

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій
Кафедра промислової фармації

Дипломна магістерська робота

на тему **Розробка ранозагоювального препарату на основі солодки голої
екстракту сухого**

Виконав: студент групи МГХФ-20
спеціальності 226 Фармація,
промислова фармація
освітньої програми Промислова фармація
Олена ДЬОРКА

Керівник к.б.н., доц. Ольга НІКІТІНА
Рецензент к.х.н., доц. Галіна КУЗЬМІНА

Київ 2021

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової фармації

_____ Володимир СТРАШНИЙ

« 14 » грудня 2021 року

З А В Д А Н Н Я

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Дьорки Олени Ігорівни

1. Тема роботи Розробка ранозагоювального препарату на основі солодки голої екстракту сухого
Науковий керівник роботи Нікітіна Ольга Олександрівна, к.б.н., доц.,
затверджені наказом закладу вищої освіти від «04» жовтня 2021 року № 286
2. Строк подання студентом роботи 14 грудня 2021 р. _____
3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, патенти, каталоги технологічного обладнання, аналізи досліджень, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.
4. Зміст дипломної роботи Вивчити фітохімічний склад та фармакологічну дію лікарської рослинної сировини солодки голої; Обґрунтувати склад і технологію гелю з екстрактом солодки голої; Провести реологічні дослідження модифікованих фармацевтичних композицій гелю з екстрактом солодки голої; Обґрунтувати стадії технологічного процесу одержання гелю з екстрактом солодки голої в умовах фармацевтичного виробництва.
5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Вступ	Ольга НІКІТІНА, к.б.н., доц.		
Розділ 1	Ольга НІКІТІНА, к.б.н., доц.		
Розділ 2	Ольга НІКІТІНА, к.б.н., доц.		
Розділ 3	Ольга НІКІТІНА, к.б.н., доц.		
Висновки	Ольга НІКІТІНА, к.б.н., доц.		

6. Дата видачі завдання: 20 вересня 2021

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Терміни виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	20.09. –27.09.2021	
2	Розділ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	28.09. – 11.10.2021	
3	Розділ 2 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ГЕЛЮ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	12.10. – 25.10.2021	
4	Розділ 3 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ГЕЛЮ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКИ ГОЛОЇ	26.10. - 08.11.2021	
6	Висновки	09.11.-15.11.2021	
7	Оформлення дипломної магістерської роботи (чистовий варіант)	16.11.-22.11.2021	
8	Здача дипломної магістерської роботи на кафедру для рецензування (за 14 днів до захисту)	23.11.-02.12.2021	
9	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)	03.12.-05.12.2021	
10	Подання дипломної магістерської роботи у відділ магістратури для перевірки виконання до індивідуального навчального плану (за 10 днів до захисту)	05.12.-07.12.2021	
11	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	08.12.-10.12.2021	

Студент

_____ (підпис)

Науковий керівник роботи

_____ (підпис)

Директор НМЦУПФ

_____ (підпис)

Олена ДЬОРКА

(ініціали, прізвище)

Ольга НІКІТІНА

(ініціали, прізвище)

Олена ГРИГОРЕВСЬКА

(ініціали, прізвище)

АНОТАЦІЯ

Дьорка О.І. Розробка ранозагоювального препарату на основі солодки голої екстракту сухого. - Рукопис.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено розробці препарату рослинного походження для лікування ран на основі солодки голої екстракту сухого.

Проведено теоретичний аналіз застосування лікарських препаратів на основі екстракту солодки голої та їх позиціонування на сучасному фармацевтичному ринку. Наведено аналіз фітохімічного складу та механізми фармакологічної дії біологічно активних сполук екстракту солодки голої, а також визначено перспективи зовнішнього застосування для загоєння ран у вигляді м'якої лікарської форми. Обґрунтовано склад і технологію гелю з екстрактом солодки голої. Шляхом трьохфакторного дисперсійного аналізу підібрані найбільш перспективні модифіковані фармацевтичні композиції. Після проведення мікроскопічного аналізу однорідності гелевої системи відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої встановлено однорідність дисперсних систем та вивчені їх реологічні властивості. Обґрунтовано стадії технологічного процесу одержання гелю з солодки голої екстрактом в умовах фармацевтичного виробництва.

Ключові слова: солодка гола, екстракт, ранозагоювальні препарати, гель, реологічні властивості.

ABSTRACT

Derka O.I. Development of a wound-healing drug based on licorice bare dry extract. - Manuscript.

Diploma master's work in the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. – Kiev National University of Technology and Design, Kiev, 2021.

The master's thesis is devoted to the development of a herbal preparation for the treatment of wounds based on dry extract of licorice bare.

A theoretical analysis of the use of drugs based on licorice extract and their positioning in the modern pharmaceutical market has been carried out. An analysis of the phytochemical composition and mechanisms of the pharmacological action of biologically active compounds of the licorice extract is presented, as well as the prospects for external use for wound healing in the form of a soft dosage form. The composition and technology of the gel with licorice extract are substantiated. The most promising modified pharmaceutical compositions were selected by means of a three-factor analysis of variance. After microscopic analysis of the homogeneity of the gel system, four samples were taken. For these experimental modified compositions of licorice gels, the homogeneity of dispersed systems was established and their rheological properties were studied. The stages of the technological process of obtaining a gel from an extract of licorice under the conditions of pharmaceutical production are substantiated.

Key words: licorice naked, extract, wound healing preparations, gel, rheological properties.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АКТГ - адренотропний гормон;
- АТС - анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
- АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт
- ГК - гліциризинова кислота
- ЕСК - екстракт солодки голої
- ЛЗ - лікарський засіб;
- ЛП - лікарські препарати;
- ЛРС - лікарська рослинна сировина;
- ПАР - поверхнево-активні речовини
- МЛФ - м'яка лікарська форма;

ЗМІСТ

ВСТУП.....	10
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	13
1.1. Систематичне положення і морфологія солодки голої.....	13
1.2. Фітохімічний склад лікарської рослинної сировини солодки голої.....	14
1.2.1. Сапоніни.....	15
1.2.2. Флавоноїди.....	18
1.3. Фармакологічна дія препаратів на основі солодки голої екстракту.....	21
1.4. Аналіз використання препаратів солодки голої.....	23
1.5. Аналіз фармацевтичного ринку ранозагоювальних препаратів.....	30
Висновки до розділу 1.....	42
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ГЕЛЮ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ.....	43
2.1. Характеристика екстракту і матеріалів для отримання зразків гелю.....	43
2.2. Планування експерименту.....	50
2.3. Результати дослідження.....	51
2.3.1. Дослідження рН середовища модельних зразків лікарської композиції з екстрактом солодки голої.....	51
2.3.2. Реологічні дослідження модельних зразків лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої.....	52
Висновки до розділу 2.....	63
РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ГЕЛЮ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКИ ГОЛОЇ.....	65
3.1. Огляд технологічного обладнання.....	65
3.2. Виробнича рецептура.....	67
3.3. Обґрунтування стадій технологічного процесу одержання гелю в умовах фармацевтичного виробництва.....	68

3.3.1. Обґрунтування технології виготовлення гелю.....	68
3.3.2. Розробка схеми технологічного процесу виготовлення гелю.....	70
3.4. Контроль якості в процесі виробництва готового продукту.....	73
Висновки до розділу 3.....	74
ВИСНОВКИ.....	76
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	77
ДОДАТКИ.....	83

ВСТУП

Актуальність розробки. Лікування ран залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Механічні та термічні ураження шкіри є одними з найпоширеніших видів побутових та виробничих травм. Хворі, що мають гнійні рани різного походження, складають значну частину пацієнтів стаціонарів хірургічного профілю.

При лікуванні ран поряд з їх хірургічною обробкою і медикаментозною терапією, що виявляє системну дію, важливу роль відводять місцевому медикаментозному лікуванню. Цей спосіб застосування лікарських засобів дозволяє створити необхідну концентрацію лікарських речовин в осередку ураження та усунути побічні ефекти, що виникають при їх системній дії на організм хворого. Важливе значення в розробці тактики лікування ран та вибору лікарського засобу має правильна класифікація ран і діагностика фаз ранового процесу, який розділяють на 1-у фазу ранового процесу, що складається з двох послідовних періодів (судинних змін і очищення рани) (гнійно-некротична фаза); 2-у фазу регенерації (або репарації), утворення і дозрівання грануляційної тканини; 3-ю фазу реорганізації рубця і епітелізації. Ця схема єдина для загоєння ран будь-якого генезу і локалізації, що диктує єдину тактику їх лікування та вибір лікарських засобів, зокрема, при їх місцевому застосуванні.

Препарати для місцевого лікування ран залежно від фази ранового процесу мають відповідати певним медико-біологічним вимогам. Тобто, виникає необхідність пошуку нових лікарських засобів, які поєднували б високу ефективність, безпечність та доступність для широких верств населення. У зв'язку з цим перспективним напрямком у сучасній медицині і фармакології є розробка та вивчення лікарських засобів рослинного походження, що є безпечними та можуть виявляти багатоспрямовану дію на рановий процес.

Мета роботи полягає у розробці та створенні гелю, ефективного та безпечного для лікування ран на основі солодки голої екстракту.

Основні задачі роботи:

1. Вивчити фітохімічний склад та фармакологічну дію лікарської рослинної сировини солодки голої.
2. Здійснити теоретичний аналіз застосування препаратів на основі солодки голої.
3. Обґрунтувати склад і технологію гелю з екстрактом солодки голої.
4. Провести трьохфакторний дисперсійний аналіз та реологічні дослідження модифікованих фармацевтичних композицій гелю з екстрактом солодки голої.
5. Обґрунтувати стадії технологічного процесу одержання гелю з екстрактом солодки голої в умовах фармацевтичного виробництва.

Об'єкт дослідження – компоненти основи і АФІ рослинного походження екстракт солодки голої.

Предмет дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології та дослідження гелю на основі екстракту солодки голої.

Методи дослідження: теоретичні – аналіз нормативної літератури, наукових праць; статистичні методи планування (трьохфакторний дисперсійний аналіз), реологічні дослідження модельних складів лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої (визначення тиксотропних властивостей гелю, динамічної і структурної в'язкості); фармако-технологічні дослідження модельних складів лікарської – композицій гелю з екстрактом солодки голої – потенціометрія (рН середовища), мікроскопія (однорідність дисперсної системи), проектування (схеми технологічного процесу виготовлення гелю з екстрактом солодки голої).

Практична значимість результатів полягає в наданні теоретичної і практичної основи для подальших фармако-технологічних досліджень модельних складів лікарської композиції гелю із застосуванням фітопрепаратів на основі екстракту солодки для швидшого та багатогранного впливу на раневий процес.

Елементи наукової новизни. Проведено експериментальне виготовлення гелю з сухим екстрактом солодкого кореня. Досліджено вплив рН середовища модельних зразків лікарської композиції з екстрактом солодки голої. Проведений трьохфакторний дисперсійний аналіз експерименту відбору складу лікарської композиції гелю з сухим екстрактом солодки голої та реологічні властивості модельних зразків лікарської композиції гелю з екстрактом солодки.

Обґрунтовано теоретичні аспекти виробництва гелю з екстрактом солодки голої: склад і технологію. Також проаналізовані усі стадії технологічного процесу одержання гелю з сухим екстрактом солодки голої в умовах фармацевтичного виробництва.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Систематичне положення і морфологія солодки голої

Солодка гола - багаторічна трав'яниста рослина сімейства бобових (Fabaceae) з прямостоячим голим більш або менш розгалуженим стеблом висотою від 50 до 100 (рідше до 150-200) см, залізисто-волокнистим (стебло покрите залозистими шипами), трішки червонуватого відтінку, стебел зазвичай декілька. [6]

Підземні органи солодки складаються з короткого товстого багатоголового «материнського» кореневища і вертикального головного кореня, що досягає 4-5 м. в довжину і 10 м. в товщину, а також численних підземних горизонтальних втеч - столонів, несучих на собі бруньки, з яких можуть розвиватися «дочірні» рослини; горизонтальні і вертикальні столони і кореневища утворять багатоярусну складну мережу, що переплітається, укріплену в ґрунті численним додатковим корінням, що заглиблюється на значну відстань. Коріння солодки голої можуть пробиватися через

Корені солодки – *Radices Glycyrrhizae*

Солодка гола - *Glycyrrhiza glabra* L.

Родина бобові - Fabaceae



Рисунок 1.1 – Зовнішній вигляд солодки голої.

грунтові пласти, проникаючи на глибину до 6-8 метрів і досягаючи часто рівня ґрунтових вод. Остання обставина є одним з найважливіших чинників успішного розвитку популяції цієї рослини. [27, 30]

Надземні втечі відходять як від головного кореневища, так і від численних горизонтальних, вертикальних і похило розташованих столонів і кореневищ, внаслідок чого окрема рослина виявляє здатність вегетативно розростатися на площі в десятки квадратних метрів, залишаючись при цьому єдиним організмом.

Стебла прямостоячі, прості або гілкуваті, висотою 50 – 80 см, рідше до 200 см, голі або злегка опущені короткими волосками.

Листя, помірно покриває стебла, чергові, непарноперисті, довжиною від 5 до 20 см, з дев'ятьма-сімнадцятьма щільними еліптичними або яйцевидними, довгасто-яйцевидними, рідше ланцетоподібними листочками довжиною 2 – 4 см і шириною 1 - 2,5 см, на коротких черешках, блискучими і злегка клейкими від великої кількості залізячка.

Квітки зібрані в довгі, досить густі пазушні китиці. Плід – біб, бурого кольору, прямий, нерозкривний, шкірястий. Насіння зеленувато-сірого кольору, ниркоподібне. Починає цвісти влітку (червень, липень), а дозріває уже накінець літа та восени (серпень-вересень).

Поширена в степових та пустельних районах Середньої Азії, Південного Сходу, Кавказу. Зустрічається і в Україні на берегах Азовського моря та в Криму. Переважно росте на берегах зрошувальних каналів, водойм та на солонцюватих степових луках.[28]

Заготовлюють солодку з березня по листопад в залежності від району заготівель (рисунок 1. 3).

1.2. Фітохімічний склад лікарської рослинної сировини солодки голої

Коріння і кореневища солодки - крім слідів ефірного масла, вітамінів, білків, гірких (до 4%) і смолистих (3-4%) речовин, ліпідів (близько 4%), полісахаридів (4-

6% пектинових речовин і крохмаль), моносахаридів і дисахаридів (всього до 20%), містять більш цікаві з фармакологічної точки зору флавоноїди (3-4%) і тритерпенові сапоніни (близько 20%).

Тритерпенові сполуки – сапогенін – гліциретинова кислота та біозид – гліциризинова кислота (два залишки глюкуронової кислоти приєднані до аглікону у положенні С-3).

Флавоноїди (ліквіритин, неоліквіритин, уралозид, лікуразид).

Цей комплекс біологічно активних сполук виявляє відхаркувальні, обволікаючі і пом'якшуючі властивості. Водні витяжки з коренів солодки мають сечогінну, протизапальну, спазмолітичну, антигістамінну, противиразкову дію, регулюють водно-сольовий обмін в організмі.[9, 19, 40]

1.2.1. Сапоніни

Сапоніни — це група природних органічних сполук із глікозидів рослинного походження. Елементи мають складну структуру і впливають на людський організм у широкому спектрі залежно від складових сполук. Назва даної групи сполук походить від латинського - “sapo”, що у перекладі означає “мило”, завдяки їх здатності утворювати при струшуванні водних розчинів стійку піну.

Залежно від хімічної будови аглікону (сапогеніну) сапоніни поділяють на тритерпенові (тетрациклічні та пентациклічні) і стероїдні (спіростанолові та фуростанолові).

Містяться сапоніни в екстрактах і використовують їх для лікування різних захворювань. Речовина має широкий спектр впливу і може по різному вплинути на організм людини. Наприклад, стероїдна група використовується при гіпертонії та лікує атеросклероз, а тритерпенові сапоніни впливають на вироблення гормонів та активізують роботу секретій залоз.

Сапоніни виявлено у 900 видах рослин, що відносяться до 90 родин. Наявність сапонінів виявлена в усіх частинах рослин, але накопичуються вони переважно у коренях, кореневищах, бульбах, плодах, значно менше в корі та наземній частині.

Існує три точки зору на роль сапонінів у житті рослин:

- проміжна ланка між низькомолекулярними та полімерними речовинами, що містять вуглець;
- резервні речовини (містять багато сахарів);
- захищають рослину (їх не поїдають комахи).

Тритерпенові сапоніни впливають на проникність рослинних клітин, що пов'язано з їх поверхневою активністю. Незначні концентрації сапонінів прискорюють, а концентровані - уповільнюють проростання насіння, ріст та розвиток рослин.

В залежності від хімічної структури аглікону сапоніни поділяють на:

1. тритерпенові (C30):

- а) тетрациклічні (типи: дамарану, циклоартану, ланостану, кукурбітану);
- б) пентациклічні (типи: лупану, фріделану, урсану (а-амірин), олеанану (b-амірин))

2. стероїдні (C27):

- а) монодесмозиди (похідні спіростану);
- б) бідесмозиди (похідні фуростану).

Водні розчини стероїдних сапонінів мають нейтральну рН, тому їх називають нейтральними. При розчиненні у воді тритерпенові сапоніни зазвичай утворюють розчини кислої реакції, тому їх називають кислими. Тритерпенові сапоніни мають загальний шлях біосинтезу із стероїдами, біохімічним попередником яких є в переважній більшості сквален-2,3-оксид.

Коріння солодки містять тритерпенові сапоніни (до 23%), а саме тетрациклічні.

Гліциризин і кислота гліциризинова (калієва і кальцієва сіль гліциризинової кислоти) додає нудотно-солодкий смак.

Тетрациклічні тритерпенові сапоніни поділяють на типи:

- дамарану (аглікони панаксозидів),
- циклоартану (таліктозиди, абрузозиди, астрагалозиди),

- ланостану (маріанозиди, фомітозиди, голостани),
- кукурбітану (кукурбітацини).

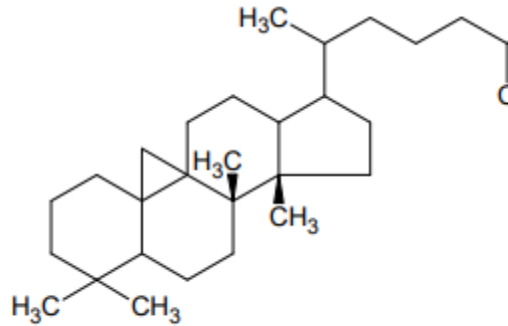


Рисунок 1.2 - Циклоартан

Саме похідні циклоартану містяться в рослинах родин бобові, ранникові та молочайні (Рисунок 1.2).

Визначення хімічної природи сапонінів

В одну з двох мірних пробірок налити 5 мл 0,1н хлористоводневої кислоти, а в другу – 5 мл 0,1н розчину натрію гідроксиду. В обидві пробірки додати по 3 краплини водного витягу і збовтати протягом 1 хв. Відмітити висоту стовпчиків піни. При наявності в сировині тритерпенових сапонінів в обох пробірках утворюється піна однакового об'єму і стійкості, а коли присутні сапоніни стероїдної групи, то в лужному середовищі об'єм піни та її стійкість набагато більші.

1.2.2. Флаваноїди

Флаваноїди – це біологічно активні речовини, в основі яких лежить дифеніл пропановий фрагмент, із загальною формулою $C_6 - C_3 - C_6$. Назва походить від лат. „flavus” – „жовтий”, тому що перші виділені флаваноїди мали жовте забарвлення.

Молекула флаваноїда складається з двох фенольних залишків (кільця А і В), з'єднаних пропановою ланкою, тому їх можна розглядати як похідні фенілпропаноїдів.

Флавоноїди мають різне положення фенольних радикалів у пропановому фрагменті. За цією ознакою їх поділяють на три основні групи:

- 1) еуфлавоноїди;
- 2) ізофлавоноїди;
- 3) неофлавоноїди.

Флавоноїди зустріаються майже в усіх рослинах. Найбагатші на флавоноїди родини Fabaceae, Polygonaceae, Asteraceae, Rosaceae. Накопичуються вони здебільшого в квітках, листках, менш – в стеблах, кореневищах, коренях. Вміст їх коливається від 0,1 до 20 % (наприклад, в пуп'янках софори японської) та змінюються залежно від фази вегетації рослини. Максимальна кількість флавоноїдів спостерігається під час цвітіння, потім їх стає менше. Важливе значення мають зовнішні фактори: рослини тропічні та високогірні містять більше флавоноїдів, тому вважається, що кількість їх залежить від інтенсивності сонячного світла та висоти над рівнем моря.

Флавоноїди, виділені з кореня солодки, мають спазмолітичну дію, зменшують ламкість капілярів і мають протизапальну дію. Відрізняються низькою токсичністю або повною її відсутністю. За антиоксидантною активністю флавоноїди солодкового кореня, як правило, перевершують відомі синтетичні антиоксиданти. Флавоноїди солодки, що належать до флавонового ряду, виявляють порівняно вищу антиоксидантну активність, ніж їх флавонові аналоги.

Флавоноїди – кристалічні сполуки з певною температурою топлення. Катехіни, лейкоантоціанідини, флавани, ізофлавани, флаванони, флаваноноли – безбарвні кристали; флавони, флаваноли, халкони, аурони – жовті або жовтогарячі. Антоціани змінюють колір в залежності від рН-середовища: в кислому – вони мають відтінки червоного кольору, в лужному – синього.

Аглікони флавоноїдів розчиняються у діетиловому ефірі, ацетоні, спиртах, практично нерозчинні у воді. Глікозиди флавоноїдів розчиняються у розбавлених спиртах, гарячій воді.

Флавоноли становлять 40 % від усіх флавоноїдів. Рутин виявлений більш як у 70 видах, які відносяться до 34 рослин, кверцетин – більш як у 400 видах.

Флаваноли (катехіни) оптично активні. Так, катехін існує в чотирьох ізомерах, які відрізняються напрямком, кутом обертання та біологічною дією.

Флаванони і флаваноноли – лабільні сполуки. Під дією реагентів, які мають окислюючі властивості, вони можуть переходити відповідно в халкони та лейкоантоціанідини.

Біологічна дія та застосування

Флавоноїди містять у молекулі реакційно здатні фенольні радикали та карбонільне угруповання. Завдяки цьому вони беруть участь у різноманітних метаболічних процесах, що обумовлює їхню біологічну активність. До важливіших видів фармакологічної дії належать:

- 1) Р-вітамінна, тобто біофлавоноїди позитивно впливають на стан капілярних судин: підвищується їхня стійкість, збільшується еластичність та пропускна здатність;
- 2) діуретична, яка притаманна як чистим флавоноїдам, так і ЛРС;
- 3) кардіотонічна та гіпотензивна активність;
- 4) спазмолітична (перш за все впливають на гладенькі м'язи кровоносних судин);
- 5) антиоксидантна, протирадіаційна.

Флавоноїди діють на травний тракт, печінку, матку, виявляють проти виразковий, ранозагоювальний, протипухлинний ефект тощо.

Фармакологічна дія флавоноїдів залежить від їхнього класу. Для ізофлавоноїдів характерна естроген на, для катехінів – в'яжуча та протизапальна дія на слизові оболонки; флавоноли викликають спазмолітичний, гіпотензивний, бактерицидний ефект. Як спазмолітики діють також халкони, флавоноли (ліквіритин), флавоноли (кверцетин, рутин), флавоноли (апигенін). Помірну протипухлинну дію виявляють лейкоантоціанідини – пеларгонідин, дельфінідин, ціанідин.

Більшість флавоноїдів розчиняються в клітинному соку рослин та знаходяться в хлоропластах.

Флавоноїди є типовими рослинними барвниками, що відіграють роль фільтрів та захищають тканини рослини від ультрафіолетового проміння, запобігають руйнуванню хлорофілу [25, 37, 40, 47].

1.3. Фармакологічна дія препаратів на основі солодки голої екстракту

Солодка гола - рослина з давньою історією застосування у медичній практиці як у країнах Європи, так і Азії. Лікарські засоби з солодки знаходять своє застосування не менше ніж у 12 фармакотерапевтичних групах, тому солодка за частотою застосування в медицині вийшла на перше місце серед трав'янистих лікарських рослин.

Вперше в практиці світової медичної науки виявлено лімфотропні, імунотропні, а також вивчені протизапальні, знеболювальні, проносні, сечогінні, протиалергічні, гепатотропні, ранозагоювальні, противокашливі, протимікробні, протівірусні, антигельмінтні, антипаразитарні, антикоагулянти фармакотерапевтичні властивості. Препарати солодки володіють багатосторонньою біологічною активністю та високою протизапальною активністю, пригніблюють як ексудативну, так і проліферативну фази запального процесу [11].

Основним біологічно активним компонентом екстракту солодки є гліциризинова кислота та її похідні.

Механізм протизапальної дії солодки пов'язаний зі стимулюючим впливом гліциризинової кислоти на кору наднирників. Саме ця фармакологічна властивість рослини вважається найбільш важливою. Препарати солодки сприяють загоєнню виразок шлунка. У препаратах солодки виявлений виражений інгібуючий ефект на алергічні реакції негайного типу, який більш дієвий при багаторазових введеннях, що дозволило зв'язати антиалергічну дію солодки з придушенням антитілопродуцируючих систем.

Препарати кореня солодки регулюють водно-сольовий обмін, діючи подібно дезоксикортикостерону. Виявлення цієї властивості значно підвищило інтерес до рослини у всьому світі і отримало багаторазове підтвердження в роботах ряду зарубіжних фармакологів. Дією на гормональну систему можна пояснити і властивості адаптогена, також виявлені у солодкового кореня. З солодки виділена фракція, що виявила високу естрогенну активність.

Екстракт кореня солодки володіє гіполіпідемічними властивостями. Механізм антисклеротичної дії зв'язують зі здатністю гліциризинової кислоти, яка відноситься до тритерпенових кислот, взаємодіяти з холестерином, утворюючи нерозчинний комплекс, а також гальмувати біосинтез холестерину. Виявлений також гальмуючий вплив гліцирама на розвиток гіперліпідемії.

З гліциризином і піноутворюючими речовинами кореня солодки - сапонінами - зв'язують підвищення секреторної функції епітелію дихальних шляхів, зміну поверхневоактивних властивостей легеневого сурфактанта і стимулюючу дію на функцію війок епітелію. Під впливом препаратів солодки розріджується мокрота, стає більш легким її відкашлювання. Сануючий ефект на систему органів дихання підкріплюється противірусними і протипротозойними властивостями препаратів солодки.

Спазмолітичний вплив на гладку мускулатуру пов'язано з дією флавоноїдів. Препарати солодки пригніблюють секрецію шлункового соку. Флавоноїдне з'єднання, крім спазмолітичного ефекту, надають протизапальну дію, нормалізують проникність судинної стінки.

Препарати з солодки надають противірусну дію, причому найбільша активність властива сапонінам трави, а натрієва сіль гліциретинової кислоти (гліциренат, виділений з коріння солодки) активна відносно найпростіших. Піноутворюючі властивості кореня солодки використовують в аерозолях, де солодка є технологічно допоміжним засобом і в той же час надає лікувальну протизапальну дію.

Проте тривале застосування солодки може спричинити порушення водно-електролітного балансу й призвести до набряків. Галенові препарати солодки використовуються як відхаркувальний, обволікаючий і як такий, що пом'якшує кашель, при захворюваннях верхніх дихальних шляхів. [24, 25, 29]

1.4. Аналіз використання препаратів солодки голої

В давні часи більшість препаратів із солодкою - вважалися в медицині тільки відхаркувальними засобами, але на даний час область застосування препаратів в склад яких входить корінь солодки значно розширилась. Тепер це не тільки препарати від вологого кашлю, а й гепатопротектори, тонізуючі засоби, препарати які застосовуються в кардіології та знижують холестерин. На фармацевтичному ринку існує багато препаратів в різних лікарських формах на основі солодки голої екстракту (Таблиця 1.1). [2, 3, 4]

У медичній практиці застосовують порошок, складний лакричний порошок, густий і сухий екстракти, сироп. Різаний корінь входить до складу грудних, проносних і сечогінних зборів. Складний порошок солодкого кореня. Застосовують при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Склад: 20 частин порошку кореня солодки, 20 частин порошку з листя сени, 10 частин порошку плодів кропу, 10 частин сірки очищеної і 40 частин цукру. Порошок зеленувато-бурого кольору з запахом кропу і неприємним гіркувато-солоним смаком. Застосовують як легкий проносний засіб при хронічному запорі.

З сухого кореня солодки в домашніх умовах готують також відвар: 10 г кореня поміщають в емальований посуд, заливають 200 мл гарячої води, нагрівають в киплячій водяній бані під щільною кришкою 30 хв, і проціджують гарячими через 10 хв, після зняття з водяної бані віджимають залишок, доводять кип'яченою водою до початкового об'єму (200 мл). Приймають по 1 столовій ложці 3-4 рази на день протягом 10 днів, як відхаркувальний, спазмолітичний і протизапальний засіб.

Солодки екстракт густий (*Glycyrrhizae extractum spissum*) являє собою густу масу бурого кольору зі своєрідним запахом і нудотно-солодким смаком. При збовтуванні з водою утворює колоїдний, сильно піниться розчин. Даний екстракт використовується в якості вихідної сировини для виробництва препарату гліцирима. Входить до складу деяких галенових препаратів, класичний пілюльний екстракт і *corrigen*s в мікстурах.

Солодки екстракт сухий (*Glycyrrhizae extractum siccum*) або екстракт лакричного кореня сухий. Буро-жовтий порошок зі своєрідним запахом і нудотно-солодким смаком. При збовтуванні з водою утворює колоїдний, сильно піниться розчин. Містить не менше 25% гліциризинової кислоти. Застосовується так само, як і густий екстракт. На його основі виготовляють сироп і лакричний еліксир.

Солодки сироп (*Glycyrrhizae sirupi*) використовують в педіатрії. Отримують з екстракту солодкового кореня густого (4 г), цукрового сиропу (86 г), спирту (10 г). Рідина жовто-бурого, своєрідного запаху і смаку. Застосовують як відхаркувальний, протизапальний засіб для полегшення відходження мокроти при гострих і хронічних запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів і легенів, а також для виправлення смаку в мікстурах.

Еліксир грудної (*Elixir pectoralis*). Склад препарату: екстракту солодкового кореня 60 частин, анісової олії 1 частина, спирту етилового 49 частин, розчину аміаку 10 частин, води дистильованої 180 частин. Являє собою рідину бурого кольору, солодкувату на смак, з запахом аміаку і анісового масла. Застосовують як відхаркувальний засіб по 20-40 крапель на прийом. Дітям призначають на прийом стільки крапель, скільки років дитині.

Ліквіритон (*Liquiritonum*) містить суму флавоноїдів з коренів солодки голої або солодки Уральської. Застосовують при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічних гастритах в якості спазмолітичного, антисекреторного, протизапального і сприяє регенерації слизової оболонки кошти. Випускають в таблетках по 0,1 г, призначають всередину по 0,1-0,2 г 3-4 рази на

день за 30 хв до їди. Курс лікування 20-30 днів. Препарат добре переноситься хворими.

Гліцирам (Glycyrramum) - амонієва сіль гліциризинової кислоти, отримана з коренів солодки, має протизапальну та протиалергічну дію, обумовлену помірним стимулюючим впливом на кору надниркових залоз. Застосовують при бронхіальній астмі, екземі, алергічних дерматитах самостійно або в комбінації з кортикостероїдами, крім того, використовують для попередження синдрому відміни при припиненні лікування кортикостероїдами. Випускається в таблетках по 0,05 г в упаковках по 50 штук. Приймають таблетки всередину по 0,05 - 0,1 г 2-4 рази на день за 30 хв до їди. Курс лікування від 2 тижнів до 6 місяців. Препарат з коренів солодки "Гліцирам" ефективний у дітей, хворих на бронхіальну астму, в дозі 0,2-0,6 г/добу. Під впливом лікування на 7-10-й день у більшості хворих поліпшуються функціональні показники прохідності дихальних шляхів. Курс лікування триває 3-12 тижнів. Гліцирам дозволяє зменшити дозу гормональних препаратів у гормональнозавісими хворих або скасувати їх. На тлі клінічного поліпшення проба з АКТГ вказує на підвищення активності кори надниркових залоз. Побічних явищ при застосуванні препаратів солодки не відзначено.

Галенові форми кореня солодки і препарат "Гліцирам" застосовують при захворюваннях, пов'язаних з гіпофункцією надниркових залоз, при пухирчатці, хронічних шкірних захворюваннях, алергічних захворюваннях, у хворих які тривалий час приймають стероїди. При екземі, нейродермітах і алергічних дерматитах місцеве лікування поєднують з прийомом всередину гліцираму в таблетках по 0,05 г 2-3 рази на добу. Найкращі результати отримані у хворих з екземою і алергічним дерматитом. Препарати солодки важливі для практичної медицини як протиалергічний засіб, так як на відміну від кортизону не порушують фізіологічного захисту. [32, 34, 35]

Для розширення асортименту протизапальних, тромболітичних, ранозагоювальних, антимікробних засобів була розроблена мазь 2%, основною

діючою речовиною яких є біологічно активні речовини рідкого екстракту солодкового кореня (ЕСК). Має протизапальні та антиалергічні властивості. Застосовують місцево при нейродермітах, алергічних дерматитах, екземі. Наносять 2 рази на день тонким шаром протягом 7 - 15 днів і більше (залежно від перебігу захворювання та ефективності терапії). Мазь протипоказана при явищах ексудації.

В даний час особливої актуальності набувають дослідження в плані вдосконалення методик стандартизації сировини і виготовлених на їх основі препаратів. Це пов'язано з тим, що в діючій нормативній документації на сировину (ГФ 10) і сумарні препарати «солодки екстракт густий» (ФС 42-2614-96), «солодки екстракт сухий» (ФС 42-2636-89) і «солодки сироп» (ФС 42-1187-78) в розділі якісні реакції не використовуються фізико-хімічні методи, зокрема, ТШХ, а також не застосовуються ДСО. Крім того, методики кількісного визначення гліциризинової кислоти в сировині і сумарних препаратах не уніфіковані, особливо, в частині реагенту, використовуваного на стадії екстракції: в сировині - екстракцію здійснюють 3% ацетоновим розчином азотної кислоти, а в препаратах - 3% ацетоновим розчином трихлороцтової кислоти.

Більш вдало це питання вирішене в разі препаратів, тоді як в аналізі коренів солодки методика погано відтворювана. Вченими Самарського державного медичного університету було розроблено ДСО гліцирам (ФС 42-0034-00) і вивчено особливості фізико-хімічних властивостей гліцираму та гліциризинової кислоти, притому була виправлена їх хімічна структура.

Виявлення властивостей ГК значно підвищило інтерес до рослини в усьому світі та одержало багаторазове підтвердження у роботах низки зарубіжних фармакологів. В Інституті хімічних наук імені А. Б. Бектурова створили дослідницьку групу, яка детально почала вивчати структуру та склад полімерних комплексів, які утворюються при взаємодії ГК та синтетичних полімерів. Після одного року проведених досліджень встановлено взаємодію натрієвої солі 18-дегідрогліцеретової кислоти з синтетичними полімерами. Вивчено реологічні

властивості полімерного розчину глідериніну на основі альгінату натрію в присутності та відсутності різних добавок. Розроблено нові полімерні лікарські форми протизапального препарату глідериніну.

Виникнення нових наукових напрямів на стику різних галузей науки є характерною рисою розвитку наук на сучасному етапі. Прикладом цього є виникнення та розвиток хімії медико-біологічних полімерів - нової міждисциплінарної науки на стику хімії високомолекулярних сполук, медицини, фармакології та біохімії. Одним з важливих завдань цієї галузі науки є створення полімерних лікарських засобів, здатних спрямовано транспортувати активний початок в орган-мішень і які мають тривалу лікувальну дію. Такі препарати дозволяють створювати в організмі терапевтичну концентрацію ліків та рівномірно підтримувати її протягом тривалого часу. При їх застосуванні зменшуються або виключаються побічні ефекти, зменшується загальна витрата препаратів на курс лікування у зв'язку з повнішим його використанням. Розробка полімерних лікарських засобів може бути здійснена модифікацією полімерами відомих у медичній практиці лікарських препаратів, а також синтезом нових мономерних лікарських речовин та їх полімерних аналогів. При цьому використовується здатність полімерів до утворення водневих, координаційних, ковалентних, іонних зв'язків, а також гідрофобної взаємодії з низькомолекулярними речовинами. [36, 37]

Інститутом хімічних наук МОН РК розроблений спосіб синтезу та впроваджений у виробництво препарат 18-дегідрогліциретова кислота (глідеринін), що є продуктом модифікації гліциретинової кислоти, що виділяється з кореня солодки. Виявлено, що глідеринін має виражену протизапальну, протиопікову, антивиразкову та гіпохолестеренічну дію, що перевершує за силою своєї дії у 2-2,5 рази гідрокортисон. Тому становило великий інтерес розробити з його основи нові полімерні лікарські засоби.

В даний час в області медико-біологічних полімерів велика увага приділяється створенню високоефективних та зручних у використанні лікарських протизапальних

засобів, пролонгованої дії, для лікування ран, опіків та виразок. Поширеною лікарською формою для терапії вищезазначених захворювань була мазь.

У медичній практиці для лікування шкірних захворювань успішно використовується 1-2% мазь глідериніну на ланолін-вазелиновій. Проте відомо, що біодоступність ЛР у цих мазях нижче, ніж у мазях з емульсійною та гідрофільною основою.

У зв'язку з вищесказаним представляло науковий та практичний інтерес розробка та вивчення нової мазі глідериніну пролонгованої дії на гідрофільній полімерній основі.

Одним із важливих показників якості мазі є їхня здатність забезпечувати оптимальну біологічну доступність лікарської речовини, тобто. вивільнення ЛР із мазі, його резорбцію через шкіру. Мазь являє собою складну композицію, яка складається з активного початку та основи, що включає різні допоміжні речовини та носій. У зв'язку з цим на вивільнення ЛР із мазі великий вплив надає її склад. З метою встановлення оптимального співвідношення інгредієнтів, що входять до складу мазі, і, відповідно, досягнення високої терапевтичної ефективності, а також зручної використання її концентрації були вивчені реологічні властивості мазі і вихід глідериніну з МЛФ різного складу. Параметром оптимізації служили ефективна в'язкість і рівень вивільнення ЛР з мазі.

З метою покращення якості мазі та підвищення ефективності терапевтичної дії до її складу включили різні допоміжні речовини. Додавання в мазь допоміжних речовин призвело до різноманітних взаємодій між її компонентами, що значною мірою вплинуло на біодоступність активного початку та властивості мазі. Як допоміжні речовини використані етиловий спирт, гліцерин, диметилсульфоксид (ДМСО), лаурилсульфат натрію (Na-Лс).

Введення гліцерину, який традиційно додають у мазь як речовину, що запобігає висиханню основ, призвело до підвищення інтенсивності виділення глідериніну з мазі. При цьому швидкість виділення зі збільшенням у системі вмісту

гліцерину зростала. Краща доступність ЛР в даному випадку була пов'язана з тим, що гліцерин, будучи хорошим розчинником для глідериніну і співрозчинником для полімеру, призвів, по-перше до рівномірного диспергування ЛР і розподілу його по всьому об'єму, а по-друге, зменшилась в'язкість в результаті розведення системи. Зменшення в'язкості маzewої основи зі збільшенням вмісту гліцерину, а також при введенні гліцерину у мазь підтверджено даними структурно-механічного дослідження.

Подальший аналіз отриманих результатів показав, що додавання в мазеву основу, яка містить гліцерин, 2% глідериніну призводить до збільшення в'язкості, пов'язаного з додатковим структуруванням системи в присутності глідериніну, проте вона нижче в'язкості мазі без гліцерину. Таке зниження в'язкості системи у присутності гліцерину обумовлено, ймовірно, зменшенням ступеня структурування внаслідок зниження її концентрації. Відомо, що вивільнення лікарської речовини характеризує його доступність до МЛФ. [42, 43, 44, 45, 46]

Отже, додавання гліцерину покращує біодоступність активного початку, тобто. терапевтичну ефективність мазі. Однак підвищення доступності ЛР у лікарській формі спричиняє зменшення тривалості його дії. Мазева основа, як відомо, повинна підбиратися таким чином, щоб вона або сприяла швидкій та повній віддачі ЛР, або забезпечувала пролонгування дії. Тому було вирішено додавати до мазі 15% гліцерину для високої біодоступності з вираженою пролонгуючою здатністю.

На підставі отриманих результатів запропоновано ефективну мазь з потенційною протизапальною, ранозагоювальною та протиопіковою активністю МЛФ наступного складу, %:

глідеринін 2,0 ДМСО 5

гліцерин 15,0 Na-Лс 2

Таким чином, виходячи з проведених досліджень, розроблено нову полімерну форму протизапального препарату 18-дегідрогліцирєтова кислоти - мазь на гідрофільній полімерній основі. [49, 50, 51, 52]

Таблиця 1.1 - Лікарські форми

Збори	Таблетки, капсули, пастилки, льодяники	Рідкі екстракти	Комбіновані сиropи	Порошок
Брохофіт	Кодесан	Антифронт	Бонджигар	Аріда
Гастрофіт	Бонджигар	Бронхофіт	Доктор мом	Інсті
Грудний збір №2	Флорісед	Грудні каплі від кашлю	Лінкас	Мікстура дитяча від кашлю
Детоксифіт	Гліцирам	Гастритол	Флорісед	
Заспокійлий збір№2	Ліквіритон	Кардіофіт		
Фітобронхол	Лінкас			
Елікасол	Доктор мом			

1.5. Аналіз фармацевтичного ринку ранозагоювальних препаратів

Сучасна методика місцевого лікування ран передбачає вибір лікарських препаратів в залежності від завдань терапії. На кожній фазі ранового процесу потрібно використовувати ЛП з відповідними видами фармакологічної дії та різною осмотичною активністю. Ефективність місцевого лікування визначається раціональним підбором діючих та допоміжних речовин, лікарською формою, сорбційними характеристиками основи.

Згідно з сучасними уявленнями патогенезу ранового процесу, препарат для I-ї фази повинен виявляти виразну протимікробну дію (широкий спектр активності до розповсюджених збудників ранової інфекції), протизапальну, виразну дегідратуючу (350-450%) та знеболюючу дії. При наявності некротичних тканин для очищення

рани додатково потрібно застосовувати протеолітичні ферменти. При переході з I-ї на II фазу та у II-й фазі ранового процесу м'які лікарські форми лікарських препаратів повинні поряд з протимікробною і протизапальною діями виявляти репаративну дію і меншу дегідратуючу дію, ніж на I-й фазі та помірну дегідратуючу дію для застосування на II-й фазі (100-200%), що сприяло б очищенню ран, не затримуючи процеси грануляції та епітелізації. На III-й фазі лікарські препарати повинні виявляти антисептичну і репаративну дії та захищати молоду грануляційну тканину від ушкоджень за рахунок мазевої основи з низькою осмотичною активністю (40-90%). Всі компоненти лікарського препарату повинні бути сумісні між собою в одній лікарській формі і зберігати фармакологічну активність при тривалих (не менше 2 років) термінах зберігання.

З метою дослідження потреби у нових ранозагоювальних препаратах для місцевого лікування ран був проведений аналіз лікарських препаратів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. [1, 5, 7]

Серед лікарських препаратів, які відносяться до фармакотерапевтичних груп з АТС кодами:

D03 – препарати, що сприяють загоєнню ран;

D06 – антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для використання в дерматології;

D08 – антисептичні та дезінфекційні засоби .

Був проведений пошук МЛФ ЛП із вказанням торгового найменування, лікарської форми, країни-виробника, видів фармакологічної дії і призначення на певній фазі раноутворюючого процесу. [14, 15,17]

Аналіз препаратів м'яких лікарських форм проводили за наступними даними (Таблиця 1.2):

- показань до застосування на певних фазах раноутворюючих процесів;
- спектру фармакологічної дії;
- складу основи (жирова або гідрофільна);

- кількості діючих компонентів (комбіновані або монопрепарати);
- походженням діючих компонентів (природного або синтетичного).

Таблиця 1.2 - М'які лікарські форми для лікування ран на фармацевтичному ринку України

№ п/п	Торгове найменування препарату, форма випуску, АТС код	Виробник, країна	Склад діючих речовин	Фармакологічна дія
1	2	3	4	5
Препарати призначені для використання на І фазі рано утворюючого процесу				
1	БАКТРОБАН, мазь 2% D06AX09	GlaxoSmithKline Export (Великобританія)	Мупіроцин	Протимікробна
2	*БАНЕОЦИН, мазь D06AX54	Sandoz (Австрія)	Бацитрацин, цинк, неоміцину сульфат	Бактерицидна
3	*ГЕНТАМІЦИН, мазь 0,1% D06AX07	Нижфарм (Росія)	Гентаміцин	Протимікробна
		Фармак (Україна)		
4	ДЕРМАЗИН, крем 1% D06BA01	Lek (Словенія)	Мікронізований сульфадіазин срібла	Протимікробна
5	*АРГЕДИН, крем 10 мг/г D06BA01	Восналіжек (Республіка Боснія-Герцеговина)		
6	СУЛЬФАРГІН, мазь 1% D06BA01	Таллінський ФЗ (Естонія)		
7	*ЕТОНІЙ, мазь 1% D08AJ10	Галичфарм (Україна)	Етоній	Протимікробна, знеболююча, репаративна
		Лубнифарм (Україна)		

8	*ЕРИТРОМІЦИН, мазь D10AF02	Ніжфарм (Росія)	Еритроміцин	Протимікробна
9	*ІЛОН, мазь D08AX10	Альпен Фарма (Швейцарія)	Олія терпентинова очищена, терпентин модриди	Знеболювальна, антисептична, протизапальна
10	ІНФЛАРАКС, мазь D06C	Здоров'я (Україна)	Амікацину сульфат, німесулід, бензалконію хлорид, лідоканіну гідрохлорид	Протимікробна, анальгезуюча, репаративна, протизапальна, дегідратуюча
11	*ІРУКСОЛ, мазь D06AX52	Pliva (Хорватія)	Клостридіо- пептидаза А, хлорамфенікол	Протимікробна, некролітична
12	БЕТАДІН, мазь 10% D08AG02	Egis (Угорщина)	Повідон-йод	Бактерицидна, фунгіцидна, спороцидна
13	ПОВІДОН-ЙОД, лінімент 10 %, D08AG02	Борщагівський ХФЗ (Україна)	Повідон-йод	Бактерицидна, фунгіцидна, спороцидна
14	ПОВІСЕП, крем 6% D08AG02	Jayson Pharmaceuticals (Бангладеш)		
15	ВОКАДІН, мазь 5% D08AG02	Wockhardt (Індія)		
16	РАНОСТОП, мазь 10% D08AG02	Фітофарм (Україна)		
17	ЛЕВОМІКОЛЬ, мазь D03AX50	Лубнифарм (Україна) Борщагівський ХФЗ (Україна) Віола ФФ (Україна)	Хлорамфенікол, метилурацил	Протимікробна, репаративна, дегідратуюча

		Червона зірка (Україна)		
		Фармак (Україна)		
		Нижфарм (Росія)		
18	ЛЕВОСИН, мазь D06C	Червона зірка (Україна)	Хлорамфенікол, сульфадиме- токсин, метилурацил, тримекаїн	Протимікробна, дегідратуюча, репаративна, місцевоанестезуюча
19	МІРАМІСТИН- ДАРНИЦЯ, мазь 0,5% D08A	Дарниця (Україна)	Мірамістин, метилурацил	Репаративна, антисептична протигрибкова протівірусна, протизапальна, дегідратуюча
20	НІТАЦИД, мазь D03AX50	Дарниця (Україна,)	Стрептоцид, нітазол	Протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратуюча
		Червона зірка (Україна)		
21	ОФЛОКАЇН- ДАРНИЦЯ, мазь D06BX50	Дарниця (Україна)	Офлоксацин, лідокაїну гідрохлорид	Протимікробна, місцевоанестезуюча, дегідратуюча
22	СИНТОМІЦИН, лінімент 5% D06AX02	Червона зірка (Україна)	Синтоміцин	Протимікробна
		Лубнифарм (Україна)		
		Нижфарм (Росія)		
23	*ТЕТРАЦИКЛІН, мазь 3% D06AA04	Нижфарм (Росія)	Тетрациклін	Протимікробна
24	ТИРОЗУР, гель 5 г D06AX08	Енгерхальд Арцнайміттель (Німеччина)	Тиротрицин	Протимікробна, знеболююча, протизапальна
25	СТРЕПТОЦИД, лінімент 5%	Лубнифарм (Україна)	Сульфаніламід	Протимікробна

	D06BA05			
26	*СТРЕПТОЦИДОВА МАЗЬ, 5%,10% D06BA05	Лубнифарм (Україна)	Стрептоцид	Протимікробна
		Тернопільська ФФ (Україна)		
		Віола ФФ (Україна)		
Препарати призначені для використання на I та II фазах рано утворюючого процесу				
27	*АЛЬГОФІН, мазь D03AX50	Лісохімік ВАТ (Україна)	Хлорофіло- каротинова паста	Протимікробна, протизапальна, репаративна
28	АЦЕРБІН, мазь D03AX	Монтавіт (Австрія)	Кислоти яблучна, бензойна, саліцилова	Анальгетична, антисептична, репаративна
29	ЕБЕРМІН, мазь D03AX	Heber Biotec S.A. (Республіка Куба)	Людський рекомбінантний епідермальний фактор росту, сульфадіазин срібла	Бактерицидна, репаративна, дерматопротективна
30	*КАЛЕНДУЛИ МА ЗЬ, мазь D03AX18	Фітофарм (Україна)	Настойка календули	Протизапальна, антисептична
		Лубнифарм (Україна)		
		Тернопільська ФФ (Україна)		
		Луганська ФФ КП (Україна)		
		Віола (Україна)		
31	ТІТРИОЛ, гель D03AX50	ОСТ-Фарм ТОВ (Україна)	Олія чайного дерева	Протимікробна, репаративна, протизапальна
Препарати призначені для використання на II фазі рано утворюючого процесу				

32	*ЖИВОКОСТУ М АЗЪ, мазь D03AX19	Житомирська ФФ (Україна)	настойки живокосту, вітамін Є	Репаративна, аналгетична, протизапальна, мембраностабілізувальна
		Житомир- біопродукт НВ (Україна)		
		Naturwaren (Німеччина)		
33	ГЕЛЬ ЖИВОКОСТУ Др. ТАЙСС, гель D03AX19	Naturwaren (Німеччина)		
34	МЕФЕНАТ, мазь D03AX50	Фармак ВАТ (Україна)	Мефенаміну натрієва соль, вінілін	Репаративна, протизапальна
35	МЕТИЛУРАЦИЛмаз ь 10% D03AX16	Фармак ВАТ (Україна)	Метилурацил	Репаративна
36	МЕТИЛУРАЦИЛ З МІРАМІСТИНОМ, мазь D03AX50	Дарниця (Україна)	Мірамістин, метилурацил	Протизапальна, протимікробна, репаративна
37	СТРЕПТОНИТОЛ- ДАРНИЦЯ, мазь D06BX50	Дарниця ЗАТ (Україна)	Стрептоцид, нітазол	Протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратуюча
Препарати призначені для використання на II та III фазах рано утворюючого процесу				
38	БЕПАНТЕН, мазь 5% D03AX03	Баєр (Німеччина)	Декспантенол	Протизапальна, репаративна
39	БЕПАНТЕН, крем 5% D03AX03			
40	БЕПАНТЕН ПЛЮС, крем D03AX03			

41	ПАНТЕНОЛ, мазь 50 мг/г D03AX03	Немофарм (Сербія)		
42	ПАНТЕКСОЛ ЯДРАН, крем 5% D03AX03	Јадран (Хорватія)		
43	ПАНТЕКСОЛ ЯДРАН, мазь 5% D03AX03			
44	ПАНТЕНОЛ-РАТІОФАРМ, мазь 5% D03AX03	<u>Ratiopharm</u> (Німеччина)	Декспантенол	Протизапальна, репаративна
45	АКТОВЕГІН, гель 5% D03AX50	Нусомед (Австрія)	Звільнений від білка екстракт із крові телят	Репаративна, стимуляція метаболічних процесів
46	АКТОВЕГІН, крем 5%, D03AX50			
47	АКТОВЕГІН, мазь 5%, D03AX50			
48	АЛАНТАН ПЛІУС, мазь D03AX53	Unia (Польща)	Алантаїн, D-пантенол	Протизапальна, репаративна
49	*ВУЛНУЗАН, мазь D03AX50	Sopharma (Болгарія)	Стабілізований луг «Солілуг»	Репаративна, протизапальна, стимуляція фагоцитозу та іммуногенезу
50	*ВУНДЕХІЛ, мазь D03AX50	Ейм ТОВ (Україна)	Настойки софори японської, перстачу, деревію, прополісу, карофілен	Репаративна, протизапальна, антисептична, сквамолітична

51	МАЗЬ ТІОТРІАЗОЛ ІНУ, мазь 2%, D03AX50	Червона зірка (Україна)	Тіотріазолін	Мембраностабілізувальна, репаративна, антисептична
52	ПАНТЕСТИН- ДАРНИЦЯ, гель, D03AX50	Дарниця (Україна)	D-пантенол, мірамистин	Репаративна, антисептична, протигрибкова, противірусна, протизапальна.
53	*РЯТІВНИК, крем, D03AX50	Київмедпрепар ат (Україна)	Дескпантенол, хлоргексидину біглюконат	Репаративна, антисептична
54	СОЛКОСЕРІЛ, мазь 5% D03AX50	Valeant Pharmaceuticals (Швейцарія)	Звільнений від білка гемодериват із крові молочних телят	Репаративна, проліферативна, нормалізує процеси метаболізму
55	СОЛКОСЕРІЛ, желе 10% D03AX50	ICN Switzerland (Швейцарія)		
Препарати призначені для використання на III фазі рано утворюючого процесу				
56	КОНТРАКТУБЕКС, гель D03AX50	Merz Pharma (Німеччина)	Екстракт цибулі, гепарину натрію, алантоїн	Протизапальна, фібринолітична, кератолітична

Примітки:

* – ЛП, що містять у складі гідروفобну основу;

АТС код:

D03 – препарати, що сприяють загоєнню ран;

D06 – антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для використання в дерматології;

D08 – антисептичні та дезінфекційні засоби.

Проведений аналіз показав, що на фармацевтичному ринку для місцевого лікування ран серед 56 торгових найменувань 53% лікарські препарати випускаються вітчизняними, а 47% – закордонними виробниками (рисунок 1.3).

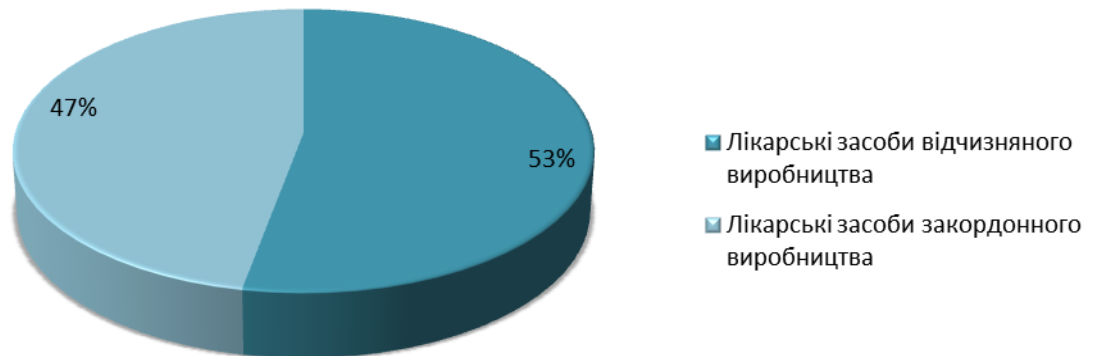


Рисунок 1.3 - Аналіз ринку ранозагоюючих препаратів відповідно до виробника

Препарати представлені у вигляді 5 м'яких лікарських форм : мазі – 39 (70%), креми – 8 (14%), гелі – 5 (9%), лініменти – 3 (5%), желе – 1 (2%).

Відносно рекомендацій до застосування препаратів розподілилися так: для I-ї фази – 26 (46%), для I-ї і II-ї фаз – 5 (9%), для II-ї фази – 6 (11%), для II-ї і III-ї фаз – 18 (32%) та тільки для III-ї фази – 1 (2%) (Рисунок 1.4).

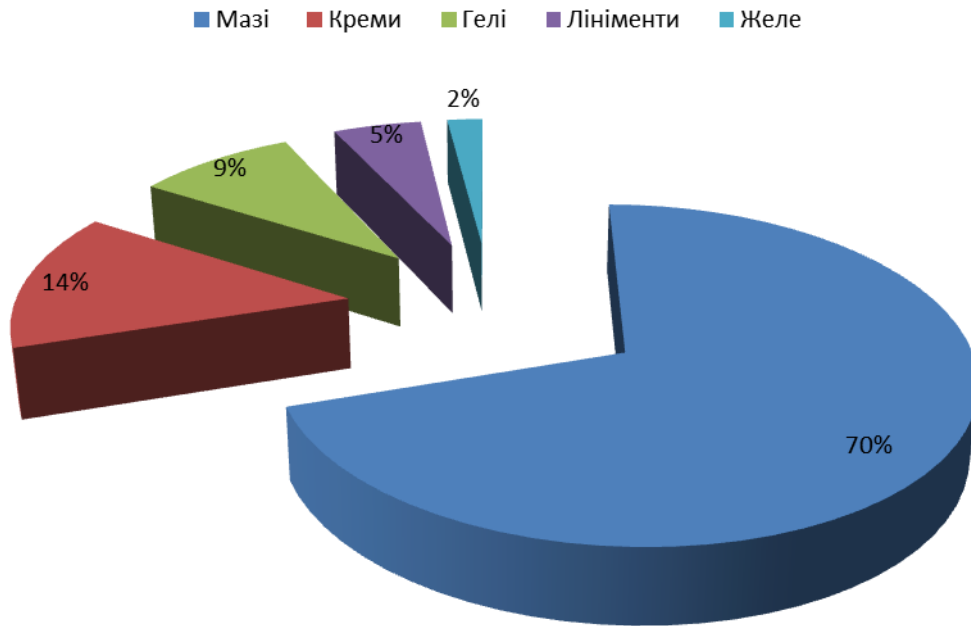


Рисунок 1.4 - Склад ринку ранозагоюючих лікарських засобів відповідно до лікарської форми

Відносно походження діючих компонентів тільки 6 (10%) містять речовини рослинного походження, хоча відомо, що лікарські рослини виявляють полівалентні властивості та при місцевому застосуванні є більш безпечними, ніж препарати, що містять компоненти синтетичного походження.

Отримані результати показали, що більшість м'яких лікарських препаратів для місцевого лікування ран є монокомпонентними – 35 (63%), а менша частина – 21 (37%) містить від двох до шести діючих компонентів.

Серед комбінованих препаратів, призначених для місцевого лікування ран 12 (57%) призначені для I-ї та I-II-ї фаз рано утворюючого процесу, 8 (38%) – для II-ї та II-III-ї фаз і 1 (5%) – для III-ї фази.

До комбінованих препаратів, які призначені у I-й та I-II-й фазах відносяться: «Інфларакс», «Мірамістин-Дарниця», «Ацербін», «Левомеколь», «Левосин», «Нітацид», «Іруксол», «Офлокаїн-Дарниця», «Банеоцин», «Альгофін», «Ебермін»,

«Лон». Серед них відповідний спектр фармакологічної дії (протимікробна, знеболювальна, протизапальна, виражена дегідратуюча) мають тільки 2 мазі (16,7%) вітчизняного виробництва: «Інфларакс» і «Левосин».

Мазь «Інфларакс» є новим препаратом, зареєстрованим на фармацевтичному ринку у 2010 році та має удосконалений склад діючих речовин і маzewої основи.

Мазь «Левосин», хоча протягом багатьох років і є лідером за об'ємом продажу, має серйозні недоліки, обумовлені високою резистентністю основних збудників ранової хірургічної інфекції до антибактеріального засобу левоміцетину, що складає 70-100%. Крім того, з досвіду хірургічної практики відомо, що основа мазі «Левосин» хоча і гідрофільна, але не збалансована (макрогол 1500 і макрогол 400 у співвідношенні 1:4), недоліками її є переважно односпрямована дифузія (із рани в пов'язку з маззю), що може призвести до надмірної дегідrataції, пересушування неуражених тканин, порушення бар'єрної функції клітинних мембран та в свою чергу сприяє швидкому проникненню хіміотерапевтичних речовин у системний кровотік та збільшенню токсичності препарату.

Для лікування II-й та III-й фазах серед комбінованих препаратів представлені: «Алантан-плюс», «Мефенат», «Рятівник», «Метилурацил з мірамістином», «Вундехіл», «Пантестин-Дарниця», «Стрептонітол-Дарниця» і мазь «Живокост». Серед них з 8-ми тільки 2 препарату (25%): «Метилурацил з мірамістином» і «Пантестин-Дарниця» мають відповідний спектр фармакологічної дії (протимікробну, протизапальну, репаративну та помірну дегідратуючу). Ці препарати мають основу з помірною осмотичною активністю, містять відповідний компонент з репаративною дією та катіонний антисептик мірамістин, що впливають на пригнічення осередків гнійного запалення, виявляють протизапальну, протигрибкову та імуномодулюючу дії. Але такої обмеженої кількості лікарських засобів може виявитись недостатньо для забезпечення хірургічної допомоги. Очевидним є доцільність створення нових комбінованих лікарських засобів, які будуть використовувати у певній фазі рано утворюючого процесу.

Таким чином, потреба в ЛП для місцевого лікування ран на сьогодні задовольняється не повною мірою, оскільки багато препаратів, що випускаються фармацевтичними підприємствами мають вузький спектр фармакологічної дії і виготовлені на гідрофобних основах. Такий стан потребує розробки нових препаратів, створених на гідрофільних основах з відповідним спектром фармакологічної дії з метою підвищення ефективності місцевої фармакотерапії. [34]

Зважаючи на те, що в пріоритеті стоять ЛП рослинного походження, пропоную взяти в розробку екстракт солодки на гелевій основі. Так як вона володіє широким спектром дій.

Висновки до розділу 1

З кожним роком кількість синтетичних препаратів для лікування ран збільшується, але не менш важливими і споживаними залишилися фітопрепарати. Перспективною сировиною є корінь солодки, який має не тільки відхаркувальні властивості, а й протизапальну, спазмолітичну, антимікробну та алергізуючу дію. Так як на вітчизняному фармацевтичному ринку препарати на основі даної сировини у вигляді МЛФ відсутні, актуальною є розробка гелю на основі екстракту солодки голої, яка дозволить розширити асортимент ЛЗ вітчизняного ринку.

Для місцевого лікування ран найкращою лікарською формою є гель, так як він характеризується легкістю нанесення, хорошим вивільненням біологічно активних речовин та проникненням їх у глибокі тканини. Використання фітопрепаратів перспективно з огляду на широту терапевтичної дії та відносної безпеки.

Опрацьовано дані літературних джерел щодо проблеми лікування ран різної етіології в Україні та світі. Проведено аналіз фармацевтичного ринку ранозагоювальних засобів синтетичного та природнього походження.

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ГЕЛЮ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЙОГО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

2.1. Характеристика екстракту і матеріалів для отримання зразків гелю

Лікування лікарськими рослинами є досить поширеними на Сході, в сучасних умовах дедалі більше розповсюджується і в країнах Америки, Західної та Східної Європи.

Екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra* L.) отримують із коренів рослини. Екстракт з кореня й кореневища солодки голої вже тривалий час застосовується у медичній практиці як джерело біологічно активних речовин, що володіє протизапальною, відхаркувальною, пом'якшувальною, противиразковою і антиоксидантною діями, завдяки присутності в його складі тритерпенового сапоніну (гліциризинової кислоти), флавоноїдів, мікро- і макроелементів, вітамінів, цукру, крохмалю та дубильних речовин.

Органолептичні показники екстракту: сухий порошок світло-коричневого кольору з характерним запахом і приторно-солодким смаком. Сухий екстракт солодкового кореня отримують із підземних органів рослини шляхом водної екстракції із наступним упарюванням і згущенням до густої консистенції у вакуум-апаратах. Екстракт твердої консистенції отримують висушуванням густого екстракту до утворення сухого залишку.

Якість вихідної рослинної сировини – коренів й кореневищ солодки голої повинні задовольняти усім вимогам. Сухий екстракт як сировинна складова рецептури приготування гелю відрізняється постійністю складу, високою концентрацією біологічно активних речовин, збільшеним терміном зберігання у порівнянні з вихідною рослинною сировиною. [4, 10, 19]

Нові фармацевтичні форми для зовнішнього застосування для лікування раневого процесу, до складу яких входять лікарські речовини, які раніше застосовувалися у вигляді інших форм, можуть мати значні фармако-терапевтичні переваги. Однак необхідно відібрати оптимальний склад і технологію м'якої

лікарської форми, яка б забезпечувала необхідний терапевтичний ефект – заживлення рани, а також не визивала подразнення, тобто повинна бути ізогідричною, ізоіонічною до шкіри і слизових оболонок, мала гідрофільно-ліпофільні властивості, діяла як гідратант, і водночас стимулювати заживлення.

Саме тому ми обґрунтували склад гелевих композицій з екстрактом солодки голої, які мають гідрофільно-ліпофільні властивості.

Для фармацевтичного виробництва гелів використовують різноманітний асортимент основ як структуроутворювачів і допоміжних речовин для забезпечення оптимальних структуро-в'язких властивостей та стабільності у транспортування і зберіганні. [31, 32, 33]

Для вибору гелевої основи важливим чинником є дисперсність активного фармацевтичного інгредієнта та його фізико-хімічні властивості. Спосіб уведення АФІ в основу, час, швидкість і порядок змішування компонентів, температурний режим є також важливими чинниками, що у подальшому також зумовлюють параметри технологічного процесу, оскільки впливають на консистенцію, реологічні властивості, однорідність, стабільність під час зберігання і фармакотерапевтичну ефективність гелю.

Екстракти солодки голої – сухого - добре змішуються з водою, є гідрофільними колоїдними комплексами. Сухий екстракт солодки голої є висушеним гідрофільним колоїдним комплексом, що змішується з водою за класичними технологічними правилами, утворюючи колоїдний розчин, який зручно вводити в гідрогель шляхом змішування з гелевою основою.

Обґрунтування вибору основи, як структуроутворювача для гелю залежить від властивостей лікарської речовини, таких як профіль розчинення і коефіцієнт розподілу, хімічний потенціал лікарської речовини повинен бути максимальним. Важливим фактором є проникність шкіри, тому швидкість проникнення можна підвищити шляхом збільшення гідратації шкіри, наприклад, за допомогою оклюзивного носія. У фармацевтичній технології відомий перелік допоміжних

речовин, що посилюють всмоктування, підвищують абсорбцію АФІ шляхом тимчасового збільшення проникності шкіри, однак існують деякі обмеження в їх використанні через подразнення шкіри або токсичності.

У фармацевтичній розробці використовують математичне моделювання як метод та багатофакторні експерименти для обґрунтування складу лікарської форми, оскільки забезпечується створення простору прийняття рішень. У фармацевтичній розробці необхідні багатофакторні взаємопов'язані експериментальні наукові дослідження, специфічні для конкретної лікарської форми, з урахуванням механізму дії АФІ та застосування допоміжних речовин для забезпечення належного терапевтичного ефекту.

Визначальними фармако-технологічними показниками для м'яких лікарських форм є: структурно-механічні характеристики, стабільність, вивільняюча здатність та терапевтична активність, що забезпечуються властивостями носіїв – основ, що у поєднанні з іншими допоміжними речовинами утворюють структуру гелю. У сучасній фармацевтичній технології м'яких лікарських форм відмічається підвищена увага до допоміжних речовин, що виконують роль носіїв лікарських речовин. Серед вимог, що висуваються до сучасних основ є не лише якість носіїв, а й їх здатність забезпечувати проникність лікарських речовин і терапевтичну дію, а також сумісність комбінації основ-носіїв з іншими допоміжними речовинами. [34, 55]

Серед перспективних допоміжних речовин, які використовують у фармацевтичній технології у якості основ, що у поєднанні з іншими допоміжними речовинами утворюють структуру гелю є карбомери або карбополи, Carbomer (Ph Eur), Carbomer (USPNF), Carbomers (BP) – група синтетичних високомолекулярних полімерів акрилової кислоти, зшитих аліловим етером сахарози або пентаеритриту.

Вони утримують від 65 до 68% карбоксильних груп (COOH) у розрахунку на суху основу. Вперше використання карбомерів у фармацевтичній технології з'явилося у науковій літературі у 1955 році, однак, введені до фармакопеї в 2000 роках - Європейська 2005 і Британська Фармакопея 2004 - включають по одній

монографії, що описують карбомери. Фармакопея США 23 має декілька монографій видів карбомеру з маркуванням для внутрішнього і зовнішнього застосування, що відрізняються в'язкістю водних розчинів. Сьогодні на фармацевтичному ринку вони представлені торговими марками: Carborol ЕТД 2001, 2020, 2050, 934, 940, 941, 974, 980, 981, 1342, 5984 та інші.

Структурна формула полімеру – карбомеру складається з таких мономерних одиниць, які відрізняються молекулярною масою, частотою зшивання та структурою, в середньому містять 98,7–99,9% акрилової кислоти. Визначена теоретично молекулярна маса, коливається в межах від $7 \cdot 10^5$ до $4 \cdot 10^9$. К. з індексом «Р». Прикладом є карбопол 971 Р, дозволений для використання як допоміжна речовина при виготовленні ліків для людини, призначених як для внутрішнього застосування, так і для аплікацій на шкіру і слизові оболонки. 971 Р виготовляється за особливими технологіями і містить мінімальну кількість залишків розчинників, що не спричинює подразливої дії.

Карбопол є найбільш оптимальним гелеутворювачем, враховуючи його здатність загущувати полярні середовища (водні, спиртові, гліколеві та ін.).

За фізико-хімічними властивостями і зовнішнім виглядом карбомери – дрібні пухкі порошки білого кольору з розміром часток 2–7 мкм. Порошок карбомеру з частинками 2–7 мкм у діаметрі не може бути подрібнений на менші частинки. Отриманий гранульований карбомер з розміром частинок діаметром 180–245 мкм. Щільність (bulk) 1,76–2,08 г/см³; при 260 °С – розкладається. Нормальний вміст води до 2% (додаємо може поглинати воду до 8–10%). Вміст води не впливає на загусну здатність, проте робить його менш дисперсним.

Визначаючи фізико-хімічні властивості карбомеру, варто узагальнити, що фармакопейні специфікації не наводять даних набухання в етанолі та гліцерині. Карбомери добре диспергуються у воді (при перемішуванні для запобігання утворенню грудок) з утворенням в'язких дисперсій зі складною матрицею хрестоподібних зв'язків, що ефективно утримують і легко вивільняють діючі

речовини, мають низьке значення рН (пов'язано з наявністю у вихідному продукті 56–68% кінцевих карбоксильних груп).

Важливим є те, що карбомери утворюють стабільні водні дисперсії при значеннях рН, близьких до нейтральних (рН 6,0–10,0), що є значущим для застосування гідрогелю карбомеру у лікуванні раневого процесу. Структурна в'язкість кислих колоїдних розчинів карбополу низька, але при нейтралізації отримуються гелі з високою структурною в'язкістю.

Структурна в'язкість гідрогелів на основі карбомерів помітно збільшується з підвищенням концентрації карбомеру і майже не змінюється з підвищенням температури до 80 °С.

Додавання до гелю карбополу пропіленгліколю (до 60%) практично не змінює його структурну в'язкість, але підвищує осмотичну активність і ступінь вивільнення діючих речовин, що має певне практичне значення при використанні гелів для заживлення ран. Зміна рН гідрогелів карбополу призводить до різкої зміни структурної в'язкості.

Встановлено, що нейтралізація гідрогелів К. з концентрацією від 0,5 до 1,0% призводить до збільшення їх структурної в'язкості й створення прозорих дисперсій.

Структурна в'язкість гідрогелів карбополу залежить не тільки від рН дисперсної системи, але й від природи основи, яка використовується для нейтралізації.

Оскільки водний розчин екстракту солодки голої має значення рН, близькі до нейтральних, можна прогнозувати що для гідрогелів з концентрацією карбополу в межах 2 – 5 % будуть утворюватися стабільні водні дисперсії.

Структурна в'язкість гідрогелів при певних значеннях рН (у межах 5,5 –10,0) практично не змінюється, що дозволяє отримувати дисперсні системи з постійними реологічними характеристиками та використовувати їх на практиці.

Отже, карбопол дозволяє отримувати високі показники в'язкості дисперсних систем при низьких значеннях концентрації; забезпечувати їх високу стійкість при

зміні температур (нагріванні, охолодженні); незмінність рівня в'язкості при широкому діапазоні значень рН; високу мікробіологічну і колоїдну стабільність, сумісність з пенетрантами; добре вивільнення субстанції; осмотичні властивості гелів та їх нетоксичність.

Необхідно зазначити, що карбопол широко використовують у виробництві різних лікарських форм для внутрішнього та зовнішнього застосування: очних краплях, гелях, кремах, мазях, супозиторіях, емульсіях, суспензіях, таблетках, драже, мікрокапсулах, мікроклізмах.

Карбомери використовують також як матеріал для покриття при виробництві терапевтичних систем з контрольованим вивільненням фармацевтичних субстанцій, оскільки вони здатні в низьких концентраціях забезпечувати ефективне вивільнення АФІ.

Дані наукової літератури підтверджують той факт, що гелі карбополу у певних концентраціях ефективні в офтальмологічній терапії, оскільки покращують симптоми помірно-гострого синдрому сухих очей. К. типу «Р» (К. 971Р) є єдиними фармацевтичними видами полімерів, придатними для застосування у препаратах, що контактують зі слизовою оболонкою і забезпечують утворення прозорих гелів.

Узагальнення описаних фізико-хімічних і технологічних властивостей аналогів карбополу надає можливість для обґрунтування його вибору як складової – структуроутворювача для основи гідрогелю солодки голої для застосування – заживлення ран у діапазоні концентрацій.

Натрію цитрат – білий кристалічний порошок або гранульовані кристали, злегка розпливаються у вологому повітрі, легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96% спирті. Зберігають у щільно закритому контейнері без доступу повітря.

Натрієва сіль лимонної кислоти - має середньовиражений солоно-кислий смак. За цю особливість цитратів лужних та лужноземельних елементів (наприклад цитратів натрію і кальцію) вони відомі як «кислі солі». Є антиоксидантом, який

використовується як стабілізатор та відповідає за збереження форми і структури (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Натрію цитрат

ПЕО 400 – використовують як основу для мазей. Перевагами стабілізуючого, солюбілізуючого агента є індиферентність, стійкість до дії тепла та світла, не порушують фізіологічні функції шкіри, легко вивільняють ЛР та забезпечують їхню високу біодоступність.

Дані для вибору складу гідрогелю солодки голої наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Допоміжні речовини для вибору складу основи-носія для гідрогелю солодки голої

Допоміжні речовини	Концентрація, %	Функціональне призначення
Карбопол	2,0 – 5, 0	Гелеутворювальний агент
Натрію цитрат	0,15	Стабілізатор
ПЕО 400	0,1 – 0,55	Стабілізуючий, солюбілізуючий агент

2.2. Планування експерименту

Трьохфакторний дисперсійний аналіз експерименту відбору складу лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої

Трьохфакторний дисперсійний аналіз застосовується в тих випадках, коли досліджується одночасна дія двох факторів на різні вибірки об'єктів, тобто коли різні вибірки опиняються під впливом різних поєднань двох факторів. Може статися, що одна змінна значущо діє на досліджувану ознаку тільки при певних значеннях іншої змінної. Дисперсійний трьохфакторний аналіз дозволяє оцінити не лише вплив кожного з факторів, але й їхню взаємодію.

Суть методу залишається тією самою, як і при однофакторній моделі, але у двофакторному дисперсійному аналізі можна перевірити більшу кількість гіпотез, проте розрахунки дещо складніші, ніж в однофакторних комплексах.

Дисперсійний трьохфакторний аналіз пред'являє особливі вимоги до формування комплексів. Для кожного фактора має бути не менше двох градацій; у кожному осередку комплексу повинно бути не менше двох спостережуваних значень для виявлення взаємодії градацій; комплекс має бути симетричною системою: кожній градації фактора А повинна відповідати однакова кількість градацій фактора В і С; результативна ознака повинна мати нормальний розподіл; фактори мають бути незалежними, що може бути підтверджено відсутністю кореляційного зв'язку між змінними-чинниками.

Після проведення мікроскопічного аналізу однорідності гелевої системи відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої встановлено однорідність дисперсних систем.

План ого експерименту з відбору складу лікарської композиції гелю солодки голої представлено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - План трьохфакторного експерименту з відбору складу лікарської композиції гелю солодки голої

Якісні фактори	Концентрація, %	Кількісні фактори	Композиції гелів
АФІ Екстракт солодки голої	5,0–20,0	a1	5,0
		a2	10,0
		a3	15,0
		a4	20,0
Допоміжні речовини Фактор В – Карбопол Натрію цитрат	2,0 – 5,0 0,15	b1	2,0
		b2	3,0
		b3	4,0
		b4	5,0
Фактор С– ПЕО 400	0,15 – 0,55	c1	0,15
		c2	0,30
		c3	0,45
		c4	0,55
Вода очищена	до 100,0		до 100,0

За планом трьохфакторного експерименту з відбору складу лікарської композиції гелю солодки голої було відібрано чотири зразки експериментальних модифікованих композицій гелів: a2b2c2; a3b2c2; a4b3c3; a4b2c1.

2.3. Результати дослідження

2.3.1. Дослідження впливу рН середовища модельних зразків лікарської композиції з екстрактом солодки голої

Досліджено рН середовища відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої, наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 - Результати дослідження рН середовища відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої

Зразки експериментальних модифікованих композицій гелів	рН середовища	Допустимі межі рН середовища
Зразок 1	рН 6,0	рН 5,0 – 7,0
Зразок 2	рН 6,2	рН 5,0 – 7,0
Зразок 3	рН 6,3	рН 5,0 – 7,0
Зразок 4	рН 6,5	рН 5,0 – 7,0

Здійснено дослідження стабільності у зберігання відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої з використанням показників рН середовища та структурної в'язкості. Всі зразки гелів були закладені для зберігання при температурі і вологості 25 °С, 60 % протягом 3-х місяців.

Встановлено, що значення показників рН середовища та структурної в'язкості відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої залишались незмінними упродовж дослідження стабільності при $t=25^{\circ}\text{C}$, вологості 60% упродовж трьох місяців, що дозволяє прогнозувати стабільність у зберіганні гелевих композицій не менше 3 років.

2.3.2. Реологічні властивості модельних зразків лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої

Таблиця 2.4 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 1 експериментальної модифікованої композиції a2b2c2 під час руйнування системи.

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	3	47 900	4	192	10,2
2	3	19 300	11,7	226	12
3	6	12 700	19,4	247	13,1
4	12	9 760	27,1	264	14
5	15	8 010	34,7	278	14,8
6	18	6 860	42,4	291	15,4
7	21	6 030	50,1	302	16
8	24	5 400	57,8	312	16,6
9	27	4 850	65,5	318	16,9
10	30	4 370	73,2	320	17
11	33	4 050	80,8	328	17,4
12	36	3 710	88,5	328	17,4
13	39	3 470	96,2	334	17,7
14	42	3 260	104	338	18
15	45	3 080	112	344	18,3
16	48	2 940	119	350	18,6
17	51	2 790	127	354	18,8
18	54	2 680	135	360	19,1
19	57	2 570	142	365	19,4
20	60	2 470	150	370	19,7

Таблиця 2.5 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 1 експериментальної модифікованої композиції a2b2c2 під час відновлення системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	63	2 450	150	368	19,5
2	66	2 540	142	361	19,2
3	69	2 630	135	354	18,8
4	72	2 730	127	347	18,4
5	75	2 850	119	340	18
6	78	2 980	112	333	17,7
7	81	3 140	104	326	17,3
8	84	3 310	96,2	318	16,9
9	87	3 510	88,5	310	16,5
10	90	3 750	80,8	303	16,1
11	93	4 030	73,2	295	15,7
12	96	4 370	65,5	286	15,2
13	99	4 800	57,8	277	14,7
14	102	5 340	50,1	267	14,2
15	105	6 050	42,4	257	13,6
16	108	7 060	34,7	245	13
17	111	8 580	27,1	232	12,3
18	114	11 200	19,4	217	11,5
19	117	17 000	11,7	198	10,5
20	120	42 500	4	170	9,01

Таблиця 2.6 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 2 експериментальної модифікованої композиції а3b2с2 під час руйнування системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	3	43 000	4	172	9,15
2	6	16 700	11,7	195	10,4
3	9	10 800	19,4	209	11,1
4	12	8 190	27,1	221	11,8
5	15	6 700	34,7	233	12,4
6	18	5 720	42,4	243	12,9
7	21	5 030	50,1	252	13,4
8	24	4 500	57,8	260	13,8
9	27	4 090	65,5	268	14,2
10	30	3 770	73,2	276	14,6
11	33	3 500	80,8	283	15
12	36	3 280	88,5	290	15,4
13	39	3 100	96,2	298	15,8
14	42	2 920	104	304	16,1
15	45	2 760	112	308	16,4
16	48	2 620	119	312	16,6
17	51	2 500	127	317	16,8
18	54	2 390	135	322	17,1
19	57	2 290	142	326	17,3
20	60	2 210	150	331	17,6

Таблиця 2.7 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 2 експериментальної модифікованої композиції а3b2с2 під час відновлення системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
------	---------	-------------------	-----------------	--------------	-------------------------

1	63	2 200	150	330	17,5
2	66	2 270	142	323	17,2
3	69	2 350	135	317	16,8
4	72	2 450	127	311	16,5
5	75	2 550	119	304	16,1
6	78	2 670	112	298	15,8
7	81	2 800	104	291	15,4
8	84	2 950	96,2	284	15,1
9	87	3 130	88,5	277	14,7
10	90	3 340	80,8	270	14,3
11	93	3 580	73,2	262	13,9
12	96	3 880	65,5	254	13,5
13	99	4 250	57,8	245	13
14	102	4 720	50,1	236	12,5
15	105	5 340	42,4	226	12
16	108	6 210	34,7	216	11,5
17	111	7 530	27,1	204	10,8
18	114	9 800	19,4	190	10,1
19	117	14 800	11,7	172	9,16
20	120	36 600	4	146	7,77

Таблиця 2.8 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 3 експериментальної модифікованої композиції a4b3c3 під час руйнування системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	3	34 500	4	138	7,34
2	6	13 400	11,7	156	8,29

3	9	8 530	19,4	165	8,77
4	12	6 400	27,1	173	9,19
5	15	5 190	34,7	180	9,57
6	18	4 410	42,4	187	9,93
7	21	3 860	50,1	193	10,3
8	24	3 460	57,8	200	10,6
9	27	3 140	65,5	206	10,9
10	30	2 890	73,2	211	11,2
11	33	2 680	80,8	217	11,5
12	36	2 500	88,5	221	11,8
13	39	2 350	96,2	226	12
14	42	2 220	104	230	12,2
15	45	2 100	112	235	12,5
16	48	2 010	119	239	12,7
17	51	1 920	127	243	12,9
18	54	1 840	135	248	13,1
19	57	1 770	142	251	13,3
20	60	1 700	150	255	13,6

Таблиця 2.9 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 3 експериментальної модифікованої композиції гелю а4b3с3 під час відновлення системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	63	1 700	150	254	13,5
2	66	1 750	142	250	13,2

3	69	1 820	135	245	13
4	72	1 890	127	240	12,7
5	75	1 970	119	235	12,5
6	78	2 060	112	230	12,2
7	81	2 250	104	224	11,9
8	84	2 270	96,2	218	11,6
9	87	2 400	88,5	212	11,3
10	90	2 550	80,8	206	10,9
11	93	2 740	73,2	201	10,7
12	96	2 970	65,5	195	10,3
13	99	3 250	57,8	188	9,96
14	102	3 600	50,1	180	9,57
15	105	4 070	42,4	173	9,16
16	108	4 720	34,7	164	8,71
17	111	5 710	27,1	155	8,2
18	114	7 400	19,4	143	7,61
19	117	11 100	11,7	130	6,89
20	120	27 300	4	109	5,81

Таблиця 2.10 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 4 експериментальної модифікованої композиції гелю a4b2c1 під час руйнування системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	3	15 700	4	62,8	3,34
2	6	6 480	11,7	75,7	4,02

3	9	4 160	19,4	80,6	4,28
4	12	3 150	27,1	85,1	4,52
5	15	2 570	34,7	89,3	4,74
6	18	2 180	42,4	92,5	4,91
7	21	1 910	50,1	95,6	5,08
8	24	1 710	57,8	98,6	5,23
9	27	1 550	65,5	101	5,38
10	30	1 430	73,2	104	5,54
11	33	1 320	80,8	107	5,68
12	36	1 240	88,5	109	5,81
13	39	1 160	96,2	112	5,94
14	42	1 100	104	114	6,08
15	45	1 050	112	117	6,21
16	48	1 000	119	119	6,33
17	51	957	127	122	6,45
18	54	919	135	124	6,57
19	57	885	142	126	6,68
20	60	854	150	128	6,8

Таблиця 2.11 - Кількісні характеристики реограми досліджуваного зразка 4 експериментальної модифікованої композиції гелю a4b2c1 під час відновлення системи

Крок	Час [s]	В'язкість [mPa·s]	Швидкість [1/s]	Напруга [Pa]	Обертаючий момент [mNm]
1	63	851	150	128	6,78
2	66	878	142	125	6,63

3	69	907	135	122	6,48
4	72	939	127	119	6,33
5	75	975	119	116	6,17
6	78	1 020	112	113	6,02
7	81	1 060	104	110	5,86
8	84	1 120	96,2	107	5,7
9	87	1 170	88,5	104	5,52
10	90	1 250	80,8	101	5,35
11	93	1 330	73,2	97,2	5,16
12	96	1 430	65,5	93,5	4,96
13	99	1 550	57,8	89,7	4,76
14	102	1 710	50,1	85,7	4,55
15	105	1 920	42,4	81,4	4,32
16	108	2 210	34,7	76,6	4,07
17	111	2 640	27,1	71,4	3,79
18	114	3 380	19,4	65,5	3,48
19	117	5 010	11,7	58,5	3,11
20	120	11 900	4	47,4	2,52

Діаграму порівняння реограм модифікованих композицій гелів карбополу з екстрактом солодки голої наведено на рисунку 2.2.

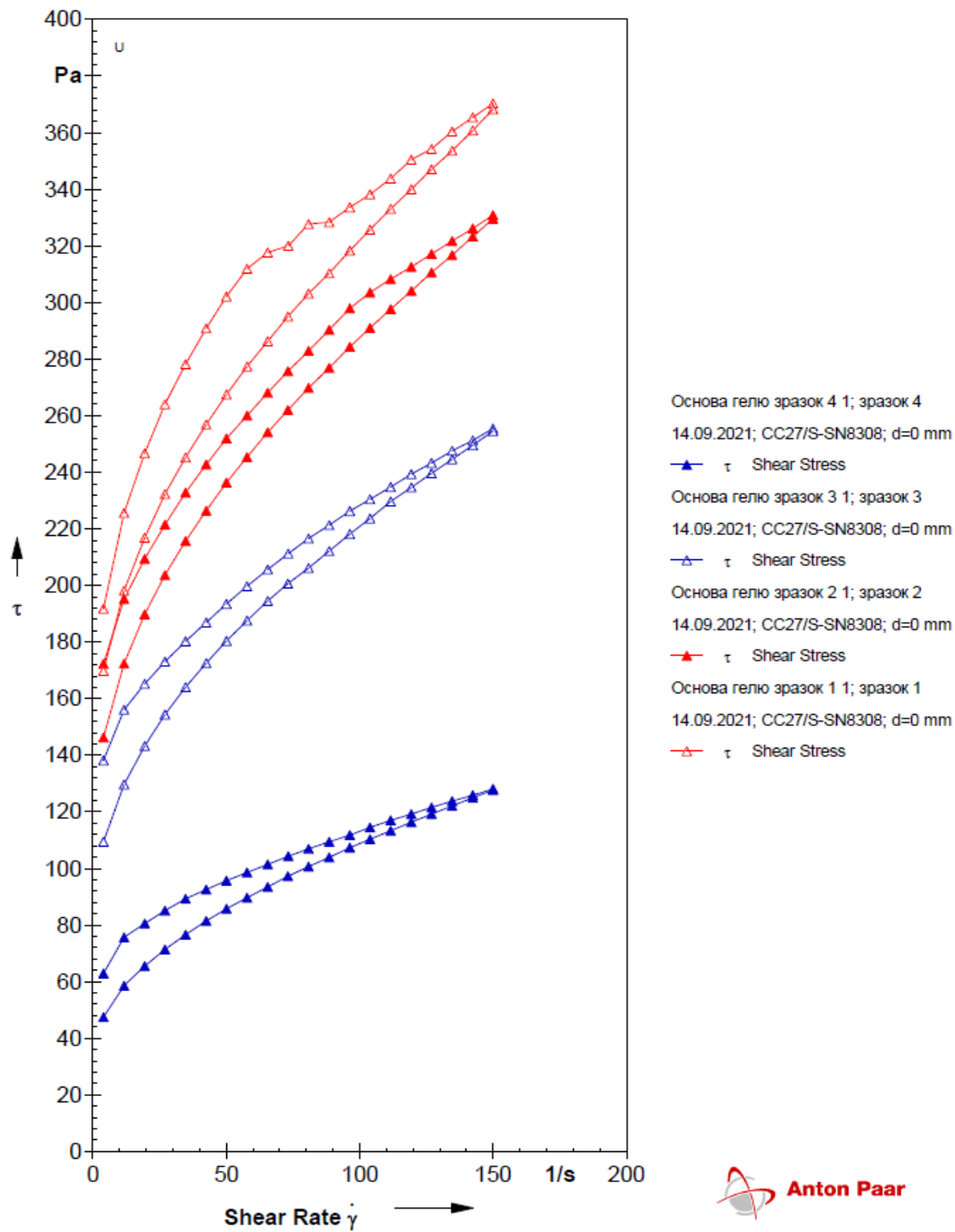


Рисунок 2.2 - Діаграма порівняння реограм модифікованих композицій гелів карбополу з екстрактом солодки голої

Реологія - частина фізичної науки, яка займається вивченням явища деформації. Займаючись дослідженням характеристик і властивостей цих предметів, реологія знаходиться між теорією про пружність і гідродинаміку.

Реологічні властивості - це особливості речовин, які обумовлюють створення можливості різної експлуатації досліджуваних об'єктів. Практично всім речовинам властиві складні реологічні характеристики. На їх стан впливає безліч факторів, які впливають зовні тіла, такі як сила тиску, час, температура. На медичні препарати та їхні властивості впливають стабільність, концентрація і склад. Вплив реологічних властивостей помітно у всіх сферах промисловості і технологічних процесах, від розробки до визначення якості вихідного продукту.

Кількісні характеристики реограм досліджуваних зразків експериментальних модифікованих композицій гелів наведено у таблицях 2.4 – 2.11.

За результатами проведених реологічних досліджень необхідно узагальнити, що всі зразки гелів мають задовільну тиксотропну структуру та реологічні властивості – в'язкості, пластичності, пружності, представляють собою структуровані, гомогенні дисперсні системи, з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем. Після прикладення напруги зсуву реологічні параметри досліджуваних систем зразків гелів відновлюються.

Структурно-механічні властивості досліджуваних систем зразків гелів підтверджують їх здатності до відновлення після зменшення напруги зсуву і доводять їх стабільність пластично-в'язких властивостей в процесі приготування, фасування, пакування, транспортування та зберігання.

Висновки до розділу 2

Для обґрунтування складу лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої застосували трьохфакторний дисперсійний аналіз експерименту. За планом трьохфакторного експерименту з відбору складу лікарської композиції гелю солодки голої було відібрано чотири зразки експериментальних модифікованих композицій гелів.

Досліджено рН середовища відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої.

Дослідження стабільності у зберігання відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої з використанням показників рН середовища та структурної в'язкості дозволили встановити, що значення показників рН середовища та структурної в'язкості відібраних чотирьох зразків експериментальних модифікованих композицій гелів солодки голої залишались незмінними упродовж дослідження стабільності в умовах штучного старіння при $t = 40^{\circ}\text{C}$ упродовж трьох місяців, що дозволяє прогнозувати стабільність у зберіганні гелевих композицій не менше 3 років.

Проведено мікроскопічний аналіз однорідності дисперсних систем модельних складів лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої. Встановлено, що досліджувані зразки гелів мають гомогенну структуру.

Здійснено реологічні дослідження модельних складів лікарської композиції гелю з екстрактом солодки голої. Встановлено, що структурно-механічні властивості досліджуваних систем зразків гелів підтверджують їх здатності до відновлення після зменшення напруги зсуву і доводять їх стабільність пластично-в'язких властивостей в процесі приготування, фасування, пакування, транспортування та зберігання.

РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ СОЛОДКИ ГОЛОЇ

3.1. Огляд технологічного обладнання

Якість будь-якої продукції, особливо лікарські препарати потребують детального огляду упродовж усього виробничого процесу.

Обладнання в приміщеннях слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція мають звести до мінімуму ризик помилок, накопичення пилу або бруду і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції. Очищення слід проводити відповідно до докладних письмових методик, обладнання слід зберігати тільки в чистому і сухому стані.

Проте якісне і належне виробництво залежить ще й від кваліфікації персоналу. Усі працівники на виробництві повинні мати достатньо досвіду і знань для виконання усіх завдань, повинні чітко розуміти індивідуальну відповідальність виробника. Весь персонал перед тим як почати виконувати свої обов'язки проходить інструктаж з виконання гігієнічних вимог і техніки безпеки.

Для виробництва м'яких лікарських форм необхідні високошвидкісні міксери-гомогенізатори, тубонаповнюючі машини для фасування гелей.

Високошвидкісні міксери-гомогенізатори - придатний для виробництва гелів та мазей на фармацевтичних заводах.

Матеріали нагрівають і змішують у водяному горщику та масляному горщику, щоб повністю реагувати. Засмоктується вакуумним насосом в емблему, матеріал перемішується як з центральним ножом, так і з бічним скребком, який працює на стіні. У процесі перемішування лопаті матеріали постійно подрібнюються, пресуваються, складаються. Далі матеріали надсилають до перемішування, доки вони, нарешті, не подрібнюються в невеликі гранули розміром 200мкм ~ 2мкм. Крім

того, внаслідок вакууму в емульгаційному горщику, пухирці, що утворюються при перемішуванні та змішуванні, висмоктуються з машини, що виготовляє матеріал.

Тубонаповнюючі машини для фасування гелей – за допомогою шнекових і поршневих дозуючих машин. Шнекова самодозуюча машина складається з бункера, заповнюваною гелем, і шнека, що подає гель у мундштук. З мундштука гель виштовхується в баночку або тубу. Туби автоматично подаються з лотка на роторний стіл з тубодержателями. Туби продуваються й вакуумуються для видалення пилу, потім відбувається підтягування ковпачків і вдавнення туб у тубодержателі до кінця. Потім за допомогою фотоелектричного пристрою орієнтують туби по етикетці. На наступній позиції роторного стола здійснюють наповнення туб гелем, що подається з бункера по шлангах у сопла, що заповнюють. Сопло входить у туб і піднімається в міру його наповнення. Після наповнення відбувається зворотне усмоктування мазі в сопло, щоб вона не випливала в проміжках між стадіями наповнення. Потім герметизація туби (сплющення країв туби). Потім тиснення фальца, нанесення рифлення, дати випуску, серії й т.д. Після цього на транспортер або по спусковому жолобі на впакування в картонні піни, потім укладання пін у картонний короб, упакування коробів обандеролюванням або в термоусадочну плівку. Ці машини також обладнані пристроями для маркування, нанесення написів і т.д.

Для експериментального дослідження контролю якості гелю з екстрактом солодки використовується обладнання призначені для виконання відповідних завдань.

Мікроскопічний аналіз однорідності гелевої системи модифікованих композицій гелів солодки голої здійснено й досліджено за допомогою лабораторного мікроскопа «MOTIC®» фірми «Fisher Bioblock Scientific».

Для визначення рН середовища модельних зразків був використаний рН-метр Seven Compact «Mettler Toledo», Швейцарія.

Дослідження реологічних властивостей виконувались на реометрі - Rheometer Software: RheoCompass: Anton-Paar.

Реометри від Anton Paar відкривають постійно зростаючу кількість можливостей вимірювання. Для цього потрібен інструмент навігації, який надає повний огляд, а також точну інформацію, яку вони потребують: програмне забезпечення RheoCompass від Антона Паара, найінноваційніше програмне забезпечення для реометрів на ринку. Розроблений для інтуїтивно зрозумілого використання, RheoCompass дає змогу фільтрувати шаблони, орієнтовані на програми, налаштовувати визначення тестів, спрощувати пошук даних, аналіз даних та багато іншого. RheoCompass забезпечує повну гнучкість і функціональність для наукових реологічних досліджень. Визначення тестів і методи аналізу можуть бути запрограмовані в кожній деталі.

3.2. Виробнича рецептура

На кожний препарат, що виробляється, і кожний об'єм серії необхідно мати затвержені письмові виробничу рецептуру і технологічні інструкції.

Виробнича рецептура має включати:

- a) найменування продукції з посиланням на код продукції відповідно до її специфікації;
- b) опис лікарської форми, сили дії препарату (активності, концентрації або маси лікарської речовини) N та об'єм серії;
- c) перелік усієї використовуваної вихідної сировини з указівкою кількості кожної; також має бути наведена будь-яка речовина, що може зникнути в ході технологічного процесу;
- d) дані про очікуваний вихід готової продукції з зазначенням допустимих меж і виходи відповідної проміжної продукції, де це можливо.

На кожну виготовлену серію слід зберігати протокол виготовлення серії. Він має бути заснований на відповідних частинах затверджених документів: виробничої рецептури і технологічних інструкцій.

Якщо валідований процес постійно піддають моніторингу та контролю, то автоматично створювані звіти можуть бути обмежені висновками щодо відповідності та звітами з даними про відхилення від норми / невідповідність специфікації.

3.3. Обґрунтування стадій технологічного процесу одержання гелю в умовах фармацевтичного виробництва

3.3.1. Обґрунтування технології виготовлення гелю

Обґрунтування технології виготовлення гелю з екстрактом солодки голої ґрунтоване на тому, що застосування лікарських засобів в значній мірі визначається особливостями їх складу та фізико-хімічними властивостями, які впливають на процеси всмоктування в організмі з лікарської форми. Вивільнення лікарських речовин з лікарської форми у вигляді гелю включає процеси десорбції, дифузії, фільтрації та осмосу. Серед факторів, які суттєво впливають на вивільнення та фармакокінетику речовин з гелевої форми чільне місце відводиться фармацевтичним (технологічним) факторам – природа допоміжних речовин, вміст ПАР, технологія виробництва.

Слід обґрунтувати вибір технологічного процесу, його контроль і будь-яке вдосконалення процесу для виробництва промислових серій, а також обговорити придатність обладнання, що використовується для виробництва передбачуваних препаратів. Технологія препарату повинна бути розроблена з урахуванням його властивостей як дисперсної системи, а також властивостей які входять до його складу. Слід встановити і вказати критичні параметри процесу, якими необхідно управляти або які слід контролювати, щоб гарантувати необхідну якість препарату.

Для ефективного управління ризиками для якості слід навести дані про стійкість процесу. Тобто на етапі фармацевтичної розробки необхідно проводити провокаційні випробування зі створенням умов «найгіршого випадку», щоб розуміти, за яких параметрах відбудеться збій процесу або якість продукції стане неприйнятним.

Необхідно проаналізувати всі процеси і пов'язані з ними показники якості. Відповідно до цього при виробництві кожного МЛС необхідно виділити основні процеси, якими можуть бути: нагрівання та охолодження; стерилізація; плавлення, набухання і гелеутворення; нейтралізація; розчинення; перемішування і гомогенізація; дегазація; вивантаження і транспортування; дозування в туби та ін. Щоб правильно розробити технологічний процес, на етапі фармацевтичної розробки необхідно використовувати основне устаткування, що моделює промислове обладнання, а потім масштабувати процес.

Слід оцінити в цілому розроблений процес за критичним параметрами, які специфічні для МЛФ:

- реологічними параметрами, для чого в фармації слід використовувати реовіскозіметри з коаксіальними циліндрами;
- розміром частинок дисперсної фази емульсій і суспензій методами оптичної мікроскопії та лазерної дифракції;
- однорідність дисперсної системи гелю.

У ряді випадків оцінка і вибір правильного процесу можуть бути продовжені в ході дослідження стабільності препарату. Наприклад, неправильний порядок розчинення або змішування компонентів може призвести до надмірного утворення продуктів розкладання при зберіганні МЛФ. Багато МЛФ мають тиксотропні властивості, їх коагуляційна структура руйнується під впливом напруги зсуву, а структурна в'язкість зменшується. У одних МЛФ після прикладення напруги зсуву реологічні параметри відновлюються, а у інших – відновлюються в повному обсязі або коагуляційна структура незворотно руйнується. Тому розробка всіх етапів

технологічного процесу, при яких до МЛФ прикладається напруга зсуву, повинна проходити під контролем реологічних досліджень. Для запобігання утворення газових емульсій процеси, пов'язані з перемішуванням і гомогенізацією, слід здійснювати під вакуумом. Випаровування води або спирту в ході виробничого процесу може привести до зміни складу дисперсійного середовища, що може стати причиною випадання осаду при зберіганні і зниженні температури. Ці ризики слід враховувати і визначати надлишки з урахуванням втрат компонентів. Необхідно визначати продукти розкладання, що утворюються в ході виробничого процесу. При масштабуванні змінюються умови масо- і теплопереносу, збільшується час проведення процесів, що підвищує ризик утворення продуктів розкладання.

3.3.2. Розробка схеми технологічного процесу виготовлення гелю

Розробка схеми технологічного процесу виготовлення гелю з екстрактом солодки голої включає такі стадії

Стадія 1. Зважування компонентів

Стадія 2. Приготування розчину сухого екстракту солодкового кореня

Стадія 3. Приготування нейтралізатора

Стадія 4. Отримання гелевої основи

Контроль рН середовища.

Стадія 5. Одержання гелю, його гомогенізація

Контроль однорідності дисперсної системи.

Стадія 6. Пакування гелю в туби

Стадія 7. Пакування туб у пачки

Стадія 8. Пакування пачок у коробки

Стадія 1. Зважування компонентів

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

Стадія 2. Приготування розчину сухого екстракту солодкового кореня

Необхідну кількість сухого екстракту солодкового кореня та води очищеної завантажують у реактор і змішують за допомогою мішалок до повного розчинення сухого екстракту солодки. Прозорість контролюється візуально.

Стадія 3. Приготування нейтралізатора

Необхідну кількість натрію цитрату та води очищеної завантажують у реактор і змішують за допомогою мішалок контролюючи час перемішування та однорідність гелю. Прозорість контролюється візуально

Стадія 4. Отримання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають невеликими порціями порошок карбополу і залишають до повного набухання карбополу. Після повного набухання карбополу водний розчин розмішують до утворення однорідної водної дисперсії.

Далі у реактор завантажують ПЕО-400. Після повного завантаження солубілізуючий агента масу розмішують. Впродовж декількох хвилин масу перемішують до гомогенної гелевої основи. Отриману гелеву основу перевіряють на гомогенність і значення рН.

Стадія 5. Одержання гелю, його гомогенізація

У реактор із гелевою основою послідовно вводять попередньо приготовлені розчини сухого екстракту солодкового кореня та нейтралізатора натрію цитрату. Вмикають змішувач і перемішують до утворення однорідної маси. Гель перевіряють на гомогенність і значення рН.

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

Стадія 6. Пакування гелю в туби

Отриманий гель перекачують у бункер машини для наповнення туб, за допомогою якої гель пакують в алюмінієві туби. Контролюють точність дозування, продуктивність машини та надійність пакування туб (термін придатності та серію).

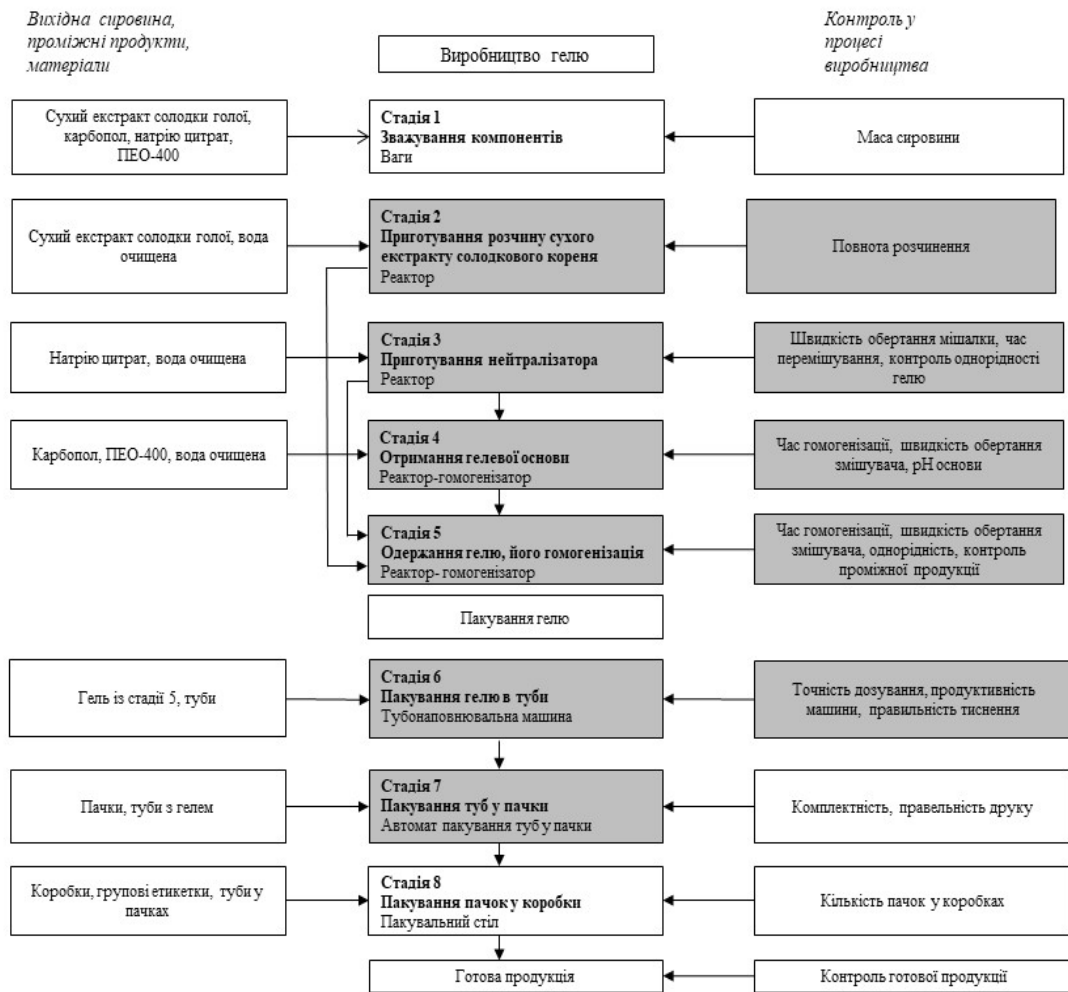
Стадія 7. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки. Контролюється повнота пакування.

Стадія 8. Пакування пачок у коробки

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

Технологічна схема виробництва гелю з сухим екстрактом солодки голої



Примітка. Сірим кольором позначені критичні стадії та критичні точки контролю в процесі виробництва.

3.4. Контроль якості в процесі виробництва готового продукту

Контроль якості в процесі виробництва – це перевірки, які здійснюються під час технологічного процесу з метою контролю і за необхідності регулювання для забезпечення відповідності продукції специфікаціям.

Фармацевтичне підприємство повинно забезпечити якість ЛЗ від етапу фармацевтичної розробки і досліджень через виробництво, контроль якості, зберігання, реалізацію і до представлення інформації про ЛЗ лікарю і пацієнту. Гарантувати досягнення високої якості продукції шляхом створення, впровадження та підтримки систем та заходів, що створюють максимальну відповідність до вимог належної виробничої практики (GMP).

Належна виробнича практика - Good Manufacturing Practice (GMP) - це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється і контролюється за стандартами якості.

Технологічні операції проводять відповідно СОП по експлуатації обладнання, дотримуючись параметри, що регламентуються технологічною інструкцією виробництва серії та інструкцією упаковки серії.

Під час технологічного процесу проводиться моніторинг виробничих приміщень, в яких сировина або проміжна продукція безпосередньо контактують з повітрям робочої зони приміщення. Умови зберігання проміжної продукції контролюються на протязі всього терміну зберігання. (Таблиця 3.1)

Таблиця 3.1 - Контроль критичних стадій у процесі виробництва гелю із сухого екстракту солодки голої

Назва етапу технологічного процесу	Назва технологічного параметра	Значення технологічного параметра
Приготування розчину сухого екстракту солодкового кореня	Повнота розчинення	Згідно з виробничою рецептурою (візуально)
Приготування нейтралізатора	1.Швидкість обертання змішувача 2.Час перемішування 3.Контроль однорідності	Згідно з виробничої рецептурою (візуально)

Отримання гелевої основи	1.Час гомогенізації 2.Швидкість обертання змішувача 3.pH основи	20 хв 42об/хв 6,0-6,5
Отримання гелю, його гомогенізація	1.Час гомогенізації 2.Швидкість обертання змішувача 3.Однорідність 4.Контроль проміжного продукту	20 хв 42об/хв Згідно з виробничою рецептурою (візуально) Згідно з виробничою рецептурою
Пакування гелю в туби	1.Точність дозування 2.Продуктивність машини 3.Правильність тиснення	Згідно з виробничою рецептурою (візуально)

Висновок до розділу 3

Належна виробнича практика - Good Manufacturing Practice (GMP) - це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється і контролюється за стандартами якості. Будь-яке виробництво повинно обов'язково забезпечити своїх споживачів якісної продукцією.

Технологічне обладнання, яке представлено у роботі - відповідає вимогам контролю якості виробництва.

Обґрунтовано технологію та розроблено схему технологічного процесу виготовлення гелю з екстрактом солодки голої та стадії технологічного процесу для промислового виробництва.

Також визначені критичні параметри забезпечують технологічний та аналітичний контроль напівпродуктів для забезпечення якості готового лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

Рановий процес – це складний комплекс місцевих біохімічних реакцій організму у відповідь на пошкодження тканини, спрямованих на загоєння ран. Важливу роль у терапії ранового процесу відводять місцевому лікуванню ран із використанням гелів.

Основою фармакотерапії ранового процесу є зменшення запальної реакції, забезпечення антимікробного захисту рани, а також стимуляція регенерації пошкоджених тканин. Тому загальною стратегією на фармацевтичному ринку є створення гелю, властивості якого будуть з широким спектром дій.

В магістерській роботі теоретично і практично обґрунтовано та вирішено наукове завдання, яке полягає у покращенні результатів лікування ран шляхом місцевого використання гелю в основу якого входить сухий екстракт солодки голої. Завдяки багатограним властивостям солодки голої ранозагоювальний процес буде відбуватися швидко.

В ході роботи було вивчено фітохімічний склад та фармакологічну дію лікарської рослинної сировини солодки голої, проведений теоретичний аналіз застосування препаратів на основі солодки.

Проведено експериментальне виготовлення гелю з сухим екстрактом солодкого кореня. Досліджено вплив рН середовища модельних зразків лікарської композиції з екстрактом солодки голої. Проведений трьохфакторний дисперсійний аналіз експерименту відбору складу лікарської композиції гелю з сухим екстрактом солодки голої та реологічні властивості модельних зразків лікарської композиції гелю з екстрактом солодки.

Обґрунтовано теоретичні аспекти виробництва гелю з екстрактом солодки голої: склад і технологію. Також проаналізовані усі стадії технологічного процесу одержання гелю з сухим екстрактом солодки голої в умовах фармацевтичного виробництва.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. *Абаев Ю. К. .Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция.*
2. Асеева, Т. А. Сахароснижающие средства растительного происхождения / Т. А. Асеева, С. М. Николаев и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 3-го междунар. съезда. 29 июня – 1 июля. – СПб, 1999. – С. 13-16.
3. Аммосов А. С., Литвиненко В. И., Попова Т. П. Солодка: применение в мировой практике. Обзор по материалам охранных документов за период с 1901 по 2018 гг. [http: // farmacomua.narod.ru / Licorice patent / acticle.htm](http://farmacomua.narod.ru/Licorice%20patent/acticle.htm)
4. Арыстанова Т. А. Создание лекарственных препаратов на основе компонентов корня солодки и их стандартизации: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – 2001. – 208 с.
5. Берченко Г. Н. Морфологические аспекты заживления осложненных ран / Г. Н. Берченко // Автореф. дис. на соиск....д.мед.н. – 1997. – 40 с.
6. Бобкова І. А. Фармакогнозія: підручник / І. А. Бобкова, Л. В. Варлахова, М. М. Маньковська. – 2-е вид., перероб. та доп. – К.: Медицина, 2010. – 512 с.
7. Быков В. А., Колхир В. К., Вичканова С. А., Сокольская Т. А., Крутикова Н. М. Эффективность разработки лекарственных средств из растительного сырья // Химия, технология, медицина: ВИЛАР. М., 2000. С.177-185.
8. Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А., Покровский А.Г., Толстикова Т.Г. Солодка, биоразнообразие химия, применение в медицине, Новосибирск, 2007, 369с.
9. Балтина Л. А. Синтез гликопептидов глицирризиновой кислоты и их иммуномодулирующие свойства /Л. А. Балтина, Г. М. Сахаутдинова, Ф. З. Зарудий //Хим.-фарм. журн. – №24. – 1990. – С. 119 – 121.
10. Варанкіна О. О. Підбір умов екстрагування біологічно активних речовин з коренів та кореневищ солодки / О. О. Варанкіна, А. В. Сисенко // Сборник материалов III Международной научно-практической конференции «Химия, Био- и

Нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (15–16 октября 2015 года). – Харків : Видавництво ХНАДУ, 2015. – С. 233 – 235.

11. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Методичні рекомендації / Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П., Смірнов В. В. та ін. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
12. Велиева М. Н. Солодка и ее применение в медицине (монография) Баку, 2012, 265с .
13. Велиев П. М. Эффективность применения иммуностропных препаратов солодки голой в комплексном лечении некоторых болезней у детей. Автореферат дисс... канд. мед. наук, Москва, 1996, 20с.
14. Вялов С. А. Современные представления о регуляции процесса заживления ран / С. А. Вялов, П. Кундоз, Б. Питте // Анналы пластической реконструкции и эстетической хирургии. – 1999. – № 1. – С. 49-56.
15. Гулько Р. М. Словник лікарських рослин світової медицини. Латинсько-українсько-російсько-англійський. – Львів: Ліга-Прес, 2005. – XXIV 506 с.
16. Державна Фармакопея України / МОЗ України. — 1 вид., — Х. : РІРЕГ, — 2001. — 556 с.
17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр. — 1 вид., — Доповн. 2. — Х. : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр, — 2008. — 620 с.
18. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів: метод. рек. – К., 2007. – 57 с.
19. Экстракт солодкового корня густой. Статья 261 // ГФ Х. 1968. С.285
20. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии. Учебное пособие для медицинских вузов /А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов //ЭЛБИ-СПб., 1999. – 619 с.

21. Звягинцева Т.В. Межклеточные взаимодействия заживления ран. Перспективы фармакологической коррекции раневого процесса / Т.В. Звягинцева // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – №4. – С. 25–31.
22. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКЦИИ СОЛОДКОВОГО КОРНЯ © А.С. Рыбальченко* , В.П. Голицын, Л.Ф. Комарова. Химия растительного сырья. 2002. №4. С. 55–59.
23. Изтлеутов Е. М. // Фармация Казахстана. — 2007. — № 6. — С. 31—33.
24. Изучение иммуномодулирующих свойств препаратов глицирама и густого экстракта солодкового корня /И. А. Муравьев, Л. Е. Старокожко, О. П. Колесникова и др. //Хим.-фарм. журн. – № 9. – 1992. – С. 39 – 41.
25. Иммуностимулирующая активность тритерпенов растительного происхождения и их производных /Т. Н. Ильичева, Т. Р. Проняева, Э. Э. Шульц и др. //Журн. эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 2001, №2. – С. 53 – 56.
26. Ковалев В.Н., Кисличенко В.С., Журавель И.А., Ковалева А.М., Исакова Т.И. Фармакогнозия: Учеб. пособ. для студ. высш. учебн. завед. Изд-во НфаУ, 2007. – 272.
27. Коновалова О.Ю., Мітченко Ф.А., Шураєва Т.К. Біологічно активні речовини лікарських рослин: навчальний посібник з фармакогнозії для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації спеціальності 7.110 – фармація. – К.: Видавничо-поліграфічний центр “Київський університет”, 2008. – 352 с.
28. Каухова, И. Е. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / И.Е. Каухова. – СПб., 2007. – 59 с.
29. Кукес В. Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии/ М. – Медицина. – 1999. – 189 с.
30. Муравьева Д. А. Фармакогнозия. - М.: Медицина. - 1991. – 656 с.

31. Муравьев И. А. Изучение режима реперколяции при экстрагировании корней и корневищ солодки уральской // Химико-фармацевтический журнал. 1972. Т. 6. № 7. С.47-52.
32. Манджиголадзе Т. Ю. Возможность создания мягких лекарственных форм на основе БАВ экстрактов робинии и солодки / Т. Ю. Манджиголадзе, Н. А. Романцова // Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни: материалы XI междунар. конгресса «Здоровье и образование в XXI веке». - М., 2010. - С. 296-297.
33. Мукушева Г. Р. Применение экстракта корня солодки и специализированного продукта «Дегелен» в патогенетической терапии пищевой аллергии и псевдоаллергических реакций на пищу: Дис. ...канд. мед. наук. – Алматы, 2002. – 105 с.
34. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.В. Лукієнко та ін.; За ред. О.І. Тихонова.-Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003.-128 с.
35. Насыров Х. М., Лазарева Д. Н. Изучение противовоспалительной активности производных глицирризиновой кислоты. // Фармакология и токсикология. 1980. Т. 43. № 4. С.399-404.
36. Никитина О. С. Некоторые данные о механизме противовоспалительного эффекта глицирризиновой и глицирретиновой кислот, выделенных из солодки гладкой // Фармакология и токсикология. 1966. № 1 С.67-70.
37. Обоснование способа введения действующих веществ в состав мази «Глитацид» / О. А. Рубан, М. В. Халавка, И. В. Ковалевская, Д. С. Пуляев // Вестник фармации. – 2014. – № 3 (65). – С. 54–56. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, аналіз одержаних даних, участь у написанні статті).
38. Определение глицирризиновой кислоты в корнях солодки методом ВЭЖХ с субкритической экстракцией *Л. В. Павлова¹, И. А. Платонов¹, В. А. Куркин², Е. А. Новикова¹, И. Н. Колесниченко. 2018. Т. 22, № 3. С. 229-235.

39. Практикум по фармакогнозии: Учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др.; Под общ. ред. В. Н. Ковалева. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.
40. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ,- М.: Изд-во: ЗАО «ИИА Remedium», 2000.- 398с.
41. Солодовниченко Н. Н., Журавльов М. С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та препарати. – Харків: Золоті сторінки. – 2001. - С. 408.
42. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., – 2000. – 351 с.
43. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. Изд. 11-е, перераб., исправл. и допол. М.: АстраФармСервис. 2010. 1728 с.
44. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2010г
45. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2009г.
46. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2008г.
47. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2007г
48. Синтез и фармакологические свойства ряда новых гетероциклических и ароматических амидов глицирризиновой кислоты / Л. А. Балтина, В. А. Давыдова, Е. В. Васильева и др. //Хим.-фарм. журн. – 1996. – №30. – С. 14 – 16.
49. Солодковый корень и возможности его использования в медицине / Н. В. Югай, С. А. Байдулин, Т. П. Арыстанова и др. //Астана медициналық журналы. – 2002. – №1. – С. 11 – 13.
50. Тенцова, А. И. Современные аспекты исследований и производства мазей / А. И. Тенцова, В. М. Грецкий.- М.: Медицина, 1980.-192с.

51. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / за ред. проф. Ковальова В. М. та інші/ - Харків: Вища школа. – 2000. - С. 412-422.
52. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) / Г. В. Оболенцева, В. И. Литвиненко, А. С. Амосов и др. //Хим.- фарм. журн. – 1999. – №8. – С. 24 – 31.
53. Халавка, М. В. Дослідження по розробці комбінованої мазі з екстрактом кореня солодки / Халавка М.В., Рубан О.А. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук. – практ. конф. студ. та молодих учених (19–20 квітня 2012 р.). – Х.: НФаУ, 2012. – с. – Серія «Наука».
54. Dyorka O.I. Prospects of development of new extraction pharmaceutical forms of licorice / Dyorka O.I., Nikitina O.O. : Збірник матеріалів ІХ Науково-практичної конференції з міжнародною участю Школи молодих науковців АТ «Фармак», 28 жовтня 2021 р. - Випуск ІХ. - К: АТ «Фармак», 2021. - С. 23-24.
55. Dyorka O.I. Pharmacoeconomic and marketing research application of combined phytopreparates on the basis of rational pharmacotherapy / Voskoboinikova H. , Kopovalova L. , Dyorka O. : Збірник тез XVII Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна наука. Бізнес та освіта», 2021. – 4 р.
56. Dyorka O.I., Substantiation of design of experimental research of laboratory stage of pharmaceutical development of solid and soft pharmaceutical forms / Dyorka O., Lukyanova V., Ryabovol M., Sakovsky M., Svinchenko V. Scientific advisers: Goy A. M. PhD in pharm., associate professor; Gureeva S.M., D. pharm. sc., professor; Nikitina O.O., candidate of biol. sc., associate professor : V Міжнародна науково-практична конференція «KyivPharma-2021 Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття», 2021. – 1 р.

ДОДАТОК А



Program
of the

XVII International scientific conference
“Digitalization of education, science, tourism and business”

Organizers:



Varna University of Management – Bulgaria
Regional Academic center of Bulgarian Academy of sciences – Dobrich
Ministry of Education and Science of Ukraine
Ukrainian Academy of Acmeology
Bohdan Khmelnytsky National University of Cherkasy (Ukraine)
Jan Długosz University in Czestochowa (Poland)
University of Ss. Cyril and Methodius in Trnava (Slovak Republic)
Thomson Rivers University (Canada)

VARNA 2021

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ А

XVII International scientific conference
“Digitalization of education, science, tourism and business”
Modern science: Poster presentations

*MODERN APPROACHES TO UNDERSTANDING THE PROBLEM OF
SOCIOCULTURAL ACTIVITY IV SCIENTIFIC LITERATURE*

Pavlo Vychivskiy, Olena Vychivska

*PHARMACOECONOMIC AND MARKETING RESEARCH APPLICATION OF
COMBINED PHYTOPREPARATES ON THE BASIS OF RATIONAL
PHARMACOTHERAPY*

**Olena Dyorka,
Halyna Voskoboynicova, Lyudmila Konovalova**

*ASPECTS OF APPLIED SCIENTIFIC RESEARCH IN THE DEVELOPMENT OF
FINISHED PHARMACEUTICAL FORMS*

**Valeria Lukyanova, Nikita Ryabovol,
Sakovsky Nikolay, Svinchenko Veronica**

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ А

UDC:615:615.4

**PHARMACOECONOMIC AND MARKETING RESEARCH APPLICATION OF COMBINED
 PHYTOPREPARATES ON THE BASIS OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY**

Dyorka Olena¹, Voskoboïnikova Halyna², Konovalova Ludmyla²

The article reveals pharmacoeconomic and marketing research of the use of combined phytopreparates on the basis of rational pharmacotherapy. A comprehensive pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using combined drugs based on plant extracts in general and local pharmacotherapy of infectious and inflammatory diseases. Marketing investigations and analysis of the ratio of positioning of licorice preparations in regulated markets were carried out.

Key words: pharmacoeconomic and marketing research, combined phytopreparates, plant extracts.

Introduction. From the point of view of pharmacoeconomic expediency on the basis of rational pharmacotherapy, the use of combined phytopreparates based on plant extracts is effective for patients both for the prevention of complications of infectious and inflammatory diseases and in the rehabilitation period after infectious and inflammatory diseases. From the point of view of "benefit-benefit", unquestionably combined phytopreparates are inexpensive and effective and safe.

Main text. The cost-benefit analysis (CBA) allows you to compare different medical technologies, as it evaluates both the costs and the results of treatment in monetary terms (the cost of treatment methods is taken into account at the time of evaluating the results).

The purpose of the cost-benefit analysis is to calculate the net benefit (benefit minus cost) from the application of a certain method of treatment with its subsequent reduction to the level of today's prices [1]. Pharmacoeconomic calculations are based on the use of evidence-based medicine [2].

Substantiation of expediency of development and introduction on the pharmaceutical market of a new preparation is based on marketing researches of positioning of preparations – analogues [3-5].

Preparations for local wound treatment, depending on the phase of the wound process, must meet certain medical and biological requirements. That is, there is a need to find new drugs that would combine high efficacy, safety and accessibility for the general public. In this regard, a promising area in modern medicine and pharmacotherapy is the development and study of herbal medicines that are safe and can have a multifaceted effect on the wound process.

Licorice preparations have multifaceted biological activity. The drugs have high anti-inflammatory activity, suppress both exudative and proliferative phases of the inflammatory process. The mechanism of anti-inflammatory action of licorice is associated with the stimulating effect of glycyrrhizic acid on the adrenal cortex. It is this pharmacological property of the plant is considered the most important. Licorice preparations promote healing of ulcers. Licorice preparations have a pronounced inhibitory effect on allergic reactions of the immediate type, which is more effective with repeated injections, which allowed to link the antiallergic effect of licorice with the suppression of antibody-producing systems.

Licorice root preparations regulate water-salt metabolism, acting similarly to deoxycorticosterone. The discovery of this property has significantly increased interest in the plant around the world and has been repeatedly confirmed in the works of a number of foreign pharmacologists.

Flavonoids, which are part of the biologically active compounds of licorice extract, in addition to antispasmodic effect, have anti-inflammatory effect, normalize the permeability of the vascular wall.

Licorice root is part of drugs that are effectively positioned in the pharmaceutical market of Ukraine, table. 1.

Pharmacological action	Pharmaceutical preparations
Anti-inflammatory	Adjikold vegetable; Amberan; Amkesol; Ampoucare; Anginal with sweet sage and eucalyptus oil; Antifront; Perfect; Proctolax; Prostanorm; Reductan; Relzer; Septilin; Travisil; Trivalumen-Health forte; Trill; Himani fast relief; Phytocho-Flora; Ho plus; Elekasol, Elekazit-Viola
Antitussives	Arida dry cough medicine for children; Bon Appetite; Bonjigar; Bronchomed; Bronhomed Junior; Bronchophyte; Bronchoflox; Chest collection №2; Chest collection №4; Chest drops for cough; Doctor cough; Dr. Mom; Iberogast; Institutes; Codesan; Codesan IC; Cofanol; Kofol Kukasil; Children's cough medicine; Pulmoran; Supra-broncho; Phytobronchol
Antiulcer	Gastritol "Dr. Klein"; GASTROFIT; Linkas; Phytogastrol
Improving metabolism	Detoxify; Iberogast; Cardiofit; Monomakh, The new figure of Dr. Theiss.
Immunoprotective	Immunophyte; Bittner's original large balm, Song Hao Dai Bo Tin; Svyatogor; Soothing collection №2; Soothing collection №2; Floriced Health; Jiang I wan

Preparations from licorice have antiviral action, and the greatest activity is inherent in grass saponins, and the sodium salt of glycyrrhethinic acid (glycyrrhenate isolated from licorice roots) is active against the simplest. The foaming properties of licorice root are used in aerosols, where licorice is a technological aid and at the same time has a therapeutic anti-inflammatory effect.

The ratio of positioning of licorice preparations in regulated markets is shown in Fig.1.

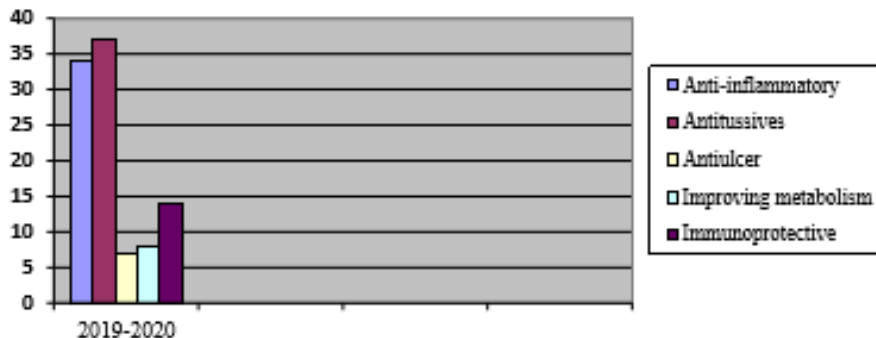


Fig.1. The ratio of positioning of licorice preparations in regulated markets.

Summary and conclusions: Combined phytopreparates based on plant extracts are effective means of both prevention and treatment in the rehabilitation period after infectious and inflammatory diseases. Marketing research has confirmed that licorice preparations are positioned on the pharmaceutical market as anti-inflammatory, antitussive, antiulcer, metabolic activating and immunoprotective agents.

REFERENCE:

1. Voskoboynikova G.L., Dovzhuk V.V., Konovalova L.V., Kosyachenko K.L. Designing to improve the content of the formation of competence of pharmaco-economic justification of rational pharmacotherapy in the process of professional training of masters of pharmacy. Bulletin of postgraduate education, 2021. Issue. 15 (44). C. 78–93. [https://doi.org/10.32405/2218-7650-2021-15\(44\)-78-93](https://doi.org/10.32405/2218-7650-2021-15(44)-78-93)
2. Greenhalgh T. Fundamentals of evidence-based medicine. M: GEOTAR-MED, 2006. 240 p.
3. Voskoboynikova H., Dovzhuk V., Konovalova L., Zvertyayuk K. Definitions of formation and development factors of the wholesale pharmaceutical market of Bulgaria. The 8th International scientific and practical conference "Topical issues of the development of modern science" (April 8-10, 2020) Publishing House "ACCENT", Sofia, Bulgaria. 2020. 78-84 p.
4. Voskoboynikova G.L., Dovzhuk V.V., Konovalova L.V. Priority directions and dominants in the development of the pharmaceutical market of Europe and the world. Materials of VIII Scientific and practical internet-conference with international participation «Actual problems of industrial economy and logistics development» (12 november 2020) ChNPhU.2020. C.21-24.
5. WHO; 2003. [Last accessed on 2012 May 5]. Drug and Therapeutic Committees: A practical guide, managing the formulary process; pp. 15–21. URL: <http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/5.html>.



НАУКА В ОСНОВІ ВСІХ ПРОЦЕСІВ

ЗБІРНИК
МАТЕРІАЛІВ
ІХ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
ШКОЛИ МОЛОДИХ НАУКОВЦІВ
АТ ФАРМАК

Випуск ІХ

Київ 2021

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ Б

PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF NEW EXTRACTION PHARMACEUTICAL FORMS OF LICORICE

Dyorka O.O., Nikitina O.O.

Introduction. Preparations for local treatment of wounds, depending on the phase of the wound process, must meet certain medical and biological requirements. That is, there is a need to find new drugs that would combine high efficacy, safety and accessibility for the general public. In this regard, a promising area in modern medicine and pharmacology is the development and study of herbal medicines that are safe and can have a multifaceted effect on the wound process.

Licorice preparations have multifaceted biological activity: high anti-inflammatory activity, suppress both exudative and proliferative phases of the inflammatory process. The mechanism of anti-inflammatory action of licorice is associated with the stimulating effect of glycyrrhizinic acid on the adrenal cortex. It is this pharmacological property of plant material - licorice root is considered the most important. Licorice preparations promote healing of gastric ulcers. Licorice preparations have a pronounced inhibitory effect on allergic reactions of the immediate type, which is more effective with repeated injections, which allowed to link the antiallergic effect of licorice with the suppression of antibody-producing systems. Licorice root extractions regulate water-salt metabolism, acting similarly to deoxycorticosterone. The discovery of this property has significantly increased interest in the plant around the world and has been repeatedly confirmed by the results of scientific research.

The aim of the study: study of phytochemical composition and range of extracts of licorice on the pharmaceutical market of Ukraine and determination of prospects for development of new pharmaceutical forms for wound healing.

Materials and methods. Analysis of the positioning of domestic and imported drugs in the pharmaceutical market of Ukraine was carried out using analytical, logical – analysis and synthesis, marketing research methods.

Research results. Phytochemical composition of raw licorice root: triterpene compounds (20%) – saponogenin – glycyrrhetic acid and bioside – glycyrrhizic acid (two residues of glucuronic acid attached to the aglycone in position C-3): flavonoids; pectic substances (4-6%); carbohydrates (20%) - mono- and disaccharides; resins; lipids; bitterness. The content of water-soluble substances ranges from 30 to 40%.

The main biologically active substances of licorice root are glycyrrhizinic acid and flavonoids. Glycyrrhizic acid is a steroidal saponin, has antimicrobial and antiviral activity, effective against bacteria that cause acne, prevents sunburn.

Flavonoid compounds that enhance the action of glycyrrhizinic acid have antioxidant properties, improve blood flow and strengthen capillaries.

According to the results of marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine, it is established that most soft drugs for local wound treatment are monocomponent – 35 (63%), and a smaller part – 21 (37%) contains from two to six active components. Among the combined drugs intended for local treatment of wounds 12 (57%) are intended for the I and I-II phases of the early forming process, 8 (38%) - for the II and II-III phases and 1 (5%) - for the third phase. The combined drugs prescribed in the first and first-second phases include: "Inflarax", "Miramistin-Darnitsa", "Acerbin", "Levomekol", "Levosin", "Nitacid", "Iruksol", " Oflocaïne-Darnitsa ", " Baneocin ", " Algofin ", " Ebermin ", " Ilon ". Among them, only 2 ointments (16.7%) of domestic production have the corresponding spectrum of pharmacological action (antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory, pronounced dehydrating): "Inflarax" and "Levosin". Inflarax ointment is a new drug registered on the pharmaceutical market in 2010 and has an improved composition of active substances and ointment base.

For the treatment of the second and third phases among the combined drugs are: "Alantan-plus", "Mefenat", "Savior", "Methyluracil with miramistin", "Wundehil", "Pantestin-Darnitsa", "Streptonitol-Darnitsa" and ointment "Zhivokost". Among them, out of 8, only 2 drugs (25%): "Methyluracil with miramistin" and "Pantestin-Darnitsa" have the appropriate spectrum of pharmacological action (antimicrobial, anti-inflammatory, reparative and moderate dehydrating).

Conclusions. The need for drugs for local treatment of wounds is not fully met today, as many drugs manufactured by pharmaceutical companies have a narrow spectrum of pharmacological action and are made on a hydrophobic basis. This condition requires the development of new drugs based on hydrophilic bases with an appropriate spectrum of pharmacological action in order to increase the effectiveness of local pharmacotherapy. Therefore, the development of a hydrophilic mild dosage form with licorice extract for wound healing has reasonable prospects.

Відомості про авторів публікацій

1. Андрущенко Я. В. – ст. інженер АТ «Фармакс», м. Київ, Україна
2. Антипенко Л. М. – к. фарм. н., Запорізький державний медичний університет м. Запоріжжя, Україна
3. Борко Є. А. – докторант PhD, науковий керівник – Ковалевська І. В., д. фарм. н., доцент, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
4. Богуславський Є. П. – аспірант PhD КНУТД, науковий керівник – д.ф.н., проф. Страшний В.В., Гой А. М. PhD in Pharm. АТ «Фармакс», м. Київ, Україна
5. Бондарук С. В. – здобувач, науковий керівник – Красінко В.О. к.т.н., доцент кафедри біотехнології і мікробіології, Національний університет харчових технологій, Київ, Україна; Аль-Масаті Г.А. к.б.н., к.с. відділу мікології, Інститут ботаніки імені М.Г. Холодного НАН України, Київ, Україна
6. Брида О. Р. – аспірант, науковий керівник – Стадницька Н. Є. кандидат хімічних наук доцент, Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна
7. Британова Т. С., – к. фарм. н., Запорізький державний медичний університет м. Запоріжжя, Україна
8. Герасименко В.В. – старший інженер ВТР, АТ Фармакс, Київ, Україна
9. Годубовська Я.І. – здобувач, науковий керівник Курка М.С. к.х.н., доцент, Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна
10. Дзюба В. В. – магістр, науковий керівник Довжук В. В. к.фарм.н., доцент, доцент кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
11. Довжук Н. III. – асистент, кафедри, к.п.н., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
12. Дьорка О. – магістр, науковий керівник Нікітіна О.О. к.б.н., доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій і дизайну, м. Київ, Україна
13. Задирко Н. Б. – провідний фахівець, Відділ клінічних досліджень, АТ «Фармакс», м. Київ, Україна
14. Зародюк А.В. – аспірант, науковий керівник Чигиринець О.Е. д.т.н., проф., науковий керівник Колманець М.О. к.х.н., ст. наук співробітник, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна; Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України, м. Київ, Україна
15. Зупанець І. В. – здобувач PhD, науковий керівник – д.ф.н., проф. Рубан О.А., к.ф.н. Колісник Т. Є., кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

SUBSTANTIATION OF DESIGN OF EXPERIMENTAL RESEARCH OF LABORATORY STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SOLID AND SOFT PHARMACEUTICAL FORMS

Dyorka O., Lukyanova V., Ryabovol M., Sakovsky M., Svinchenko V.

Scientific advisers: Goy A. M. PhD in pharm., associate professor; Gureeva S.M., D. pharm. sc., professor; Nikitina O.O., candidate of biol. sc., associate professor

Introduction. It is well known that the quality, effectiveness and safety of a pharmaceutical drug is laid down at the stage of its pharmaceutical development. To create an effective and safe drug, it is necessary to substantiate the methodology of pharmaceutical development, taking into account regulatory requirements for quality, bioavailability; the results of experimental studies to prove that the quantitative content of API in the dosage form within the tolerances, the chosen technology ensures the quality of the manufactured means, and packaging means ensure proper preservation of the dosage form during the warranty period. **The aim of the study:** theoretical and experimental substantiation of the design of the laboratory stage of pharmaceutical development of solid and soft dosage forms.

Material and methods of research. Materials: API, excipients. Methods – theoretical analysis of scientific sources; physical research methods – bulk density before and after shrinkage; flowability; the angle of the natural slope; chemical research methods – dissolution tests in buffer media; gas-liquid chromatography.

Research results. Pharmaceutical development of drugs, depending on the form, should be carried out taking into account the mechanism of action of drugs and excipients to ensure the proper therapeutic effect. Such important indicators for soft forms are: structural and mechanical characteristics, stability, releasing ability and therapeutic efficacy, provided by the properties of structures and penetrants, which improve the transport of API. In modern pharmaceutical technology there is increased attention to excipients that act as carriers of drugs in ointments. Among the requirements for modern ointment bases is the ability to ensure the permeability of drugs and therapeutic effect, as well as the compatibility of the combination of carrier bases with other excipients.

Important indicators for solid dosage forms for oral administration are: for tablet forms – physicochemical and pharmaco-technological properties of API. Mixtures of substances to be tableted have different mechanical properties in terms of strength, elasticity, resilience and plasticity, excipients must also provide the necessary technological properties (bulk density, flowability (fluidity), angle of natural slope) and be compatible; the tablet form should provide the necessary bioavailability (dissolution test) and storage stability. **Conclusions.** Therefore, at the laboratory stage of pharmaceutical development it is necessary to conduct experimental studies depending on the pharmaceutical form: physicochemical studies and technological API, compatibility of excipients, studies of technological parameters of the mixture of API and excipients, the finished form; biopharmaceutical studies of bioavailability and storage stability.