побічні ефекти їх доцільно використовувати лише один раз на три місяці

протягом максимум двох років [61]. Як правило, для внутрішньосуглобового введення використовують такі синтетичні засоби, як триамцинолон, бетаметазон і метилпреднізолон, які виявляють більш виражений протизапальний ефект, ніж їх нативні аналоги. Втім ефект такої терапії нетривалий [60], а побічна дія може виявлятися постін'єкційним загостренням болю, що триває декілька днів, руйнуванням колінного суглоба та хряща після кількох ін'єкцій, а також розвитком інфекцій суглобів після введення [63].

Отже, узагальнюючи проаналізовані літературні дані, можна дійти висновку, що наразі у клінічній практиці наявний цілий арсенал лікарських засобів з різних фармакологічних груп для знеболення у разі захворювань та патологічних станів опорно-рухового апарату. Проте усі вони тією чи іншою мірою асоційовані з розвитком серйозних побічних ефектів, а тому здебільшого не можуть застосовуватися тривало, що може бути необхідно у разі хронізації больового процесу. Це обумовлює перспективність пошуку та упровадження у клінічну практику терапевтичних агентів для лікування болю, що є наслідком патології ОРА та запалення, з-поміж субстанцій рослинного походження, які, як правило, характеризуються широким профілем безпеки та стійкою ефективністю під час тривалого застосування [65].

1.3 Лікарські засоби рослинного походження з протизапальними та знеболювальними властивостями та біологічні основи їх використання у терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату

Засоби рослинного походження з давніх часів складали основу народної медицини багатьох країн світу. Сьогодні цей досвід поколінь упроваджено в офіційну медицину: близько 25 % використовуваних нині ліків містять фітохімічні сполуки, що одержують з рослин в їх нативному

вигляді, а ще 25 % препаратів мають активні речовини, що являють собою хімічно модифіковані рослинні компоненти [141, 154].

Наукові джерела містять інформацію про цілу низку засобів рослинного походження, які володіють терапевтичним потенціалом у лікуванні болю та запалення. Хоча такі засоби, як правило, не є найпотужнішими знеболювальними у сучасному арсеналі ліків, проте їх застосування може бути дуже результативним у разі слабкого та помірного болю, а також за необхідності тривалого лікування хронічних захворювань [127].

Знеболювальна та протизапальна дія рослинних засобів має подібний до синтетичних ліків механізм – фітохімічні сполуки здатні переривати ланцюги біохімічних реакцій, які призводять до запальної відповіді у структурах організму [146]. До видів рослин, які мають досить вагому наукову базу свідчень щодо їх протизапальної дії та застосування для терапії захворювань ОРА, належать арніка гірська, живокіст лікарський, куркума довга, імбир та маруна дівоча. При цьому препарати деяких з цих видів, таких, як арніка та живокіст, можуть бути застосовані лише зовнішньо через їх системну токсичність [126].

Препарати арніки гірської (*Arnica montana*) сприяють полегшенню больових станів, що пов'язують з антиоксидантними, протизапальними та імуномодулювальними властивостями сполук, які містяться у її сировині [33, 75]. У стеблі, листках, квітках, насінні та коренях арніки ідентифіковано понад 150 біоактивних компонентів, з-поміж яких сесквітерпенові лактони, флавоноїди, леткі олії, кумарини, геленалін, каротиноїди, дитерпенові спирти, арнідіол, піролізидинові алкалоїди, фенолкарбонові кислоти, ефірні олії, олігосахариди та лігнани [78, 83]. Етанольний екстракт квіток арніки, багатий на вміст флавоноїдів та фенолових кислот, продемонстрував добрі антиоксидантні властивості та здатність поглинати радикали кисню і вільні радикали. Цей екстракт також запобігав окиснювальному пошкодженню,

викликаному перекисом водню, і морфологічним змінам у клітинах фібробластів [89, 124]. Метанольний екстракт квіток арніки виявляв інгібіторну активність щодо експресії TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-12 у щурів з колаген-індукованим артритом [80]. Імуномодулювальна активність препаратів арніки пов'язана зі сесквітерпеновими лактонами: так, за їх високої концентрації у дослідженні на дендритних клітинах спостерігалось пригнічення продукції IL-12 та активація транскрипційного фактора NF- κ B і, навпаки, їх низька концентрація сприяла імуностимулювальній дії [83, 160].

Живокіст лікарський здавна використовувався як традиційна лікарська рослина для лікування м'язів і суглобів. До складу лікарської сировини кореня живокосту входить 0,6–4,7 % алантоїну, велика кількість полісахаридів (близько 29 %), що складаються з одиниць фруктози та глюкози, фенольні кислоти (розмаринова, хлорогенова, кавава та α -гідроксикавава кислоти), глікопептиди та амінокислоти, тритерпенові сапоніни. Крім того, корені живокосту містять піролізидинові алкалоїди, основними з яких є 7-ацетілінтермедин і 7-ацетиллікопсамін. Речовини саме цієї групи відповідальні за гепатотоксичність препаратів живокосту у разі перорального введення. Лікувальні властивості живокосту засновані на його протизапальній і болезаспокійливій дії, а також на стимуляції грануляції та регенерації тканин. Вважається, що головну роль у фармакодинамічних ефектах препаратів кореню живокосту відіграють алантоїн і розмаринова кислота. Так, на різних експериментальних моделях було показано, що розмаринова кислота чинить протизапальну дію, зокрема вона пригнічує утворення малонового діальдегіду в тромбоцитах людини, синтез ПГ і спричинену карагеніном і желатином агрегацію еритроцитів. Протизапальні властивості сухого екстракту з кореня живокосту також були виявлені на моделі індукованого набряку лапи у щурів. Клінічно засіб для місцевого застосування, що містить 10 % екстракту з надземної частини живокосту, було перевірено на ефективність і переносимість у лікуванні пацієнтів з

міалгією, при цьому як референтний зразок використовували низькодозовий (1 %) препарат з ідентичним складом. Установлено, що за більшої концентрації екстракту полегшення болю під час активних рухів, болю в стані спокою і болю під час пальпації було більш вираженим, ніж у групі референтного зразка; переносимість висококонцентрованого препарату була оцінена у межах від доброї до відмінної [153, 154].

Куркума є широко використовуваною кулінарною спецією та природним барвником, що видобувають з кореня рослини куркуми довгої (*Curcuma longa*) родини *Zingaberacea*. За аюрведичною медициною куркума є ефективною при лікуванні різних захворювань, включаючи риніт, застуду, шкірні інфекції, захворювання печінки та сечовивідних шляхів, а також як ранозагоювальний засіб та «очищувач крові». Основна складова сировини куркуми, що відповідає за біологічну активність, – сполука поліфенольної природи куркумін [53]. У дослідженнях на різних клітинних лініях було встановлено, що куркумін пригнічує/модулює вихідні шляхи каскаду арахідонової кислоти шляхом інгібування каталітичної активності фосфоліпаз A2, Cg1 і D. Також куркумін перешкоджає включенню арахідонової кислоти в мембранні ліпіди, продукуванню ПГ E₂, лейкотрієнів B₄ та C₄ і секреції макрофагами колагенази, еластази й гіалуронідази. За рахунок впливу куркуміну блокується й IL-1 β -індуковане зниження синтезу колагену II типу. На основі отриманих даних було зроблено висновок, що куркумін чинить антагоністичну дію щодо важливих катаболічних ефектів передачі сигналів IL-1 β , що, як відомо, сприяють патогенезу остеоартрозу. Є дані і щодо клінічних випробувань препаратів куркуміну. Так, у дослідженні за участю 160 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба пероральне вживання екстракту куркуми протягом 4 місяців зменшило больову симптоматику та показники маркерів запалення у крові пацієнтів [79]. В іншому дослідженні встановлено, що прийом куркуміну (500 мг, 3 рази на день перорально протягом 28 днів) за своєю ефективністю у полегшенні

болю у разі остеоартрозу колінного суглоба є зіставним з прийомом диклофенаку (50 мг 2 рази на день перорально протягом 28 днів) і водночас має кращу переносимість [79]. Також досліджено й ефективність топічного застосування куркуміну у вигляді 5 % мазі у людей похилого віку з остеоартрозом колінного суглоба. Установлено, що у разі використання протягом 6 тижнів мазь куркуміну значно зменшує середню інтенсивність болю [144].

Кореневища імбиру вже більше кількох тисячоліть використовуються як пряність і джерело ЛЗ народної медицини. Імбир (*Zingiber officinale*) має широкий спектр біологічної активності, а саме: знеболення, протинудотну, протидіабетичну, протизапальну та аналгетичну [93]. Активними сполуками імбиру є терпени та фенольні сполуки, насамперед гінгероли [94, 168]. Вважається, що протизапальна дія імбиру пов'язана з інгібуванням ключових ферментів метаболічного шляху арахідонату: ЦОГ і 5-ліпоксигенази [32, 176], а також пригніченням індукції запальних генів. На моделі нейропатичного болю у мишей активна речовина імбиру зерумбон пригнічувала IL-1 β , IL-6 і TNF- α [114]. На щурячій моделі виразкового мукозиту порожнини рота активні сполуки імбиру 6-гінгерол та 6-шогаол зменшували біль, впливаючи на натрієві канали. Імбирна олія за її перорального вживання протягом місяця значно зменшувало карагенін- та декстран-індуковане гостре запалення та формалініндуване хронічне запалення [93]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні було зроблено висновок, що високоочищений і стандартизований екстракт імбиру має статистично значущий вплив на зменшення симптомів у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба та добрий профіль безпеки з переважно легкими побічними ефектами з боку ШКТ.

Маруна дівоча (*Tanacetum parthenium*) – квітуха рослина родини *Asteraceae*, яка протягом багатьох століть застосовувалася народною

медициною з метою лікування лихоманки, головного болю, запальних станів, ревматоїдного артриту, гінекологічних розладів, головного болю та мігрені, нудоти, болі у животі тощо [14, 42]. Маруна дівоча повсюдно поширена на території України: зустрічається на узбіччях доріг, на лісових галявинах, узліссях, просіках. Рослину широко культивують у більшості країн Європи, Середземномор'я та в Україні як лікарську, декоративну, ефіроолійну, медоносну та інсектицидну [76, 90]. Найважливішими БАР маруни дівочої є сесквітерпенові лактони, з яких основним є партенолід (до 85 % від загального вмісту сесквітерпенів). Окрім партеноліду, ідентифіковано такі сесквітерпени, як артеканін, артеморин, балханін, канін, костунолід, 3- β -гідроксипартфенолід, епоксисантамарин, секотанепартенолід А, секонатанепартенолід В [19, 20]. Надземні частини квітучої рослини містять приблизно 0,02–0,07 % ефірної олії, основними компонентами якої є камфора, камфен, *p*-цимен та борнілацетат [17, 28]. Маруна дівоча також містить багато флавоноїдів, зокрема кемпферол, кверцетин, апігенін, лютеолін, хризоеріол, танетин, сантин, яцеїдин та кентауреїдин [18, 158]. Вважається, що всі ці фітохімічні речовини у своїй сукупності роблять вагомий внесок у фармакологічні властивості маруни дівочої: протизапальні, знеболювальні, спазмолітичні та протипухлинні.

Розглядаючи маруну дівочу як рослину з яскраво вираженими протизапальними властивостями, необхідно зазначити, що вона активно інгібує синтез ПГ, що пов'язано насамперед із сесквітерпеновими лактонами [116]. Дослідження показали, що ліпофільні сполуки, які містяться у рослині, також можуть робити свій внесок у протизапальну активність, зокрема у зменшення окиснювальної активності нейтрофілів людини [105]. Блокує синтез простагландинів також танетин, ліпофільний флавоноїд, що міститься в листках, квітках та насінні маруни. Під час вивчення молекулярного механізму протизапальної активності сесквітерпенових лактонів було виявлено, що інкубація культур клітин з мікромольними концентраціями

сесквітерпенових лактонів спричиняла пригнічення ДНК-зв'язувальної активності транскрипційного фактора NF-κB. Інгібування NF-κB – ключового регулятора запальної та імунної реакції – особливість лактонів, що мають такі α-, β-ненасичені карбонільні структури, як α-метилєн-γ-лактон [76].

У дослідженні *in vivo* екстракт маруни (10, 20, 40 мг/кг перорально) значно зменшував спричинений карагеніном набряк лап у щурів, демонструючи антиноцицептивні та протизапальні властивості [85, 106]. Під час застосування екстракту маруни спостерігалось зіставне з диклофенаком та ібупрофеном зниження механічної гіперчутливості, пов'язаної з гострою фазою запалення у разі карагенінового набряку, що оцінювали за допомогою тесту на стискання лап у мишей [91]. Було виявлено, що екстракт квіток маруни різко зменшує механічну гіперчутливість, спричинену багаторазовими дозами протипухлинного препарату оксаліплатину та противірусного препарату дидезоксицитидину, демонструючи ефективність у разі нейропатичного болю, спричиненого хіміотерапією [17]. Під час вивчення протизапальної активності на селезінці і печінці щурів (моделі IL-6, TNF-α, IL-1β і ЦОГ-2) дослідження показали, що партенолід вплинув на експресію лише одного гена – IL-6 [76].

У дослідженні, проведеному в 2005 році на 170 хворих на мігрень, було виявлено, що у тих, хто приймав екстракт маруни протягом 16 тижнів, спостерігали на 1,9 менше нападів захворювання на місяць, ніж до початку дослідження. Учасники дослідження, які приймали плацебо протягом такого самого часу, спостерігали на 1,3 менше атак мігрені на місяць. Однак в огляді п'яти клінічних випробувань у 2004 році дослідники виявили недостатньо доказів того, що маруна більш ефективна, ніж плацебо, у профілактиці мігрені [28]. Поєднання гальмівного ефекту рослини на агрегацію тромбоцитів крові, запальні процеси та скорочення гладкої мускулатури,

ймовірно, відповідає за терапевтичний ефект маруни у профілактиці та лікуванні головних болів від мігрені [13].

Препарати маруни також чинять сприятливий вплив на тромбоцити, зокрема і гальмування агрегації тромбоцитів і біосинтезу запальних ПГ та продуктів арахідонової кислоти, а також секрецію алергійних медіаторів, наприклад, гістаміну та серотоніну. Також було показано, що маруна інгібує вивільнення серотоніну з тромбоцитів, викликане агрегативними агентами. В одному дослідженні водний екстракт маруни не пригнічував агрегацію, індуковану арахідоновою кислотою, але пригнічував тромбоцитарну фосфоліпазу A2, ймовірно, що її антитромбоцитарні дії зумовлені інгібітором фосфоліпази, який перешкоджає вивільненню арахідонової кислоти [76].

Було виявлено, що екстракт маруни пригнічує активність поліморфноядерних лейкоцитів *in vitro* через блокаду клітинних сульфідрильних груп. Очевидно, що партенолід є важливим, але не єдиним фактором, що визначає ці ефекти. Очевидно, що активність відповідальних сполук була результатом інгібування протеїнкінази C або подальших подій у разі активації поліморфно-ядерних лейкоцитів *in vitro* [175].

Дані свідчать про те, що дія маруни відрізняється від інгібування тучних клітин, спричиненого хромоглікатом та кверцитином. Крім того, екстракт маруни дівочої не пригнічує вивільнення гістаміну [171].

З-поміж різноманітних побічних ефектів, які можуть мати місце під час терапії ЛЗ на основі маруни, є утворення виразок у порожнині рота при пероральному вживанні екстрактів, запалення слизової оболонки рота та язика, часто з набряком губ та втратою відчуття смаку. Оскільки маруна дівоча здатна пригнічувати активність тромбоцитів, то особам, які приймають засоби для розрідження крові (антикоагулянти), слід відмовитися від вживання препаратів на основі цієї рослини. Є дані, що партенолід може викликати і/або посилювати контактний дерматит [170].

Отже, наразі накопичено наукові дані на користь терапевтичного потенціалу рослинних засобів у лікуванні захворювань ОРА, що супроводжуються болем та запаленням. Але, повноцінне упровадження препаратів, одержаних з рослинних джерел, у клінічну практику вимагає проведення всебічних досліджень з обґрунтування складу як активних, так і допоміжних інгредієнтів, а також підтвердження ефективності та безпечності запропонованого складу, що є актуальним завданням сучасної фармації. [161]

1.4 Сучасний стан розроблення топічних лікарських форм для трансдермальної доставки лікарських засобів у тканини скелетно-м'язової системи

Важливим фактором під час вибору засобів лікування є вибір шляху введення. Для лікування патологічних станів ОРА, окрім системного впливу на осередок ураження, можливе застосування топічних і трансдермальних ЛФ. Так, під час лікування запальних захворювань суглобів ефективна доставка лікарських речовин крізь шкіру до осередку запалення у суглобовій тканині може забезпечити ефективну терапевтичну дію за мінімальних побічних ефектів [70]. Переваги трансдермальної доставки полягають у відсутності неприємних відчуттів і можливості інфікування, якщо порівнювати з ін'єкційним введенням, та у відсутності негативного впливу на слизову оболонку шлунка й уникненні ефекту першого проходження крізь печінку, що має місце у разі перорального прийому [171].

Втім, попри переваги, трансдермальна доставка лікарських речовин має певні обмеження, пов'язані з необхідністю подолання шкірного бар'єра [89]. Шкіра є найбільшим органом людського тіла, що служить лінією захисту від проникнення ззовні мікроорганізмів та інших факторів зовнішнього середовища, таких, як теплове випромінювання, різноманітні хімічні речовини і токсини, а також запобігає зневодненню організму [5, 9, 30]. Природні

захисні функції шкіри обумовлюють складність трансдермальної доставки ЛЗ. Роговий шар, товщина якого коливається від десяти до кількох сотень мікрометрів, забезпечує першу лінію захисту як «бар'єр проникності», що не дозволяє макромолекулам легко проникати крізь нього у глибші шари [52]. Роговий шар складається з мертвих кератиноцитів, які оточені ліпідною матрицею. Фактично роговий шар являє собою аналог «біологічної цегляної кладки», що дуже ускладнює можливість молекулам ліків проходити крізь нього [53].

Однією з найперспективніших лікарських форм для трансдермальної локалізованої доставки ліків, наприклад, з метою лікування розтягнення м'язів або протизапальної терапії захворювань ОРА, сьогодні вважаються гелі [100]. Гель можна визначити як зв'язнодисперсні ультра- та мікрогетерогенні дисперсні системи з газовим та рідким дисперсійним середовищем, які мають деякі властивості твердих тіл, зокрема здатність зберігати форму, деяку міцність, пластичність, частіше еластичність [151]. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям та відносній легкості у виробництві гелі мають широкий спектр застосування в косметичній, медицині та харчових технологіях [56]. Принциповий склад гелів містить рідкий розчинник та гелеутворювач, що утворює суцільну матрицю, в чарунках якої іммобілізований розчинник [46]. Загальна технологія одержання гелю полягає у диспергуванні відносно невеликої кількості гелеутворювача, наприклад, карбомеру, ксантанової камеді чи іншого, у рідкому середовищі (воді очищеній) до отримання однорідної дисперсії. Порівняно з кремами та мазями гелі, через високий вміст рідкої фази, забезпечують більшу розчинну здатність щодо ліків і полегшення міграції препарату через везикули. Крім того, гелі можуть зволожувати шкіру, утримуючи значні кількості трансепідермальної води та полегшуючи транспорт препарату крізь дерму [21, 64].

Гелі можна класифікувати на два основні типи відповідно до природи їх рідкої фази – органогелі (олеогелі), які містять органічний розчинник, і гідрогелі, в яких як розчинник використана вода [15]. На сьогодні ця класифікація розширена сучасними комбінованими гелевими системами – емульгельями та бігельями.

Гідрогелі являють собою тривимірні гідрофільні полімерні сітки, які мають здатність поглинати велику кількість води. Найпоширенішими у складі лікарських засобів гідрофільними полімерними гелеутворювачами є гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) та інші напівсинтетичні похідні целюлози, карбомер, альгінат натрію тощо [68]. Гідрогелі можуть утворюватися через хімічні або фізичні зшивки, які забезпечують сіткову структуру і фізичну стабільність. На відміну від «фізичних» гідрогелів, «хімічні» гелі утворюються за рахунок зшивки сіток ковалентним зв'язком [71].

Вивільнення ліків з гідрогелів може відбуватися за допомогою різних механізмів: дифузії та шляхом хімічної стимуляції. Дифузія регулюється рухом лікарської речовини крізь полімерну матрицю або ерозією гідрогелю. Під час хімічної стимуляції вивільнення лікарських речовин з гідрогелів відбувається у відповідь на такі зовнішні сигнали, як зміна рН, або внаслідок ферментативної дії [87]; результатом хімічної стимуляції є відкриття пор гідрогелю та вивільнення лікарського засобу. Цей тип механізму можна використовувати для спрямованої доставки препарату, тоді як вивільнення препарату шляхом дифузії підходить для препаратів з локалізованим і неспецифічним вивільненням [92].

Останнім часом прогрес у гідрогелевих технологіях збільшив застосування гідрогелів у біомедичних науках, тобто в інкапсуляції клітин, відновленні тканин і в контрольованій доставці ліків. Розроблено та запроваджено у промислове виробництво чимало новітніх гідрогелевих систем доставки для задоволення потреб фармацевтичної та медичної

галузей, що зростають [110]. Так, гідрогелі на основі акрилованого полоксаміну були досліджені з метою доставки ліків і тканинної інженерії [115]. Дослідження полоксамінових гідрогелів і полімеризованих оліголактидів, як транспортних засобів для доставки гідрофобних лікарських засобів і біоактивних молекул, є сучасною тенденцією в технології гелів. Як потенційні агенти для локалізованої доставки ліків із проблемами біодоступності через погану розчинність після перорального всмоктування досліджувалися гідрогелі хітозану, зокрема щодо їх використання для доставки алкалоїду берберину та активного s-енантіомеру рацемічного пропранололу [125].

Широко вивчалися і все ще залишаються предметом уваги дослідників ранозагоювальна та протирубцева активність препаратів у формі гідрогелів. Багато терапевтичних агентів, таких, як астрагалозид IV, куркумін і тріамцинолону ацетонід, були інкорпоровані в гідрогелі з метою ефективного загоєння ран [131]. Гідрогелі на основі астрагалозиду IV продемонстрували ангіогенетичну дію на загоєння ран та інгібіторну ефективність щодо рубцевих ускладнень. Це також сприяло організації колагену, підтримуючи співвідношення колагену типу III / типу I, що свідчило про протирубцеву активність. Для прискорення процесу загоєння шкірних ран був виготовлений термочутливий гідрогель з міцел, наповнених куркуміном. Було припущено, що поєднання біоактивності куркуміну і термочутливого гідрогелю сприяє процесам реконструкції тканин і має потенціал для загоєння шкірних ран.

Гелі, що містять олії або неполярні рідини як дисперсійне середовище, відомі як органогелі (або олеогелі). Органогелі – це системи з властивостями, подібними до твердих тіл, які утворюються під час інкорпорації органічних розчинників у тривимірну сітку низькомолекулярних компонентів або розчинних в олії полімерів. Одержання органогелів є аналогічним одержанню гідрогелів. Цілу низку таких органічних розчинників, як бензол і

гексан, рослинні олії (олію солодкого мигдалю, оливкову олію), було досліджено щодо їх використання як гелеутворювачів у складі органогелів під час розробки носія для трансдермальної доставки ліпофільних лікарських речовин. Підвищений інтерес до органогелів обумовлюється їхньою здатністю до утворення кристалічної сітки та інкорпорації всередині неї великої концентрації олійної фази. Органогелі забезпечують належну текстуру готової ЛФ та здатні стабілізувати багато гетерогенних систем. На додаток до простоти приготування, органогелі можуть посилити проникнення ліків крізь роговий шар завдяки їхній ліпофільній природі. Багато типових компонентів органогелів відомі як підсилювачі проникнення: жирні кислоти, поверхнево-активні речовини, гліколі, ефірні олії та терпени. Так, структурні одиниці жирних кислот відносять до підсилювачів проникнення, оскільки вважається, що вони сприяють створенню окремих високопроникних доменів, які допомагають проникненню лікарських речовин у ліпідний подвійний шар рогового шару. Такі компоненти, як поверхнево-активні речовини та фосфоліпіди, поглинаються роговим шаром, що збільшує гідратацію тканин та, відповідно, покращує проникнення ліків, особливо для гідрофільних активних речовин. Крім того, олії, що використовуються в органогелях, безпечні для створення систем доставки ліків ліпофільних сполук. Останнім часом щодо трансдермальної доставки ліків привернули увагу лецитинові органогелі (фосфоліпіди, отримані з яєчних жовтків), які характеризуються біосумісністю, здатністю розчиняти речовини з різними фізико-хімічними властивостями, термодинамічною стабільністю, стійкістю до мікробного забруднення та нечутливістю до підвищення вологості під час зберігання. Широкий спектр таких молекул, як вітаміни А і С, гормони, НПЗП, пептиди, амінокислоти, місцеві анестетики та протигрибкові агенти, можуть бути ефективними для їх трансдермальної доставки органогелями лецитину [140].

Перспективною лікарською формою для трансдермальної доставки, яка має переваги емульсій, але більш стабільна, є емульсійні гелі або емульгелі, які одержують шляхом змішування емульсій типу «олія у воді» або «вода в олії» з гелеутворювальним агентом. Емульгелі, виготовлені на основі карбополу та ГПМЦ, легко одержувати, до того ж вони характеризуються високими показниками швидкості дифузії та абсорбції їх шкірою. Останнім часом великий інтерес, як потенційний засіб для доставки ліків крізь шкіру, викликають гелі на основі мікроемульсій. Мікроемульсії зменшують дифузійний бар'єр рогового шару та демонструють прийнятні фізичні властивості, вивільнення ліків і низьку здатність до подразнення шкіри. Порівняно зі звичайними емульгелями гелі на основі мікроемульсій містять емульсійні системи з меншим розміром частинок дисперсної фази, що робить їх більш стабільними. Проходження ліків крізь роговий шар в емульгелях і мікроемульсійних гелях базується на звичайному механізмі дифузії, але поверхнево-активні речовини та жирні кислоти в олійній фазі також можуть діяти як підсилювачі проникнення та можуть посилювати проникнення ліків і накопичення їх у шкірі [147].

Бігелі, або біфазні гелі – препарати для зовнішнього застосування, які отримують шляхом поєднання водної (гідрогелі) і ліпофільної (органогелі) гелевих систем. Бігелям притаманні такі характеристики обох типів гелів, як охолоджувальний ефект, посилення гідратації рогового шару шкіри, зволожувальний ефект, легкість нанесення, пом'якшувальні властивості та можливість змивання після нанесення на шкіру. Бігелі – це стабільні олеогелеві та гідрогелеві суміші, які не містять будь-яких поверхнево-активних речовин або стабілізаторів емульсії [133]. Ці гомогенні препарати отримують шляхом змішування водної та ліпофільної систем за високої швидкості зсуву або обертів за хвилину. Принциповою відмінністю бігелів від кремів і емульгелів є відсутність у їхньому складі поверхнево-активних речовин чи емульгаторів. Незважаючи на це, бігелі характеризуються

підвищеною стабільністю порівняно з кремами та навіть емульгелями. Гелеутворення як водної, так і масляної фаз ускладнює вихід крапель з тримірної сітки гелю, тому вони не агрегують і не флокулюють. Тобто структурування обох фаз у бігелях означає, що вони не піддаються фазовому поділу під час зберігання за кімнатної температури протягом 6–12 місяців [159, 164].

Отже, гелі можна розглядати як лікарську форму, яка одночасно володіє як споживацькими, так і технологічними позитивними якостями. Втім, під час фармацевтичної розробки трансдермальних лікарських препаратів у формі гелів головним завданням, яке необхідно вирішити, є досягнення здатності готового продукту ефективно долати шкірний бар'єр та проникати у глибші шари дерми й далі до патологічного осередку чи у кровотік. Враховуючи фізіологічну структуру першої лінії захисту – рогового шару, найбільш перспективним підходом у реалізації поставленого завдання є дифазні гелеві системи – емульгелі, мікроемульсійні гелі та бігелі, що мають фізико-хімічну спорідненість з ліпідною матрицею поверхневого шару шкіри та можуть інкорпорувати у собі як гідрофільні, так і гідрофобні лікарські сполуки.

Висновки до розділу 1

1. Біль у структурах опорно-рухового апарату тіла людини є актуальною проблемою у всьому світі. Наразі відмічається тенденція до збільшення частоти захворювань, які супроводжуються болем та запаленням, що у глобальному масштабі пов'язано із загальним старінням населення Земної кулі. В Україні можна прогнозувати ще гіршу ситуацію – найближчим часом чимале збільшення кількості пацієнтів з болем та запаленням, пов'язаними із захворюваннями ОРА відбудеться за рахунок людей працездатного віку – екскомбатантів. До зазначеної групи патологій входять

як гострі стани, так і хронічні, часто довічні захворювання. Тому арсенал лікарських препаратів знеболювальної дії має містити потужні знеболювальні засоби швидкої і тривалої дії для підтримувальної терапії чи у складі комплексної терапії.

2. Під час вибору підходів до лікування болю та запалення слід враховувати патогенетичні механізми болю і наявність протипоказань у пацієнта до певних фармакологічних груп знеболювальної та протизапальної дії. Так, клінічним стандартом у терапії запальних захворювань ОРА є НПЗП, які, втім, характеризуються гастро- чи кардіотоксичністю, що обмежує можливість їх призначення пацієнтам з відповідними супутніми захворюваннями і тривалість лікувального курсу. Засоби інших фармакологічних груп, у частій у клінічній практиці, зокрема опіоїдні анальгетики, центральні міорелаксанти, глюкокортикостероїди також мають серйозні системні побічні ефекти, а тому придатні лише для короткочасного застосування для полегшення гострої фази захворювання.

3. Із метою лікування хронічних патологій ОРА можуть бути розроблені препарати на основі рослинних засобів, які завдяки своєму складу рослинних метаболітів характеризуються аналогічним механізмом дії щодо протизапальних засобів синтетичної природи. З-поміж них особливу увагу привертає маруна дівоча (*Tanacetum parthenium*), що має, як *in vitro*, так і *in vivo*, наукові дані щодо протизапальної дії її препаратів, проростає і може бути культивована на території України. Екстракти маруни багаті на флавоноїдні речовини, компоненти ефірної олії та інші ліпофільні фітохімічні сполуки. Основним механізмом протизапальної дії препаратів маруни є пригнічення синтезу простагландинів.

4. У разі патологій ОРА можливими шляхами введення ЛЗ є топічний і трансдермальний, що є безпечнішими порівняно із системним терапевтичним впливом, зокрема за необхідності тривалого лікування. Перспективною ЛФ для трансдермальної доставки є фармацевтичні гелі, що одночасно володіють

як споживацькими, так і технологічними позитивними якостями. Втім під час створення гелів, спрямованих на транспорт лікарських речовин до осередків запалення у структурах ОРА, необхідно враховувати особливості природного захисного бар'єра – шкіри, й особливо її поверхневого та найбільш щільного рогового шару. Тому найбільш перспективними з огляду на вищезазначене є дифазні гелеві системи – емульгелі, мікроемульсійні гелі та бігелі, що мають фізико-хімічну спорідненість з ліпідною матрицею рогового шару та можуть інкорпорувати у собі як гідрофільні, так і гідрофобні лікарські сполуки.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ЕКСТРАКТОМ МАРУНИ ДІВОЧОЇ

2.1 Теоретичне обґрунтування фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої

Фармацевтична розробка є комплексним дослідженням складу АФІ і допоміжних речовин, вибору ЛФ, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації лікарського препарату [29, 42]. Вона цілеспрямовано визначає найбільш важливі стадії, що контролюються під час виробництва, і формує якість ЛЗ. Ідеї та положення фармацевтичної розробки уводяться шляхом запровадження у виробництво належних практик (GMP, GLP, GCP, GDP). Загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки наразі прийнятий та стандартизований у Керівництві ICH Q8 і гармонізованому з ним Керівництві СТ-Н МОЗУ 42-3.0: 2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [5].

Фармацевтична розробка нових лікарських препаратів складається з низки послідовних етапів:

1. Перший етап спрямований на пошук перспективних сполук, які можливо, володіють лікувальною дією.

2. Другий етап – це доклінічне вивчення біологічної активності обраних для подальшого дослідження речовин. Доклінічне вивчення речовини поділяється на фармакологічне і токсикологічне.

3. Третій етап – клінічні випробування нової лікарської речовини. Проводиться оцінка терапевтичної або профілактичної ефективності, переносимості, визначення доз і схем застосування препарату, а також

порівняльних характеристик з іншими ЛЗ.

Якість, ефективність та безпечність, є головними властивостями лікарського препарату. Тому в процесі фармацевтичної розробки важливо ретельно обґрунтовувати всі технологічні дії та правила, що використовуються для одержання якісного продукту та досягнення його бажаних характеристик [24 – 26, 98, 99].

Отже, враховуючи основні положення фармацевтичної розробки лікарського засобу нами був запропонований алгоритм методології досліджень розроблення м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої (рис. 2.1).

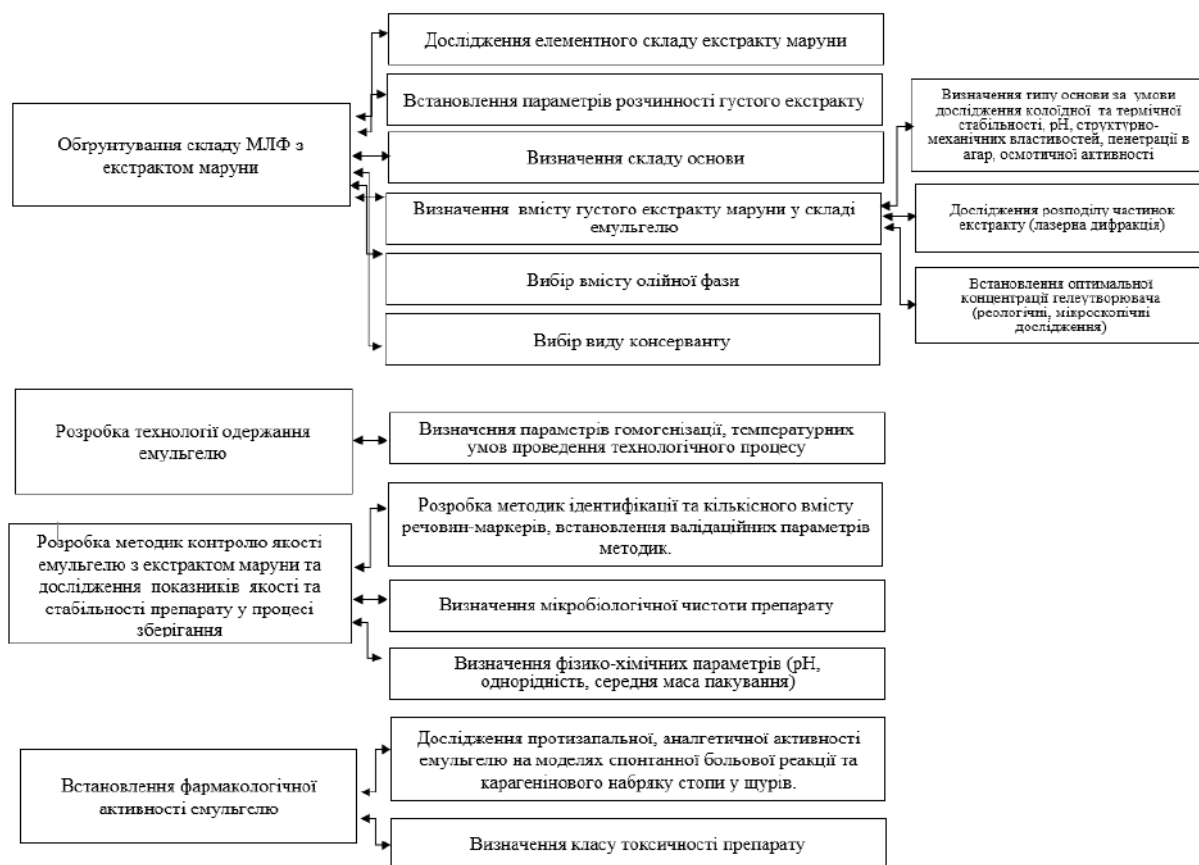


Рис. 2.1 Алгоритм методології досліджень з розроблення МЛЗ з екстрактом маруни

2.2 Характеристика об'єктів дослідження

Екстракт маруни дівочої густий. Як активний фармацевтичний інгредієнт у роботі використано екстракт маруни дівочої густий, який було одержано на кафедрі ботаніки Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Т. М. Гонтової.

Специфікацію на екстракт відповідно до проєкту МКЯ наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Специфікація на екстракт маруни дівочої густий

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Темно-коричнева в'язка маса із сильним специфічним ароматом та виражено пряно-гірким смаком	За п. 1 Візуально, органолептично
Ідентифікація	Тонкошарова хроматографія. На хроматограмі випробовуваного розчину зони хлорогенової та кавової кислот мають відповідати відповідним зонам на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2 ДФУ, 2.2.27
Випробування		
Сухий залишок	Не менше 85 % (м/м) визначення проводять з 2,0 г екстракту	За п. 3 ДФУ (2.8.16 ^N)

Продовження табл. 2.1

1	2	3
Мікробіологічна чистота	Загальне число мікроорганізмів не більше 100 бактерій і грибів сумарно в одному грамі препарату. Не допускається вміст ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій в одному грамі препарату. А також не має бути <i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в одному грамі препарату	За п. 4 ДФУ, 2.6.12; 2.6.13; 5.1.4, категорія 2
Вміст суми гідроксикоричних кислот	Не менше 10 % у перерахунку на хлорогенову кислоту	За п. 5.1 ДФУ, 2.2.25
Вміст суми флавоноїдів	Не менше 2,5 % у перерахунку на гіперозид	За п. 5.2 ДФУ, 2.2.25

Примітка. ДФУ* – Державна фармакопея України чинного видання.

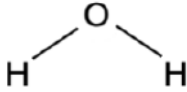
Характеристика допоміжних речовин, які використовувалися у роботі, наведена у табл. 2.2 [101, 102, 137, 155-157].

Таблиця 2.2

Характеристика допоміжних речовин

Найменування	Характеристика
Prolipid 141	Назва за INCI: гліцерилстеарат, бегеніловий спирт, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, лецитин, лауриловий спирт, миристиловий спирт, цетиловий спирт. Натуральний, природний і біорозкладний гелеутворювач у вигляді пластівців кремового кольору, що розчинні в олії при нагріванні, рН розчину 4-8. Рекомендований вміст 3,0 – 5,0 %, Можливо використовувати як моноемульгатор.

Продовження табл. 2.2

Найменування	Характеристика
Вода очищена <i>(Aqua purificata (Ph Eur), Purified Water (BP; JP; USP))</i> – ДФУ, вид. 2, Т. 2, С. 129-132	 H_2O М. м. 18,02 Прозора безбарвна рідина без смаку та запаху. Властивості: $T_{\text{кип}} - 100\text{ }^\circ\text{C}$; критичний тиск – 22,1 МПа (218,3 атм); $T_{\text{крит}} - 374,2\text{ }^\circ\text{C}$; діелектрична константа $D^{25}=78,54$; дипольний момент – 1,76 (у бензені за $25\text{ }^\circ\text{C}$) та 1,86 (у діоксані за $25\text{ }^\circ\text{C}$); константа іонізації – $1,008 \cdot 10^{-14}$ ($25\text{ }^\circ\text{C}$); $T_{\text{пл}} - 0\text{ }^\circ\text{C}$; показник заломлення – 1,3330; питома вага – 0,9971 ($25\text{ }^\circ\text{C}$); поверхневий натяг – 71,97 мН/м ($25\text{ }^\circ\text{C}$); динамічна в'язкість – 0,89 МПа·с. Змішується з усіма полярними розчинниками.
Sepiplus-400	Це рідкий полімер, отриманий методом зворотної емульсійної полімеризації. Назва за INCI: поліакрилат-13, поліізобутен і полісорбат 20. Має широкий діапазон рН 3,0-12,0, багатофункціональні властивості (загущення, стабілізатор, емульгатор), стійкість до електролітів. Сумісний з розчинниками, мінеральними водами, сонцезахисними фільтрами, попередньо нейтралізований. Розчинний у воді.
Олія соняшникова <i>Helianthi annui oleum raffinatum (PhEur); Sunflower oil, refined (BP)</i> CAS: 8001-21-6	Прозора рідина від світло-жовтого до жовтого кольору, зі слабким своєрідним запахом та приємним смаком, до складу якої входить комплекс природних кислот: лінолева (66%), олеїнова (21,3%), пальмітинова (6,4%), арахідинова (4,0%), стеаринова (1,3%) та біхінова (0,8%). Щільність - $0,917\text{ г/см}^3$; гідроксильне число -15; йодне число - 132; кислотне число $\leq 0,5$; перекисне число $\leq 10,0$; число омилення-1891; практично не розчиняється в етанолі (95%) та воді. На повітрі висихає дуже повільно, утворюючи плівку.
Ніпазол <i>(пропілпарабен, Propylis parahydroxybenzoas (Ph Eur CAS: 94–13–3</i>	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ М.м. 180,20 Порошок білого кольору без запаху і смаку. ефективний у широкому діапазоні рН, найбільшу антимікробну активність виявляє при рН 4,0–8,0. Активний проти дріжджових і пліснявих грибів, грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Продовження табл. 2.2

Найменування	Характеристика
Aristoflex AVC (<i>Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer</i>) CAS: 91081-14-0	Нейтралізований зшитий співполімер акриламідопропілпропанової сульфоновної кислоти і вінілпіролідону. Застосовується як згущувач для емульсій «олія-у-воді» і як гелеутворювач для водних систем. Дозволяє отримувати стійкі водні гелі в діапазоні рН від 4 до 9 та стабілізувати водонерозчинні рідини у складі гелю без додаткового введення емульгатора до рецептури.
Sepimax Zen (<i>Polyacrylate Crosspolymer-6</i>) CAS: 111286-86-3	Асоціативний полімер (поліакриловий кросполімер-6) з відмінною стійкістю до електролітів, здатний утворювати стійкі водні гелі у широкому діапазоні рН від 2 до 8. Володіє поверхневою активністю, що дозволяє отримувати емульсію без додавання емульгаторів. За фізичними властивостями являє собою дрібнодисперсний порошок білого кольору, добре розчиняється у воді, змішується з оліями. Рекомендована концентрація в ЛЗ до 5 %. Ефективний у діапазоні рН 2-8
Emulpharma PG20 CAS: 67938-21-0	Назва за INCI: полігліцерил-2 дізостеарат. Неіонний рідкий емульгатор природного походження. Використовується для отримання емульсій з високим вмістом водної фази (до 80%), здатний емульгувати при низьких температурах. Діапазон рН 5% емульсії 5,0-7,0. Розчинний в етанолі, мінеральних та рослинних оліях, диспергується у воді.
Феноксіетанол (<i>Phenoxyethanol, Ethylhexylglycerin</i>) CAS 122-99-6	$C_8H_{10}O_2$ М. м. 138,16 Прозора рідина жовтуватого відтінку з характерним ароматом. Розчиняється в олії. Має широкий спектр біоцидної дії: грампозитивні та грамнегативні бактерії, гриби, дріжджі. Не виявляє подразливої дії. Застосовується у виробництві м'яких косметичних і лікарських засобів. Рекомендована концентрація в ЛФ 0,5-1 %
Ніпагін (<i>метилпарабен, methylis methylis parahydroxybenzoas (Ph Eur),</i>) CAS: 99-76-3	$C_8H_8O_3$ М. м. 152,15 Консервант і антисептичний агент, пригнічує грампозитивні та грамнегативні бактерії. Порошок білого кольору. Запах специфічний, смак трішки пекучий. Легко розчинний у ацетоні, етанолі, метанолі.

Продовження табл. 2.2

Найменування	Характеристика
Фенілетиловий спирт (<i>Phenylethyl alcohol</i>) (USP) CAS: 60-12-8	$C_8H_{10}O$ М. м. 122,17 прозора рідина без кольору з м'яким квітковим запахом, що нагадує троянду, має пекучий подразливий смак та анестезувальні властивості відносно слизової оболонки

2.3 Опис методів дослідження

У ході виконання роботи були використані сучасні методи дослідження (фізико-хімічні, біофармацевтичні, структурно-механічні, мікробіологічні, фармакологічні), що дозволяють оцінювати модельні зразки і розроблену лікарську форму [ДФУ] [24 – 26].

Органолептичні дослідження

Опис. Здійснювали контроль зовнішнього вигляду і характерних органолептичних властивостей зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані зразки перевіряли на наявність згірклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування). Визначення зовнішнього виду та кольору проводили оглядом мазків гелю шаром 2–4 мм, нанесених на предметне скло [24 – 26].

Визначення однорідності проводили відповідно до методики, що наведена в ДФУ. Брили чотири проби кожного зразка по 20–30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

Проводили органолептичний контроль одержаних проб (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважають однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не візуалізувалися видимі частинки, сторонні включення й ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція частинок, коагуляція. Якщо

одна з проб не витримала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, усі вісім проб мали витримувати тест [24 – 26].

Фізико-хімічні методи дослідження

Вивчення реологічних властивостей. Визначення структурно-механічних властивостей здійснювали за допомогою реометра Rheolab QC, Anton Paar (Австрія), який відповідає вимогам стандарту ISO 3219. У ході дослідження були використані системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Температура навколишнього середовища складала 25 °С. Процес виміру реологічної кривої полягав у лінійному збільшенні та лінійному зменшенні швидкості зсуву з 105 точками виміру (0,1 с⁻¹ до 350 с⁻¹) і тривалістю виміру точки 1 с. Обробка результатів дослідження була здійснена за допомогою програмного забезпечення.

Визначення ступеня руйнування структури проводили за методом Ребіндера за допомогою формули (2.1):

$$\alpha = \frac{\eta_0 - \eta_{ef}}{\eta_0 - \eta_n}, \quad (2.1)$$

де η_0 – найбільша в'язкість;

η_{ef} – ефективна в'язкість;

η_n – в'язкість гранично зруйнованої структури.

Значення механічної стійкості обчислювали за формулою (2.2):

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2}, \quad (2.2)$$

де τ_1 – межа плинності структури до руйнування;

τ_2 – межа плинності структури після руйнування.

Визначення мікроелементного складу екстракту маруни дівочої. У процесі роботи використовувався спектрограф ДСФ-8. Дугу змінного струму одержували за допомогою генератора ІВС-28.

Як основу для градуювальних зразків застосовували суміш оксидів та солей металів, яка відповідає складу різнотрав'я (листя). Серію градуювальних зразків з домішками певних елементів $1 - 1 \cdot 10^{-3}$ мас. % готували в процесі ретельного перемішування основи та оксидів визначуваних елементів.

У роботі використовували спектральні графітові електроди «осч» 7-3 діаметром 6 мм та довжиною 50–60 мм. Градуювальні зразки та підготовлені проби поміщали у нижні кратери (глибиною 5 мм, діаметром 1,9 мм).

Вимірювання здійснювали з дотриманням певних умов: сила струму дуги змінного струму – 16 А; фаза підпалу – 60°C; частота підпалених імпульсів – 100 розрядів на секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини – 0,015 мм, експозиція – 60 с. Спектри фотографують на ділянці 240–350 нм [95].

Потенціометричне визначення рН. Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично відповідно до методики ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.2.3, с. 51–53. У роботі використовували прилад «рН-150 МІ».

Визначення колоїдної стабільності (ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий»). Пробірки, на 2/3 заповнені зразком, поміщали на водяну баню з температурою ($45 \pm 2^\circ\text{C}$) на 20 хв, після чого центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально, за наявності розшарування – нестабільна, без змін – стабільна.

Кристалографічний аналіз. Дослідження розчинності, форми та розміру частинок проводили шляхом мікроскопічного аналізу з використанням лабораторного мікроскопа Konus Academi (Італія). Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму та заміряли її довжину і ширину з урахуванням збільшення. Розрахунок фактора форми, як характеристики ступеня ізометричності частинок порошку проводили за формулою:

$$K = \text{Ш} / \text{Д}, \quad (2.3)$$

де Ш – середня ширина часток, мкм;

Д – середня довжина часток, мкм.

Співвідношення речовини і розчинника складало 1:5 [11, 134].

Текстурний аналіз. Дослідження проводили методами прямої (імітація сили, необхідної для екструзії зразка споживачем) та зворотної екструзії, який характеризує в'язкість продукту. Дослідження проводили на аналізаторі текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія). Випробування на зворотну екструзію проводили з використанням устаткування A/BE. Приблизно 50 мл гелю поміщали у стандартний контейнер для зразка місткістю 100 мл, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Диск (діаметр 40 мм), який на початку випробування встановлювали над поверхнею зразка, стискали гелю, у результаті чого відбулося видавлювання продукту вгору між стінками контейнера і краями диска. Були обрані такі параметри проведення дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення) – 10 мм. Аналіз повторювався тричі за кімнатної температури для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання.

Такі параметри гелю, як міцність (максимальна сила стиснення) і консистенція (когезійна та адгезійна здатність), визначали з одержаного графіка сила – час. Під час руху поршня з диском вниз створюється позитивна частина графіка зворотної екструзії: максимальна сила стиснення, необхідна для деформації гелю, демонструє міцність гелевої форми, а площа графіка вище нуля – когезію гелю. Чим вище значення, тим щільніша (в'язкіша) консистенція зразка. Після того, як диск повертається у початкове становище, його рух угору створює негативну частину графіка: площа нижче нуля дає уявлення про адгезію та опір зразка під час відриву від диска (мінімальну силу втягування гелю). Чим вище значення, тим більше енергії необхідно для розриву контакту зразка з поверхнею диска і, відповідно, тим

краща адгезійна здатність гелю.

Випробування на намазуваність проводили з використанням устаткування HDP/SR. Зразок гелю поміщали у приймач, який має форму конуса, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Зонд, який також має форму конуса, на початку випробування встановлювали над поверхнею гелю. Водночас встановлювались такі параметри проведення дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення зонда у гель) – 10 мм. Аналіз повторювався тричі за кімнатної температури для кожного зразка і, відповідно, за однакових умов для кожного вимірювання. Під час тесту (руху зонда униз) гель має витікати назовні між поверхнями конуса приймача та зонда під кутом 45° С. Легкість цього процесу вказує на ступінь розтікання гелю, тобто характеризує його намазуваність (площа вище нуля). Пік на позитивній частині графіка демонструє здатність гелю до витікання (міцність). Чим вище значення, тим більш рідка консистенція зразка, що також негативно позначиться на намазуваності гелю. Виймання конусного зонда зі зразка (рух угору) дає інформацію про адгезійну здатність гелю. Легкість відокремлення зразка від поверхні зонда показана максимальним піком на негативній частині графіка (значення сили адгезії).

Випробування на зворотну екструзію проводили з використанням устатковини A/BE.

Приблизно 50 мл гелю поміщали у стандартний контейнер для зразка місткістю 100 мл, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Диск з діаметром 40 мм, який на початку випробування встановлювали над поверхнею зразка, стискати гель, у результаті чого відбувалось видавлювання продукту вгору між стінками контейнера і краями диска. Одночасно обирали параметри проведення дослідження, включаючи швидкість руху (2 мм/с) та відстань (глибину введення) (10 мм). Проводили 3 повторних аналізи за кімнатної температури для кожного зразка,

забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання. Визначення таких параметрів гелю, як міцність (максимальна сила стиснення), консистенція – когезійна та адгезійна здатність, проводили за одержаним графіком «сила – час». Типовий графік вимірювання сили зворотної екструзії для гідрогелів на основі карбополу [7, 171] наведений на рис. 2.2. Під час руху поршня з диском вниз створюється позитивна частина графіка зворотної екструзії: максимальна сила стиснення, необхідна для деформації гелю, демонструє міцність гелевої форми, а площа графіка вище нуля – когезію гелю. Чим вище значення, тим щільніша (в'язкіша) консистенція зразка. Після того, як диск повертається у початкове становище, його рух угору створює негативну частину графіка: площа нижче нуля дає уявлення про адгезію та опір зразка під час відриву від диска (мінімальну силу втягування гелю). Чим вище значення, тим більше енергії необхідно для розриву контакту зразка з поверхнею диска і, відповідно, тим краще адгезійна здатність гелю.

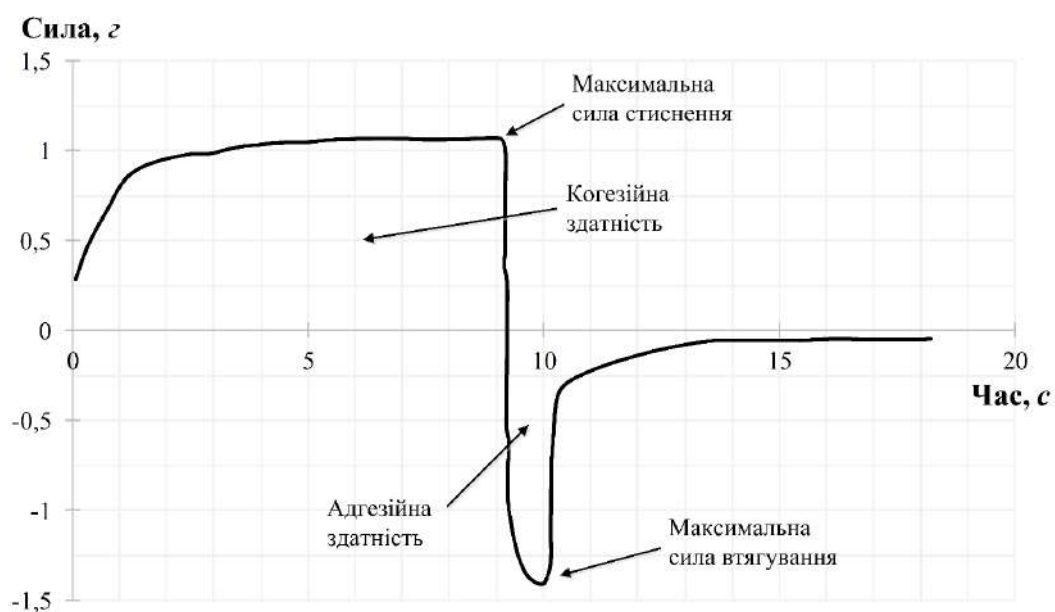


Рис. 2.2 Графік зворотної екструзії під час проведення текстурного аналізу

Визначення біодоступності методом дифузії в агар проводили наступним чином: приготований 3 % агаровий гель з додаванням заліза (III)

хлориду розливали в чашки Петрі, ступінь вивільнення речовини фіксували через 24 години за діаметром забарвленої зони.

Метод лазерної дифракції. Для визначення розподілу частинок ГЕМД у модельних зразках МЛЗ використовували метод лазерної дифракції, який ґрунтується на явищі розсіювання світла частинками в усіх напрямках: спостерігається дифракційна картина розподілу інтенсивності, яка залежить від розміру частинки. Дослідження проводили за допомогою лазерного дифракційного аналізатора розмірів частинок Mastersizer 3000, що працює в діапазоні 0,01–3500 мкм [134, 171].

Аналітичні методи дослідження. Ідентифікація АФІ в емульгелі на наявність гідроксикоричних кислот. Під час аналізу досліджуваної готової лікарської форми з метою ідентифікації нами була обрана та опрацьована уніфікована фармакопейна методика [24-26]. Дослідження проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

Випробовуваний розчин. 2 г емульгелю нагрівали на водяній бані із 30 мл метанолу *P* для осадження гелеутворювача. Отриманий розчин фільтрували у мірну колбу на 50 мл, фільтр двічі промивали (по 10 мл) метанолом *P*, фільтрат охолоджували, доводили до мітки тим же розчинником і перемішували. Аліквоту (1 мл) поміщали в круглодонну колбу і додавали 10 мл метанолу *P*. Фільтрували. Випарювали до сухого залишку. Сухий залишок розчиняли в 2 мл метанолу *P*.

Як рухому фазу використовували суміш реагентів: мурашина кислота безводна *P* – вода очищена *P* – метилетилкетон *P* – етилацетат *P* (10:10:30:50). Визначали після обприскування розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти *P* у метанолі *P* та 50 г/л макроголу 400 *P* у метанолі *P*. Визначення якісного складу гідроксикоричних кислот проводили через 30 хв за забарвленням у денному світлі та за їх флуоресценцією у фільтрованому УФ-світлі за довжини хвилі

365 нм. Як розчин порівняння використовували СЗ кавової та хлорогенової кислот.

Дослідження *кількісного вмісту* фенольних компонентів у емульгелі проводили за вмістом суми гідроксикоричних кислот і суми флавоноїдів. Оцінку вмісту діючих речовин емульгелю проводили спектрофотометрично методом питомого показника поглинання. Основою цього методу є застосування уніфікованих фармакопейних методик визначення суми базових біологічно-активних речовин у перерахунку на стандартну речовину. Методики аналізу були опрацьовані та перевірені на правильність і достовірність на застосовуваних зразках ГЕМД, зразках модельної суміші та експериментальних зразках готової лікарської форми. Для оцінки валідаційних характеристик нами використано межі вмісту суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на хлорогенову кислоту від 0,27 до 0,33 % та суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид від 0,025 до 0,035 %.

Кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту. Згідно з методикою ДФУ «Кропиви листя» [170] оптичну густину випробовуваного розчину вимірювали відразу за довжини хвилі 525 нм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин.

Вихідний розчин. 2 г емульгелю нагрівали на водяній бані із 30 мл етанолу (50 % об/об) Р для осадження гелеутворювача, фільтрували у мірну колбу на 100 мл, фільтр двічі промивали (по 10 мл) етанолом (50 % об/об) Р, фільтрат охолоджували, доводили до мітки тим же розчинником і перемішували.

Випробовуваний розчин. 2,0 мл вихідного розчину поміщали у мірну колбу на 10 мл. Далі дослідження проводили відповідно до методики, що наведена у монографії «Кропиви листя».

Визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на кислоту хлорогенову (у відсотках) в емульгелі здійснювали за формулою:

$$x \% = A \cdot 1000m \cdot 188, \quad (2.4)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

188 – питомий показник поглинання хлорогенової кислоти;

m – маса наважки випробовуваного зразка, г.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.

Згідно з методикою, яка наведена у монографії ДФУ «Глоду листя та квітки N», оптичну густина випробовуваного розчину вимірювали через 30 хв після приготування за довжини хвилі 410 нм [170].

Випробовуваний розчин. 2 г емульгелю нагрівали на водяній бані із 30 мл етанолу (70 % об/об) Р для осадження гелеутворювача, фільтрували у мірну колбу на 50 (100) мл, фільтр двічі промивали (по 10 мл) етанолом (70 % об/об) Р, фільтрат охолоджували, доводили до мітки тим же розчинником і перемішували. Далі дослідження проводили відповідно до методики, описаної у монографії «Глоду листя та квітки N» [170].

Вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид в емульгелі обчислювали у відсотках за формулою:

$$x \% = A \cdot 50 \cdot 25m \cdot 5 \cdot 405 = A \cdot 0,617m, \quad (2.5)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

m – маса наважки випробовуваного зразка, г;

405 – питомий показник поглинання гіперозиду;

Дослідження осмотичних властивостей. Вивчення осмотичних властивостей експериментальних основ проводили за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану [21]. До нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану (інертний пористий матеріал полімерноприродного походження «Cuprophane»: товщина = $11,5 \pm 0,5$ мкм; відсічення за молекулярною масою –

20 кДА, тип – 150 рт; площа – 2000 мм²). Схема діалізатора наведена на рис. 2.3.

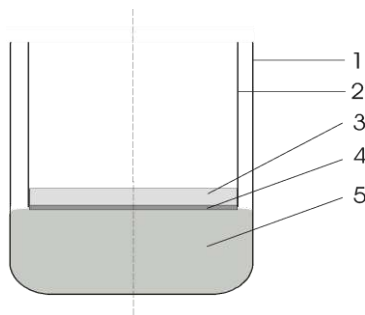


Рис. 2.3 Схема діалізатора: 1 – діалізна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – буферний розчин

Наважку досліджуваного зразка (близько 10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої за діаметру циліндра 50 мм складала близько 2000 мм². Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали у діалізну камеру, в яку заздалегідь відмірювали певну кількість буферного розчину. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через кожні 60 хв до постійної маси на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г, попередньо витерши його із зовнішнього боку. Випробування проводили за температури ($37,0 \pm 1,0$ °C) за допомогою термостата ТС-80М-2. Періодично об'єм води очищеної у діалізній камері доводили до початкового рівня.

За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

Фармакологічні дослідження проводили на базі кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету під керівництвом д.фарм.н., проф. О. Я. Міщенко. Методики наведено у розділі 5.

Оцінка ефективності антимікробних консервантів. Дослідження з вибору консерванта здійснювали з використанням методики оцінки

ефективності антимікробних консервантів, наведеної у ДФУ 2.0 (Т.1, п. 5.1.3, с. 773). Принцип методу полягає у тому, що в зразки готової лікарської форми з різними консервантами, які знаходяться у первинному упакованні, вносять певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігають ці зразки за певної температури (від 20 до 25 °С) у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через визначені проміжки часу (2, 7, 14 і 28 діб) з інокульованих зразків відбирають проби (звичайно 1,0 г) і визначають число життєздатних мікроорганізмів.

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

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

Дослідження мікробіологічної чистоти зразків здійснювали згідно з вимогами ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1.4. Випробування проводили методом прямого висівання, маса зразка складала 10 г, розведення 1:10. Оцінка ступеня мікробного забруднення препарату складалась з визначення загального числа бактерій та грибів, відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Статистичну обробку результатів експериментальних даних проводили відповідно до методики, наведеної у розділі «Статистичний аналіз результатів» за допомогою програм Statistica (StatSoft, USA) та Excel (Microsoft, USA)) (ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.3).

Висновки до розділу 2

1. Теоретично обґрунтовано методологію досліджень з фармацевтичної розробки лікарського засобу, що може використовуватися для лікування

патологій опорно-рухового апарату. Запропоновано алгоритм фармацевтичної розробки емульгелю, що містить густий екстракт маруни дівочої.

2. Охарактеризовано активний фармацевтичний інгредієнт, ексципієнти, комплекс методик органолептичної, фізико-хімічної, структурно-механічної, біофармацевтичної, фармакотехнологічної, фармакологічної та мікробіологічної спрямованості, що були застосовані для вибору оптимального складу і технології емульгелю з екстрактом маруни дівочої.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬГЕЛЮ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ МАРУНИ ДІВОЧОЇ

3.1 Аналіз вітчизняного ринку м'яких лікарських засобів для лікування захворювань опорно-рухового апарату

Для обґрунтування доцільності розробки вітчизняних ЛЗ для лікування захворювань ОРА, доцільним є визначення обсягів, потенціалу і тенденцій розвитку українського фармацевтичного ринку засобів, що впливають на нього.

Тому нами здійснено аналіз структури асортименту і тенденцій споживання препаратів цієї групи. Дослідження проводили за даними системи «Equalizer» компанії «Business Credit» [21], період проведення аналізу – грудень 2020 року – грудень 2021 року. Аналіз здійснювали також за Державним реєстром лікарських засобів України і за АТС-класифікацією [22, 23]. В аналізі асортименту визначалися кількість і структура виробників, різноманітність форм випуску та інші показники, що характеризують споживання цієї групи препаратів на ринку України. Об'єктами дослідження були ЛЗ, які мають реєстрацію на території України та використовуються для лікування захворювань ОРА. У ході досліджень проаналізовано первинну та вторинну маркетингову інформацію.

Для вивчення маркетингових можливостей потенційного препарату нами було обрано групу М – засоби, що впливають на опорно-руховий апарат, до якої входять:

М 01 – Протизапальні та протиревматичні засоби

М02 – Засоби, що застосовуються місцево у разі суглобового та м'язового болю

М 03 – Міорелаксанти

М 04 – Засоби, що застосовуються для лікування подагри

М 05 – Засоби, що використовуються для лікування захворювання кісток

М 09 – Інші засоби, що застосовуються у разі патології опорно-рухового апарату.

Для визначення доцільності розробки препарату з екстрактом маруни дівочої необхідно мати уявлення про стан ринку засобів, що виявляють протизапальні, анальгезивні ефекти, можуть бути використані у фармакотерапії захворювань ОРА, зокрема ревматоїдного артрити. Тому в подальшому нами для аналізу було обрано препарати підгруп М01, М02 та М09.

Першим кроком став загальний аналіз групи М01. На ринку спостерігається широкий вибір препаратів як закордонного, так і вітчизняного виробництва. Крім вітчизняних, на ринку присутні препарати виробників Німеччини, Германії, Індії, Великої Британії, Ізраїлю, Словенії, Болгарії, Японії, Таїланду та ін. Ринок дуже насичений і за номенклатурою, і за формами випуску, і за ціновими категоріями. Так, загальний обсяг ринку складав понад 400 000 000 упаковок на рік. Препаратами-лідерами продажів за обсягами реалізації в упаковках за підгрупою М01 є засоби вітчизняного виробництва: Ортофен-Здоров'я форте таб. 50 мг (Фармацевтична компанія «Здоров'я»), Ібупрофен-Дарниця 0,2 г («Фармацевтична фірма «Дарниця»), Диклофенак таб. 50 мг (ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка»). За даними системи «Equalizer», кожна позиція займала близько 4 % ринку. Найбільша частка ринку за загальним обсягом в упаковках та кількістю найменувань у цій анатомо-терапевтичній групі з-поміж вітчизняних виробників належить фармацевтичній фірмі «Дарниця» (Ібупрофен-Дарниця, Німедар, Мефенамінка, Мефенамінова кислота, Кетолонг-Дарниця, Диклофенак тощо). Аналіз обсягів реалізації цієї групи препаратів за грошовими

показниками (у дол. США) свідчить про те, що перші кілька десятків позицій у рейтингу посідають загалом препарати закордонного виробництва. Так, лідерами продажів (у грошових одиницях, з 1 по 10 місце) є Німесил гран. пак. 2,0 г № 30 (Компанія «Берлін Хемі Менаріні Груп», Італія-Німеччина), Німедар гр./ор. сусп. 100 мг/2 г (фармацевтична фірма «Дарниця»), Фаніган таб. (ТОВ «Кусум Фарм», Індія), Дексалгін амп. 50 мг/2 мл та Диклоберл амп. 25 мг/мл (Компанія «Берлін Хемі Менаріні Груп», Італія-Німеччина), Аффіда-Форт гран./ор.сусп. (Файн Фудс енд Фармасьютикалз Р.Т.М., Італія), Кетанов таб. 100 мг (ФК «Ранбаксі Лаб. Лім., Індія), Гофен 400 капс. 400 мг (Компанія «Мега Лайфсайєнсіз», Таїланд), Олфен амп. 75 мг/2 мл (компанія «Мефа», Швейцарія). Тобто, не зважаючи на високі обсяги продажів та досить широкий асортимент, вітчизняні препарати логічно мають нижчу вартість і програють у грошових показниках закордонним виробникам. Тобто максимальні показники ринку для вітчизняних препаратів у грошовому виразі ще не досягнуті.

На сьогодні імпорتنі препарати займають близько 75 % вітчизняного ринку за номенклатурою і понад 80 % за обсягом реалізації. Найбільше представлені препарати країн Європи (Великої Британії, Швейцарії, Італії та ін.), Індії, Ізраїлю та США.

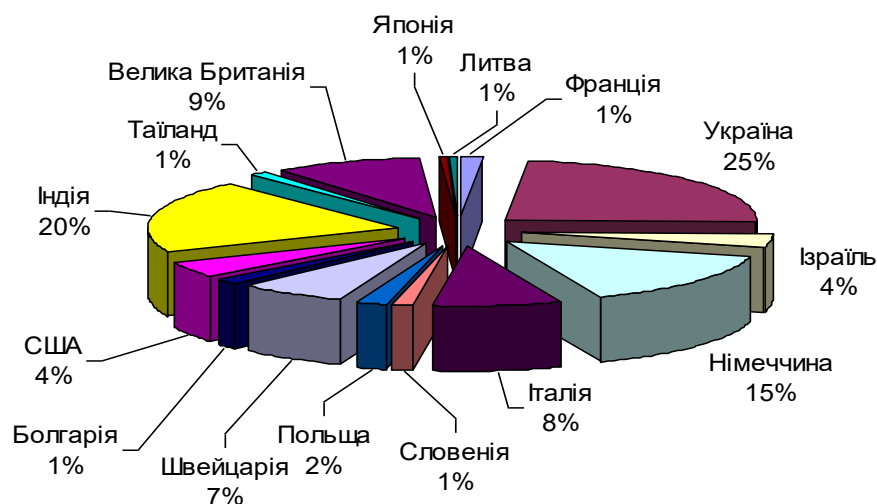


Рис. 3.1 Розподіл препаратів групи M01 за країнами-виробниками (за кількістю найменувань)

За результатами оцінки ВООЗ доступності основних ЛЗ для амбулаторного лікування в Україні, нестероїдні протизапальні засоби мають доступність 100 % [20] та помірну ціну. Стосовно тенденцій розвитку ринку групи протизапальних і протиревматичних засобів М 01 (у якій було розглянуто підгрупи М01А та М01В) слід зазначити, що ринок продовжує потужно розвиватися як у натуральних одиницях, так і в грошовому еквіваленті (табл. 3.1). За рік група загалом виросла в натуральних одиницях (GR TU) – 17 %, а також у доларовому еквіваленті (GR SV) – 28 % (табл. 3.2). На нашу думку, це пов'язано з тим, що за час та після пандемії підвищилась кількість небактеріальних запалень, постковідних ускладнень, загострень хронічних захворювань. Для лікування цих станів з початку пандемії рекомендується використання нестероїдних протизапальних препаратів, що увійшли до протоколів лікування захворювань на КОВІД-19 [23]. Також, за традицією, на розвиток фармацевтичного ринку впливала економічна ситуація в країні та рівень доходів населення. Зростання ВВП у цей час склав близько 3 %, а інфляційні процеси перевищили очікування та склали понад 9 %. Але усі категорії товару «аптечного кошика» однаково продемонстрували у 2021 р. (порівняно з 2020 р.) зростання у доларовому еквіваленті на 18,6 %, у 2020 р. – +4,7 %. Ринок досить насичений – кількість торгових найменувань (товарних позицій, SKU) складає 449 від 167 брендів (96 корпорацій), присутні 39 міжнародних непатентованих назв.

Протиревматичні засоби, що входять до цієї групи (в табл. 3.1 – М01А + М01В (лише протиревматичні)), показали особливий приріст – GR TU(%) – 28,62 %, а GR SV – 31,78 %. Кількість товарних позицій у цій групі – 388 від 154 брендів (79 корпорацій) (табл. 3.1, 3.2). Присутні препарати за 37 міжнародними непатентованими назвами. Тобто ринок протиревматичних засобів також досить насичений і представлений широким переліком форм

Таблиця 3.1

**Загальні показники фармацевтичного ринку для груп лікарських засобів,
що впливають на опорно-руховий апарат, груп M01, M02 та M09 (грудень 2020 – грудень 2021рр.)**

Показники ринку	Досліджувані групи та підгрупи ЛЗ відповідно до АТС-класифікації					
	M01A+M01B	M01A+M01B (тільки протиревматичні)	M02	M02 (препарати для місцевого лікування, МЛФ)	M02 (фітопрепарати для місцевого лікування)	M 09 (інші засоби, що застосовуються у разі патології ОРА)
Загальний обсяг реалізації (SV), тис. дол.	218,695	18, 196	54,666	42,681	2,942	18,091
Темпи приросту / зменшення ринку в дол. (до попереднього року) (GR SV), %	28,4	31,78	19	17,85	30,94	59
Загальний обсяг реалізації, тис. уп. (TU)	40,067	3,351	18,325	9,239	643	79
Темпи приросту / зменшення ринку в уп. (до попереднього року) (GR TU), %	16,93	28,62	6,04	3,88	14	32,41
Частка підгрупи в загальній групі препаратів у дол, %	100	8,25	100	78	5,44	-
Частка підгрупи в загальній групі препаратів в од., %	100	8,37	100	51,27	3,57	-

Таблиця 3.2

**Загальні показники кількості та обігу товарних позицій
груп M01, M02 та M09 (грудень 2020 – грудень 2021рр.)**

Показники ринку	Досліджувані групи та підгрупи ЛЗ відповідно до АТС-класифікації					
	M01A+M01B	M01A+M01B (лише протиревматичні)	M02	M02 (препарати для місцевого лікування, МЛФ)	M02 (фітопрепарати для місцевого лікування)	M 09 (інші засоби, що застосовуються у разі патології ОРА)
Кількість торгових найменувань (товарних позицій), SKU*	449	388	177	130	13	21
Кількість брендів	167	154	80	61	4	14
Кількість корпорацій	93	79	45	38	4	12
Кількість МНН	39	37	38	32	1	7
I_{new} (індекс товарів, що з'явилися у цьому періоді)	1,018	1,020	1,0	1,0	1,0	1,0
I_{out} (індекс товарів, що вибули з ринка)	0,996	0,996	1,0	1,0	1,0	0,994

Примітка: *SKU – товарна позиція (англ. Stock Keeping Unit (ідентифікатор товарної позиції).)

випуску: таблетки, порошок для суспензії, ін'єкційні розчини (амп.), гранули, капсули, саше, розчини спиртові, розчини олійні, супозиторії, суспензії оральні, трансдермальні пластири, гелі (емульгель, гідрогель тощо), мазі. Протиревматичні засоби у вищезазначеній групі займають близько 8-9 %.

Група засобів, що застосовуються місцево у разі суглобового та м'язового болю (група M02), також показала зростання як у доларовому, так і в кількісному еквіваленті. Так, GR TU – 6,04 %, а GR SV – 19 %. Це свідчить, скоріше за все, про те, що вартість препаратів суттєво зросла або збільшились обсяги споживання дорожчих препаратів. Співвідношення між вітчизняними та закордонними виробниками зберігається, як і у групі M01 – 23: 77(%). Причому в групі вітчизняних засобів у лідерах: Меновазин р-р спирт. фл. 40 мл № 1 (АТ «Лубнифарм»); Меновазин р-р сп. фл. 40мл № 1 (Фармацевтична фабрика «Віола»); Меновазин-Вишфа р-р сп. фл. 40 мл № 1 (Житомирська фармацевтична фабрика «Vishpha»); Меновазин р-р сп. фл. 40 мл № 1 (ПРАТ «Фітофарм»). У цій групі поміж іноземних засобів лідерами є: Німід Гель туба 10 мг/г 30 г № 1 (Група компаній «Кусум Фарм»); Дип Риліф Гель 5 % 50 г № 1 (ТОВ «Дельта Медикел»); Фламідез гель туба 40 г № 1 (ТОВ «Органосин ЛТД»).

Більше половини (51 %) за обсягами в упаковках у цій підгрупі складають МЛЗ, їх грошовий товарообіг охоплює близько 80 % від загального обігу підгрупи M02. У цій підгрупі нараховується понад 130 торгових позицій від 61 бренду, кількість непатентованих міжнародних назв – 32 (табл. 3.2).

Вищезазначена група та підгрупа м'яких лікарських засобів мають не такі стрімкі показники зростання, як група M 01, але їх частка ринку також має тенденцію до розширення. Ринок м'яких лікарських форм групи M02 збільшився, наприклад, приблизно на 4 % за обсягами реалізації в упаковках, проте дохід у грошових одиницях мав суттєве підвищення – майже на 18 %.

Викликають зацікавленість препарати, які мають у своєму складі фітосировину. Зазвичай до кожної лікарської групи належить широкий асортимент

таких препаратів. Але, аналізуючи ринковий асортимент за групою препаратів, що використовуються місцево для лікування суглобового та м'язового болю, окреслимо таку ситуацію. Так, підгрупа фітопрепаратів представлена лише 13 торговими найменуваннями від 4 виробників за 1 непатентованою назвою. У групі М 02 фітопрепарати складають трохи більше 3 %. Але й для них ринок розширювався за рахунок підвищення попиту. Оскільки, аналізуючи індекси товарів, що з'явилися у цьому періоді (I_{new}), або ті, що вибули з ринку (I_{out}), можна говорити про стабільність асортименту для груп М 01 та М 02 – на ринку майже не з'являються нові препарати, ринок зростає за рахунок наявного асортименту (табл. 3.2). Стосовно групи М02, особливо фітопрепаратів, представлених препаратами живокосту, ринок залишається стабільним, зміни в асортименті відсутні. Причому, близько 90 % українського ринку фітопрепаратів групи М02 займає препарат виробництва Німеччини Окопник мазь 100 г № 1 (Д-р Тайс Натурварен Гмбх), інші 10 % – вітчизняні препарати Живокіст (Житомирська фармацевтична фабрика «Vishpha», Фармацевтична фабрика «Віола», ПРАТ «Фітофарм»).

Якщо звернути увагу на засоби рослинного походження, які не зареєстровані як лікарські препарати, але застосовуються для лікування ревматоїдних артритів та інших пов'язаних захворювань і проявів (міофасціальний біль, радикуліт, дискогенний біль), або використовуються для купірування больових або інших проявів, найбільш поширеною сировиною у складі є сировина маруна. Також у складі засобів для лікування захворювань ОРА зустрічаються живокіст, куркума, червоний перець, індійська ладанка, вільха, босвелія та інші.

Пошук інформації за поширеністю у продажу добавок з БАР маруни дівочої на найбільш популярних сайтах дав такі результати:

- Україна, сайт DOBAVKI.ua – 8 найменувань (<https://dobavki.ua/piretrum-devichiuy>); сайт Біотус – 15 комплексних засобів з маруною, за показаннями до застосування: «протизапальний», «знеболювальний»,

«жарознижувальний», «застосовується для лікування ревматизму» тощо (<https://biotus.ua/>);

- Латвія, сайт Unifarma Herbals – 1 найменування (<https://unifarma-herbals.lv>);
- Чехія, сайт Stmaria – 1 найменування (<https://stmaria.cz>);
- Велика Британія, сайт Herbal Apothecary – 3 найменування (<https://herbalapothecaryuk.com/>);
- США, iHerb – 7 найменувань (<https://ch.iherb.com>);
- США, Amazon – 1 найменування (<https://www.amazon.com>);
- США, Ebay – понад 47 засобів, що містять маруну (<https://www.ebay.co.uk>).

Середня вартість засобів, які містять зазначену сировину, – від 4 до 20 дол. США за 60-100 капсул.

Отже, нами проведений аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що впливають на опорно-руховий апарат.

Слід зазначити, що ринок потужно розвивався як у натуральних одиницях, так і в грошовому еквіваленті. Це відбувається за рахунок підвищення споживання та суттєвого підвищення вартості препаратів, оскільки коефіцієнти розвитку ринку для цієї групи свідчать, що на ньому практично не з'являються нові препарати.

Викликають зацікавленість препарати з групи M02 – засоби, що застосовуються місцево у разі суглобового та м'язового болю, які мають у своєму складі фіто сировину, та групи M09 – інші засоби, що застосовуються у разі патології ОРА. Ці групи, мають мінімальний асортимент препаратів. Так, якщо в групі M09 – 21 торгове найменування за 7 МНН, то фітопрепарати представлені лише 13 найменуваннями за 1 міжнародною назвою – Живокіст. Причому 90 % ринку за грошовими показниками займає препарат Живокосту виробництва Німеччини. Тобто рослинна лікарська сировина, яка достатньо використовується в неофіційній медицині, дуже мало використовується в офіційному лікуванні через відсутність вибору, і відсутність самих ліків. Хоча

аналіз сайтів-агрегаторів біологічно активних добавок свідчить про те, що фітозасоби для лікування захворювань ОРА можуть нараховувати у своєму складі декілька назв лікарської рослинної сировини, включаючи досліджувану сировину маруни дівочої.

3.2 Обґрунтування складу м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим

3.2.1 Дослідження мікроелементного складу екстракту маруни

Мінеральні солі і мікроелементи, так само, як і вітаміни, є незамінними (есенційними) речовинами і містять кілька десятків сполук, які беруть участь у побудові органів, тканин, клітин та їх компонентів, підтримці іонного балансу в клітинах, обміні води, регуляції активності багатьох ферментів. Частина мікроелементів (особливо кальцій і фосфор) є джерелом будівельного матеріалу для сполучної тканини, особливо у разі патології ОРА. Тому було проведено елементний аналіз густого екстракту маруни дівочої, результати якого наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Мікроелементний склад густого екстракту маруни дівочої

Вміст елемента, мкг / 100 г														
Fe	Si	P	Al	Mn	Mg	Pb	Ni	Mo	Ca	Cu	Zn	Na	K	Sr
0,3	60	280	0,4	0,3	600	<0,03	0,3	0,14	140	1,8	6	200	7500	0,2

За одержаними даними можна зробити висновок, що екстракт містить у достатній кількості кальцій, який бере участь у регуляції проведення нервових імпульсів, скороченні м'язів, згортанні крові та проникності клітинних мембран. Парним елементом до кальцію є магній, який забезпечує фізіологічне відновлення кісткової тканини. Він бере участь у більш ніж 300 ферментативних реакціях як кофактор, завдяки чому відіграє важливу роль у

метаболічному обміні. Магній має спазмолітичну та судинорозширювальну дію, що сприятиме поліпшенню кровообігу навколо уражених тканин та усуненню м'язової слабкості. Також екстракт містить парні елементи калію та натрію, які регулюють обмін рідини в організмі, скорочення м'язів, забезпечують проведення нервового імпульсу і підтримують кислотно-лужну рівновагу, яка має бути у межах рН 7 – 7,4. Комбінація фосфору та кальцію впливає на відновлення кісткової тканини в організмі людини.

Отже, підсумовуючи вищевикладене, можна прогнозувати, що використання густого екстракту маруни дівочої у складі м'якого лікарського засобу потенційно дозволить ефективно впливати на терапію та сприяти профілактиці захворювань ОРА.

3.2.2 Мікроскопічний аналіз та визначення розчинності активного фармацевтичного інгредієнту

Під час розроблення м'якого лікарського засобу важливим питанням є визначення оптимального шляху введення АФІ в основу. Тому першим етапом наших досліджень став мікроскопічний аналіз густого екстракту маруни дівочої та визначення його розчинності.

Лінійний розмір і форму частинок екстракту визначали за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus Academy», оснащеного відеокамерою DLT-Cam Basic 2MP з власним програмним забезпеченням.

Як видно з рис. 3.2, ГЕМД містить у своєму складі три групи частинок різної форми: перша – голчасті, прозорі частинки довжиною від 0,1 до 1,5 мкм з фактором форми 0,01-0,1; друга за кількістю група – агломерати призматичних частинок коричневого кольору (0,2 – 1,5 мкм), фактор форми – 0,85-0,95; третя – об'ємні частинки невизначеної форми білого кольору з нерівними краями, 0,2–2,0 мкм завдовжки, фактор форми – 0,2–0,3.

У результаті додавання до екстракту олії соняшникової утворювалася клейкоподібна маса, яка не мала рівномірного розподілу у полі зору мікроскопа.

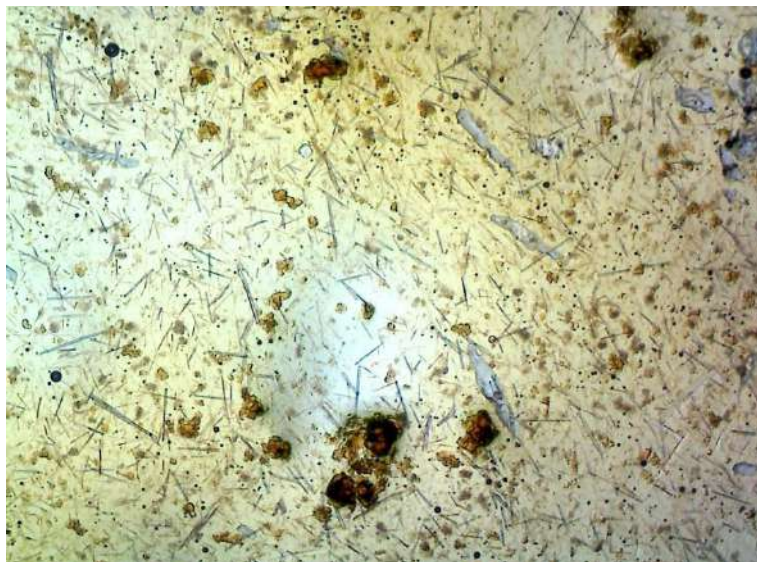


Рис. 3.2 Мікрофотографія густого екстракту маруни дівочої

Додавання до ГЕМД спирту етилового 70 % (1:1) спричинило зменшення лінійного розміру голчастих частинок у середньому у 5 разів, їх розмір став не більше 0,2 мкм, фактор форми – 0,1–0,2 (рис. 3.3). Також у полі зору спостерігався рівномірний розподіл призматичних частинок з розміром 0,2–0,5 мкм. Об'ємні частинки білого кольору повністю розчинилися.

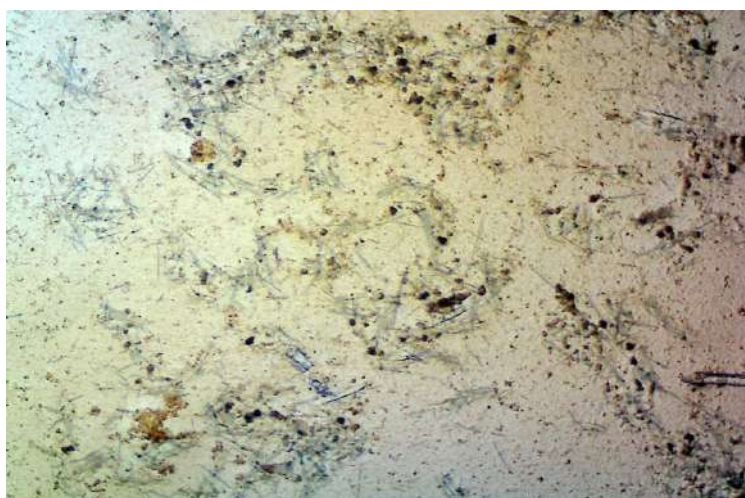


Рис. 3.3 Мікрофотографія ГЕМД зі спиртом етиловим 70 % у співвідношенні 1:1

Додавання до ГЕМД води очищеної з температурою (20 ± 2 °C) (рис. 3.4) у співвідношенні 1:1 спричинило повне зникнення голчастих частинок та об'ємних частинок невизначеної форми білого кольору з поля зору, а також суттєве зменшення лінійного розміру призматичних частинок.

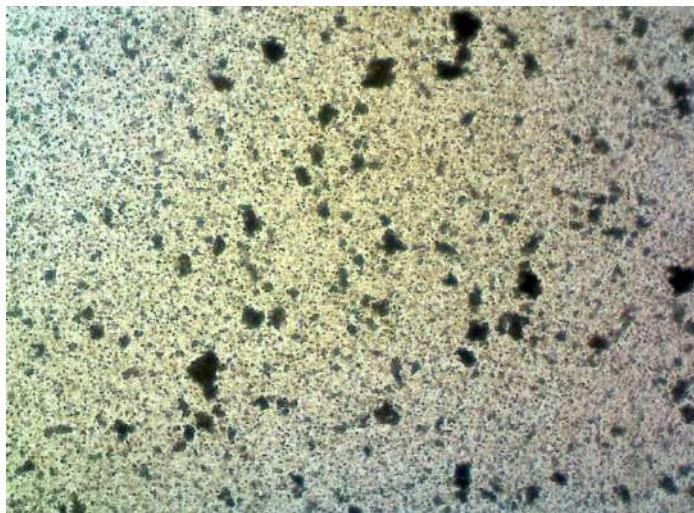


Рис. 3.4 Мікрофотографія ГЕМД з водою очищеною у співвідношенні 1:1 (20 ± 2 °C)

У разі підвищення температури води спостерігається зміна форми та розміру частинок, що свідчить про їх часткове розчинення.

В обох зразках з водою очищеною спостерігалось значне крайове змочування призматичних частинок з подальшим обмеженим набуханням (рис. 3.4–3.5).

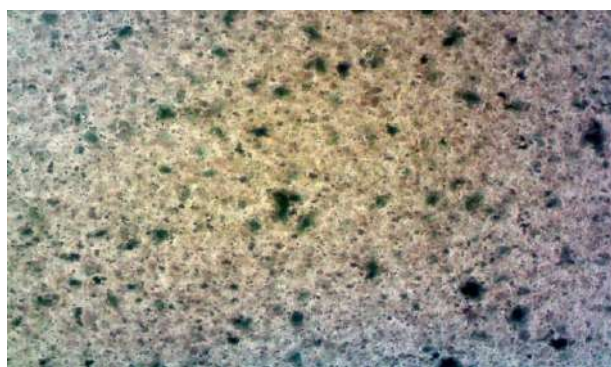
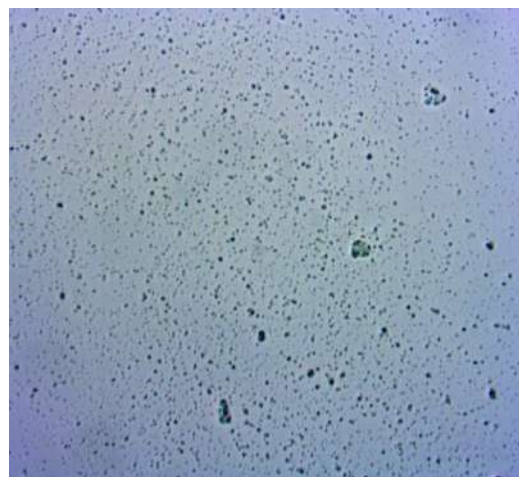


Рис. 3.5 Мікрофотографія ГЕМД з водою очищеною у співвідношенні 1:1 (60 ± 2 °C)

У разі підвищення кількості розчинника до співвідношень 1:5 та 1:10 спостерігалася зміна форми частинок та зменшення їх розміру (рис. 3.6).



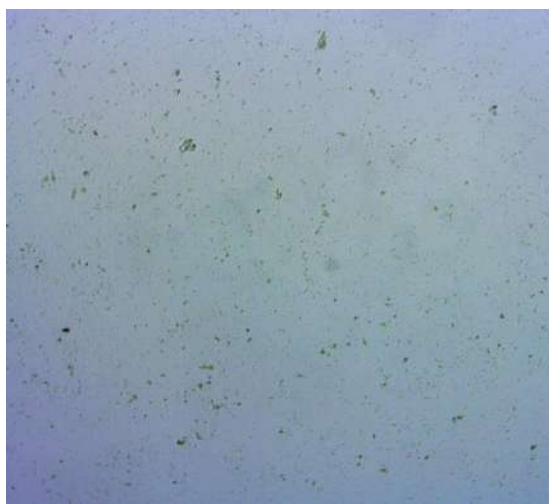
а



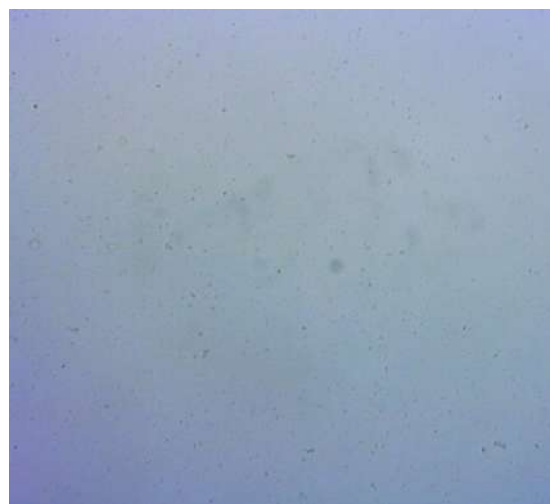
б

Рис. 3.6 Мікрофотографія ГЕМД з водою очищеною у співвідношенні а) 1:5 (20 ± 2 °C); б) 1:10 (20 ± 2 °C)

При збільшенні кількості розчинника до 1:30 і 1:100 відбувалося подальше зменшення кількості частинок екстракту у полі зору (рис. 3.7).



а



б

Рис. 3.7 Мікрофотографія ГЕМД з водою очищеною у співвідношенні а) 1:30 (20 ± 2 °C); б) 1:100 (20 ± 2 °C)

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що використання жодного з обраних розчинників не спричиняло повного розчинення усіх складових екстракту, що аналізувався, що можна пояснити наявністю в ньому різних за хімічною структурою і, відповідно, фізико-хімічними властивостями речовин.

Найкращий розподіл ГЕМД спостерігався у спирті етиловому та воді очищеній. Але через можливий подразливий вплив спирту етилового на шкіру під час застосування у складі МЛЗ, його було виключено з подальших досліджень. Збільшення кількості води очищеної у діапазоні від 1:30 до 1:100 викликало зменшення часток ГЕМД з оптимальним розміром і формою.

3.3. Обґрунтування складу основи м'якого лікарського засобу

Головним завданням у розробці МЛЗ є обґрунтування вибору основи-носія. Речовини, що використовуються як основи-носії, відрізняються одна від одної за джерелами отримання, хімічним складом та фізико-хімічними властивостями.

Загальноприйнята класифікація основ базується на їх здатності взаємодіяти з водою, за якою їх поділяють на: 1) гідрофобні/ліпофільні; 2) гідрофільні; 3) гідрофільно–ліпофільні/дифільні. Для лікування захворювань опорно-рухового апарату більш раціональними і широко вживаними наразі є гідрофільні та дифільні основи, які зручні в застосуванні (легко наносяться і змиваються зі шкіри), не чинять подразливої дії, широко використовуються у фармацевтичній практиці і відповідають вимогам ДФУ 2.0.

Розроблення емульсійних основ–носіїв передбачає підбір раціонального співвідношення олійної і водної фаз, а також природи і концентрації поверхнево-активних речовин (ПАР) – емульгаторів. Застосування рослинних олій як олійної фази у складі емульсійних МЛЗ є не тільки зручним та перспективним, а й економічно обґрунтованим рішенням. Так, застосована

нами у складі зразків на емульсійних основах соняшникова олія є багатим джерелом вітамінів А, D і Е, фітостеролів та жирних кислот, виявляє пом'якшувальну дію, але потребує вищої концентрації ПАР, оскільки погано емульгується за кімнатної температури. Важливим завданням є також вибір емульгаторів – необхідно враховувати їх стабілізувальну дію, рН, хімічну сумісність з АФІ, що, безумовно визначає якість ЛФ з пружно-пластичним дисперсійним середовищем.

Для приготування стабільної емульсії необхідно використовувати емульгатори в надлишковій концентрації для надання гетерогенній системі колоїдної і термічної стабільності. Проте надлишкова концентрація ПАР в емульсійних ЛФ може руйнувати ліпіди епідермісу та дерми, тим самим викликаючи в шкірі патофізіологічні процеси. Тому важливим завданням є забезпечення стабільності МЛЗ у разі застосування нижчих концентрацій ПАР, що можна вирішити шляхом підбору комплексних емульгаторів одночасно 1-го та 2-го роду, введення до складу емульсій стабілізаторів–загущувачів та ін.

Отже, для створення стійких модельних емульсійних систем були використані різні сучасні емульгатори, емульгатори–гелеутворювачі, для гідрофільних гелевих структур – сучасні гелеутворювачі, які наразі найчастіше застосовуються в наукових дослідженнях.

Для дослідження і подальшого розроблення МЛЗ з густим екстрактом маруни дівочої використовували емульсійні, емульгелеві та гелеві основи, до складів яких додавали 3 % ГЕМД, який вводили у диспергованому у воді очищеній вигляді. Співвідношення екстракту та розчинника в досліджуваних зразках залежало від їх складу і було в діапазоні від 1:30 до 1:95.

3.3.1 Визначення типу основи

Вміст допоміжних речовин дослідних зразків був обраний на основі результатів аналізу даних літературних джерел [5, 6, 7]. Склад модельних зразків наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Склад експериментальних зразків

Тип мазевої основи/ допоміжні речовини	Емульсій на типу о/в № 1	Емульсі йна типу в/о № 2	Емульг елева № 3	Гелева № 4	Гелев а № 5	Гелева № 6
Густий екстракт маруни дівочої	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Олія соняшникова	15,0	60,0	30,0			
Prolipid 141 (о/в)	6,0					
Emulpharma PG20 (в/о)		10,0				
Sepiplus-400			4,0	4,0		
Aristoflex AVC					2,0	
Sepimax ZEN						2,0
Вода очищена	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0	До 100,0

Як видно з даних, наведених у табл. 3.4, зразок № 1 є емульсійною системою типу м/в, що містить соняшкову олію та емульгатор Prolipid 141 (о/в); зразок № 2 – емульсійною системою типу в/м, що містить соняшкову олію та емульгатор Emulpharma PG20 (в/м); зразок № 3 – емульсійною системою типу в/м/в з емульгатором – гелеутворювачем Sepiplus-400; зразки № 4, 5 и 6 представлені гідрофільними основами – гелями, утвореними Sepiplus-400, Aristoflex AVC та Sepimax ZEN, відповідно.

Приготовлені зразки на різних основах–носіях із 3 % ГЕМД оцінювали за органолептичними і споживчими властивостями, вивчали їх колоїдну та термостабільність, структурну в'язкість, рН, розмір та розподіл окремих частинок і ступінь вивільнення АФІ (тобто, вивільнення) в агаровий гель.

Результати визначення показників якості модельних зразків наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Органолептичні та фізико-хімічні властивості модельних зразків

№	Органолептичні показники	Колоїдна стабільність	Термічна стабільність	pH	В'язкість, мПа·с (200 об/хв 20°C)	Вивільнення в агаровий гель, мм
1	2	3	4	5	6	7
1	Спостерігається розшарування зразка, визначається неоднорідна консистенція	Не стабільний	Не стабільний	5,0±0,09	43567	-
2	Спостерігається розшарування зразка, визначається неоднорідна консистенція	Не стабільний	Не стабільний	4,9±0,11	26528	-
3	Маса однорідної консистенції, без видимих домішок, блідо-жовтого кольору з білим відтінком зі специфічним приємним запахом. Текстура не щільна	Стабільний	Стабільний	5,6±0,09	33892	22±0,07
4	Маса однорідної консистенції, без видимих домішок, блідо-жовтого кольору з білим відтінком, поверхня блискуча зі специфічним приємним запахом. Текстура зразка щільна, рівномірно розподіляється на шкірі	Стабільний	Стабільний	5,6±0,06	32649	19±0,05

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7
5	Зразок однорідної консистенції, без видимих домішок, жовто-коричневого кольору, поверхня блискуча. Текстура зразка щільна, рівномірно розподіляється на поверхні шкіри, не залишає відчуття липкості	Стабільний	Стабільний	5,5 ± 0,07	29000	16±0,03
6	Зразок однорідної консистенції та забарвлення (жовто-коричневого кольору) з укріпленням бульбашок повітря. Запах специфічний, приємний. Текстура в'язка, щільна. Рівномірно розподіляється на шкірі, залишає невелике відчуття липкості до повного всмоктування	Стабільний	Стабільний	5,5 ± 0,06	26700	17±0,06

Як видно з даних табл. 3.5, зразки № 1 та 2, приготовлені на емульсійних основах о/в та в/о, відповідно мали незадовільні органолептичні показники (неоднорідну консистенцію і колір, розшарування з випадінням осаду), не відповідали критеріям колоїдної і термічної стабільності, крім того, не спостерігалось вивільнення БАР флавоноїдної природи в агаровий гель, тому вони були виключені з подальших досліджень.

Зразки № 3, 4, 5, 6 володіли добрими органолептичними властивостями, були стабільні та мали задовільне значення рН. За ступенем вивільнення БАР зразки можна розмістити у такій послідовності: 3 > 4 > 6 > 5.

Тому наступним етапом досліджень стало визначення структурно-механічних властивостей зразків № 3–6.

Одним з основних питань під час розроблення складу м'якої лікарської форми є визначення таких в'язко-пластичних властивостей, як структурна в'язкість, межа плину, тиксотропність тощо. Метою таких досліджень є забезпечення відмінних споживчих властивостей розроблюваного засобу та отримання його стабільної структури як у процесі виробництва, так і зберігання. Під час реологічних досліджень зразки піддаються механічному руйнуванню за допомогою внутрішнього циліндра з наростальною швидкістю, цей процес імітує той, який відбувається під час намазування на поверхню шкіри під час використання або технологічних процесів виготовлення (перемішуванні, транспортуванні, дозуванні). Тобто, ідеальним зразком є такий, що легко транспортується, дозується, екструдуються з туби, легко наноситься та розподіляється на поверхні шкіри.

Результати вивчення основних реологічних показників досліджуваних зразків наведено на рис. 3.8 і 3.9.

Було встановлено, що усі зразки мають неньютонівський тип течії, за якого в'язкість $\eta(\dot{\gamma})$ та коефіцієнти нормальних напружень $\psi_1(\dot{\gamma})$, $\psi_2(\dot{\gamma})$ залежать від швидкості зсуву. На графічному зображенні цих процесів (рис. 3.8) «низхідна крива» відрізняється від «висхідної кривої» й утворює петлю гістерезису, що пов'язано зі збереженням залишкової деформації після сильного ослаблення структури під впливом раніше прикладеної напруги, і свідчить про те, що всі досліджувані зразки мають певні тиксотропні властивості.

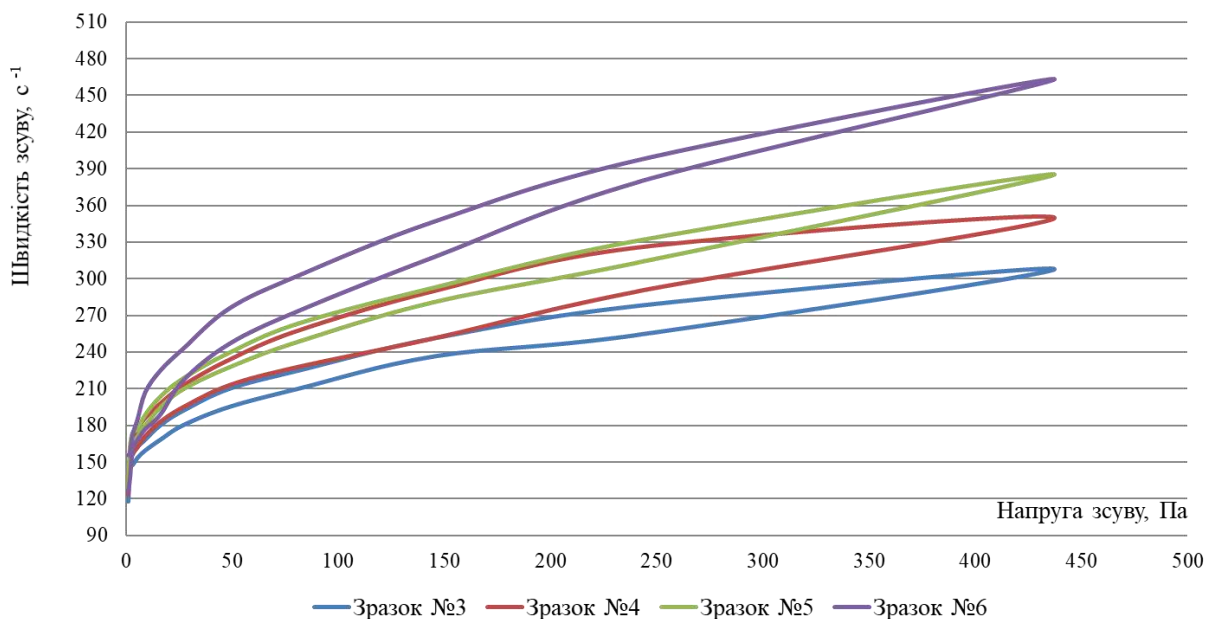


Рис. 3.8 Реограма зразків № 3-6

Побудовані криві досліджуваних зразків № 4, 5, 6 демонструють плин не відразу, а лише після прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. Під впливом високої напруги зсуву структура гелів руйнується, а коли напруга зсуву знімається їх структурна в'язкість відновлюється поступово. На відміну від гелевих зразків, плин емульгелевого зразка № 3, починався швидше, а структуризація зразка відбувається практично відразу після зниження впливу механічної дії.

Усі зразки демонструють псевдопластичну поведінку, за якої із підвищенням напруги знижується їх в'язкість (рис. 3.9).

Під час спадання напруги в'язкість усіх зразків поступово відновлюється, що підтверджує тиксотропні властивості досліджуваних зразків. В'язкість зразку № 3 була найменшою, що дозволяє прогнозувати легкість нанесення на шкірний покрив та оптимальні технологічні режими процесу отримання препарату. Зразки на основі гелеутворювачів Sepimax ZEN та Sepiplus-400 володіли близьким значенням в'язкості, а найбільшою в'язкістю володів зразок на основі Aristoflex AVC.

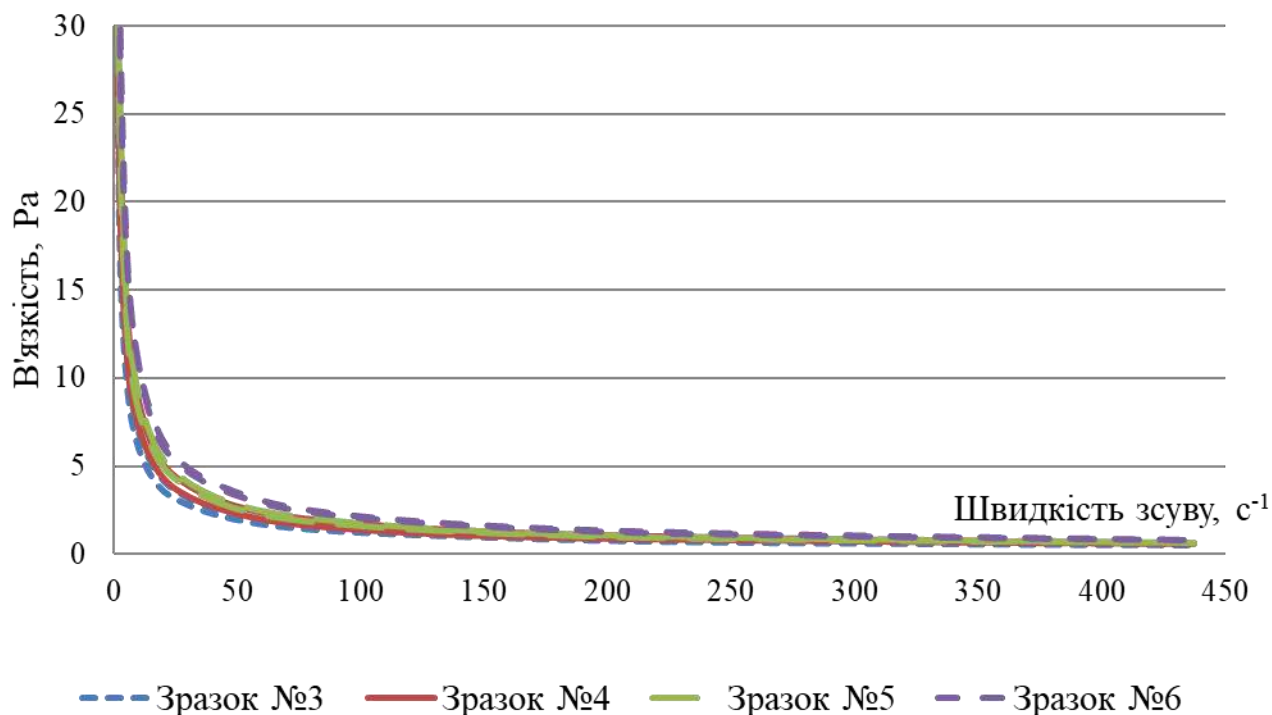


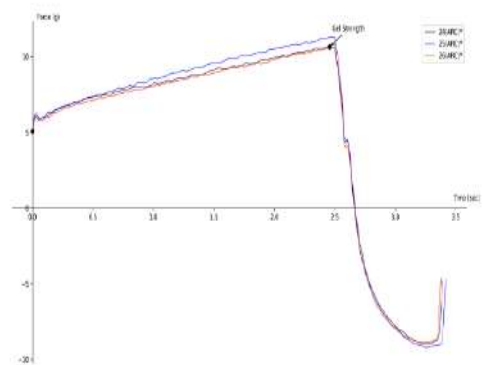
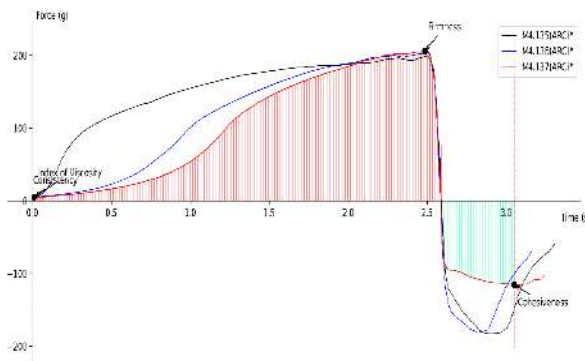
Рис. 3.9 Залежність в'язкості зразків № 3 – 6 від швидкості зсуву

Наступним етапом нашої роботи було проведення текстурних досліджень зразків № 3 – 6. Як препарат порівняння був обраний рослинний лікарський засіб – крем «Ірикар» (зразок № 7), що містить природну активну речовину з тропічної ліани *Cardiospermum halicacabum* (кардіоспермум) та має виражену протизапальну терапевтичну активність.

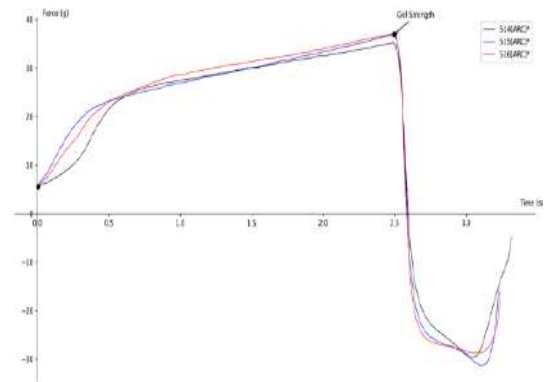
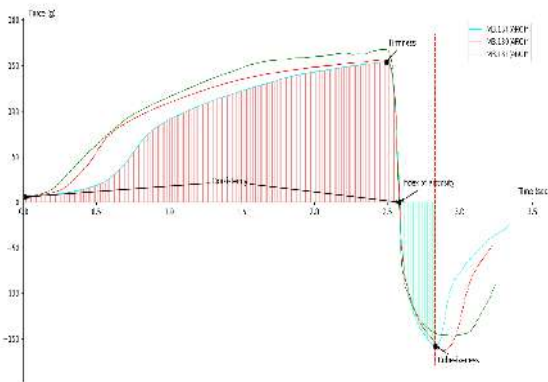
Визначення текстурних показників відбувалося за допомогою методу прямої екструзії (імітація сили, необхідної для екструзії зразка споживачем) та методом зворотної екструзії, який характеризує в'язкість продукту. Дослідження проводили за допомогою аналізатора текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія). Випробування на зворотну екструзію проводили з використанням устаткування A/BE. Методику наведено у розд. 2.

Дослідження проводили в контейнері для екструзії стандартного розміру (діаметром 50 мм), заповненому приблизно на 75 %, за температури 20 °C.

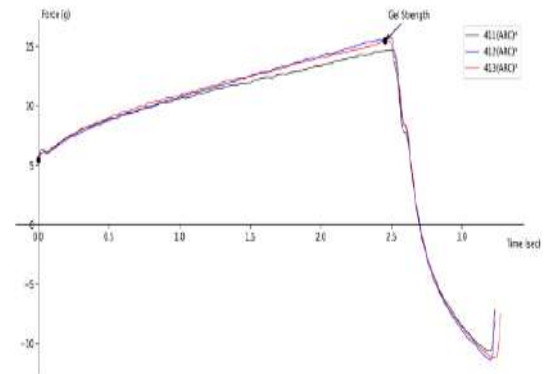
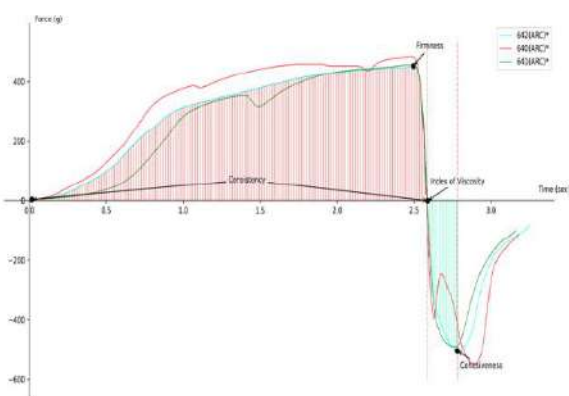
Екструзійний диск розташовувався по центру над контейнером. Результати досліджень наведені на рис. 3.10.



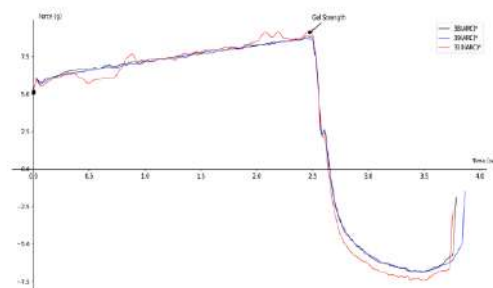
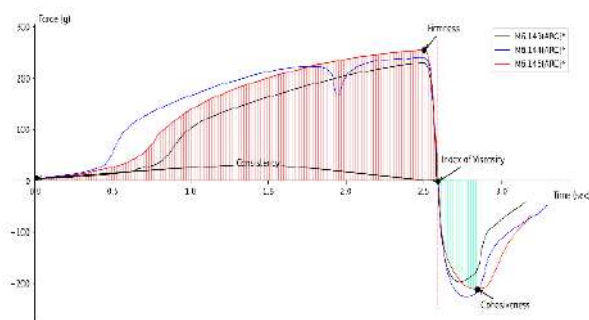
Зразок № 3



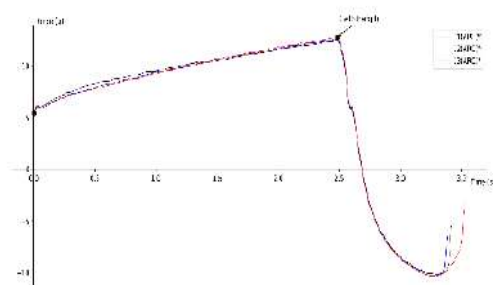
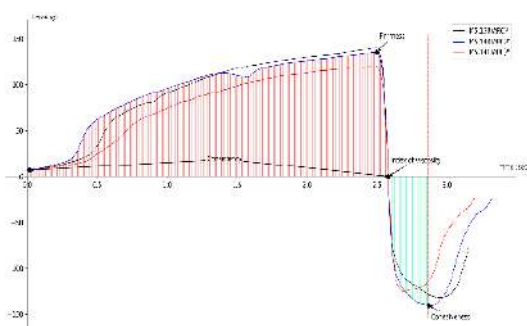
Зразок № 4



Зразок № 5



Зразок № 6



Зразок № 7 (препарат порівняння)

Рис. 3.10 Текстульні показники дослідних зразків та препарату порівняння

Міцність гелю – це здатність колоїдної дисперсії формувати та зберегати форму гелю. Це сила у грамах, яка необхідна для стискання поверхні зразку гелю на 4 мм стандартним циліндричним зондом. Як видно з наведених даних (рис. 3.10), за цим показником зразки № 3 та № 4 (11,06, 11,75 г) наближені до препарату порівняння (11,03 г). Час відновлення структури знаходиться в межах 1,5 с. Показники зразків №5 та 6 мають інші значення – 9,75 та 12,75 г.

Міжмолекулярну взаємодію, за допомогою якої складові гелю утворюють його структуру визначають когезію зразку, яка на пряму корелює зі ступенем в'язкості. Зразки № 3 та № 4 мають найменші показники когезії (120 та 110 г) на відміну від інших зразків, значення яких перевищує 140 г.

Отже, для подальших досліджень були обрані зразки № 3 та 4, які продемонстрували задовільні результати попередніх випробувань. У вказаних зразках за допомогою метода лазерної дифракції досліджувався розподіл частинок екстракту за розмірами. Результати досліджень наведені в табл. 3.6 та на рис. 3.11, 3.12.

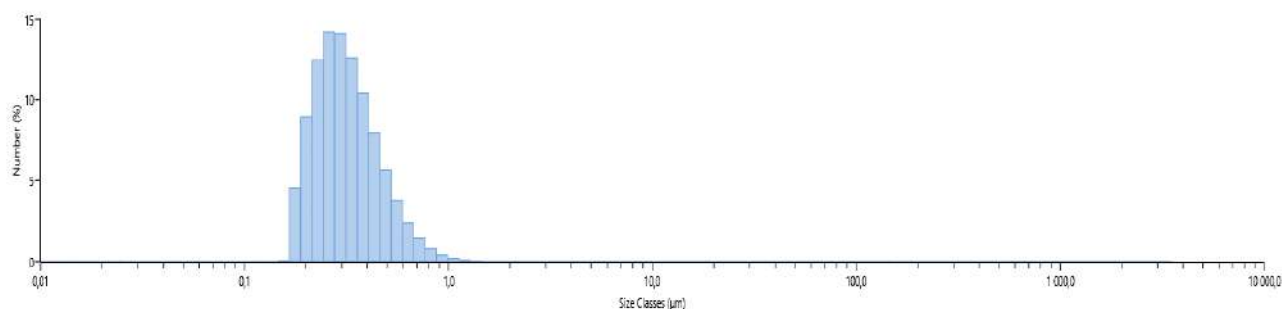


Рис. 3.11 Розподіл частинок екстракту за розмірами в емульгелевій основі, зразок № 3

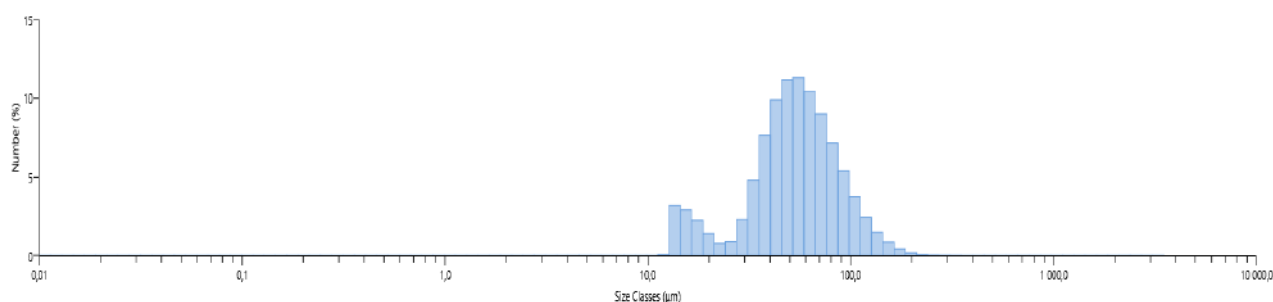


Рис. 3.12 Розподіл частинок екстракту за розмірами у гелевій основі, зразок № 4

Як видно з рис. 3.11, зразок № 3 (емульгелева основа з Seriplus–400) містить частинки розміром від 0,146 до 1,28 нм з максимальним вмістом частинок розміром 0,243 нм – 14,16 %. Зразок № 4 (рис. 3.12) (гелева основа зі Seriplus–400) містить частинки розміром від 11,2 до 310 нм з максимальним вмістом частинок розміром 51,8 нм – 11,29 %. Тобто менший розмір частинок ГЕМД і більш вузький діапазон їх розподілу за розмірами спостерігається у зразку № 3, приготовленому на емульгелевій основі. Вищезазначене

підтверджує результати проведених досліджень вивільнення БАР (методом дифузії у агаровий гель).

Таблиця 3.6

Розподіл частинок екстракту за розмірами

№	Розмір частинок, (µm)	Кількість, %	
		зразок № 3	зразок № 4
1.	0,146	0,05	
2.	0,166	4,53	
3.	0,188	8,98	
4.	0,214	12,47	
5.	0,243	14,16	
6.	0,276	14,07	
7.	0,314	12,62	
8.	0,357	10,4	
9.	0,405	7,95	
10.	0,46	5,67	
11.	0,523	3,79	
12.	0,594	2,38	
13.	0,675	1,41	
14.	0,767	0,78	
15.	0,872	0,4	
16.	0,991	0,19	
17.	1,13	0,08	
18.	1,28	0,02	
19.	11,2		0,09
20.	12,7		3,17
21.	14,5		2,91
22.	16,4		2,22
23.	18,7		1,43
24.	21,2		0,77
25.	24,1		0,88
26.	27,4		2,28
27.	31,1		4,83
28.	35,3		7,64
29.	40,1		9,9
30.	45,6		11,16
31.	51,8		11,29
32.	58,9		10,47
33.	66,9		8,99

Продовження табл. 3.6

34.	76		7,19
35.	86,4		5,38
36.	98,1		3,77
37.	111		2,47
38.	127		1,5
39.	144		0,85
40.	163		0,44
41.	186		0,21
42.	211		0,09
43.	240		0,04
44.	272		0,02
45.	310		0,01

На наступному етапі було визначена концентрація олійної фази у складі емульгелю. Для цього нами були виготовлені зразки з концентрацією олії 20, 30 та 40 %.

Розмір крапель визначали мікроскопічним методом за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Akademy» з фотокамерою. Розміри крапель вимірювали при пересуванні зразку та при спостереженні окремих полів зору. Окремі поля зору зразку обирали, переміщаючи його на величину, більшу за діагональ діаметра кола, що обмежує поле зору. Краплю вважали належною до розглянутого поля, якщо вона знаходилася на одній із його половинок. За допомогою програмного забезпечення Scope Photo вимірювали максимальну хорду крапель в горизонтальному або вертикальному напрямках. Отримані результати наведені на рис. 3.13.

Як видно з рис. 3.13, при вмісті олії 20 % утворюється система, де олія нерівномірно розподілена у гелевому дисперсійному середовищі. При додаванні 30 % олії спостерігається рівномірний розподіл крапель, які мають розмір до 0,1 мкм. Відстань між краплями знаходиться в межах від 0,1 до 0,2 мкм, що дозволяє прогнозувати стабільність зразка під час зберігання або під впливом зовнішніх умов. У зразку з 40 % концентрацією олійної фази не

відбувається рівномірного розподілу олії, краплі мають поліедричну форму, між ними виникають контакти, що може змінювати реологічні властивості зразку та призводити до отримання нестійкої структури.

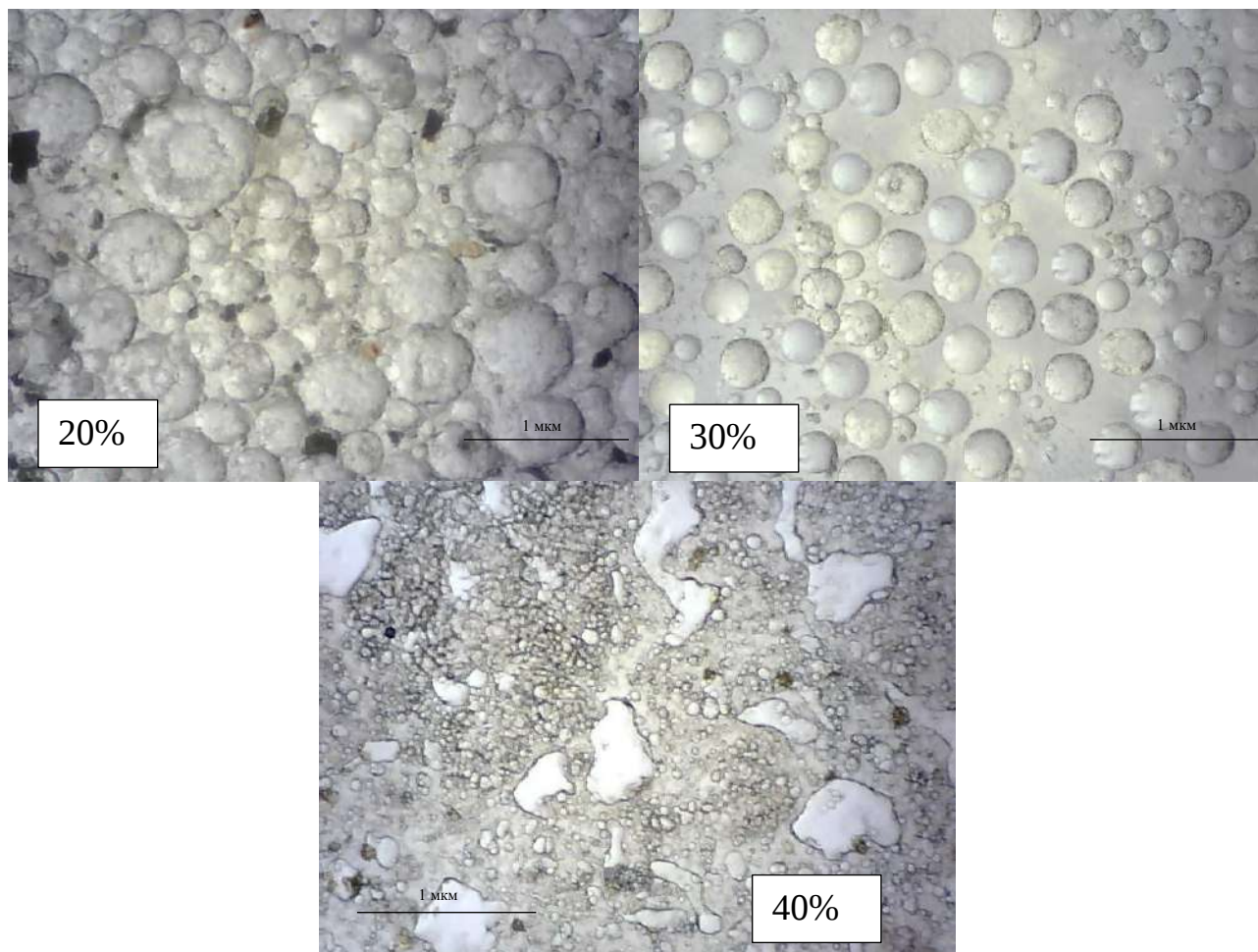


Рис. 3.13 Мікрофотографії зразків емульгелю з різним вмістом олійної фази

Таким чином, на підставі проведених досліджень до складу емульгелю уведено 30 % олії соняшникової.

3.3.2 Визначення оптимального вмісту гелеутворювача на підставі реологічних досліджень

Наступним етапом досліджень було визначення концентрації гелеутворювача у складі препарату за даними реологічних досліджень. Для цього були виготовлені зразки на емульгелевій основі з концентрацією гелеутворювача 1, 2, 3, 4, 5 %. Дослідження реологічних властивостей проводили за допомогою реометра Rheolab QC, Anton Paar (Австрія), який відповідає вимогам стандарту ISO 3219. У ході дослідження були використані системи коаксіальних циліндрів С-CC27/SS. Температура навколишнього середовища складала 20 °С. Результати визначення були оброблені за допомогою програмного забезпечення.

Реограми плинучості наведено на рис. 3.14-3.18.

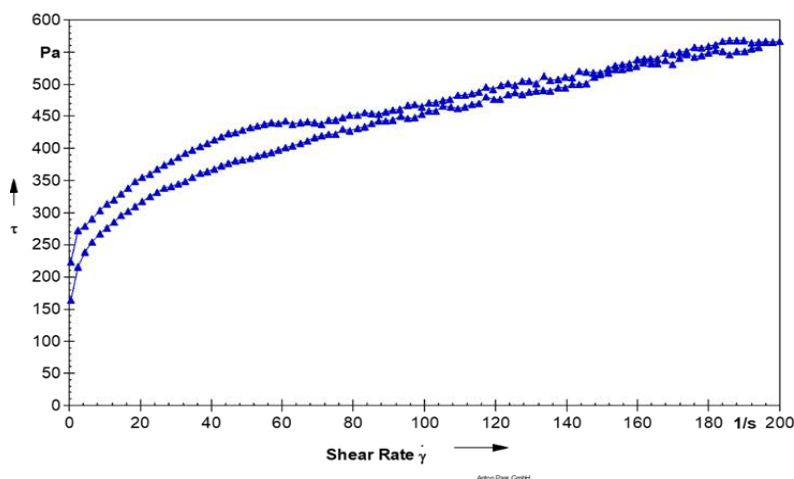


Рис. 3.14 Реограма зразка з 5 % вмістом Sepiplus-400

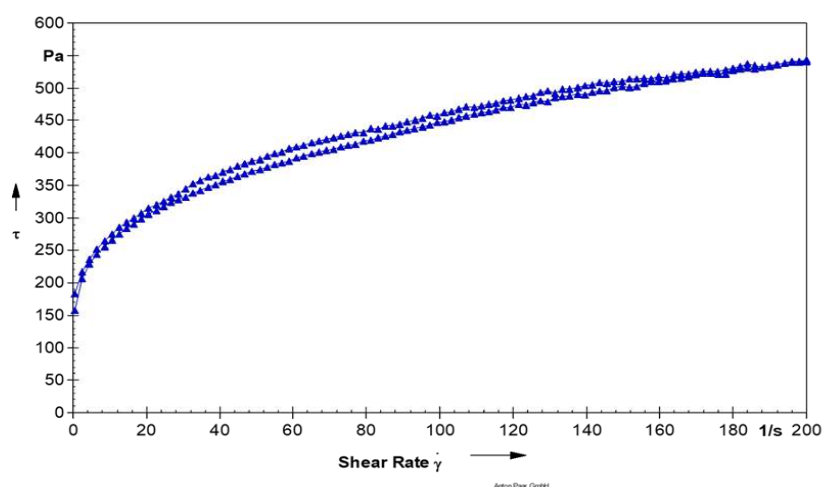


Рис. 3.15 Реограма зразка з 4 % вмістом Sepiplus-400

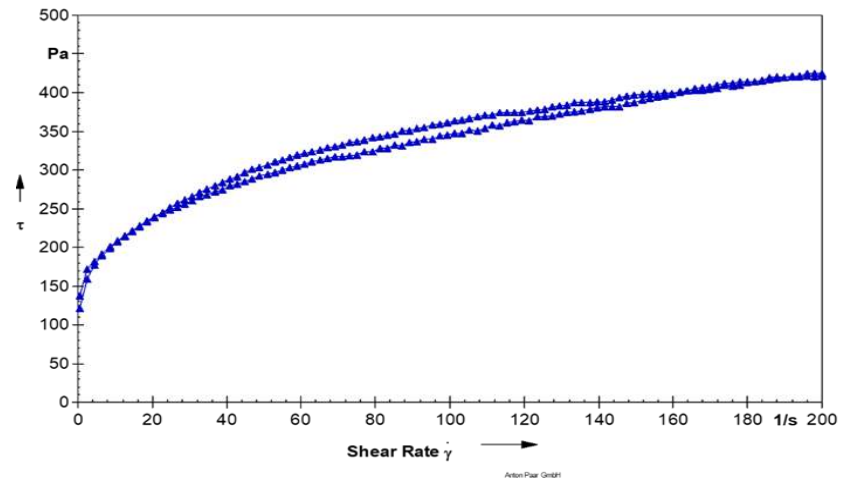


Рис. 3.16 Реограма зразка з 3 % вмістом Seriplus-400

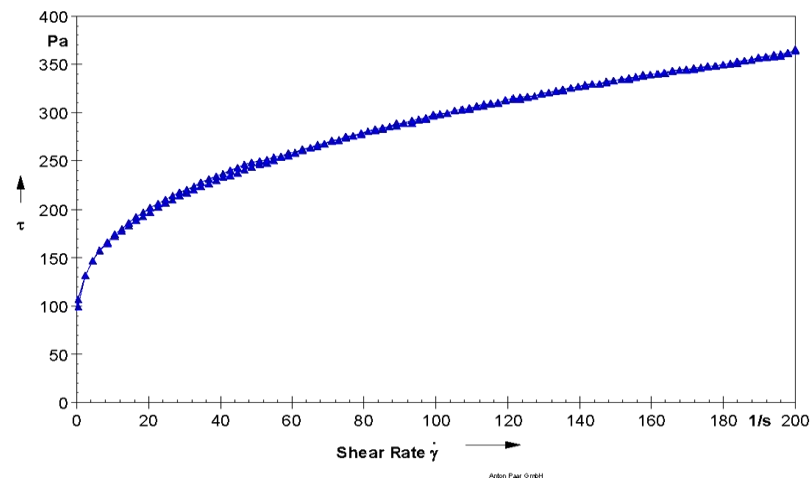


Рис. 3.17 Реограма зразка з 2 % вмістом Seriplus-400

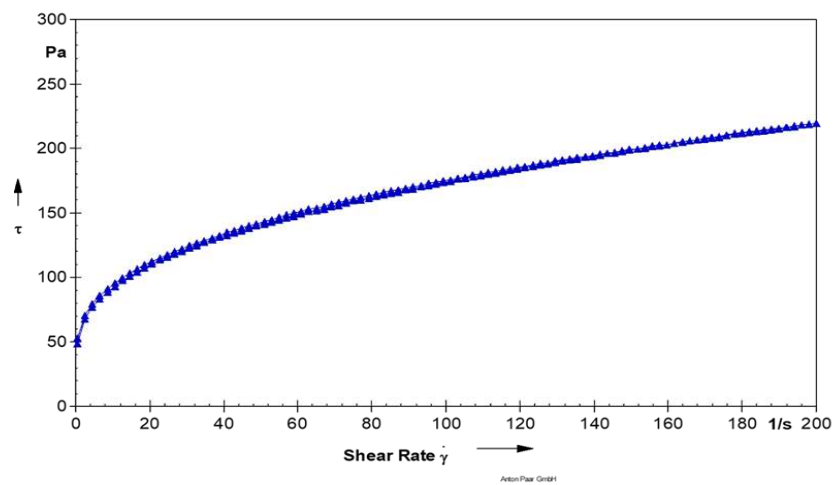
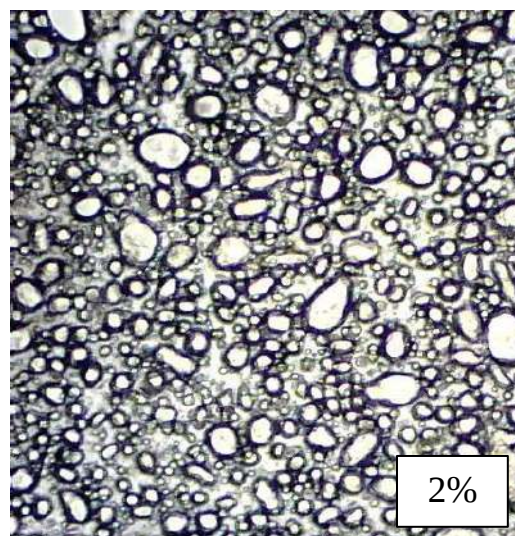
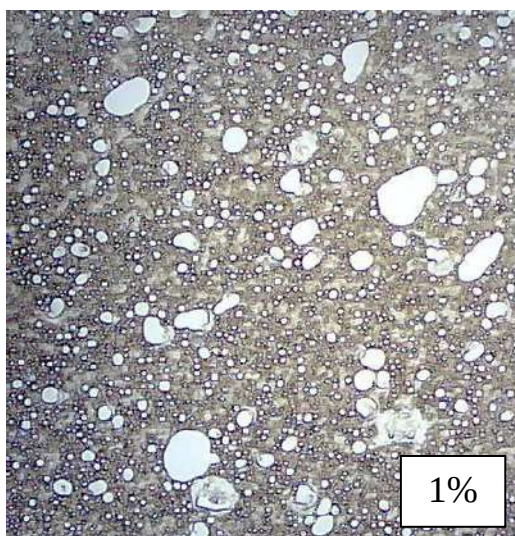


Рис. 3.18. Реограма зразка з 1 % вмістом Seriplus-400

Як видно з рис. 3.14–3.18, задовільні структурно-механічні показники мав зразок із вмістом Sepiplus-400 3 %. Вища концентрація спричиняла до підвищення в'язкості на 135 % та збільшення сили руйнування. Зразки з концентрацією 1 та 2 % мали тенденцію до негайного руйнування їх структури, що призвело б до погіршення споживчих характеристик. Також їх показники в'язкості дозволяють прогнозувати погану фіксацію на поверхні шкіри. Зразок з 5 % вмістом гелеутворювача потребує більшого часу на відновлення структури після припинення дії механічних сил, сила зчеплення частинок дисперсійного середовища спричинила утворення міцної тривимірної структури, яка не здатна змінювати свої властивості під дією механічних сил. Зразки з 1 та 2 % вмістом Sepiplus-400 мають початок плинності за швидкості зсуву 3 c^{-1} , що дозволяє зробити висновок про незадовільні споживчі характеристики: гель буде витікати з туби і не фіксуватися на поверхні шкіри.

Для остаточних висновків щодо вибору концентрації гелеутворювача були зроблені мікрофотографії отриманих зразків (рис. 3.19). Визначення розміру крапель та однорідності їх розподілу проводили за допомогою мікроскопічного аналізу з використанням лабораторного мікроскопа Konus Academi (Італія). Отримані результати обробляли за допомогою програмного забезпечення DeltaOptical DLTCamViewer 3.7.



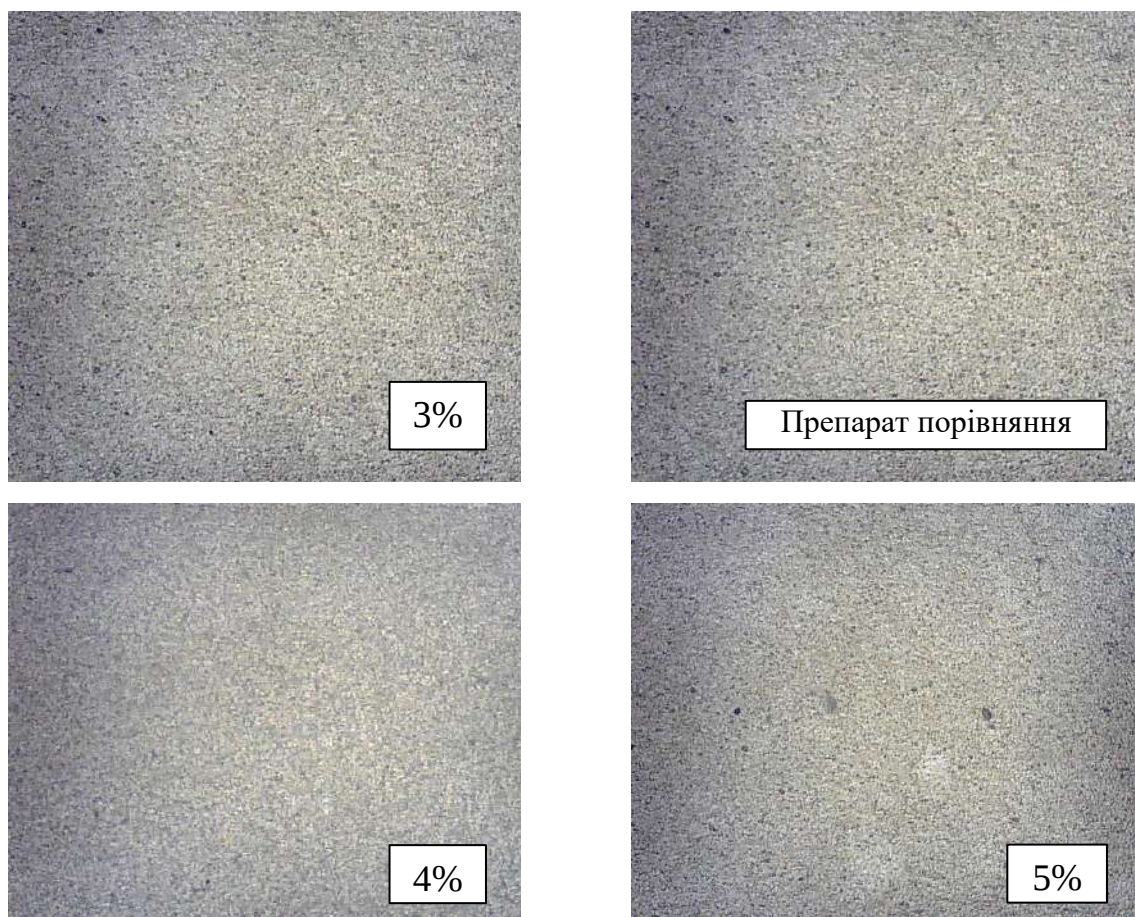


Рис. 3.19. Мікрофотографії зразків гелю з Seriplus-400 різної концентрації

Як видно з мікрофотографій, у зразках з вмістом гелеутворювача 1 та 2 % спостерігаються краплі різного розміру з подальшою їх коалесценцією, що свідчить про нестабільність отриманих зразків. У зразках із вмістом 4 та 5 % Seriplus-400 спостерігається щільна структура з нерівномірним розподілом крапель, вони містять ущільнені структури розміром до 1 мкм, що свідчить про нерівномірний розподіл їх складових по всьому об'єму зразка. Отримані результати аналізу мікрофотографій зразка з вмістом гелеутворювача 3 % дозволяють зробити висновок про рівномірний розподіл екстракту маруни дівочої та олійної фази у полі зору мікроскопа. Краплі мають однаковий розмір і перебувають на однаковій відстані, що буде запобігати утворенню їх коалесценції і, як наслідок, забезпечувати стабільність лікарського засобу.

Також зазначений зразок має з референтним препаратом однаковий розмір крапель (до 0,1 мкм), що може свідчити про подібність їх фізико-хімічних та біофармацевтичних показників.

На наступному етапі досліджень нами було визначено можливий вплив кількості гелеутворювача на осмотичні властивості дослідних зразків (рис. 3.20). Відомо, що осмотичні властивості впливають на біодоступність АФІ та прояв фармакологічної активності м'яких лікарських засобів. Дослідження зразків із вмістом гелеутворювача 3 та 4 % проведено методом діалізу крізь напівпроникну мембрану (розд. 2)

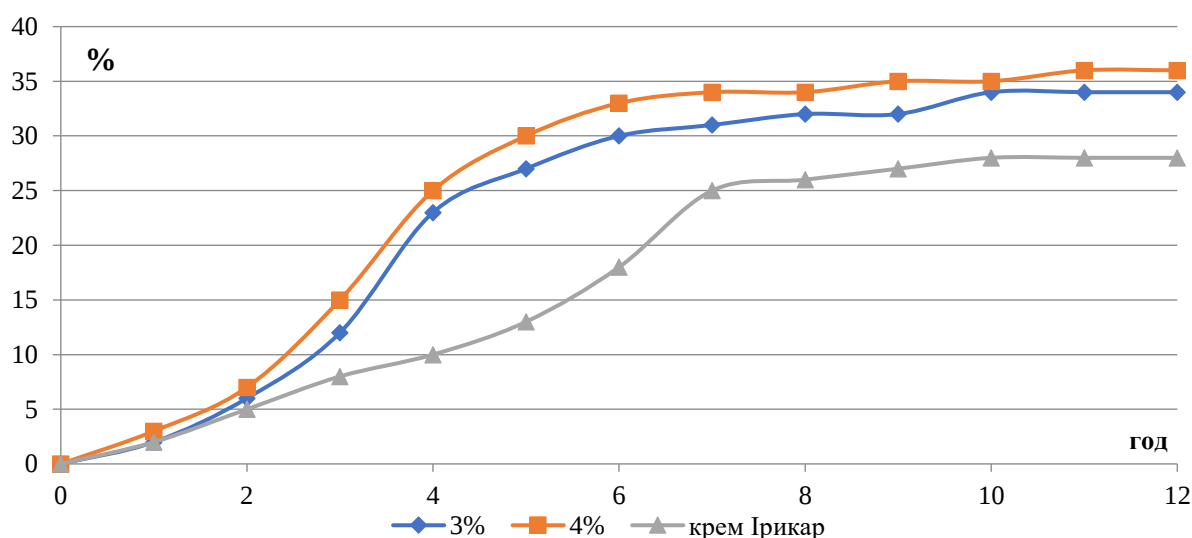


Рис. 3.20. Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу

Установлено, що дослідні зразки мали помірний рівень осмотичної активності – 34-36 %. Кількісний вміст гелеутворювача практично не впливав на рівень осмотичної активності.

Отже, на підставі результатів проведених досліджень було вирішено до складу препарату, що розробляється, ввести гелеутворювач Sepiplus-400 у концентрації 3 %.

3.3.3 Вибір консерванта та його концентрації у складі препарату

У складі ЛЗ, що розробляється, міститься АФІ рослинного походження та вода очищена – обидві компоненти впливають на стабільність одержаного продукту під час зберігання та застосування через небезпеку біологічного забруднення готової лікарської форми [2, 169]. Присутність мікроорганізмів у нестерильних препаратах може викликати зменшення або навіть інактивацію їх терапевтичної дії, тому на етапі фармацевтичної розробки мають бути розглянуті питання забезпечення мікробіологічної чистоти [12, 149].

Забезпечення необхідного рівня мікробіологічної чистоти нестерильних ЛЗ, особливо тих, що не мають достатньої антимікробної активності, можливе за рахунок уведення до складу препарату антимікробних консервантів [52]. Асортимент консервантів, які використовуються у вітчизняних ЛЗ, є досить широким. З-поміж них для розробки м'яких препаратів для наскірного застосування часто використовують такі: метилпарагідрооксибензоат (ніпагін), комбінація метилпарагідрооксибензоату з пропілпарагідрооксибензоатом (ніпазол), спирт бензиловий, бензалконію хлорид, феноксіетанол, 2-гідроксіетилбензол (спирт фенілетиловий), натрію бензоат, калію сорбат [101].

Тому наступним етапом було дослідження ефективності антимікробних консервантів у складі емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої для терапії захворювань ОРА. Дослідження проводили на базі кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету під керівництвом доц. О. С. Калюжної.

Досліджувалися такі антимікробні речовини: комбінація ніпагіну з ніпазолом у співвідношенні 1:3, бензоат натрію, феноксіетанол, фенілетиловий спирт.

Випробування ефективності антимікробних консервантів проводили за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [2]. Дослідження виконували в асептичних умовах ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія) (розд. 2).

Як живильні середовища використовували соєво-казеїновий та Сабуро-

декстрозний агар, як розчинник – буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН=7,0, що містить 50 г/л полісорбату-80, 5 г/л лецитину, 1 г/л гістидину гідрохлориду.

Як тест-культури мікроорганізмів використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, приготування інокуляту з яких здійснювали згідно з ДФУ 2.3, п. 5.1.3.

Згідно з вимогами ДФУ проводили перевірку стерильності живильних середовищ, розчинника, ростових властивостей живильних середовищ (соєво-казеїнового живильного середовища – для вирощування бактерій та Сабуро-декстрозного середовища без додавання антибіотику – для вирощування грибів) та перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин. Контролем під час визначення ростових якостей середовища служить стандартне середовище з гарантованими ростовими властивостями, на якому правильно виявляється кількісне та якісне зростання мікроорганізмів (морфологія колоній). Результати перевірки стерильності живильних середовищ, розчинника та ростових властивостей поживних середовищ наведені у табл. 3.7.

Дані табл. 3.7 демонструють, що живильні середовища відповідали за ростовими властивостями і витримували випробування на стерильність згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.6.12., а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин полягає у порівнянні результатів підрахунку числа тест-мікроорганізмів у випробуваному препараті і на контрольних висівах.

Ростові властивості живильних середовищ

Тест-мікроорганізми	Живильні середовища	Умови культивування		Висновки
		температура, °С	тривалість, год	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїнове	30-35	18-24	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Сабурозо-декстрозне	20-25	48-72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабурозо-декстрозне	20-25	120-168	Морфологія колоній та клітин типова
-	Контроль стерильності	35	24-72	Зростання мікроорганізмів відсутнє

Для цього в пробірки з розведенням препарату, підготовленими для кожного тест-мікроорганізму окремо, вносили суспензію тест-штаму одного з видів мікроорганізмів, яка містить близько 100 колонієутворювальних одиниць (КУО). Готували контроль тест-мікроорганізмів. Інокульовані зразки ретельно перемішували. По 1 мл із розведень препарату та контролів окремо для кожного тест-штаму, що містить не більше 100 КУО, висівали поверхневим методом на густі живильні середовища: соєво-казеїновий агар – для виявлення бактерій та Сабуро-декстрозний агар – для виявлення грибів. Результати перевірки придатності методики визначення загального числа життєздатних клітин наведені у табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Результати перевірки придатності методики

Зразок	Середнє число КУО в 1 мл зразка			
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
Суспензія мікроорганізмів + емульгель 3 густим екстрактом маруни дівочої	78	64	75	68
Контрольна суспензія мікроорганізмів	89	76	69	65

Результати у табл. 3.8, одержані під час підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності та за відсутності випробовуваного зразка, відрізняються не більше ніж у 1,2 разу, що відповідає критерію прийнятності (не більше ніж у два рази). Тобто метод поверхневого висівання на чашки з використанням стандартного розчинника придатний для визначення кількості мікроорганізмів у препараті і може використовуватися для проведення випробування ефективності антимікробних консервантів.

Для проведення випробування ефективності обраних антимікробних консервантів кожен контейнер зі зразком емульгелю інокулювали свіжовиготовленою суспензією з одним із тест-мікроорганізмів, одночасно забезпечуючи мікробне навантаження від 10^5 до 10^6 КУО у 1 мл зразка, ретельно перемішували для їх рівномірного розподілу в об'ємі зразка та зберігали за температури від 20 до 25 °C у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції та через певні проміжки часу (для препаратів для наскрізного застосування через 2, 7, 14 та 28 діб) з кожного зразка відбирали 1 мл проби і визначали кількість життєздатних мікроорганізмів методом прямого висівання на чашки. Критерієм оцінки ефективності консерванта у лікарській формі служить зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його контамінації. Відповідно до вимог ДФУ логарифм зниження кількості

життєздатних клітин бактерій через 2 доби має становити не менше 2, через 7 діб – не менше 3, у подальшому кількість життєздатних клітин бактерій не має збільшуватися; логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше 3, в подальшому кількість життєздатних клітин грибів не має збільшуватися.

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Результати ефективності антимікробних консервантів у зразках досліджуваного емульгелю

Тест-культура мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Без консерванта	5,28	2 / 0,95	3 / 2,10	–	НЗ/2,71
	Ніпагін + ніпазол (0,2)	5,34	2 / 2,92	3 / 3,76	–	НЗ/НВ
	Ніпагін + ніпазол (0,4)	5,36	2 / 3,05	3 / 3,94	–	НЗ/НВ
	Бензоат натрію (0,15)	5,38	2 / 3,37	3 / 3,53	–	НЗ/НВ
	Бензоат натрію (0,25)	5,36	2 / 3,40	3 / 3,99	–	НЗ/НВ
	Фенілетиловий спирт (0,5)	5,42	2 / 3,02	3 / 3,85	–	НЗ/НВ
	Фенілетиловий спирт (1,0)	5,38	2 / 3,75	3 / 3,97	–	НЗ/НВ
	Феноксіетанол (0,5)	5,52	2 / 2,05	3 / 3,22	–	НЗ/НВ

Продовження табл. 3.9

	Феноксіетанол (1,0)	5,59	2/2,67	3/3,95	-	H3/HB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Без консерванта	5,44	2 / 1,15	3 / 2,23	-	H3/2,50
	Ніпагін + ніпазол (0,2)	5,48	2 / 2,74	3 / 3,70	-	H3/HB
	Ніпагін + ніпазол (0,4)	5,44	2 / 2,79	3 / 3,78	-	H3/HB
	Бензоат натрію (0,15)	5,51	2 / 2,94	3 / 4,35	-	H3/HB
	Бензоат натрію (0,25)	5,44	2 / 2,97	3 / 4,50	-	H3/H3
	Фенілетиловий спирт (0,5)	5,52	2 / 3,05	3 / 3,74	-	H3/H3
	Фенілетиловий спирт (1,0)	5,48	2 / 3,17	3 / HB	-	H3/HB
	Феноксіетанол (0,5)	5,48	2 / 2,76	3 / 3,70	-	H3/HB
	Феноксіетанол (1,0)	5,52	2/3,05	3/4,22	-	H3/HB
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Без консерванта	5,74	-	-	2 / 1,76	H3/1,95
	Ніпагін + ніпазол (0,2)	5,59	-	-	2 / 3,15	H3/HB
	Ніпагін + ніпазол (0,4)	5,59	-	-	2 / HB	H3/HB
	Бензоат натрію (0,15)	5,57	-	-	2 / 3,50	H3/HB
	Бензоат натрію (0,25)	5,54	-	-	2 / 3,86	H3/HB
	Фенілетиловий спирт (0,5)	5,47	-	-	2 / 4,14	H3/HB
	Фенілетиловий спирт (1,0)	5,58	-	-	2 / HB	H3/HB
	Феноксіетанол (0,5)	5,54	-	-	2 / 3,24	H3/HB

Продовження табл. 3.9

	Феноксіетанол (1,0)	5,68	-	-	2 / НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Без консерванта	5,57			2 / 1,65	НЗ/1,9
	Ніпагін + ніпазол (0,2)	5,66	-	-	2 / 3,70	НЗ/НВ
	Ніпагін + ніпазол (0,4)	5,52	-	-	2 / НВ	НЗ/НВ
	Бензоат натрію (0,15)	5,59	-	-	2 / 4,05	НЗ/НВ
	Бензоат натрію (0,25)	5,59	-	-	2 / НВ	НЗ/НВ
	Фенілетиловий спирт (0,5)	5,57	-	-	2/4,28	НЗ/НВ
	Фенілетиловий спирт (1,0)	5,53	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	Феноксіетанол (0,5)	5,53	-	-	2/НВ	НЗ/НВ
	Феноксіетанол (1,0)	5,66	-	-	2/НВ	НЗ/НВ

Примітка: НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів порівняно з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Отримані дані свідчать про те, що зразок емульгелю без консерванта не відповідає вимогам ДФУ, оскільки логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій (*Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках, за вимогами ДФУ, має бути не менше 2,0, а у зразках без консерванта – 1,76 для *Candida albicans* і 1,65 для *Aspergillus brasiliensis*, що також не відповідає вимогам. Тобто, отримані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого емульгелю антимікробних консервантів.

Результати, наведені у табл. 3.9, свідчать про те, що через 2 доби зберігання інокульованих зразків емульгелю з комбінацією консервантів ніпагін + ніпазол Іg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 2 і складав за концентрації 0,2 % для *Staphylococcus aureus* 2,92, для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,74; за концентрації 0,4 % для *Staphylococcus aureus* дорівнював 3,05, для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,79. Через 7 днів зберігання інокульованих зразків емульгелю з комбінацією консервантів ніпагін + ніпазол Іg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 3 і складав за концентрації 0,2 % для *Staphylococcus aureus* 3,76, для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,70; за концентрації 0,4 % для *Staphylococcus aureus* дорівнював 3,94, для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,78. Для клітин грибів *Candida albicans* на 14 добу Іg зменшення кількості життєздатних клітин у цих зразках за концентрації 0,2 % склав 3,15 (за вимогами не менше 2), за 0,4 % – не виявлені; для культури *Aspergillus brasiliensis* на 14 добу за концентрації 0,2 % Іg зменшення складав 3,70, а за 0,4 % – не виявлені. На 28 добу в зразках емульгелю з комбінацією консервантів ніпагін + ніпазол обраних концентрацій життєздатні клітини бактерій та грибів не виявлялися.

За результатами табл. 3.9, зразки емульгелю з бензоатом натрію також виявляли антимікробну активність по відношенню до *Staphylococcus aureus*. Так, на 2 добу Іg зменшення кількості бактерій *Staphylococcus aureus* становив 3,37 та 3,42 за концентрації консерванта 0,15 % та 0,25 % відповідно; на 7 добу спостерігалась подібна тенденція – Іg зменшення кількості бактерій становив 3,53 та 3,99 за концентрації бензоату натрію 0,15 та 0,25 % відповідно; на 28 добу – клітини не виявлялись. Для тест-мікроорганізму *Pseudomonas aeruginosa* за концентрації бензоату натрію 0,15 % на 2 добу Іg зменшення кількості бактерій був 2,94, за концентрації 0,25 % – 2,97, на 7 добу – 4,35 та 4,50 відповідно. На 28 добу не спостерігалось збільшення числа мікроорганізмів порівняно з попередньою контрольною точкою. Для грибів *Candida albicans* у зразках із бензоатом натрію в концентраціях 0,15 та 0,25 % на 14 добу

спостереження lg зменшення кількості клітин дорівнював відповідно 3,50 та 3,86, а для *Aspergillus brasiliensis* – 4,05 і клітини не виявлялися. В обох випадках на 28 добу експерименту клітини цих тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

У зразках із консервантом фенілетиловим спиртом у концентраціях 0,5 та 1,0 % відповідно спостерігались такі результати: lg зменшення кількості клітин *Staphylococcus aureus* дорівнював 3,02 та 3,75 на 2 добу і 3,85 та 3,97 на 7 добу; для *Pseudomonas aeruginosa* – 3,05 та 3,17 на 2 добу і 3,74 і не виявлено на 7 добу. Для *Candida albicans* та *Aspergillus brasiliensis* за концентрації консерванта 0,5 % на 14 добу lg зменшення кількості клітин дорівнював 4,14 та 4,28, а за концентрації 1,0 % не виявлялись. На 28 добу спостережень із зразків з обома концентраціями консерванта клітини всіх тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

Подібні тенденції спостерігались і для зразків емульгелю з додаванням консерванта феноксіетанолу у концентраціях 0,5 та 1,0 %: lg зменшення кількості клітин *Staphylococcus aureus* дорівнював 2,05 та 2,67 на 2 добу і 3,22 та 3,95 на 7 добу; для *Pseudomonas aeruginosa* – 2,76 та 3,05 на 2 добу і 3,70 та 4,22 на 7 добу. Для *Candida albicans* та *Aspergillus brasiliensis* за концентрації консерванта 0,5 % на 14 добу lg зменшення кількості клітин дорівнював 3,24 і не виявлялись, а за концентрації 1,0 % клітини не виявлялись. На 28 добу спостережень зі зразків з обома концентраціями консерванта клітини всіх тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

Узагальнюючи результати табл. 3.9 для емульгелю з обраними консервантами, можна відзначити відповідність отриманих даних вимогам ДФУ до препаратів для нашкірного застосування.

Враховуючи вимоги безпечності та економічності, фізико-хімічні властивості та можливість використання як ароматизатора найбільш прийнятним консервантом у цій розробці є спирт фенілетиловий. Як найбільш прийнятну концентрацію консерванта було обрано 1,0 %.

Концентрацію ГЕМД – 3 % у складі емульгелю було встановлено за результатами фармакологічного скринінгу (розділ 5).

Отже, на підставі проведених досліджень запропонована нова фармацевтична композиція м'якої лікарської форми – емульгель [44], який містить ГЕМД, олію соняшникову, Seriplus – 400, консервант – фенілетиловий спирт та воду очищену за такого співвідношення компонентів, г [4]:

ГЕМД	3,0
олія соняшникова	30,0
Seriplus 400	3,0
спирт фенілетиловий	1,0
вода очищена	до 100,0

Висновки до розділу 3

1. За результатами маркетингових досліджень з'ясовано, що фармацевтичний ринок препаратів, які застосовуються для лікування захворювань ОРА, досить насичений за асортиментом, брендами, кількістю МНН, але на 75 % імпортозалежний за номенклатурою і на 80 % за грошовими обсягами реалізації.

2. Установлено, що група M02 – Засоби, що застосовуються місцево у разі суглобового та м'язового болю, яка містить фітопрепарати, та група M09 – Інші засоби, що застосовуються у разі патології ОРА, мають мінімальний асортимент – 13 торгових найменувань за 1 МНН, та 21 найменування за 7 МНН відповідно. Результати досліджень свідчать про доцільність розширення асортименту препаратів цих груп шляхом створення м'якого лікарського засобу з екстрактом маруни дівочої.

3. Проведено мікроелементний аналіз ГЕМД. Установлено, що АФІ за рахунок вмісту широкого спектра мікроелементів та їх кількісного співвідношення є перспективним для лікуванні захворювань ОРА.

4. За результатами визначення розчинності ГЕМД встановлено, що кращий розподіл його частинок спостерігається у воді очищеній. Тому пропонується уводити його до складу МЛЗ у диспергованому у воді очищеній вигляді.

5. За визначенням органолептичних властивостей модельних зразків, приготовлених на емульсійних, емульгелевих та гелевих основах, було встановлено, що зразки, приготовлені на емульсійних основах типу о/в та в/о мали незадовільні органолептичні показники і не вивільнювали БАР флавоноїдної природи. Добрими органолептичними властивостями, потрібною стабільністю та достатнім ступенем вивільнення БАР володіли зразки на емульгелевій та гелевій основах.

6. Проведено структурно-механічні, текстурні, адгезивні, мікроскопічні дослідження зразків гелів з екстрактом маруни дівочої густим, що були виготовлені з використанням гелеутворювачів Sepiplus-400, Aristoflex AVC та Sepimax ZEN. Охарактеризована текстурна та реологічна поведінка зазначених зразків; за результатами проведених досліджень встановлено, що подібним за текстурними властивостями препарату порівняння був емульгелевий зразок на основі Sepiplus-400. Мікроскопічним аналізом показано, що використання цього гелеутворювача дозволяє отримати найбільш однорідну систему. На підставі реологічних досліджень встановлено раціональний вміст Sepiplus-400 у складі емульгелю – 3 %.

7. Результати визначення розподілу частинок ГЕМД методом оптичної дифракції продемонстрували менший їх розмір у зразку на емульгелевій основі (від 0,15 до 1,3 μm) порівняно зі зразком на гелевій основі (від 11 до 310 μm), що також було підставою для вибору емульгелевої основи і Sepiplus-400.

8. Проведено дослідження з вибору антимікробного консерванта у складі м'якого лікарського засобу. За проведеними випробуваннями, досліджувані консерванти (бензоат натрію, феноксіетанол, фенілетиловий спирт та комбінація ніпагіну та ніпазолу) показали високу антимікробну ефективність і

відповідали вимогам ДФУ 2.3 критерію А до препаратів для нашкірного застосування. Враховуючи вимоги безпечності та економічності, фізико-хімічні властивості та можливість використання як ароматизатора, до складу препарату було введено фенілетиловий спирт у концентрації 1,0 %.

9. На підставі проведених досліджень розроблено склад емульгелю з ГЕМД, що містить АФІ у концентрації 3 %, олію соняшникову, гелеутворювач Seriplus 400, консервант спирт фенілетиловий та воду очищену.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. P. 68-72.

2. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Халавка М. В., Геруш О. В. Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату. *Вісник фармації*. 2023. № 1 (105). С. 57-65.

3. Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 1 (29). P. 51-59.

4. Спосіб одержання лікувально-профілактичного м'якого лікарського засобу з протизапальною та знеболювальною дією : пат. 150536 Україна / Веля М. І. Рубан О. А., Халавка М. В., Хохлова Л. М., Міщенко О. Я., Гонтова Т. М., Кириченко І. В., Гращенкова С. А. № u202104360 ; заявл. 26.07.2021 ; опубл. 03.03.2022, Бюл. № 9.

5. Веля М. І., Халавка М. В., Рубан О. А. Визначення розчинності густого екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (Feverfew)) мікроскопічним методом. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 58-61.

6. Веля М. І., Рубан О. А. Реологічні дослідження з вибору основи для розробки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 133-134.

7. Рубан О. А., Веля М. І., Халавка М. В., Хохлова Л. М. До питання створення м'якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. м. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.

8. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М. Розробка емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої із застосуванням принципів Quality by Design. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 25 берез. 2021 р. м. Харків : НФаУ, 2021. С. 120-121.

9. Веля М. І., Рубан О. А., Халавка М. В. Вибір раціональної концентрації консерванту у складі емульгелю протизапальної та знеболювальної дії. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф.; м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021, С. 138-139.

10. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М., Халавка М. В., Кухтенко Г. П. Реологічні дослідження з розробки складу емульгелю з густим екстрактом Маруни Дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.; м. Харків, 11-12 листоп. 2021р. Харків: НФаУ, 2021. С. 256-259.

11. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 121.

12. Веля М. І., Рубан О. А. Дослідження з вибору консерванту емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 111-113.

13. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Дослідження текстурних зразків емульгелю з маруною дівочою. *Planta+*. *Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. С. 187.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЕМУЛЬГЕЛЮ

4.1 Розробка технології одержання емульгелю

Розробка будь-якого ЛЗ повинна бути описана з огляду на визначений Quality Target Product Profile (QTPP) із використанням відповідних тестів та факторів контролю Certified Quality Auditor (CQAs), що впливають на легкість уведення і тривалість використання майбутнього препарату.

Для ЛЗ, які містять дисперсійне середовище та дисперсну фазу, зміни у складі або виробничому процесі можуть вплинути на ефективність та/або безпеку продукту, тому їх важливо оцінювати та контролювати. Порядок додавання різних компонентів до рецептури, а також такі параметри процесу, як температура та умови гомогенізації (швидкість і тривалість), є важливими чинниками. Тому подальші дослідження з розроблення емульгелю з екстрактом маруни дівочої було спрямовано на визначення оптимальної температури, швидкості і тривалості емульгування, а також впливу зазначених параметрів на розміри олійної фази гетерогенної системи [117].

Диспергування здійснювали на лабораторному змішувачі для рідких та емульсійних ЛФ протягом 10, 20 та 30 хв, поступово додаючи залишок води. Для оцінки якості виготовлених зразків використовували такі показники: зовнішній вигляд, в'язкість та ступінь дисперсності (рис. 4.1).

Як видно на рис. 4.1, швидкість 1000 об/хв сприяє коалесценції крапель олії, а зразок, який був отриманий на швидкості 2000 об/хв, має розмір крапель менше ніж 1 мкм, що свідчить про седиментаційну стійкість отриманої системи. Зразок, отриманий за 1500 об/хв, містить краплі олійної фази менше 1 мкм, але між ними різна відстань, що свідчить про отримання кінетично нестійкої системи, здатної до швидкої коагуляції.

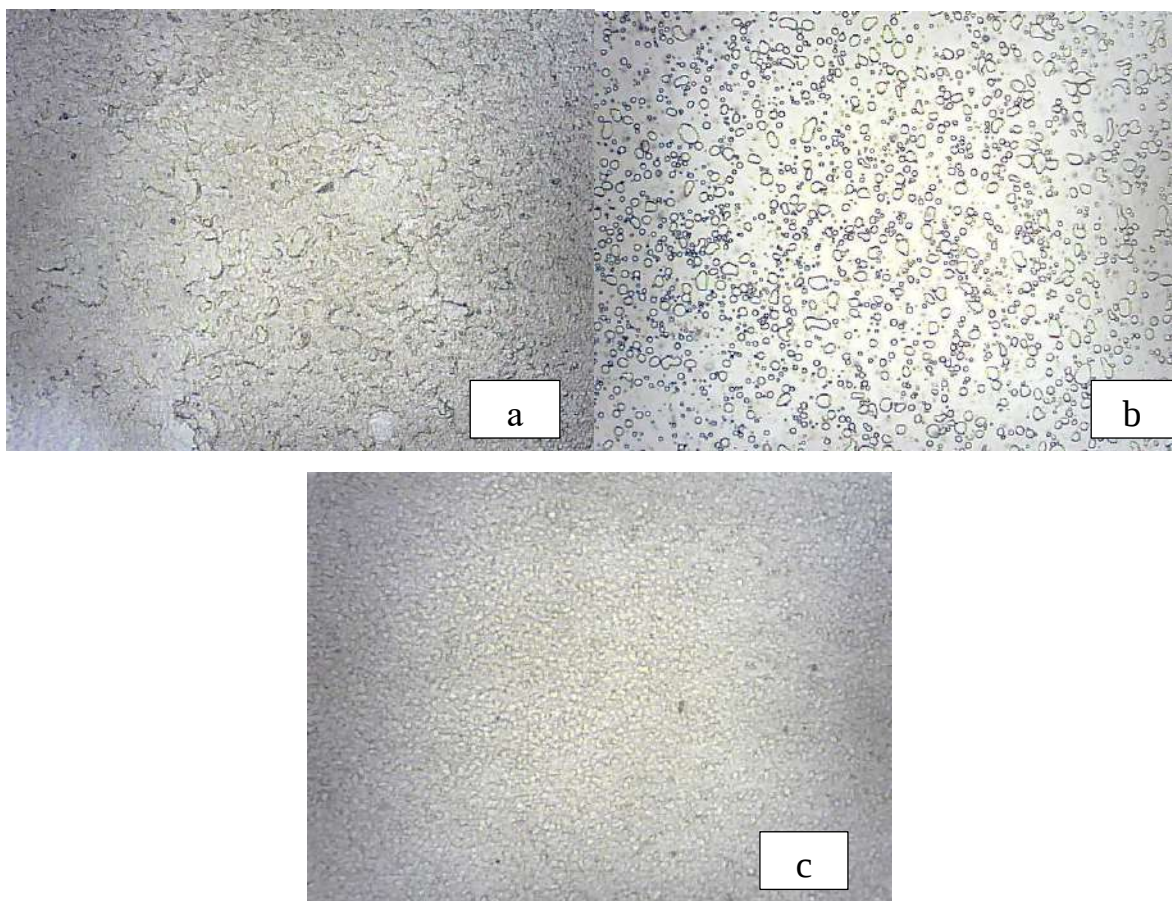


Рис. 4.1. Мікрофотографії емульгелю залежно від швидкості змішування:
а – 1000 об/хв, б – 1500 об/хв, с – 2000 об/хв

Отже, результати визначення швидкості перемішування показали, що зі збільшенням цього показника зростає дисперсність та однорідність емульсійної системи.

Не менш важливим під час опрацювання технології є визначення тривалості перемішування емульгелю (рис. 4.2).

За результатами мікроскопічного аналізу зразків гелю з різним часом гомогенізації (рис. 4.2) було встановлено, що середні розміри частинок дисперсної фази інтенсивно зменшуються (з 5 до 0,1 мкм) протягом 30 хв гомогенізації. Час гомогенізації понад 30 хв суттєво не змінює дисперсності олійної фази. Відомо, що інтенсивність гомогенізації впливає не лише на ступінь дисперсності, а й на реологічні властивості.

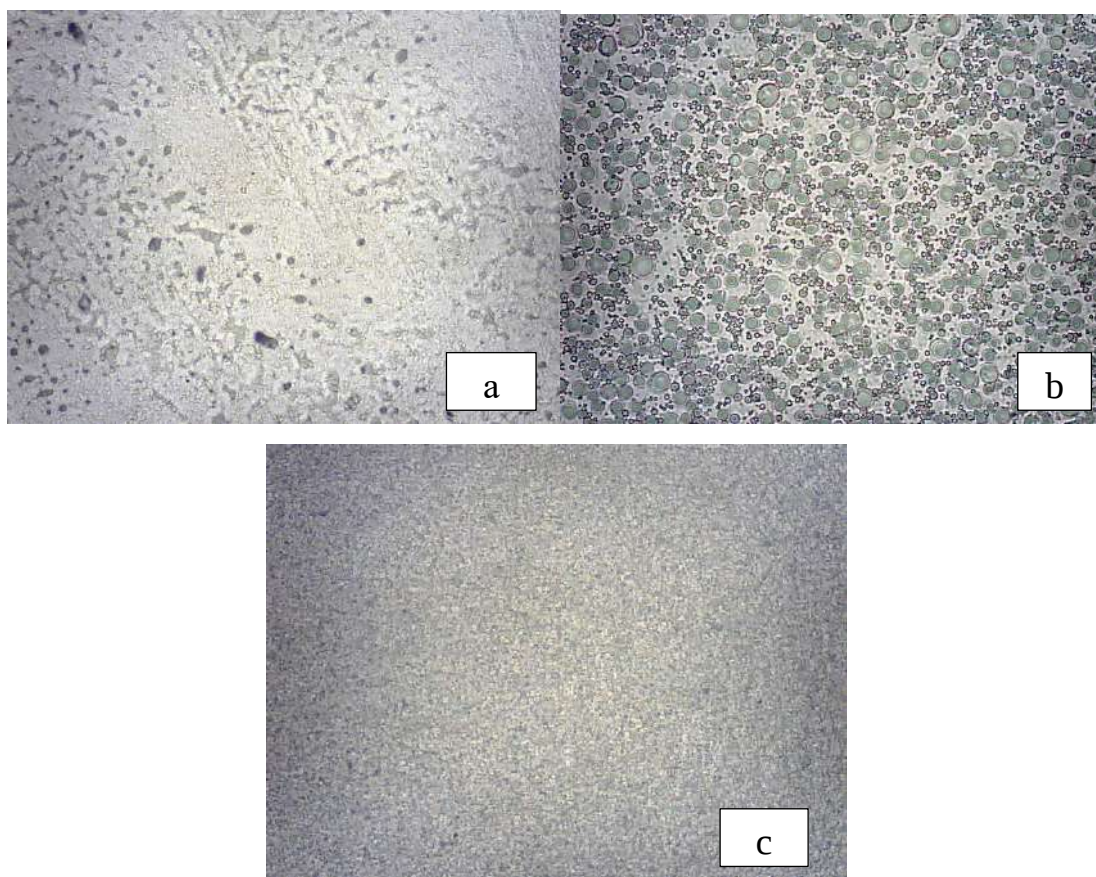


Рис. 4.2. Однорідність емульгелю залежно від часу перемішування: а – 10 хв, б – 20 хв, с – 30 хв

Зі збільшенням швидкості перемішування знижується структурна в'язкість зразків і, відповідно, зростає ймовірність втрати кінетичної стійкості отриманої системи. Тому була визначена в'язкість зразків після гомогенізації. Отримані результати свідчать, що з підвищенням швидкості до 2000 об/хв структурна в'язкість зразків знаходиться в межах 32000– 34000 мПа·с.

Для остаточного вибору швидкості перемішування було проведено випробування зразка емульгелю за швидкості 2500 об/хв. Отримані результати свідчать, що з підвищенням швидкості до 2500 об/хв структурна в'язкість зразків знижується до 24000 мПа·с., що може негативно відбиватися на споживчих властивостях препарату.

Отже, за результатами досліджень раціональними параметрами

отримання емульгелю, які забезпечують належний ступінь дисперсності та реологічні параметри, є швидкість гомогенізації – 2 000 об/хв, час – 30 хв.

Отже, на підставі експериментальних досліджень було визначено технологію отримання емульгелю «Танацель».

Для одержання концентрату ГЕМД розчиняють у частині води очищеної, перемішуючи зі швидкістю 500 об/хв за температури 60 °С. Окремо готують ліофільну фазу емульгелю. Для цього відважені на вагах емульгатор-гелеутворювач Sepiplus – 400, спирт фенілетиловий та олію соняшникову перемішують до отримання однорідної маси при температурі 20 °С, починаючи від 1000 до 2000 об/хв, протягом 30 хв.

На наступному етапі змішують олійну і водну фази за допомогою лабораторного змішувача, використовуючи той самий швидкісний режим протягом 30 хв. Гомогенізація емульгелю за швидкості обертання 2000 об/хв забезпечує рівномірний розподіл дисперсійної фази з розмірами крапель 0,1 мкм у водному середовищі.

Технологічний процес отримання емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої у промислових умовах у вигляді блок-схеми наведено на рис. 4.3., він складається з 7 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини

Сировина для приготування емульгелю підлягає вхідному контролю, після проходження якого доставляється на ділянку за допомогою транспортних візків.

За допомогою вагів платформних послідовно відважують необхідну кількість діючих (густого екстракту маруни дівочої (ГЕМД) та допоміжних (води очищеної, олії соняшnikової, Sepiplus-400, спирту фенілетилового) речовин у збірники і передають на стадії 2 та 3.

Стадія 2. Приготування концентрату екстракту.

Підготовлену кількість води очищеної відвантажують у реактор-гомогенізатор. Потім до води очищеної додають необхідну кількість ГЕМД та перемішують за допомогою лопатевої мішалки зі швидкістю 500 об/хв.

Стадія 3. Приготування олійної фази.

У планетарний міксер відвантажують олію соняшникову, спирт фенілетиловий та Seriplus-400. Вмикають міксер та перемішують до повної однорідності.

Стадія 4. Приготування емульгелю

Змішують концентрат екстракту зі стадії 2 та олійну фазу зі стадії 3. Отриману суміш емульгують та гомогенізують протягом 30 хв. Для визначення якості проміжної продукції у процесі перемішування та гомогенізації відбирають пробу. Після отримання висновків про відповідність продукту усім показникам якості масу емульгелю передають на дозування в туби.

Стадія 5. Дозування емульгелю в туби

Емульгель за температури (20 ± 2) °C транспортують до бункера тубонаповнювального автомата та дозують у алюмінієві туби (ТУ 64-7-648-90) з внутрішнім лакованим покриттям на основі клею БФ-2 (ГОСТ 12-172-74) по 50 г. Під час автоматичного наповнення періодично здійснюють контроль маси емульгелю у тубі.

Стадія 6. Пакування туб у пачки

Вторинне пакування комплектують тубою разом з інструкцією до застосування, одночасно перевіряючи комплектність, правильність і чіткість маркування.

Стадія 7. Пакування пачок у групову тару.

Продукт у вторинному пакуванні упаковують у коробки (групове пакування).

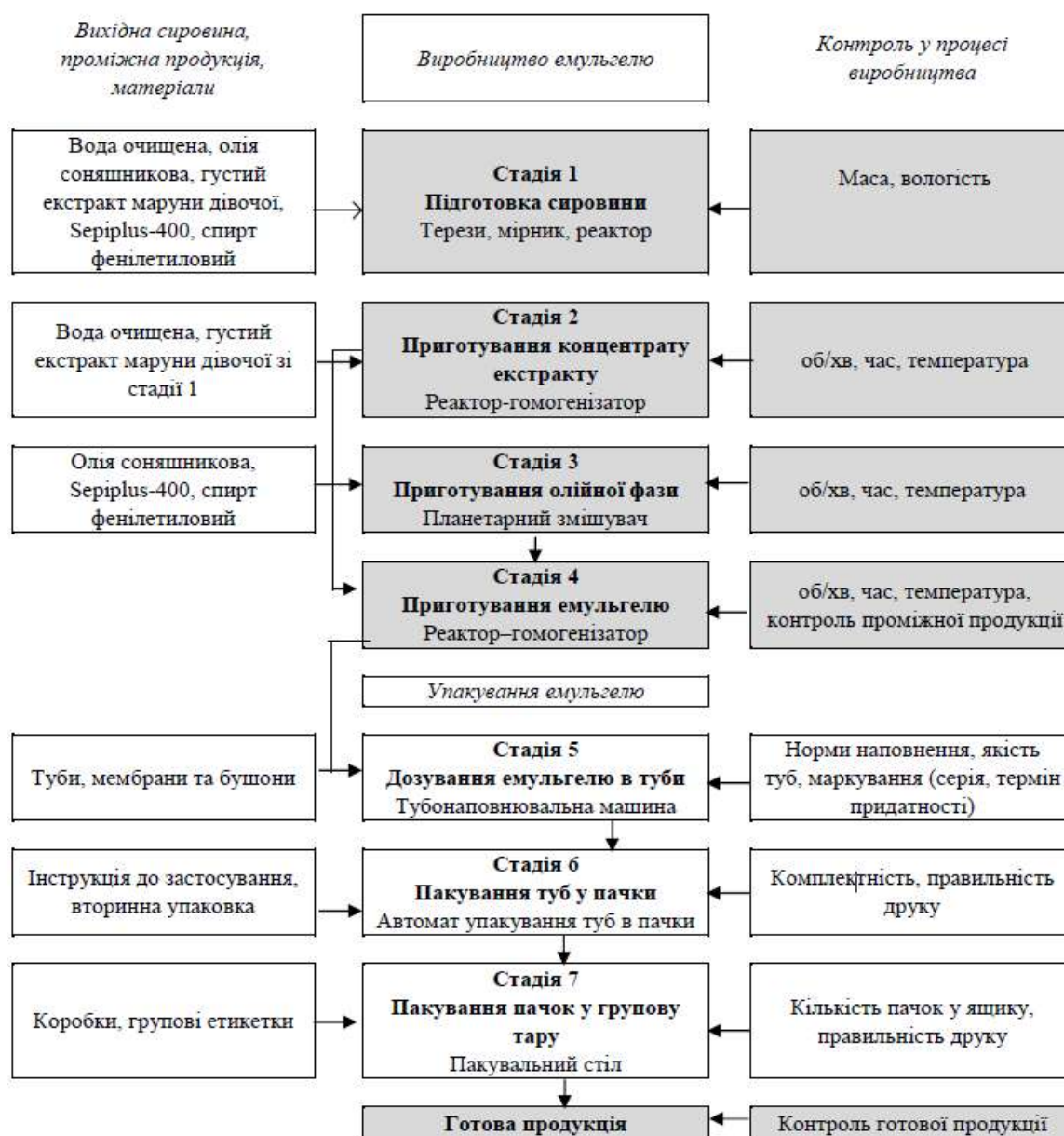


Рис. 4.3. Технологічна схема виробництва емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої

Критичні параметри технологічного процесу отримання емульгелю з екстрактом маруни наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Критичні параметри процесу одержання емульгелю

Стадія технологічного процесу	Технологічний параметр	Значення технологічного параметра
Приготування концентрату екстракту	Повнота розчинення, час температура водного середовища, режим роботи змішувача	Не більше 0,1 мкм 30 хв (60 ± 2)°C 500 об/хв
Приготування олійної фази	Режим роботи змішувача, температура, час	1000-2000 об/хв 20 °C 30 хв
Приготування емульгелю	Режим роботи змішувача, в'язкість, розмір частинок час	2000 об/хв, 30 хв 3200– 3400 мПа·с 0,1 мкм 30 хв
Фасування емульгелю	Маса, температура фасування	(50,0 ± 5,0) г (20 ± 2) °C

4.2 Розробка методики ідентифікації ГЕМД у складі емульгелю

Важливим етапом фармацевтичної розробки є відпрацювання методик контролю якості діючих речовин у складі розроблюваного препарату з метою створення проєкту методик контролю якості (МКЯ). Аналітичні методики мають правильно, надійно з прийнятним рівнем достовірності (95 %) визначати склад ЛЗ та контролювати якість і вплив різних чинників у процесі виготовлення препарату. Тобто опрацювання аналітичних методик, тестування та оцінка валідаційних параметрів є важливою частиною життєвого циклу препарату.

Наступним етапом роботи було розроблення методик визначення АФІ у складі емульгелю. Планування дослідження щодо стандартизації якості досліджуваного препарату полягало в опрацюванні випробування на ідентифікацію та кількісне визначення.

Основним діючим компонентом розроблюваного емульгелю є густий екстракт маруни дівочої, вміст БАР якого характеризується наявністю переважно гідроксикоричних кислот та флавоноїдів. Оскільки гідроксикоричні кислоти є одними з основних хімічних маркерів маруни дівочої, ідентифікацію емульгелю було вирішено проводити за їх наявністю. Ідентифікацію проводили методом тонкошарової хроматографії на експериментальних зразках ЛФ. У ході дослідження оцінювали вплив умов проведення хроматографування на кінцевий результат (вплив типу нерухомої фази, насиченість камери, об'єм нанесення, відстань від лінії старту до фінішу, вплив проявника, стабільність розчинів для нанесення) [17, 19, 20]. Отримані результати оцінювали, порівнюючи R_f , одержані під час нанесення випробовуваних розчинів та розчинів порівняння. У дослідженні відтворюваності методики розраховували значення R_f для зон маркерів кавової та хлорогенової кислот у дослідженні на одній ТШХ пластинці, на різних пластинках та в різні дні різними аналітиками. Метрологічні характеристики значень R_f дорівнюють для зон кавової кислоти $R_f = 0,87 \pm 0,02$, хлорогенової кислоти $R_f = 0,45 \pm 0,025$.

За результатами дослідження були визначені найбільш оптимальні умови проведення ТШХ-аналізу з метою ідентифікації речовин-маркерів гідроксикоричних кислот. На рис. 4.4 наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявлятися зони кавової і хлорогенової кислот. Крім того, на хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони.

Верхня частина пластинки	
кавова кислота: блакитна флуоресцентна зона  хлорогенова кислота: блакитна флуоресцентна зона 	блакитна флуоресцентна зона (кавова кислота)  зона поглинання зона поглинання блакитна флуоресцентна зона (хлорогенова кислота) 
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин (емульгель)

Рис. 4.4 Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

4.3 Кількісне визначення речовин-маркерів у складі розробленого лікарського засобу

Дослідження *кількісного вмісту* фенольних компонентів у емульгелі проводили за вмістом суми гідроксикоричних кислот (ГКК) і суми флавоноїдів. Для оцінки вмісту діючих речовин емульгелю було обрано метод спектрофотометрії за методом питомого показника поглинання. В основу використання цього методу покладено застосування уніфікованих фармакопейних методик визначення суми базових БАР у перерахунку на стандартну речовину.

Під час проведення валідаційних досліджень методики кількісного визначення БАР у складі емульгелю були перевірені такі метрологічні характеристики: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність та

внутрішньолабораторна прецизійність. Враховуючи регламентовані вимоги до вмісту групи БАР, та особливості спектрофотометричного визначення методом питомого показника поглинання, були розраховані критерії прийнятності аналітичної методики. Відповідно до вимог ДФУ 2.0.5.3.N.2 «Валідація аналітичних методик і випробувань» для кількісного визначення максимально допустима повна невизначеність методики аналізу становить: $\max \Delta_{AS}, \% \leq 0,32 \cdot 10 \% = 3,2 \%$.

Критерій незначущості порівняно з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу (Δ_{AS}): $\Delta_{AS} \% \leq \max \Delta_{AS}, \% \cdot 0,32 = 3,2 \% \cdot 0,32 = 1,024 \%$.

Кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот

Розрахунок невизначеності пробопідготовки (Δ_{sp}), невизначеності кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}) і повної невизначеності методики аналізу ($\Delta_{AS} \%$) проводили відповідно до вимог ДФУ 2.1 (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розрахунок невизначеності методики визначення суми гідроксикоричних кислот в емульгелі під умовною назвою «Танацель»

Операція пробопідготовки	Значення	Невизначеність, (Δ), %
<i>Випробовуваний розчин</i>		
Наважка (m)	2000 мг	0,010
Доведення до об'єму	100 мл	0,12
Аліквота	1 мл	0,54
Доведення до об'єму	10 мл	0,50
<i>Повна невизначеність пробопідготовки $\Delta_{sp} \%$</i>		0,90
<i>Невизначеність кінцевої аналітичної операції Δ_{FAO} (спектрофотометрія, метод стандарту)</i>		0,52
<i>Повна невизначеність методики аналізу $\Delta_{AS} \%$</i> $\Delta_{AS} \% = \sqrt{(\Delta_{sp} \%)^2 + (\Delta_{FAO} \%)^2}$		1,03

Отже, розрахована повна невизначеність методики аналізу $\Delta_{AS} \%$ менше $\max \Delta_{AS}$ ($1,03 \% > \max \Delta_{AS}=1,024 \%$), що відповідає вимогам до цього параметра. Тобто невизначеність пробопідготовки й аналізу в цілому мають забезпечити достатню точність вимірювань.

На першому етапі дослідження використовували модельні суміші. Для їх приготування використовували стандартизований ГЕМД та суміш плацебо, склад якої відповідає ЛЗ.

Вивчено параметри лінійності методики спектрофотометричного визначення суми ГКК у перерахунку на хлорогенову кислоту модельної суміші емульгелю у діапазоні від 1 до 5 мг, що відповідає діапазону застосування методики для аналізу у лікарській формі від 60 до 140 % від номінального вмісту діючої речовини. Визначення проводили на п'яти точках концентрації 60,00, 80,00, 100,00, 120,00, 140,00 %, кожне визначення проводили тричі рандомно. Коефіцієнт кореляції склав $r = 1,0000$, $RSD_{\text{range}} = 29,28$. Графік калібрування методу наведено на рис. 4.5. Отримані характеристики лінійності наведені у табл. 4.2.

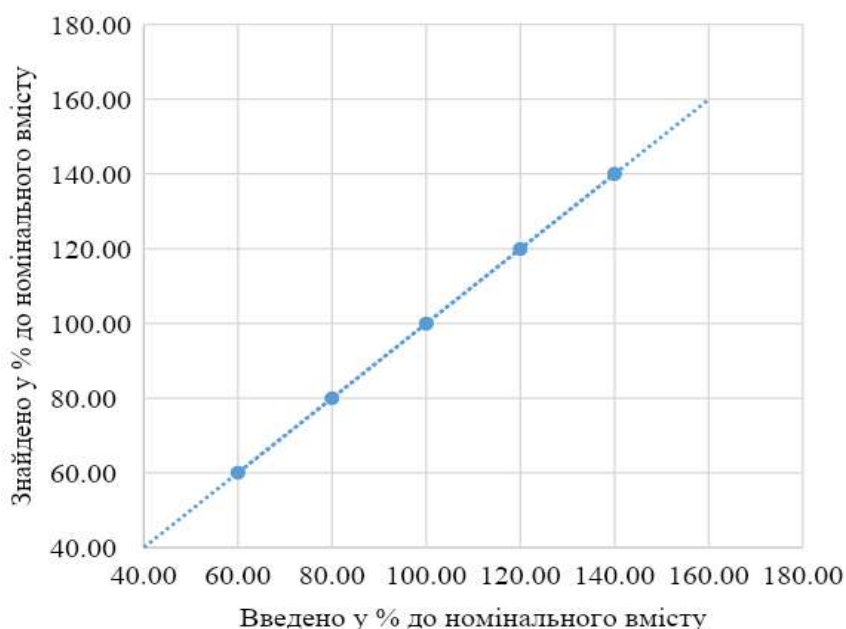


Рис. 4.5. Графік лінійності залежності методики визначення суми ГКК спектрофотометричним методом показника поглинання у складі модельних сумішей емульгелю

Таблиця 4.3

**Параметри лінійності методики визначення суми ГКК
спектрофотометричним методом показника поглинання у складі
модельних сумішей емульгелю**

Параметр	Результат	Критерій для допусків 90,0 % – 110,0 %, n=5
Діапазон застосування	1 – 5 мг/г	-
Регресійне рівняння	$Y = 0,9991x + 0,0686$	-
Нахил ($b \pm Sb$)	$0,9991 \pm 0,0012$	-
Перехоплення, a	0,0686	1) $\leq 2,3534 * Sa / \sqrt{3} = 0,98$; 2) якщо не виконується $\leq 2,30$
Sa	$\pm 0,1299$	-
Стандартна похибка середнього значення регресійної лінії, S_0	0,14	$\leq 1,36$
Індекс кореляції, R	1,0000	$\geq 0,9957$
Межа виявлення	0,45 мг/мг	
Межа кількісного визначення	1,3 мг/мг	

Другий етап дослідження валідаційних параметрів методики кількісного визначення проводили на модельних зразках готової лікарської форми емульгелю.

Експериментальна серія емульгелю була проаналізована методом добавок, тобто шляхом додавання відомих концентрацій РЗ хлорогенової кислоти (ХК) (0,5, 0,75, 1,0, 1,25 та 1,5 мг) до попередньо проаналізованого зразка емульгелю. Цю процедуру повторювали тричі для кожної концентрації. Калібрувальна пряма наведена на рис. 4.6. Результати визначення наведені у табл. 4.4.

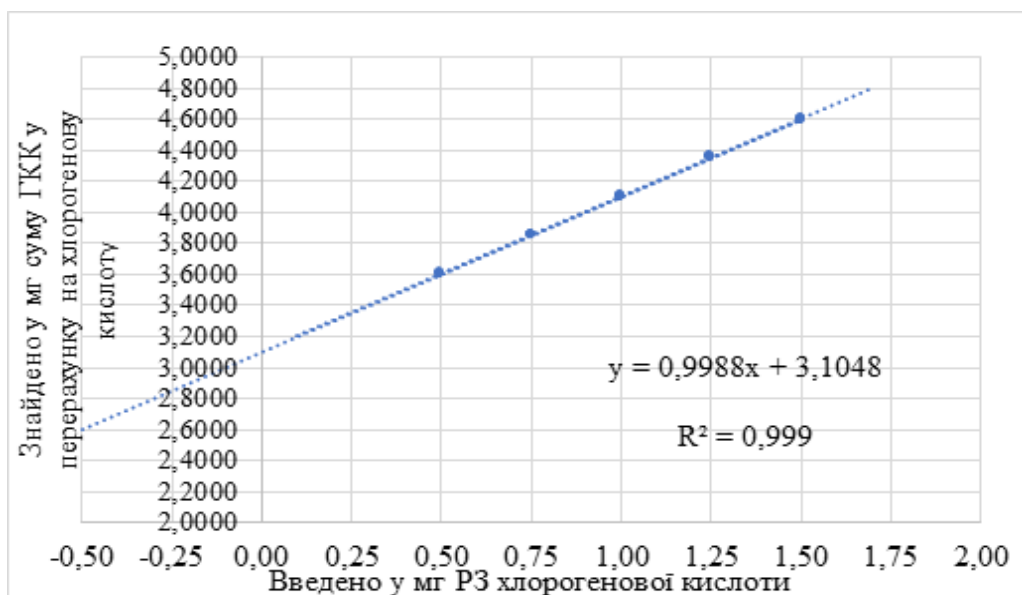


Рис. 4.6. Графік визначення у складі емульгелю вмісту суми ГКК у перерахунку на хлорогенову кислоту методом добавок

Таблиця 4.4

Результати вивчення відтворюваності методики в аналізі готової лікарської форми

п	Вміст суми ГКК у зразку, мг	Кількість СЗ ХК, мг	Знайдену ГКК у перерахунку на ХК мг/г	Визначений вміст добавки, мг	Відсоток відтворюваності %	% RSD	Невизначеність ϵ , %
1	3,1	0,5	3,60	0,4957	99,15	0,72	0,92
			3,60	0,5077	101,54		
			3,60	0,5037	100,74		

Продовження табл. 4.4

2	3,1	0,75	3,85	0,7497	99,96				
			3,85	0,7577	101,03				
			3,85	0,7524	100,32				
3	3,1	1,0	4,10	1,0104	101,04				
			4,10	0,9984	99,84				
			4,10	1,0064	100,64				
4	3,1	1,25	4,35	1,2497	99,98				
			4,35	1,2617	100,94				
			4,35	1,2657	101,26				
5	3,1	1,5	4,60	1,4904	99,36				
			4,60	1,4997	99,98				
			4,60	1,5037	100,25				
Середнє значення					100,40				
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % = $10,00 \cdot 0,32$ = 3,2								3,2	
Систематична похибка δ								0,40	
критерій невизначеності систематичної похибки 1) $\delta \leq \max \delta$, % = $0,32 \times \max \Delta_{As} = 1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 2,3$						Відповідає			
загальний висновок про методику						Коректна			

Установлено, що вміст суми ГКК у перерахунку на ХК у випробуваний лікарській формі емульгель складає $3,1048 \pm 0,75$ мг ($RSD=0,72\%$, $\varepsilon=0,92\%$). Наші дослідження виявили відсоток відновлення $99,48 - 101,32\%$ ($100,40 \pm 0,92$) %, що свідчить про те, що розроблений метод виявився точним, селективним, швидким та економічним.

Кількісне визначення суми флавоноїдів

Результати оцінки невизначеності випробуваної методики аналізу проводили відповідно до вимог ДФУ 2.1 (табл. 4.5).

Розрахована повна невизначеність методики аналізу Δ_{AS} % менше $\max \Delta_{AS}$ ($0,90\% < \max \Delta_{AS} = 2,048\%$), що відповідає вимогам до цього параметра. Тобто,

невизначеність пробопідготовки і аналізу в цілому мають забезпечити достатню точність вимірювань.

Вивчено параметри лінійності методики спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид модельної суміші емульгелю у діапазоні від 0,5 до 1,2 мг, що відповідає діапазону застосування методики для аналізу в ЛФ від 60 до 140 % від номінального вмісту діючої речовини.

Таблиця 4.5

Розрахунок невизначеності методики визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид в емульгелі

Операція пробопідготовки	Значення	Невизначеність, (Δ), %
<i>Випробовуваний розчин</i>		
Наважка сировини	2 000 мг	0,01
Доведення до об'єму	100 мл	0,12
Аліквота	5мл	0,69
Доведення до об'єму	25 мл	0,23
<i>Повна невизначеність пробопідготовки Δ_{sp} %</i>		0,74
<i>Невизначеність кінцевої аналітичної операції Δ_{FAO} (спектрофотометрія)</i>		0,52
<i>Повна невизначеність методики аналізу Δ_{AS} %</i> $\Delta_{AS} \% = \sqrt{(\Delta_{sp} \%)^2 + (\Delta_{FAO} \%)^2}$		0,90

Визначення проводили на п'яти точках концентрації 60,00, 80,00, 100,00, 120,00, 140,00 %. Кожне визначення проводили тричі рандомно. Коефіцієнт кореляції склав $r = 0,9997$, $RSD_{\text{range}} = 29,28$. Графік калібрування методу наведено на рис. 4.7. Отримані характеристики лінійності наведені у табл. 4.6.

Далі проводили дослідження валідаційних параметрів методики на лабораторних зразках готової ЛФ емульгелю. Експериментальна серія емульгелю була проаналізована методом добавок, тобто шляхом додавання

відомих концентрацій РЗ гіперозиду (0,40, 0,6, 1,0, 1,0 та 1,2 мг) відповідно (50, 75, 100, 125 та 150 %) до попередньо проаналізованого зразка емульгелю. Цю процедуру повторювали тричі для кожної концентрації.

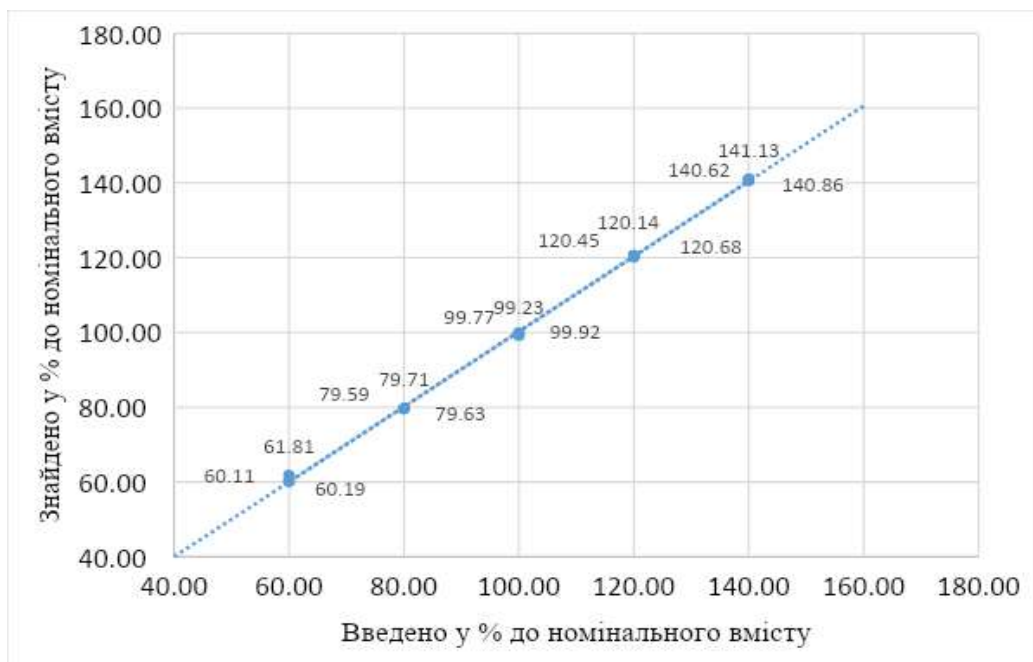


Рис. 4.7. Графік лінійності методики визначення суми флавоноїдів у складі модельних сумішей випробуваного емульгелю

Таблиця 4.6

Вивчення лінійності методики визначення суми флавоноїдів у складі модельних сумішей випробуваної лікарської форми емульгелю

Параметр	Результат	Критерій для допусків 90,0 % – 110,0 %, n = 5
Діапазон застосування	0,5 – 1,2 мг	-
Регресійне рівняння	$Y = 1,0056x - 0,3048$	-
Нахил ($b \pm Sb$)	$1,0056 \pm 0,0062$	-
Перехоплення a	-0,3048	1) $\leq 2,3534 * Sa / \sqrt{3} = 0,98$; 2) якщо не виконується $\leq 2,30$
Sa	$\pm 0,6486$	-
Стандартна похибка середнього значення регресійної лінії S_0	0,68	$\leq 1,36$

Продовження табл. 4.6

Індекс кореляції R	0,9997	$\geq 0,9957$
Межа виявлення	0,21 мг/мг	
Межа кількісного визначення	0,64 мг/мг	

Калібрувальна пряма наведена на рис. 4.8. Результати визначення наведені у табл. 4.6.

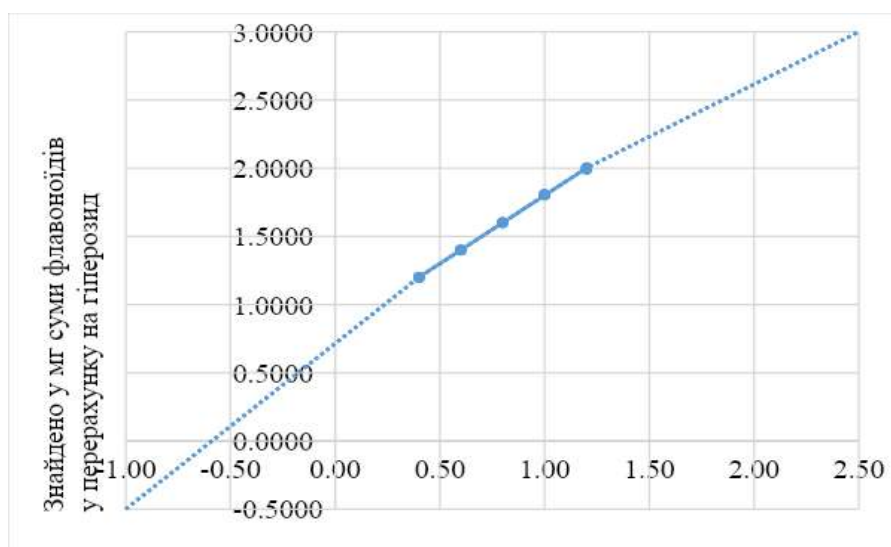


Рис. 4.8. Графік визначення у складі емульгелю вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид методом добавок

Таблиця 4.7

Результати вивчення відтворюваності методики в аналізі готової ЛФ

п	Вміст суми флавоноїдів у зразку, мг	Кількість РЗ гіперозиду, мг	Знайдено вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид мг/г	Визначений вміст добавки РЗ гіперозиду, мг	Процент відтворюваності %	% RSD	Невизначеність ϵ , %
1	0,8	0,40	1,20	0,3969	99,23	0,51	0,68
			1,20	0,3988	99,69		
			1,20	0,4009	100,23		
2	0,8	0,60	1,40	0,6009	100,15		
			1,40	0,6019	100,31		
			1,40	0,5988	99,79		

Продовження табл. 4.7

	0,8	0,8	1,60	0,7988	99,85		
			1,60	0,8015	100,19		
			1,60	0,8037	100,46		
4	0,8	1,0	1,80	1,0031	100,31		
			1,80	1,0077	100,77		
			1,80	1,0093	100,93		
5	0,8	1,2	2,00	1,1954	99,61		
			2,00	1,1910	99,25		
			2,00	1,2065	100,54		
Середнє значення					100,09		
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % = $10,00 \cdot 0,32 = 3,2$						3,2	
Систематична похибка δ						0,09	
Критерій невизначеності систематичної похибки 1) $\delta \leq \max \delta$, % = $0,32 \times \max \Delta_{As} = 1,0$ 2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 2,3$						Відповідає	
Загальний висновок про методику						Коректна	

Установлено, що вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у випробуваному емульгелі становить $0,7995 \pm 0,29$ мг (RSD = 0,51 %, ε = 0,68 %). Наші дослідження виявили відсоток відновлення 99,58 – 100,60 % ($100,09 \pm 0,51$) %, що свідчить про те, що розроблений метод виявився точним, селективним, швидким та економічним.

Отже, методики кількісного визначення АФІ за такими валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, правильність, прецизійність та внутрішньо лабораторна прецизійність, відповідають вимогам ДФУ 2.4, 5.3.N.2.

4.4 Дослідження показників якості та стабільності препарату у процесі зберігання

Контроль якості є частиною належної виробничої практики. Необхідною документацією для контролю якості є специфікація, загальні вимоги якої містяться у Настанові 42-01-2001. Специфікація є переліком випробувань, посилань на аналітичні методики та відповідних критеріїв прийнятності, що є

числовими межами, інтервалами або іншими критеріями для описаних випробувань. У специфікації визначають набір критеріїв, яким має відповідати ЛЗ для того, щоб він вважався придатним для його передбачуваного застосування. «Відповідність специфікації» означає, що ЛЗ буде відповідати наведеним критеріям прийнятності за умови, що випробування проведені згідно з аналітичними методиками, зазначеними в цій специфікації. Специфікація є одним з елементів загальної стратегії контролю ЛЗ, розробленої з метою гарантії якості та валідованості характеристик готової продукції. Вибір набору показників і методів випробувань для специфікацій лікарського засобу здійснюється більшою мірою для підтвердження якості, ніж для повної характеристики препарату.

Отже, для установаження відповідності показників якості під час дослідження стабільності було розроблено проєкт специфікації (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Специфікація на емульгель під умовною назвою «Танацель»

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Однорідна маса буро-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом	Органолептично
Ідентифікація гідроксикоричних кислот	На хроматограмі випробуваного розчину зони хлорогенової та кавової кислот мають відповідати відповідним зонам хроматограм розчинів порівняння	ДФУ, вид. 3, Т. 3, 2.2.27
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів в 1 г не більше 10^3 . Допускається загальне число дріжджових і плісневих грибів в 1 г не більше 10^2 . Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1.4.

Продовження табл. 4.8

pH	Від 5,0 до 6,0	ДФУ, вид. 2, Т.1, п. 2.2.3.
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту кожного окремого пакування має бути від 47,5 до 52,5 г ($\pm 5\%$)	Відповідно до ДСТУ 64-492-85
Кількісне визначення: гідроксикоричні кислоти у перерахунку на хлорогенову кислоту; флавоноїди у перерахунку на гіперозид	Не менше 0,27% Не менше 0,025%	ДФУ 2.1., п. 2.2.24

Опис. Емульгель буро-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, однорідної консистенції.

Ідентифікація. Наявність гідроксикоричних кислот досліджують методом ТШХ з визначенням зон кавової і хлорогенової кислот.

pH. Значення pH емульгелю, згідно з ДФУ 2 вид., п. 2.2.3, потенціометрично, pH проміжних продуктів та готового препарату має бути від 5,0 до 6,0.

Маса вмісту упаковки. Враховуючи специфіку застосування препарату, маса вмісту однієї туби 50,0 г. Згідно з вимогами ДСТУ 64-492-85 маса вмісту однієї туби має бути в інтервалі $\pm 5\%$ від номінальної; середня маса вмісту 10 туб має бути в інтервалі $\pm 1,3\%$ від номінальної. Маса вмісту кожної туби має бути у межах від 47,5 до 52,5 г (для туби вагою 50,0 г).

Мікробіологічна чистота. Випробування проводяться згідно з вимогами ДФУ 2 вид., п. 5.1.4.

У вмісті препарату допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) на 1 г, а наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій не

допускається. Не допускається також наявність *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*.

Кількісне визначення. Визначення кількісного вмісту проводиться спектрофотометричним методом. Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту має бути не менше 0,27%, вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид – не менше 0,025%.

Дослідження стабільності проводилося за двох температурних режимах: 5 ± 3 та 25 ± 2 °C протягом 27 місяців (табл. 4.8 та 4.9). За результатами дослідження встановлено, що емульгель з екстрактом маруни дівочої відповідав показникам якості за специфікацією в повному обсязі протягом 27 місяців за обох температурних режимів.

Таблиця 4.9

Результати вивчення стабільності емульгелю «Танацель» » у процесі зберігання за температури $5 \pm 3^\circ \text{C}$

Термін зберігання, міс.	Опис	рН 10 % водного розчину	Маса вмісту туби, г	Ідентифікація		Мікробіологічна чистота	Кількісний вміст АФІ у лікарському засобі	
				кавова кислота	хлорогенова кислота		сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту	сума флавоноїдів у перерахунку на гіперозид
	Однорідна кремоподібна маса буро-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, однорідної консистенції	Від 5,0 до 6,0	Від 47,5 до 52,5	$R_f = 0,87 \pm 0,02$	$R_f = 0,45 \pm 0,025$	Загальне число аеробних мікроорганізмів, в 1 г не більше 10^3 . У препараті допускається загальне число дріжджових і плісневих грибів в 1 г не більше 10^2 . Не допускається наявність бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>	Не менше 0,27% (3,00 мг)	Не менше 0,025% (0,59 мг)
поч.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	3,69 $\pm$ 0,11	0,75 $\pm$ 0,01
6	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,52 $\pm$ 0,05	0,74 $\pm$ 0,03
12	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,42 $\pm$ 0,09	0,74 $\pm$ 0,01
18	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,42 $\pm$ 0,12	0,74 $\pm$ 0,01
24	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,25 $\pm$ 0,06	0,73 $\pm$ 0,02
27	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,12 $\pm$ 0,01	0,73 $\pm$ 0,02

Таблиця 4.10

Результати вивчення стабільності емульгелю «Танацель» у процесі зберігання за температури $25 \pm 2^\circ \text{C}$

Термін зберігання, міс.	Опис	рН 10 % водного розчину	Маса вмісту туби, г	Ідентифікація		Мікробіологічна чистота	Кількісний вміст у лікарському засобі	
				кавова кислота	хлорогенова кислота		Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту	Сума флавоноїдів у перерахунку на гіперозид
	Однорідна кремоподібна маса буро-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, однорідної консистенції	Від 5,0 до 6,0	Від 47,5 до 52,5	Rf = 0,87±0,02	Rf = 0,45±0,025	Загальне число аеробних мікроорганізмів, в 1 г не більше 10 ³ . У препараті допускається загальне число дріжджових і плісневих грибів в 1 г не більше 10 ² . Не допускається наявність бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>	Не менше 0,27% (3,00 мг)	Не менше 0,025% (0,59 мг)
поч.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	3,70±0,05	0,72±0,02
6	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,66±0,04	0,71±0,03
12	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,66±0,05	0,72±0,01
18	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,51±0,03	0,72±0,04
24	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,26±0,02	0,71±0,01
27	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	-"-	3,10±0,75	0,71±0,01

Висновки до розділу 4

1. Розроблено технологію емульгелю з екстрактом маруни дівочої під умовною назвою «Танацель» для лікування захворювань ОРА. З метою забезпечення якості технологічного процесу отримання емульгелю визначено постадійні контрольовані параметри, критерії прийнятності та методи їх вимірювання.

2. Розроблено методики визначення АФІ у складі розробленого емульгелю. Визначено методи ідентифікації в емульгелі речовин-маркерів (гідроксикоричних кислот) з використанням ТШХ-аналізу для визначення кофейної та хлорогенової кислот. Розроблено комплекс методів кількісного визначення фенольних компонентів (ГКК та флавоноїдів) в емульгелі з використанням спектрофотометричних методів аналізу. Встановлено, що сума ГКК в емульгелі у перерахунку на хлорогенову кислоту має бути не менше 0,27%, сума флавоноїдів в емульгелі у перерахунку на гіперозид – не менше 0,025%.

3. Визначено, що валідаційні характеристики методик кількісного визначення суми ГКК та суми флавоноїдів у розробленій ЛФ емульгель відповідають вимогам ДФУ 2.4, 5.3.N.2.

4. Вивчено умови зберігання та досліджено терміни придатності розробленого емульгелю за двох температурних режимів у алюмінієвих тубах протягом 2 років зберігання. Встановлено, що емульгель з екстрактом маруни дівочої відповідав показникам якості за специфікацією у повному обсязі протягом 27 місяців при температурі 5 ± 3 °C та 25 ± 2 °C.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Velia M. I., Yevtifieieva O. A., Ruban O. A., Ponomarenko T. O. Development and validation of methods of analysis of active substances in emulgel with thick extract of tanacetum parthenium. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 1. P. 44-53.

2. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М. Розробка емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої із застосуванням принципів Quality by Design. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 25 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 120-121.
3. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 121.
4. Веля М. І. Вивчення біологічно активних речовин та стандартизація густого екстракту маруни дівочої. *Хімія природних сполук* : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 152.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ І МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРЕПАРАТУ

5.1 Дослідження протизапальної активності дослідних зразків емульгелю

Дослідження протизапальної активності проводили на 35 білих нелінійних щурах самках масою 220–260 г. Тварин розподілили на 5 груп по 5 щурів у кожній: 1 група – контрольна патологія (КП); 2-4 групи – тварини, яким наносили досліджувані зразки із вмістом ГЕМД 1 %, 3 % та 5 % відповідно; 5 група – препарат порівняння крем-бальзам Сабельник.

Ознаки запалення викликали субплантарним уведенням 1 % розчину карагеніну в задню ліву кінцівку. Досліджувані зразки емульгелю наносили на пошкоджену кінцівку в достатній кількості 1 раз за 1 год до уведення флогогену та спостерігали за розвитком набряку протягом 5 годин. Ефективність застосування зразків емульгелю оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці (1, 2, 3, 4 та 5 год) порівняно з тваринами групи КП та препаратами порівняння.

Результати розраховували як різницю об'ємів стопи в момент виміру та його вихідним значенням у мм. Об'єм стопи визначали за допомогою плетизмометра (PanLab LE7500, Іспанія). Для оцінки ефективності застосування досліджуваних об'єктів за такої патології розраховували показник їх протизапальної активності (АЕА, %) за формулою:

$$\text{ПЗА} = ((\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{д}}) / \Delta V_{\text{к}}) * 100 \%, \quad (5.1)$$

де ПЗА – протизапальна активність, показник пригнічення розвитку набряку у дослідних тварин порівняно з тваринами групи КП, %.

$\Delta V_{\text{д}}$ і $\Delta V_{\text{кп}}$ – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої стоп у досліді і в контролі відповідно, мм.

Отримані результати наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Протизапальна дія досліджуваних зразків на моделі карагенінового набряку стопи у щурів

Групи	Динаміка розвитку запалення, мм/ години										Середня ПЗА, %
	1 год		2 год		3 год		4 год		5 год		
	ΔV , мл	ПЗА, %	ΔV	ПЗА, %	ΔV	ПЗА, %	ΔV	ПЗА, %	ΔV	ПЗА, %	
Контрольна патологія	0,48 (0,36÷0,58)	-	0,93 (0,78÷1,05)	-	1,20 (1,02÷1,32)	-	1,30 (1,10÷1,42)	-	1,38 (1,24÷1,50)	-	-
Основа емульгелю	0,44 (0,22÷0,54)	8	0,81 (0,42÷1,19)	13	0,91 (0,48÷1,34)	24	1,12 (0,63÷1,49)	14	1,24 (0,69÷1,67)	10	14
Емульгель, 1 %	0,13 (0,02÷0,27) #	73	0,21 (0,00÷0,43) #/*/***	77	0,48 (0,24÷0,70)/ #/T*	60	0,77 (0,36÷1,11) #	41	1,00 (0,47÷1,25) #	27	55
Емульгель, 3 %	0,20 (0,13÷0,29) #	58	0,53 (0,32÷0,68) #/****	43	0,81 (0,69÷0,85) #/***/ ****	32	1,03 (0,97÷1,07) #/****	21	1,34 (1,15÷1,63) ***/T****	2	31
Емульгель, 5 %	0,19 (0,10÷0,38) #	60	0,46 (0,21÷0,67) #/T****	51	0,66 (0,36÷0,84) #	46	0,82 (0,50÷1,13) #/T*	36	1,05 (0,66÷1,38) #	24	43
Сабельник, крем- бальзам	0,19 (0,12÷0,25) #	61	0,46 (0,29÷0,57) #	51	0,55 (0,34÷0,62) #	54	0,65 (0,43÷0,79) #	50	0,76 (0,51÷0,92) #	45	52

Примітки:

- # – значення статистично значущі щодо групи КП (критерій Манна-Вітні);
- * – значення статистично значущі щодо групи основи мазі (критерій Манна-Вітні);
- *** – значення статистично значущі щодо ПП сабельника (критерій Манна-Вітні);
- **** – значення статистично значущі щодо групи мазь, 1 % (критерій Манна-Вітні);
- T – значення стає значущим, $0,050 < p < 0,100$;
- ΔV – різниця в об'ємі між набряклою та ненабряклою лапами, ум.од.; АЕА – антиексудативна активність.

У результаті експерименту встановлено, що всі досліджувані зразки емульгелю з екстрактом маруни дівочої виявили протизапальну активність протягом усіх термінів дослідження, не поступаючи препарату порівняння крему-бальзаму Сабельника.

З-поміж досліджуваних зразків емульгелю з екстрактом маруни дівочої найбільшу протизапальну активність виявив емульгель 3 %, якій не поступався емульгелю 5 %.

5.2. Вивчення аналгетичних властивостей досліджуваних зразків емульгелю з екстрактом маруни дівочої

Вивчення аналгетичних властивостей було проведено на моделі набряку кінцівки, викликаного карагеніном. Вимірювання проводили на тестері «Інвалід-тест» (Bioseb, UE) за показником інтенсивності спонтанної больової реакції у динаміці за 1 год до нанесення зразка препарату та через 3 години після. Для цього кожну тварину фіксували у «тестері інвалідності» і витримували протягом певного часу для акліматизації (3-5 хв). Вимірювання перерозподілу маси тіла проводили тричі з інтервалом 5 с, потім вираховували середнє значення для кожної кінцівки окремо. За отриманими даними розраховували індекс інвалідності, що являє собою відношення маси тварини, яка припадає на пошкоджену набряком кінцівку, до сумарної маси, яка припадає на обидві кінцівки тварини [4, 5, 6].

$$\Pi = \frac{M_{\text{ЛК}}}{M_{\text{ПК}} + M_{\text{ЛК}}}, \quad (5.2)$$

де Π – індекс інвалідності (у.о.);

$M_{\text{ПК}}$ – маса тіла тварини, яка припадає на праву (здорову) кінцівку;

$M_{\text{ЛК}}$ – маса тіла тварини, яка припадає на ліву (пошкоджену) кінцівку.

Аналгетичну активність було визначено за здатністю досліджуваних зразків зменшувати інтенсивність спонтанної больової реакції у тварин, що

виявляється у збільшенні індексу інвалідності порівняно з вихідними даними:

$$\Pi = \frac{M_{\text{ЛК}}}{M_{\text{ПК}} + M_{\text{ЛК}}}, \quad (5.2)$$

$$AA = \frac{\Pi_2 - \Pi_1}{\Pi_1} \times 100 \% ,$$

де AA – аналгетична активність (%);

Π_1 і Π_2 – значення індексу інвалідності в групі дослідних тварин до та після нанесення досліджуваних засобів відповідно;

У табл. 5.2 отримані дані наведені як середнє значення та середньоарифметична похибка ($M \pm m$) або через середнє, мінімальне та максимальне значення вибірки ($M (Min \div Max)$). Порівняння між дослідними групами проводили за допомогою непараметричного методу Крускала-Уолліса та критерію Манна-Вітні. Відмінності між дослідними групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Для статистичної обробки даних використовували базовий пакет програм Excel 2007 та «Statistic 6».

Дослідження аналгетичної активності за одноразового нанесення досліджуваних зразків за умови моделювання спонтанної больової реакції (карагенінове запалення) у щурів показали, що емульгель під умовною назвою «Танацель» із вмістом 3 % екстракту маруни дівочої є найбільш ефективним і, на відміну від інших досліджуваних зразків, не поступається препарату порівняння гелю крему-бальзаму Сабельника.

Отже, у результаті дослідження встановлено, що найбільш виражену протизапальну й аналгетичну активність виявляє емульгель з екстрактом маруни дівочої 3 %, не поступаючись препарату порівняння крему-бальзаму Сабельника.

Отже, емульгель з екстрактом маруни дівочої проявляє необхідну протизапальну та знеболювальну дію, рекомендовану для лікування захворювань

ОРА.

Таблиця 5.2

Аналгетичні властивості за одноразового нанесення досліджуваних зразків за умови моделювання спонтанної больової реакції у щурів (ліва стопа пошкоджена)

Групи	Стопа тварини	Умови досліджу				Аналгетична активність, %
		Вихідні дані		Через 3 год		
		маса тіла тварин, що приходить на стопу, г	індекс інвалідності (ум.од.)	маса тіла тварин, що приходить на стопу, г	індекс інвалідності (ум.од.)	
Контрольна патологія	Ліва	123,34 (76,33÷103,0)	0,52 (0,49÷0,54)	74,2 (65.7÷95,7)	0,42 (0,39÷0.44)	-18 (-27÷-11)
	Права	114,17 (99,7÷137,7)		101,6 (83,7÷137,7)		
Основа емульгелю	Ліва	74,0 (76,33÷103,0) т#	0,51 (0,47÷0,56)	61,47 (44,93÷77,70)	0,42 (0,38÷0.45)	-18 (-20÷-14)
	Права	68,54 (59,5÷81,72) #		84,25 (69,83÷93,95)		
Емульгель, 1 %	Ліва	84,46 (76,33÷92,23) #	0,48 (0,43÷0,53)	99,05 (77,87÷134,30) т#/*/ т**	0,56 (0,48÷0,62) #/*/т***	15 (3÷43) #/*
	Права	92.39 (80,40÷109,64) */т#		80,01 (72,92÷85,93) #		

Продовження табл. 5.2

Емульгель, 3 %	Ліва	84,46 (69,00÷89,43) #	0,48 (0,43÷0,51) т#	62,82 (53,50÷69,75) т#/**/****	0,42 (0,35÷0,48) **/****/****	-13 (-28÷12) т**/т***/т****
	Права	85,70 (76,25÷91,75) #/*		88,93 (68,75÷97,95)		
Емульгель, 5 %	Ліва	88,89 (78,26÷108,53) #	0,49 (0,46÷0,59)	74,64 (68,20÷82,13) **/****/****	0,44 (0,36÷0,54) ****/т****	-10 (-24÷3) **/****/****
	Права	96,02 (53,80÷122,13)		96,98 (70,43÷125,60)		
Сабельник крем-бальзам	Ліва	92,81 (56,53÷106,4)	0,49 (0,47÷0,52) т#	99,70 (85,60÷111,95) т#/*	0,54 (0,51÷0,55) #/*	9 (6÷13) #/*
	Права	95,35 (59,70÷118,20) т#		85,79 (69,68÷105,90)		

Примітка:

1. # – значення статистично значущі щодо групи КП (критерій Манна-Вітні); * – значення статистично значущі щодо групи основа емульгелю (критерій Манна-Вітні);
2. *** – значення статистично значущі щодо ПП сабельника (критерій Манна-Вітні);
3. **** – значення статистично значущі щодо групи емульгелю, 1 % (критерій Манна-Вітні);
4. т – значення набуває значущого, $0,050 < p < 0,100$.

5.3 Результати вивчення гострої токсичності емульгелю

Відсутність у м'яких ЛЗ подразливої дії на шкіру є запорукою безпечного застосування у місцевій терапії. Особливо важливим цей фактор стає для дослідження топічних ЛЗ.

Тому на наступному етапі було визначення параметрів гострої токсичності у разі одноразового внутрішньо шлункового введення та нашкірного нанесення. Результати досліджень наведені у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

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

Групи тварин	Доза, мг/кг	Летальність, кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
		Самці	Самиці
1. Інтактний контроль	-	-	-
2. Тест-зразок	2820	0/6	0/6
3. Тест-зразок	5000	0/6	0/6

Примітка. n – кількість тварин у кожній групі

Результати дослідження виживаності тварин упродовж 14 діб показали відсутність летальності у щурів обох статей за двох шляхів уведення за умови застосованих доз, що дозволяє віднести цей засіб до IV класу токсичності. Змін зовнішнього виду упродовж дослідження не спостерігалось: тварини були активними, охайними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігались.

Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що рефлекторна збудливість була збережена в усіх тварин. Порівняння поведінки щурів, споживання води та їжі ними показало відсутність жодних відмінностей. Так, числові показники динаміки маси тіла тварин упродовж 14 діб експерименту, яким ентерально вводили та нашкірно наносили досліджуваний тест-зразок емульгелю, не виходили за межі фізіологічної норми і статистично вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників у групі інтактних тварин на всіх етапах спостереження (табл. 5.4).

За результатами розтину та макроскопічного дослідження внутрішніх органів щурів, який проводили через 14 діб після початку експерименту, було встановлено, що у тварин обох статей контрольної та дослідних груп, внутрішні органи за розміром, кольором, консистенцією та розташуванням не виходили за межі фізіологічної норми і не відрізнялися між собою.

Також були розраховані масові коефіцієнти внутрішніх органів і встановлено, що вони практично в усіх випадках не відрізнялися у тварин обох статей інтактного контролю та дослідних груп, що свідчить про відсутність значущого динамічного токсичного впливу. Алеу разі нашкірного нанесення у самців-щурів відмічалось вірогідне збільшення індексу маси тіла нирок, що ні як не співвідноситься з іншими отриманими даними в цьому дослідженні і має стохастичний розподіл.

Отже, проведені дослідження з вивчення гострої токсичності емульгелю з екстрактом маруни дівочої для лікування захворювань ОРА продемонстрували, що досліджуваний зразок за одноразового нашкірного нанесення і внутрішньошлункового введення у максимальних дозах IV класу токсичності (н/ш – 2810 мг/кг, в/ш – 5000 мг/кг) не викликав будь-яких загальних проявів токсичної дії у самців та самиць щурів: не впливав на динаміку маси тіла, не спричиняли загибелі тварин, не призводили до зміни макроскопічного вигляду органів та їх масових коефіцієнтів.

Таблиця 5.4

Результати впливу емульгелю «Танацель» на динаміку маси тіла (г) щурів самців / самиць у разі нашкірного і внутрішньошлункового уведення, $n = 6, (M \pm m)$

Термін дослідження	P експ. гр	Інтактний контроль	ТЗ, 2820 мг/кг, нашкірне нанесення	ТЗ, 5000 мг/кг, внутрішньошлункове введення
P термін		0,8467/0,1528	0,5188/0,3190	0,0858/0,0734
Вихідні дані	0,6986 /0,9942	266,42 $\pm$ 15,58/230,5 8 $\pm$ 5,63	255,75 $\pm$ 6,08/230,1 8 $\pm$ 4,95	265,70 $\pm$ 3,23 /230,93 $\pm$ 4,14
3 доба	0,4357 /0,9290	270,39 $\pm$ 15,10/233,4 9 $\pm$ 5,38	254,47 $\pm$ 4,61/231,9 2 $\pm$ 5,05	268,76 $\pm$ 3,55/234,5 8 $\pm$ 4,26
7 доба	0,5338/0,9 317	274,66 $\pm$ 14,07/239,9 8 $\pm$ 5,76	261,06 $\pm$ 4,77/237,9 0 $\pm$ 5,47	272,87 $\pm$ 5,45/240,4 5 $\pm$ 3,81
14 доба	0,3465/0,7 773	284,79 $\pm$ 16,08/248,3 5 $\pm$ 5,75	264,58 $\pm$ 5,70/243,1 1 $\pm$ 5,64	282,51 $\pm$ 5,63/246,1 3 $\pm$ 4,05

Примітки:

P експ. гр. – рівень статистичної значущості під час порівняння всіх експериментальних груп (дисперсійний аналіз ANOVA);

P термін – рівень статистичної значущості під час порівняння експериментальних груп у динаміці (дисперсійний аналіз ANOVA);

n – кількість тварин у кожній групі.

Отже, отримані дані свідчать про те, що емульгель з екстрактом маруни дівочої є малотоксичним засобом, який на тлі гострого передозування не викликає загальнотоксичних ознак шкоди здоров'ю.

5.4 Дослідження мікробіологічної чистоти емульгелю

Однією з обов'язкових вимог Державної Фармакопеї України є стандартизація ЛЗ за ступенем їх мікробної чистоти [24-26]. Дотримання критеріїв прийнятності мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських препаратів для зовнішнього наскірного застосування (загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не має перевищувати 10^2 КУО/г, дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) 10^1 КУО/г, відсутність бактерій *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) сприяє підвищенню його стабільності упродовж тривалого зберігання і безпеки застосування [86].

Мікробіологічну чистоту визначали за методикою, наведеною у розд. 2. Результати дослідження мікробіологічної чистоти розроблюваного емульгелю наведені у табл. 5.5.

У досліджуваних зразках емульгелю не було виявлено бактерій родини *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищувала 15 від. од, грибів 25. За ступенем мікробної контамінації емульгель «Танацем» відповідає вимогам ДФУ 2-го вид. для препаратів місцевого застосування.

Отже, результати визначення мікробіологічної чистоти емульгелю дозволяють зробити висновок про стабільність препарату, що розробляється, протягом двох років за температури 5 ± 3 та 25 ± 2 °C.

Таблиця 5.5

**Результати контролю мікробної контамінації гелю «Танацель» у
процесі зберігання**

№ серії	Загальне число мікроорганізмів в 1 г препарату		Мікроорганізми		
	бактерій	грибів	Entero- bacteriaceae	S. aureus	Ps. aeruginosa
Свіжовиготовлені зразки					
110319	< 10	10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 6 місяців зберігання					
120319	< 10	10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 12 місяців зберігання					
130319	10	< 20	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 18 місяців зберігання					
170319	10	< 20	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 27 місяців зберігання					
180319	15	< 25	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту

Висновки до розділу 5

1. Вивчено аналгетичну та протизапальну активність зразків емульгелю з вмістом густого екстракту маруни дівочої 1, 3, 5 % на моделях спонтанної больової реакції у щурів та карагенінового набряку стопи у щурів. Установлено, що всі зразки виявляли протизапальну та знеболювальну дію. Показано, що найбільш виражену протизапальну й аналгетичну активність виявляє емульгель

маруни дівочої 3 %, не поступаючись препарату порівняння крему-бальзаму Сабельника.

2. Результатами дослідження гострої токсичності розроблюваного емульгелю «Танацем» доведено, що препарат є малотоксичним і належить до IV класу токсичності.

3. Проведено експериментальні дослідження мікробіологічної чистоти досліджуваних зразків м'якого ЛЗ «Танецель» двошаровим агаровим методом відповідно до вимог ДФУ. Установлено, що зразки мазі повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів» упродовж 27 місяців зберігання.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. P. 68-72.

2. Hordiei K. R., Gontova T. M., Kotova E. E., Velia M., Ruban O. A. The study of biologically active substances and standardization of thick extract of the feverfew herb. *Science and practice 2019 : the 10th International pharmaceutical conference*, Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019. Kaunas, 2019. P. 30.

3. К. Р. Гордей, Т. М. Гонтова, Т. П. Осолодченко, О. Я. Міщенко, І. В. Кириченко, М. І. Веля, О. А. Рубан До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. – Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 61-62.

4. М. І. Веля, О. А. Рубан, Л. М. Хохлова [та ін.]. Дослідження фармакологічної активності емульгелю з екстрактом Маруни дівочої *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків, 2021. С. 146-147.

ВИСНОВКИ

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію та розроблено методики контролю якості м'якого ЛЗ з густим екстрактом маруни дівочої для лікування захворювань ОРА.

1. Проаналізовано та узагальнено дані інформаційних джерел щодо патогенетичних механізмів больового синдрому у разі захворювань ОРА, підходи до лікування болю та запалення препаратами різних фармакологічних груп, зокрема і фітопрепаратами. Показано, що для лікування хронічних патологій ОРА можуть застосовуватися рослинні препарати, які завдяки складу метаболітів характеризуються аналогічним до протизапальних засобів синтетичної природи механізмом дії.

2. Результати маркетингових досліджень фармацевтичного ринку України свідчать, що ринок препаратів, які застосовуються для лікування захворювань ОРА, насичений за асортиментом, кількістю МНН, але на 75 % імпортозалежний за номенклатурою і на 80 % за грошовими обсягами реалізації. Установлено, що група, яка містить фітопрепарати має мінімальний асортимент і представлена в основному препаратами живокосту. Результати досліджень свідчать про актуальність розширення асортименту препаратів цієї групи шляхом створення м'якого лікарського засобу з екстрактом маруни дівочої.

3. Досліджено фізико-хімічні властивості густого екстракту маруни дівочої. Установлено, що оптимальним розчинником екстракту є вода очищена. Фармакологічним скринінгом визначено концентрацію густого екстракту маруни дівочої у препараті – 3 %. За результатами фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних, текстурних досліджень обрано тип основи – емульгелева, оптимальний гелеутворювач – Sepiplus-400, його раціональна концентрація – 3 %. Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано уведення до складу емульгелю консерванту – спирта фенілетилового у концентрації 1 %.

4. На підставі технологічних досліджень розроблено технологію отримання емульгелю з екстрактом маруни дівочої під умовною назвою «Танацель» для лікування захворювань ОРА. Визначено постадійні контрольовані параметри та критерії їх прийнятності.

5. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у складі препарату. Ідентифікацію речовин-маркерів (гідроксикоричних кислот) запропоновано проводити з використанням ТШХ-аналізу, кількісне визначення фенольних компонентів (гідроксикоричних кислот та флавоноїдів) — спектрофотометричними методами аналізу. Доведено, що валідаційні характеристики методик кількісного визначення суми ГКК та суми флавоноїдів у розробленому ЛЗ відповідають вимогам ДФУ 2.4, 5.3.N.2.

6. Вивчено умови зберігання і терміни придатності розробленого емульгелю за двох температурних режимів у алюмінієвих тубах протягом 2 років зберігання. На підставі проведених фізико-хімічних досліджень запропоновано специфікацію на емульгель під умовною назвою «Танацель».

7. На моделях спонтанної больової реакції та карагенінового набряку стопи у щурів встановлено наявність вираженої аналгетичної та протизапальної дії розробленого препарату. За результатами визначення гострої токсичності встановлено, що препарат є малотоксичним і відноситься до речовин IV класу токсичності.

8. Фрагменти дисертаційного дослідження упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України фармацевтичного (медичного) профілю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лекція для студентів медичних та медикопсихологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів України та тему: “Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів”/ О. А. Бур’янов та ін. *Літопис травматології та ортопедії*. 2013. № 1-2 (25-26). С. 255-276.

2. Веля М. І., Рубан О. А., Халавка М. В. Вибір раціональної концентрації консерванту у складі емульгелю протизапальної та знеболювальної дії. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків, 2021. С. 138-139.

3. Дослідження фармакологічної активності емульгелю з екстрактом Маруни дівочої / М. І. Веля та ін. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 146-147.

4. Веля М. І. Вивчення біологічно активних речовин та стандартизація густого екстракту маруни дівочої. *Хімія природних сполук* : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 152.

5. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 121.

6. Веля М. І., Рубан О. А. Реологічні дослідження з вибору основи для розробки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 133-134.

7. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Дослідження текстурних зразків емульгелю з маруною дівочою. *Planta+*. Наука, практика та освіта : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. С. 187.

8. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Халавка М. В., Геруш О. В. Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату. *Вісник фармації*. 2023. № 1 (105). С. 57-65.

9. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М. Розробка емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої із застосуванням принципів Quality by Design. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 25 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 120-121.

10. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М., Халавка М. В., Кухтенко Г. П. Реологічні дослідження з розробки складу емульгелю з густим екстрактом Маруни Дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 256-259.

11. Веля М. І., Халавка М. В., Рубан О. А. Визначення розчинності густого екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (Feverfew)) мікроскопічним методом. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 58-61.

12. Веля М. І., Рубан О. А. Дослідження з вибору консерванту емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2022. Вип. 1. С. 111-113.

13. Веля М., Рубан О., Халавка М., Хохлова Л. Дослідження вибору основи напівтвердого лікарського засобу з напівтвердого екстракту пиретруму (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 1, № 29. Р. 51-59.

14. Вивчення фенольних речовин у траві маруни дівочої методом тонкошарової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії / К. Р. Гордей та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 64–70.

15. Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А. Трансдермальні системи доставки лікарських речовин. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 106–112.

16. Головач І. Ю. Кардіоваскулярна безпека як важливий критерій вибору нестероїдних протизапальних препаратів. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. № 6. С. 68–74.

17. Гордей К. Р. Исследование минерального состава травы *tanacetum parthenium*. *Студенческая медицинская наука XXI века. II Форум молодежных научных обществ* : материалы XVII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и II Форума молодеж. науч. обществ, г. Витебск, 15-16 нояб. 2017 г. Витебск : ВГМУ, 2017. Ч. 1. С. 85–86.

18. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Веля М. І., Рубан О. А. До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 61-62.

19. Вивчення фенольних речовин у траві маруни дівочої методом тонкошарової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії / К. Р. Гордей та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 64–70.

20. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Яременко М. С. Дослідження профілю фенольних речовин та антирадикальної активності у траві маруни дівочої. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали IV

Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 82.

21. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Розробка технології крему з ліпофільним екстрактом насіння моркви дикої для лікування опікових ран. *Journal «ScienceRise»*. 2016. № 2/4 (19). С. 51–57.

22. Губський Ю. І. Проблема болю в паліативній медицині: соціальний виклик та молекулярна фармакологія. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013. № 6. С. 85–90.

23. Демченко І., Булига Н., Артюх О. Аналітичний звіт за результатами дослідження «Оцінка доступності та задоволеності медичною допомогою в Україні екскомбатантами/екскомбатантками АТО/ООС» (дослідження проведено в період з грудня 2021 р. по січень 2022 р.). URL: <https://www.undp.org/uk/ukraine/publications/otsinka-dostupnosti-ta-zadovolenosti-medychnoyu-dopomohoyu-v-ukrayini-ekskombatantamy/kamy-ato/oos> (дата звернення: 08.02.2023).

24. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Допов. 1. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

25. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с

26. Державна фармакопея України : в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. Т. 3. 732 с.

27. Рубан О. А., Веля М. І., Халавка М. В., Хохлова Л. М. До питання створення м'якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* :

матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.

28. До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.) / К. Р. Гордей та ін. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Вид-во «Оригінал», 2020. С. 61-62.

29. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 121.

30. Долгополов О. В., Полішко В. П., Ярова М. Л. Епідеміологія захворювань кістково-м'язової системи в Україні за період 1993-2017 рр. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2019. № 4. С. 101–108.

31. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

32. Еберле Л. В., Коберник А. О., Кравченко І. А. Аналгетична активність густого екстракту імбиру (*Zingiber officinale*). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 4. С. 120–125.

33. Захарчук О. І., Захарчук Т. В. Оксидантно-антиоксидантний стан організму щурів за умов оксидантного стресу та дії настоянки арніки гірської. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 81–82.

34. Ключ О. А., Скавронський О. П. Профілактика захворювань опорно-рухового апарату людей літнього віку, використовуючи фізичні вправи силового спрямування. *Вісник Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка*. 2018. № 11. С. 184–189.

35. Копчак О. О. Проблема болю в нижній ділянці спини з позиції доказової медицини. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 3. С. 92–100.

36. Лікарня без болю – тренд чи обов’язкова вимога сучасної медицини? / І. І. Лісний та ін. *Здоров’я України*. 2021. № 3. С. 16–19.

37. Міщенко О. Я., Бездітко Н. В. Міорелаксанти центральної дії: роль і місце в лікуванні болю у спині. *Український медичний часопис*. 2021. № 6. С. 2–6.

38. Нейропатичний біль: механізми розвитку, принципи діагностики та лікування / Д. В. Дмитрієв та ін. *Медицина болю*. 2019. Т. 4, № 2. С. 4–32.

39. Підгострий біль у спині: підходи до медикаментозного лікування як профілактика хронізації болю / М. М. Орос та ін. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019. № 5. С. 47–51.

40. Поворознюк В. В., Бистрицька М. А. Біль у нижній частині спини: сучасний погляд на проблему. *Проблеми остеології*. 2016. Т. 19. № 3–4. С. 5–16.

41. Рекомендації щодо алгоритму ведення пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба в Європі та по всьому світу: звіт спеціальної комісії Європейського товариства з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) / О. Bruyère та ???? ін. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3. С. 15–29.

42. Рубан О. А., Веля М. І., Халавка М. В., Хохлова Л. М. До питання створення м’якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.

43. Свістільнік Р. В. Сучасні концепції виникнення болю та можливості його подолання в загальній лікарській практиці. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 7. С. 61–69.

44. Спосіб одержання лікувально-профілактичного м'якого лікарського засобу з протизапальною та знеболювальною дією : пат. 150536 Україна / Веля М. І., Рубан О. А., Халавка М. В., Хохлова Л. М., Міщенко О. Я., Гонтова Т. М., Кириченко І. В., Гращенко С. А. № u202104360 ; заявл. 26.07.2021 ; опубл. 03.03.2022, Бюл. № 9.

45. Сулік Р. В. Диференційний підхід у діагностиці та лікуванні невропатичного больового синдрому. *Медицина Болю*. 2016. № 1. С. 51–56.

46. Положительные и отрицательные эффекты применения трансдермальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Хемореактомный анализ / И. Ю. Торшин и др. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020. № 12 (5). С. 123-129.

47. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>. (дата звернення: 18.02.2023).

48. Фартушна О. Є. Особливості діагностики хронічної попереково-крижової радикулопатії професійного генезу. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2015. № 1. С. 77–84.

49. Хиць А. Р. Сучасні можливості тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів із остеоартритом. *Український медичний часопис*. 2021. № 6. С. 2–5.

50. Штробля В. В., Філіп С. С., Луценко Р. В. Аналіз сучасного досвіду лікування остеоартриту. *Лікарська справа*. 2022. № 7-8. С. 42–51.

51. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na(+) channels / S. Hitomi et al. *Pharmacol. Res.* 2017. Vol. 117. P. 288–302.

52. Popova T. V., Strilets O. P., Kukhtenko H. P. Justification of the Choice of Preservative and Its Concentration in the Composition of Anti-allergic Gel. *Pharmaceutical Journal*. 2020. Vol. 75, № 4. P. 78-87.

53. A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing / Y. G. Chang et al. *Biomaterial*. 2013. Vol. 34. P. 6377–6387.

54. Management of Osteoarthritis of the Hip. Evidence-Based Clinical Practice Guideline Adopted by: The American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors March 13, 2017. URL: https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-hip/oa-hip-cpg_6-11-19.pdf (Date of access: 02.05.2023).

55. Aletaha D., Smolen J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018. Vol. 320, № 13. P. 1360–1372.

56. Allan S. H. Hydrogels for biomedical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. Vol. 64. P. 18–23.

57. Aminoshariae A., Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. *J. Endod.* 2015. Vol. 41. P. 588–593.

58. An insight into the role of barrier related skin proteins / W. Kiyomi et al. *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 427. P. 293–298.

59. An Update of the Systematic Appraisal of the Accuracy and Utility of Discography in Chronic Spinal Pain / L. Manchikanti et al. *Pain Physician*. 2018. Vol. 21. P. 91–110.

60. Antiallodynic and antihyperalgesic activities of zerumbone via the suppression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in a mouse model of neuropathic pain / B. Gopalsamy et al. *J. Pain Res.* 2017. Vol. 10. P. 2605–2619.

61. Anti-Inflammatory Drugs and Herbs with Special Emphasis on Herbal Medicines for Countering Inflammatory Diseases and Disorders – A Review / M. I. Yattoo et al. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2018. Vol. 12. P. 39–58.

62. Anwar A., Anwar I. J., Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015. Vol. 25. P. 726–735.

63. Arthritis by the numbers : Book of trusted facts & figures. URL: <https://www.arthritis.org/getmedia/e1256607-fa87-4593-aa8a-8db4f291072a/2019-abtn-final-march-2019.pdf> (Date of access: 02.05.2023).

64. Astragaloside IV-loaded nanoparticle-enriched hydrogel induces wound healing and anti-scar activity through topical delivery / C. Xi et al. *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 447. P. 171–181.
65. Atchison J. W., Herndon C. M., Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J. Manag. Care Pharm.* 2013. Vol. 19. P. S3–S19.
66. Axonal voltage-gated ion channels as pharmacological targets for pain / M. Moldovan et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 708. P. 105–112.
67. Bert J. M., Bert T. M. Nonoperative treatment of unicompartmental arthritis: from bracing to injection. *Clinics in Sports Medicine.* 2014. Vol. 33. P. 1–10.
68. Bigels as drug delivery systems: From their components to their applications / A. Martín-Illana et al. *Drug Discovery Today.* 2022. Vol. 27. P. 1008–1026.
69. Cameron M., Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Vol. 22, № 5. P. 22–26.
70. Cameron M., Chrubasik S. Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 2013, № 5. P. 1–70.
71. Cho E., Lee J. S., Webb K. Formulation and characterization of poloxamine-based hydrogels as tissue sealants. *Acta Biomater.* 2012. Vol. 8. P. 2223–2232.
72. Chronic musculoskeletal pain and function improve with a plant-based diet / P. Towery et al. *Complement. Ther. Med.* 2018. Vol. 40. P. 64–69.
73. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? / R. Bonanni et al. *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. P. 1–27.
74. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders / M. Abate et al. *Muscles. Ligaments Tendons J.* 2013. Vol. 3. P. 63–69.
75. 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. P. 1–8.

76. Convergence chromatographic determination of camphor in the essential oil of *Tanacetum parthenium* L. / K. Végh et al. *Biomed. Chromatogr.* 2016. Vol. 30. P. 2031–2037.

77. C-reactive protein response to a vegan lifestyle intervention / J. T. Sutcliffe et al. *Complement. Ther. Med.* 2015. Vol. 23. P. 32–37.

78. Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis: Inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress / S. Sharma et al. *J. Sci. Food Agric.* 2016. Vol. 96. P. 1500–1510.

79. Curcuma longa and Boswellia serrata extract combination for hand osteoarthritis: an open-label pre-post trial / Y. Henrotin et al. *Pharm. Biol.* 2022. Vol. 60. P. 2295–2299.

80. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: A four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / S. Srivastava et al. *Inflammopharmacology.* 2016. Vol. 24. P. 377–388.

81. Date A. A., Patravale V. B. Microemulsions: applications in transdermal and dermal delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2012. Vol. 24. P. 547–596.

82. Degenerated human intervertebral discs contain autoantibodies against extracellular matrix proteins / S. Capossela et al. *Eur. Cell Mater.* 2014. Vol. 27. P. 251–263.

83. Effectiveness and Safety of *Arnica montana* in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation / T. Iannitti et al. *Am. J. Ther.* 2016. Vol. 23. P. e184–e197.

84. Effects of Nutritional Interventions in the Control of Musculoskeletal Pain: An Integrative Review / C. R. Mendonça et al. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 1–17.

85. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. / A. Baillet et al. *Rheumatology (Oxford, England).* 2012. Vol. 51, № 3. P. 519–527.

86. Elder D. P., Crowley P. J. Antimicrobial Preservatives Part Two: Choosing

a Preservative. *American Pharmaceutical Review*. 2012. Vol. 20, № 6. P. 78–83.

87. Esposito C. L., Kirilov P., Roullin V. G. Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications. *J. Control. Release*. 2018. Vol. 271. P. 1–20.

88. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). 9-th Ed. Council of Europe. Strasbourg, 2016. 4016 p.

89. Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of *Arnica montana* L. and *Artemisia absinthium* L. ethanolic extracts / O. Craciunescu et al. *Chem. Cent. J.* 2012. Vol. 6. P. 1–11.

90. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) : A systematic review / A. Pareek et al. *Pharmacogn Rev.* 2011. Vol. 5. P. 103–110.

91. Feverfew for migraine prophylaxis: A systematic review / E. Saranitzky et al. *J. Diet. Suppl.* 2009. Vol. 6. P. 91–103.

92. Formulation and evaluation of topical gel of diclofenac sodium using different polymers / A. Gupta et al. *Drug Invention Today*. 2010. Vol. 5. P. 250–253.

93. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a nutraceutical: Focus on the metabolic, analgesic, and antiinflammatory effects / E. Pagano et al. *Phytother. Res.* 2020. Vol. 35. P. 2403–2417.

94. Ginger from Farmyard to Town: Nutritional and Pharmacological Applications / J. O. Unuofin et al. *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 1–28.

95. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / A. Cieza et al. *Lancet*. 2021. Vol. 396. P. 2006–2017.

96. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / T. Vos et al. *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 1211–1259.

97. Gorlachova V. I., Vyshnevskaya L. I. Study of the effectiveness of antimicrobial preservatives in order to improve the composition of medicinal

cosmetics with anti-inflammatory action. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2016. Vol. 42, № 1. S. 16-20.

98. Guideline 42-3.0:2011. Medicines. Pharmaceutical development (ICH Q8) / ed. M. Lyapunov [et al.]. Kyiv : Ministry of Health of Ukraine, 2011. 42 p.

99. Guidelines ST-N MOZU 42-4.2:2011. Medicines. Quality risk management (ICH Q9) / ed. M. Lyapunov [et al.]. Kyiv : Ministry of Health of Ukraine, 2011. 30 p.

100. Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. Vol. 33. P. 1623–1634.

101. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, W. G. Cook, M. E. Fenton. 7-th ed. London : Pharmaceutical Press, 2012. 1064 p.

102. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. 6-th ed. London : Pharmaceutical Press, 2009. 888 p.

103. Herbal Medicine for Pain Management: Efficacy and Drug Interactions / B. Jahromi et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. 1–30.

104. Hodges P. W., Danneels L. Changes in structure and function of the back muscles in low back pain: different time points, observations, and mechanisms. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2019. Vol. 49. P. 464–476.

105. The study of biologically active substances and standardization of thick extract of the feverfew herb / K. R. Hordiei et al. *Science and practice 2019 : the 10-th International pharmaceutical conference*, Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019. Kaunas, 2019. P. 30.

106. Hordiei K. R., Gontova T. M., Zolotaikina M. Y. The study on the elemental composition of the feverfew herb (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz bip.). *Вісник фармації*. 2018. № 3. С. 25–29.

107. Hunter D. J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019. Vol. 393. P. 1745–1759.

108. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? / F. Qiu et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 268–284.

109. Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: Possible involvement in osteoarthritis pain / E. Pecchi et al. *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16. P. 1–11.

110. Influence of the Mixtures of Vegetable Oil and Vitamin E over the Microstructure and Rheology of Organogels / R. M. Martinez et al. *Gels.* 2022. Vol. 8. P. 1–15.

111. Injections for Knee Osteoarthritis: Corticosteroids, Viscosupplementation, Platelet-Rich Plasma, and Autologous Stem Cells / D. M. Levy et al. *Arthroscopy.* 2018. Vol. 34. P. 1730–1743.

112. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis / I. A. Jones et al. *Nature reviews. Rheumatology.* 2019. Vol. 15. P. 77–90.

113. Jamali N., Adib-Hajbaghery M., Soleimani A. The effect of curcumin ointment on knee pain in older adults with osteoarthritis: A randomized placebo trial. *BMC Complement. Med. Ther.* 2020. Vol. 20. P. 1–10.

114. Jeena K., Liju V. B., Kuttan R. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of essential oil from ginger. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 57. P. 51–62.

115. Lee S. C., Keun K., Kinam P. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. Vol. 65. P. 17–20.

116. Bioactive Flavonoids of Tanacetum Parthenium Revisited / C. Long et al. *Phytochemistry.* 2003. Vol. 64, № 2. P. 567–569.

117. Lopes L. B. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics.* 2014. Vol. 6. P. 52–77.

118. Loveless M. S., Fry A. L. Pharmacologic Therapies in Musculoskeletal Conditions. *Med. Clin. North Am.* 2016. Vol. 100. P. 869–890.

119. Low back pain / N. N. Knezevic et al. *Lancet.* 2021. Vol. 398. P. 78–92.

120. Macphail K. C-reactive protein, chronic low back pain and, diet and lifestyle. *Int. Musculoskelet. Med.* 2015. Vol. 37. P. 29–32.

121. Management of Chronic Musculoskeletal Pain / R. L. Uhl et al. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2014. Vol. 22. P. 101–110.
122. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain / S. N. El-Tallawy et al. *Pain Ther.* 2021. Vol. 10. P. 181–209.
123. Mapp P. I., Walsh D. A. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. Vol. 8. P. 390–398.
124. Morphological and chemical characterization of *Arnica montana* L. under different cultivation models / O. Craciunescu et al. *Ind. Crop. Prod.* 2014. Vol. 52. P. 233–244.
125. Naryan B., Jonathan G., Miqin Z. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 83–99.
126. Natural Herbal Non-Opioid Topical Pain Relievers – Comparison with Traditional Therapy / D. M. Kopustinskiene et al. *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14. P. 1–17.
127. Natural products in drug discovery: advances and opportunities / A. G. Atanasov et al. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021. Vol. 20. P. 200–216.
128. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research / M. Naveed et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 97. P. 67–74.
129. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: Mechanism of action in the context of efficacy and safety / M. Schmelz et al. *Pain.* 2019. Vol. 160. P. 2210–2220.
130. Noale M., Maggi S., Crepaldi G. Osteoporosis among Italian women at risk: The Osteolab study. *J. Nutr. Health Aging.* 2012. Vol. 16. P. 529–533.
131. Organogels in Drug Delivery: A Special Emphasis on Pluronic Lecithin Organogels / H. Alsaab et al. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 19. P. 252–273.
132. Osteoarthritis / J. Martel-Pelletier et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016. Vol. 2. P. 1–18.

133. Otto A., du Plessis J., Wiechers J. W. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2009. Vol. 31. P. 1–19.

134. Particle Size Characterization- Techniques, Factors and Quality-by-design Approach / R. Dhamoon et al. *International Journal of Drug Delivery*. 2018. № 10. C. 1–11.

135. Pelekh I. R., Bilous S. B., Vildanova R. I., Shulha O. M. Prospects of Surfactants of Microbial Origin in the Medicinal and Cosmetic Products. *Pharmaceutical review*. 2016. № 1. P. 108–112.

136. Peng B. G. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J. Orthop.* 2013. Vol. 4. P. 42–52.

137. Pharmaceutical Encyclopedia / NAS of Ukraine, NAMS of Ukraine, NUPh ; ed. council: V. P. Chernykh (chairman), I. M. Pertsev. 3rd add. ed. Kiev, 2016. 1952 p.

138. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen / D. Shin et al. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 135–141.

139. Pinho-Ribeiro F. A., Verri W. A. J., Chiu I. M. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol.* 2017. Vol. 38. P. 5–19.

140. Rehman K., Zulfakar M. H. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2014. Vol. 40. P. 433–440.

141. Review on feverfew, a valuable medicinal plant / F. Pourianezhad et al. *J. Herb. Med. Pharmacol.* 2016. Vol. 5. P. 45–49.

142. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice / J. Anderson et al. *Arthritis Care & Research*. 2012. Vol. 64, № 5. P. 640–647.

143. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks / C. Scarpignato et al. *BMC Med.* 2015. Vol. 13. P. 1–22.

144. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized open-label parallel-arm study / D. Shep et al. *Trials.* 2019. Vol. 20. P. 1–11.

145. Santana J. A., Klass S., Felix E. R. The Efficacy, Effectiveness and Safety of 5 % Transdermal Lidocaine Patch for Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *PM R.* 2020. Vol. 12. P. 1260–1267.

146. Phenolic compounds from *Tocoyena bullata* Mart (Rubiaceae) with inhibitory activity in mast cells degranulation / F. M. Santos et al. *Natural Product Research.* 2020. Vol. 34, № 22. P. 3295–3298.

147. Schumacher M., Pasvankas G. Topical capsaicin formulations in the management of neuropathic pain. *Prog. Drug Res.* 2014. Vol. 68. P. 105–128.

148. Sedentary Lifestyle and Nonspecific Low Back Pain in Medical Personnel in North-East Poland / A. Citko et al. *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 1–8.

149. Shostak T. A., Dilay N. V. Development of methods and features of studying the microbiological purity of the gel with a complex dense extract of St. John's wort and marigold flowers. *Pharmaceutical Journal.* 2020. Vol. 75, № 1. P. 56–63.

150. Skeletal System Biology and Smoke Damage: From Basic Science to Medical Clinic / U. Tarantino et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 1–14.

151. Skin cream as topical drug delivery system: a review / T. Sahu et al. *J Pharm Biol Sci.* 2016. Vol. 4, № 5. P. 149–154.

152. St. John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J. Neurol.* 2018. Vol. 265. P. 231–238.

153. Staiger C. Comfrey root: from tradition to modern clinical trials. *Wien. Med. Wochenschr.* 2013. Vol. 163. P. 58–64.

154. Staiger C. Comfrey: a clinical overview. *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26. P. 1441–1448.

155. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicinal Products”. 2nd ed. Extra 3. Kharkiv : State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Drugs”, 2018. 416 p.

156. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines». 2 ed. Kharkiv : «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», 2014. Part 2. 615 p.

157. State Pharmacopoeia of Ukraine : in 3 vol. / State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicinal Products”. 2nd ed. Kharkiv : State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Drugs”, 2015. Vol. 1. 1128 p.

158. Study of phenolic compounds in the Feverfew Herb by TLC and HPLC methods / K. R. Hordiei et al. *Ukr. biopharm. J.* 2019. Vol. 3. P. 64–70.

159. Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery / C. I. M. A. Mohd et al. *Carbohydr. Polym.* 2012. Vol. 88. P. 465–473.

160. The avoidance of activities due to fear of falling contributes to sedentary behavior among community-dwelling older adults with chronic musculoskeletal pain: A multisite observational study / B. Stubbs et al. *Pain Med.* 2014. Vol. 15. P. 1861–1871.

161. The Flavonoids of *Tanacetum Parthenium* and *T. Vulgare* and Their Anti-Inflammatory Properties / C. A. Williams et al. *Phytochemistry*. 1999. № 51. P. 417–423.

162. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain / P. G. Conaghan et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019. Vol. 15. P. 355–363.

163. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults / S. Derry et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. № 6. 2015. P. 130–135.

164. Topical treatment of the buccal mucosa and wounded skin in rats with a triamcinolone acetonide-loaded hydrogel prepared using an electron beam / S. Choi et al. *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 447. P. 102–108.

165. Tramadol for neuropathic pain in adults / R. M. Duehmke et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. № 6. P. 39–42.

166. Tramadol for osteoarthritis / K. Toupin April et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. № 5. P. 98–100.

167. Trouvin A. P., Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 33. P. 1–10.

168. van Breemen R. B., Tao Y., Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia.* 2011. Vol. 82. P. 38–43.

169. Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. *Annals of Mechnikov Institute.* 2022. № 2. P. 68–72.

170. Velia M. I., Yevtifieieva O. A., Ruban O. A., Ponomarenko T. O. Development and validation of methods of analysis of active substances in emulgel with thick extract of tanacetum parthenium. *Annals of Mechnikov Institute.* 2023. № 1. P. 44–53.

171. Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2021. № 1 (29). P. 51–59.

172. Walsh D. A., McWilliams D. F. Pain in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2012. Vol. 16. P. 509–517.

173. What low back pain is and why we need to pay attention / J. Hartvigsen et al. *Lancet.* 2018. Vol. 391. P. 2356–2367.

174. Musculoskeletal Conditions / World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> (Date of access: 08.02.2023).

175. Widespread pain reliever profile of a flower extract of *Tanacetum parthenium* / L. Di Cesare Mannelli et al. *Phytomedicine.* 2015. Vol. 22. P. 752–758.

176. Zygmunt M., Sapa J. Muscle relaxants – the current position in the treatment of spasticity in orthopedics. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2015. Vol. 17. P. 423–430.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові статті

1. Velia M, Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022;2:68-72. doi: 10.5281/zenodo.6634854

<http://journals.uran.ua/ami/article/view/256107/255613>.

(Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Keywords: emulgel, antimicrobial preservatives, antimicrobial activity, phenylethyl alcohol.

2. Веля МІ, Рубан ОА, Ковалевська ІВ, Халавка МВ, Геруш ОВ. Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату. *Вісник фармації*. 2023;105(1):57-65. doi: 10.24959/nphj.23.110

[file:///C:/Users/acer/Downloads/272880-Article %20Text-631837-1-10-20230218.pdf](file:///C:/Users/acer/Downloads/272880-Article%20Text-631837-1-10-20230218.pdf)

(Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

Ключові слова: емульгель; маруна дівоча; екстракт густий; гелеутворювач; технологія; структурномеханічні властивості

3. Velya M, Ruban O, Khalavka M, Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021;1:51-9. doi: 10.15587/2519-4852.2021.225764

(Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

http://journals.uran.ua/sr_pharm/article/view/225764/225526

Продовження дод. А

Keywords: semi-solid dosage forms, semi-solid medicines, medicinal plants, Feverfew

4. Velia MI, Yevtifieieva OA, Ruban OA, Ponomarenko TO. Development and validation of methods of analysis of active substances in emulgel with thick extract of tanacetum parthenium. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023;1:44-53. doi: 10.5281/zenodo.7721936

(Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

<http://journals.uran.ua/ami/article/view/275014/270376>

Keywords: validation, methods of analysis, emulgel, thick extract of Tanacetum parthenium

Патент на корисну модель

1. Веля МІ, Рубан ОА, Халавка МВ, Хохлова ЛМ, Міщенко ОЯ, Гонтова ТМ, та ін., винахідники; Національний фармацевтичний університет, патентовласник. Спосіб одержання лікувально-профілактичного м'якого лікарського засобу з протизапальною та знеболювальною дією. Патент України № 150536. 2022 Бер 03. (Особистий внесок: проведення інформаційно-патентного пошуку, проведення частини експериментальних досліджень, підготовка матеріалів для подання в патентне бюро).

Тези доповідей:

1. Веля М. І., Халавка М. В., Рубан О. А. Визначення розчинності густого екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (Feverfew)) мікроскопічним методом. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. м. Харків : НФаУ, 2019. С. 58-61.

Продовження дод. А

2. Hordiei K. R., Gontova T. M., Kotova E. E., Velia M., Ruban O. A. The study of biologically active substances and standardization of thick extract of the feverfew herb. *Science and practice 2019 : the 10th International pharmaceutical conference*, Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019. Kaunas, 2019. P. 30.

3. Веля М. І., Рубан О. А. Реологічні дослідження з вибору основи для розробки м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. М. Харків : НФаУ, 2020. С. 133-134.

4. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Осолодченко Т. П., Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Веля М. І., та ін. До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.). *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю: м. Харків. 25 січ. 2020 р. м. Харків: НФаУ, 2020, С. 61-62.

5. Рубан О. А., Веля М. І., Халавка М. В., Хохлова Л. М. До питання створення м'якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. м. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.

6. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М. Розробка емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої із застосуванням принципів Quality by Design. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 25 берез. 2021 р. м. Харків : НФаУ, 2021. С. 120-121.

7. Веля М. І., Рубан О. А., Халавка М. В. Вибір раціональної концентрації консерванту у складі емульгелю протизапальної та знеболювальної дії. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф.; 21 Тра. 2021 р. м. Харків: НФаУ, 2021, С. 138-139.

Продовження дод. А

8. Веля М. І., Рубан О. А., Міщенко О. Я., Хохлова Л. М., Халавка М. В. Дослідження фармакологічної активності емульгелю з екстрактом Маруни дівочої. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф.; 21 Тра. 2021 р. м. Харків: НФаУ, 2021, С. 146-147.

9. Веля М. І., Рубан О. А., Хохлова Л. М., Халавка М. В., Кухтенко Г. П. Реологічні дослідження з розробки складу емульгелю з густим екстрактом Маруни Дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.; 11-12 Лис. 2021р. м. Харків: НФаУ, 2021, с. 256-259.

10. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. С. 121.

11. Веля М. І. Вивчення біологічно активних речовин та стандартизація густого екстракту маруни дівочої. *Хімія природних сполук* : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 152

12. Веля, М. І., Рубан О. А. Дослідження з вибору консерванту емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції, м.Харків, 10-11 листопада 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 111-113.

13. Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Дослідження текстурних зразків емульгелю з маруною дівочою. *PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. С. 187.

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. IV Міжнародна науково-практична інтернет-конференція *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»* (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

2. The 10th International pharmaceutical conference *«Science and practice 2019»* (Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019., форма участі – публікація тез);

3. V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»* (м. Харків, 26 листоп. 2020 р., форма участі – публікація тез);

4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю *«Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні»* (м. Харків. 25 січ. 2020 р., форма участі – публікація тез);

5. XII науково-практична INTERNET-конференція *«Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку»* (м. Харків, 22 трав. 2020 р., форма участі – устна доповідь);

6. I міжнародна науково-практична інтернет-конференція *«Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»* (м. Харків, 25 берез. 2021 р., форма участі – публікація тез);

7. XIII науково-практична INTERNET-конференція *«Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку»* (м. Харків 21 трав. 2021 р., форма участі – публікація тез);

8. XIII науково-практична INTERNET-конференція *«Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку»* (м. Харків 21 Трав. 2021 р., форма участі – публікація тез);

Продовження дод. Б

9. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»* (м. Харків 11-12 Лис. 2021р., форма участі – публікація тез);

10. II Міжнародна науково-практична конференція *«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології»* (м. Харків, 13 жовт. 2022 р., форма участі – усна доповідь);

11. VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю *«Хімія природних сполук»* (м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022 р., форма участі – публікація тез);

12. X Міжнародна науково-практична конференція *«Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології»* (м. Харків, 10-11 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез);

13. IV науково-практична конференція з міжнародною участю до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. ун-ту ім. О. О. Богомольця, *«PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА»* (м. Київ, 20 лют. 2023 р., форма участі – публікація тез).

Додаток В



Продовження дод. В

(11) **150536**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)	
Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності». Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами. Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 1251170322 необхідно: 1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org. 2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу. 3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».	
Уповноважена особа Укрпатенту 02.03.2022	  I.Є. Матусевич

Додаток Г

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету ім.

О. О. Богомольця

д. мед. н., професор С.В. ЗЕМСКОВ

« 05 » « 05 » 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: ас. Веля М.І., професор Рубан О.А.

Джерело інформації.

Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (Tanacetum parthenium). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021. № 1 (29). P. 51-59.

Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. Annals of Mechnikov Institute. 2022. № 2. P. 68-72.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів» згідно протоколу № 1 засідання кафедри від «12» січня 2023 р.

Термін впровадження: 2023 рік

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Зауваження: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри аптечної та

промислової технології ліків

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця, д.фарм.н., професорка

Ж. М. Полова

Продовження дод. Г



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету
д. фарм. н.,
професор Інна ВЛАДИМИРОВА
«3» травня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: асп. Веля М.І., професор Рубан О.А.

Джерело інформації.

Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (Tanacetum parthenium). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021. № 1 (29). P. 51-59.

Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. Annals of Mechnikov Institute. 2022. № 2. P. 68-72.

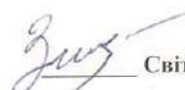
Впроваджено: У навчальний процес кафедри технології ліків при вивченні теми з технології ліків «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів» згідно протоколу № 9 засідання кафедри від «16» 04 2023 р.
Термін впровадження: 2023 рік

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Завідувачка кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного
університету, д.фарм.н. професор

 Лілія ВИШНЕВСЬКА

Відповідальний за впровадження,
д.фарм.н., професор

 Світлана ЗУЙКІНА

Продовження дод. Г

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з наукової
роботи Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
д.м.н., професор Олена ВЛАСЕНКО
«11» травня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків.

Автори: ас. Веля М.І., професор Рубан О.А.

Джерело інформації.

1.Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of Feverfew (*Tanacetum parthenium*). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021. № 1 (29). P. 51-59.

2.Velia M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. Annals of Mechnikov Institute. 2022. № 2. P. 68-72.

3.Веля М. І., Рубан О. А., Ковалевська І. В., Халавка М. В., Геруш О. В. Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату. Вісник фармації. 2023. № 1 (105). С. 57-65.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри фармації при вивченні теми з технології ліків «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів» згідно протоколу № 18 засідання кафедри від «02» травня 2023 р.

Термін впровадження: березень-квітень 2023 року

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Завідувач кафедри фармації

Вінницького національного медичного
університету

ім. М.І. Пирогова, д.ф.н., професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Відповідальний за навчально-методичну роботу
кафедри фармації, к.ф.н., доцент

Юлія ТОМАШЕВСЬКА

Продовження дод. Г

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 Ігор GERUSH
 « 04 » 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, м. Харків, вул. Валентинівська, 4; асп. Веля М.І., професор Рубан О.А.
3. **Джерела інформації:**
 1. Velya M., Ruban O., Khalavka M., Hohlova L. Research of the choice of the basis of a soft medicine with a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 1 (29). P. 51-59.
 2. Velya M., Ruban O. Research on the selection of emulgel preservative with thick extract of feverfew. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 2. P. 68-72.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету при вивченні теми з технології ліків: «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів»
5. **Термін впровадження:** 2022 - 2023 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.
7. **Зауваження:** немає

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол № 14 від « 06 » березня 2023 р.)

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри фармації
 Буковинського державного медичного
 університету (м. Чернівці), к.фарм.н. доцент



Олег GERUSH