

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

Рік заснування – 1993

# ВІСНИК ФАРМАЦІЇ

# NEWS OF PHARMACY

2023 – № 1 (105)

Харків  
НФаУ

**Головний редактор**

Т. Г. Ярних, д-р фармац. наук, професорка

**Головний науковий консультант**

А. А. Котвіцька, д-р фармац. наук, професорка

**Заступник головного редактора**

Р. В. Сагайдак-Нікітюк, д-р фармац. наук, професорка

**Відповідальний секретар**

Г. Б. Юр'єва, канд. фармац. наук, доцентка

**Редакційна колегія:**

О. В. Атаман, д-р мед. наук, проф.; Л. О. Бобрицька, д-р фармац. наук, проф.;  
Н. Є. Бурда, д-р фармац. наук, проф.; Л. І. Вишневіська, д-р фармац. наук, проф.;  
С. В. Власов, д-р фармац. наук, проф.; І. І. Заморський, д-р фармац. наук, проф.;  
І. О. Журавель, д-р хім. наук, проф.; І. В. Кіреєв, д-р мед. наук, проф.;  
С. М. Коваленко, д-р хім. наук, проф.; С. В. Колісник, д-р фармац. наук, проф.;  
А. М. Комісаренко, д-р фармац. наук, проф.; Н. М. Кононенко, д-р мед. наук, проф.;  
О. М. Кошовий, д-р фармац. наук, проф.; В. Ю. Кузнецова, д-р фармац. наук, проф.;  
О. С. Кухтенко, д-р фармац. наук, проф.; А. С. Немченко, д-р фармац. наук, проф.;  
Н. П. Половко, д-р фармац. наук, проф.; О. А. Рухмакова, д-р фармац. наук, проф.;  
С. Г. Таран, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Толочко, д-р фармац. наук, проф.;  
А. І. Федосов, д-р фармац. наук, проф.; Н. І. Філімонова, д-р мед. наук, проф.;  
Н. В. Хохленкова, д-р фармац. наук, проф.; О. С. Шпичак, д-р фармац. наук, проф.;  
С. Ю. Штриголь, д-р мед. наук, проф.; В. П. Черних, д-р фармац. наук,  
д-р хім. наук, проф., акад. НАН України (*науковий консультант*);  
Raal Ain, PhD (м. Тарту, Естонія); Del Bubba Massimo, PhD (м. Флоренція, Італія);  
Andrzej K. Gzella, д-р фармац. наук, проф. (м. Познань, Польща)

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Категорія Б. Галузь науки – фармацевтичні, медичні науки; спеціальності – 222, 226  
(наказ МОН України від 15.10.2019 р. № 1301).

Журнал «Вісник фармації» індексується наукометричними базами даних: Chemical Abstracts (CAS), Index Copernicus; внесено до каталогів та пошукових систем: Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access scholarly Resources (ROAD), PKP Index, Ulrich's periodicals, Worldcat, НБУ імені В. І. Вернадського і УРЖ «Джерело».

Рекомендовано вченою радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол № 1 від 31.01.2023 р.)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу «Вісник фармації», тел./факс (0572) 68-09-60.

E-mail: [newspharm-journal@nuph.edu.ua](mailto:newspharm-journal@nuph.edu.ua), [press@nuph.edu.ua](mailto:press@nuph.edu.ua). Сайт журналу: <http://nphj.nuph.edu.ua>

Наказ ректора Національного фармацевтичного університету № 143 від 28.03.2019 р. «Про створення наукового електронного видання»

Підписано до друку 17.02.2023 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, Л. І. Дубовик; комп'ютерне верстання О. М. Білинської.

ISSN 2415-8844 (Online)

© Національний фармацевтичний університет, 2023

# СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.107>

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Розроблення умов ізолювання сертраліну з біологічних рідин

Токсикологічне значення лікарських речовин антидепресивної дії постійно зростає. Розроблення ефективних методів прободготовки є актуальним завданням хіміко-токсикологічного аналізу антидепресантів.

**Мета** дослідження – розробити умови ізолювання антидепресанту сертраліну з крові та сечі методом рідинно-рідинної екстракції.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконували з модельними пробами крові та сечі, які містили сертралін. Під час дослідження крові попередньо осаджували формені елементи додаванням 10 % розчину кислоти трихлорацетатної. Екстракційне очищення виконували гексаном за рН 1 та екстрагували препарат з біологічних рідин хлороформом за рН 8. Отримані екстракти додатково піддавали ТШХ-очищенню. Сертралін в елюатах з хроматограм визначали УФ-спектрофотометричним методом.

**Результати та їх обговорення.** Значення  $R_f$  сертраліну в рухомій фазі метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100:1,5) становило  $0,42 \pm 0,02$ . УФ-спектри елюатів з хроматограм мали максимуми світлопоглинання за довжини хвиль  $268 \pm 2$ ,  $275 \pm 2$  та  $283 \pm 2$  нм, а за характером світлопоглинання збігалися з УФ-спектром стандартного розчину сертраліну в 0,1 моль/л етанольному розчині кислоти хлоридної. Кількісне визначення виконували за  $\lambda_{\max}$  275 нм за рівнянням калібрувального графіка  $y = 0,00216x - 0,03$ . Розроблені методики дозволили виділити з сечі  $80,0 \pm 4,0$  % сертраліну, з плазми крові –  $39,0 \pm 2,0$  % та з осаду крові після його відокремлення від плазми ще додатково  $8,0 \pm 0,7$  % зазначеного антидепресанту.

**Висновки.** Визначено ефективні умови прободготовки біологічних рідин методом рідинно-рідинної екстракції відносно антидепресанту сертраліну. Отримані результати мають практичне значення для створення алгоритму токсикологічного дослідження біологічних об'єктів на наявність зазначеного антидепресанту в разі летальних інтоксикацій лікарськими препаратами.

**Ключові слова:** сертралін; біологічні рідини; екстракція; УФ-спектрофотометрія

S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Development of conditions for sertraline isolation from biological fluids

The toxicological significance of antidepressant drugs is steadily increasing. Development of the effective methods of the sample preparation is a topical issue of the chemical-toxicological analysis of antidepressants.

**Aim.** To develop conditions for isolating the antidepressant sertraline from the blood and urine by the liquid-liquid extraction.

**Materials and methods.** The studies were performed with model blood and urine samples spiked with sertraline. In the study of the blood, the formed blood elements were pre-precipitated by adding a 10 % solution of trichloroacetic acid. Extraction purification was performed with hexane at pH 1, and the drug was extracted from biological fluids with chloroform at pH 8. The extracts obtained were further subjected to the TLC purification. Determination of sertraline in eluates from chromatograms was performed by the UV spectrophotometric method.

**Results and discussion.** The  $R_f$  value of sertraline in the mobile phase of methanol – 25 % ammonium hydroxide solution (100:10.5) was  $0.42 \pm 0.02$ . The UV spectra of the eluates from the chromatograms had absorption maxima at wavelengths of  $268 \pm 2$ ,  $275 \pm 2$  and  $283 \pm 2$  nm and matched with the UV spectrum of a standard solution of sertraline in 0.1 mole/L ethanol solution of hydrochloric acid. The quantitative determination was performed at  $\lambda_{\max}$  275 nm according to the equation of the calibration curve  $y = 0,00216x - 0,03$ . The methods developed allowed to isolate  $80.0 \pm 4.0$  % of sertraline from the urine,  $39.0 \pm 2.0$  % from the blood serum, and additionally  $8.0 \pm 0.7$  % of the antidepressant studied from the blood sediment after its separation from the blood serum.

**Conclusions.** The effective conditions for the sample preparation of biological fluids using the liquid-liquid extraction method for the antidepressant sertraline have been determined. The results obtained are of practical importance for creating an algorithm for the toxicological study of biological samples for the presence of this antidepressant in case of fatal drug intoxications.

**Key words:** sertraline; biological fluids; extraction; UV spectrophotometry

**Вступ.** Сертралін ((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-1-нафтиламіну гідрохлорид)) – сучасний антидепресант з групи селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну, який використовують для фармакокорекції депресивних станів з відчуттям тривоги, що характеризуються їх важким перебігом [1]. За певних умов сертралін здатний викликати серйозні ускладнення в разі його одночасного використання з антидепресантами інших груп, зокрема інгібіторами моноамінооксидази, трициклічними антидепресантами, алкоголем та іншими психоактивними речовинами, а також серотоніновий синдром – рідкісну, потенційно небезпечну для життя побічну реакцію на лікарський засіб [2].

У літературі наведено умови визначення сертраліну в плазмі, цільній крові та сечі з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням [3-5], газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням після пробопідготовки методом твердофазної екстракції [6]. Зазначені методики потребують спеціальних матеріалів, високоартісного обладнання, що не завжди є доступними для токсикологічної лабораторії.

**Метою** дослідження було розробити умови ізолювання антидепресанту сертраліну з крові та сечі методом рідинно-рідинної екстракції.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження використовували сертраліну гідрохлорид, виділений з таблеток «Стимулотон» (EGIS, Будапешт, Угорщина), що містили 100 мг сертраліну в таблетці у вигляді 111,9 мг сертраліну гідрохлориду (чистоту отриманої субстанції підтверджували методами ТШХ, УФ-спектроскопії, ВЕРХ). Усі реактиви мали кваліфікацію не нижче «ч.д.а.».

**Методика ізолювання сертраліну з сечі.** До 50 мл сечі людини додавали 1 мл водного розчину сертраліну, що містив від 200 до 1000 мкг препарату, і суміш залишали на 24 год. Паралельно ставили «сліпі» досліді. Після цього до проб сечі додавали 0,1 моль/л розчин кислоти хлоридної до значення рН 1 і для видалення біологічних домішок суміш збовтували з 10 мл *n*-гексану. Фазу органічного розчинника відкидали й далі не досліджували. Потім до підкисленої сечі, що залишилась, додавали 20 % розчин натрій гідроксиду до рН 8 і тричі екстрагували сертралін хлороформом по 15 мл кожного разу. Емульсії, що утворювались, руйнували центрифугуванням протягом 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату до мірної колби місткістю 50 мл і доводили хлороформом до позначки.

**Методика ізолювання сертраліну з крові.** До 10 мл донорської крові додавали по 1 мл водного розчину сертраліну, що містив від 100 до 500 мкг препарату, перемішували та залишали на добу. Через добу до 10 мл модельної суміші сертраліну з кров'ю додавали 10 мл 10 % розчину кислоти трихлорацетатної та перемішували. Після цього суміш центрифугували

протягом 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат зливали й екстрагували домішки з кислого середовища 10 мл гексану. Фазу органічного розчинника відокремлювали та відкидали, а потім, після підлогування кислої водної фази до рН 8 за допомогою 20 % розчину натрій гідроксиду, тричі екстрагували сертралін хлороформом по 10 мл кожного разу. Одержані «лужні» екстракти фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату до мірної колби місткістю 50 мл та доводили до позначки хлороформом.

**Методика ізолювання сертраліну з осаду крові.** Осад крові, що залишився у склянці для центрифугування після відокремлення плазми, зважували та переносили до порцелянової ступки. Осад ретельно розтирали з потрібною кількістю безводного натрій сульфату до отримання однорідної сипкої маси, якою наповнювали скляну колонку заввишки 25 см та діаметром 1 см. Попередньо перед заповненням колонки до неї вносили невеличкий ватний тампон, що запобігало попаданню розтертої маси у скляний кран. Обережним постукуванням по колонці сипку масу ущільнювали. Над колонкою закріплювали ділільну лійку, що вміщувала 50 мл хлороформу, який пропускали через колонку зі швидкістю 60-80 крапель за хв. Хлороформний елюат випаровували в порцеляновій чашці до видалення органічного розчинника на водяній бані за температури, не вищій 40 °С. Залишок розчиняли в 0,1 моль/л етанольному розчині кислоти хлоридної та екстрагували домішки з кислого середовища 10 мл *n*-гексану. Фазу органічного розчинника відокремлювали та відкидали, а потім, після підлогування кислої водної фази до рН 8 за допомогою 20 % розчину натрій гідроксиду, тричі екстрагували сертралін хлороформом по 10 мл кожного разу. Одержані «лужні» екстракти фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату до мірної колби місткістю 50 мл та доводили до позначки хлороформом.

Паралельно одержували екстракти у «сліпих» досліді за біологічними рідинами.

**Методика ТШХ-очищення.** Відбирали 3-5 мл біологічних екстрактів, випаровували їх до мінімального об'єму (приблизно 0,05 мл) та наносили смугою на хроматографічну пластинку Merck (Silica gel 60 F254). Поруч зі смугою наносили такий же об'єм екстракту, отриманого з біологічних рідин у «сліпому» досліді, та стандартний розчин сертраліну в хлороформі (10 мкг у пробі). Хроматограму спочатку розвивали в хлороформі, а потім у рухомій фазі метанол – амонію гідроксид 25 % розчин (100:1,5). Детектували сертралін за допомогою підкисленого розчину калій йодоплатинату (спостерігали фіолетове забарвлення плями препарату на пластинці, чутливість виявлення становила 0,5 мкг сертраліну в пробі). Під час дослідження екстракту, отриманого у «сліпому» досліді, відповідної плями не спостерігали.

Препарат елюювали метанолом з непроявленої зони хроматограми на рівні, який відповідав місцю перебування плями «свідка» сертраліну, елюат

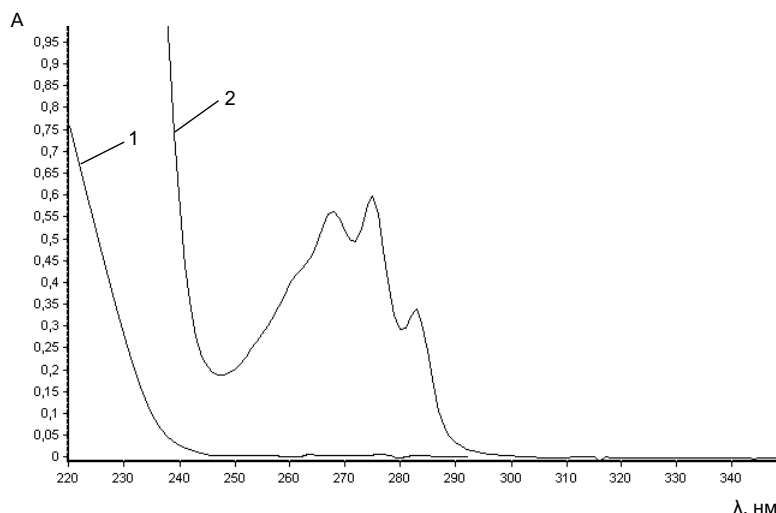


Рис. УФ-спектр світлопоглинання сертраліну в 0,1 моль/л етанольному розчині кислоти хлоридної (1 – концентрація  $6 \cdot 10^{-5}$  моль/л; 2 – концентрація  $8 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

фільтрували через паперовий фільтр та випаровували (ступінь елюювання сертраліну з шару сорбенту метанолом складав 99,4 %). Отриманий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 моль/л етанольного розчину кислоти хлоридної.

*Кількісне визначення сертраліну в екстрактах методом УФ-спектрофотометрії.* Світлопоглинання елюатів вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за  $\lambda_{\max} = 275$  нм, використовуючи кювету з шаром рідини завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння застосовували розчин, отриманий у «сліпому» досліді.

Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин (СР) і робочі стандартні розчини (РСР) сертраліну. 0,02800 г сертраліну гідрохлориду, що в перерахунку відповідало 0,02500 г сертраліну-основи, розчиняли у 0,1 моль/л етанольному розчині кислоти хлоридної в мірній колбі місткістю 50,00 мл (отримано СР з концентрацією 500,0 мкг/мл сертраліну-основи). Для приготування РСР у мірній колбі місткістю 10,00 мл вносили по 0,50; 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 8,00 та 9,00 мл СР і доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 моль/л етанольним розчином кислоти хлоридної (РСР 1–9, концентрація – 25,0; 50,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0 та 450,0 мкг/мл відповідно). Вимірювали світлопоглинання отриманих СР і РСР.

**Результати та їх обговорення.** Оптимізацію умов ізолювання сертраліну з біологічних рідин було проведено на основі попереднього вивчення ефективності екстракції препарату з водних розчинів органічними розчинниками. Найнижчий ступінь екстракції сертраліну отримано для гексану за рН 1 (23 %), ці умови й було обрано для видалення з екстрактів біологічних домішок. У найбільших кількостях сертралін екстрагувався хлороформом за рН 8 (ступінь екстракції складав 79 %).

Ідентифікацію сертраліну в біологічних екстрактах виконували методом ТШХ за величиною з  $R_f$ , яка в рухомій фазі метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100:10,5) складала  $0,42 \pm 0,02$ . Також досліджували УФ-спектри елюатів з хроматограм, які за

Таблиця 1

Результати кількісного визначення сертраліну, виділеного з сечі, УФ-спектрофотометричним методом (пересічне з п'яти визначень)

Додано сертраліну до 50 мл сечі, мкг	Виділено сертраліну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	154,2	77,1	$\bar{X} = 80,0$ $S = 2,9$ $S_{\bar{x}} = 1,3$ $\Delta\bar{X} = 4,0$ $\epsilon = 4,5$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 80,0 \pm 4,0$
300	243,6	81,2	
500	402,5	80,5	
700	592,2	84,6	
1000	783,0	78,3	

характером світлопоглинання збігалися з УФ-спектром стандартного розчину сертраліну в 0,1 моль/л етанольному розчині кислоти хлоридної та мали максимуми світлопоглинання за довжини хвиль  $268 \pm 2$ ,  $275 \pm 2$  та  $283 \pm 2$  нм (рис.).

Кількісне визначення сертраліну в екстрактах проводили методом УФ-спектрофотометрії за довжини хвилі 275 нм, що відповідала більш інтенсивному світлопоглинанню. Значення світлопоглинання для СР і 9 РСР ( $m = 10$ ;  $n = 2$ ) було оброблено методом лінійної регресії та отримано рівняння калібрувального графіка:  $y = 0,00216x - 0,03$  ( $r = 0,999$ ;  $S_{\sigma}^2 = 1,3 \cdot 10^{-4}$ ). Лінійність спостерігали в межах концентрацій сертраліну 25,0-500,0 мкг/мл. Значення LOD та LOQ було розраховано з величини стандартного відхилення вільного члена в рівнянні калібрувального графіка ( $S_d$ ) згідно з формулами:  $LOD = 3,3 \cdot S_d/b$  та  $LOQ = 10 \cdot S_d/b$ . Вони становили 7,4 мкг/мл та 22,6 мкг/мл відповідно.

Результати кількісного визначення сертраліну, виділеного з сечі, а також з плазми крові та осаду крові після його відокремлення від плазми, наведено в табл. 1-3.

Як бачимо, за допомогою розроблених методик із сечі можливо виділити  $80,0 \pm 4,0$  % сертраліну, з плазми крові –  $39,0 \pm 2,0$  %, а з осаду крові після його відокремлення від плазми ще додатково

Таблиця 2

Результати кількісного визначення сертраліну, виділеного з плазми крові, УФ-спектрофотометричним методом (пересічне з п'яти визначень)

Додано сертраліну до 10 мл крові, мкг	Виділено сертраліну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	38,4	38,4	$\bar{X} = 39,0$ $S = 1,7$ $S_x = 0,8$ $\Delta\bar{X} = 2,0 \quad \varepsilon = 5,4$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 39,0 \pm 2,0$
200	82,6	41,3	
300	110,4	36,8	
400	158,4	39,6	
500	200,5	40,1	

$8,0 \pm 0,7$  % зазначеного антидепресанту. Отже, аналіз осаду з крові на вміст у ньому сертраліну суттєво підвищує ступінь його ізолювання із зазначеної біологічної рідини.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Визначено ефективні умови пробопідготовки біологічних рідин методом рідинно-рідинної

Таблиця 3

Результати кількісного визначення сертраліну, виділеного з осаду крові після відокремлення його від плазми, УФ-спектрофотометричним методом (пересічне з п'яти визначень)

Додано сертраліну до 10 мл крові, мкг	Виділено сертраліну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	8,1	8,1	$\bar{X} = 8,0$ $S = 0,5$ $S_x = 0,2$ $\Delta\bar{X} = 0,7 \quad \varepsilon = 8,1$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 8,0 \pm 0,7$
200	16,6	8,3	
300	21,9	7,3	
400	34,8	8,7	
500	39,0	7,8	

екстракції відносно антидепресанту сертраліну. Отримані результати мають практичне значення для створення алгоритму токсикологічного дослідження біологічних об'єктів на наявність зазначеного антидепресанту в разі летальних інтоксикацій лікарськими препаратами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: A double-blind randomized trial / F. Borhannejad et al. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020. Vol. 45, Iss. 4. P. 804–811. DOI: 10.1111/jcpt.13177.
2. Duignan K. M., Quinn A. M., Matson A. M. Serotonin syndrome from sertraline monotherapy. *Am. J. Emerg. Med.* 2020. Vol. 38, Iss. 8. P. 1695.e5-1695.e6. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.158487.
3. Determination of Sertraline in Human Plasma by UPLC–MS/MS and its Application to a Pharmacokinetic Study / Y. Xiao-Hong et al. *J. Chromatogr. Sci.* 2016. Vol. 54, Iss. 2. P. 195–199. DOI: 10.1093/chromsci/bmv128.
4. Das R., Agrawal Y. K. Monitoring of Selective Reuptake Inhibitors in Human Urine, Plasma and Oral Fluid by Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. Sci.* 2013. Vol. 51, Iss. 2. P. 146–154. DOI: 10.1093/chromsci/bms119.
5. Amundsen I., Oiestad A. M., Ekeberg D., Kristoffersen L. Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2013. Vol. 927, Iss. 1. P. 112–123. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.12.039.
6. Analysis of Sertraline in Postmortem Fluids and Tissues in 11 Aviation Accident Victims / R. G. Lewis et al. *J. Analyt. Toxicol.* 2013. Vol. 37, Iss. 4. P. 208–216. DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkt014>.

## REFERENCES

1. Borhannejad, F., Shariati, B., Naderi, S., Shalbafan, M., Mortezaei, A., Sahebolzamani, E. et al. (2020). Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: A double-blind randomized trial. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45 (4), 804–811. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13177>.
2. Duignan, K. M., Quinn, A. M., Matson, A. M. (2020). Serotonin syndrome from sertraline monotherapy. *American Journal of Emergency Medicine*, 38 (8), 1695.e5-1695.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158487>.
3. Xiao-Hong, Y., Zhen, W., Dong-Dong, T., Jian-Wei, Z., Kang, Z., Qiang, Y. (2016). Determination of Sertraline in Human Plasma by UPLC–MS/MS and its Application to a Pharmacokinetic Study. *Journal of Chromatographic Science*, 54 (2), 195–199. doi: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmv128>.
4. Das, R., Agrawal, Y. K. (2013). Monitoring of Selective Reuptake Inhibitors in Human Urine, Plasma and Oral Fluid by Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Chromatography Scienc*, 51 (2), 146–154. doi: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bms119>.
5. Amundsen, I., Oiestad, A. M., Ekeberg, D., Kristoffersen, L. (2013). Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences*, 927 (1), 112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.12.039>.
6. Lewis, R. J., Mike, K. A., Williamson, K. S., Johnson, R. D. (2013). Analysis of Sertraline in Postmortem Fluids and Tissues in 11 Aviation Accident Victims. *Journal of Analytical Toxicology*, 37 (4), 208–216. doi: <https://doi.org/10.1093/jat/bkt014>.

**Відомості про авторів:**

Баюрка С. В., доктор фармацевт. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Карпушина С. А., кандидатка хім. наук, доцентка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

**Information about authors:**

Baiurka S. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Karpushyna S. A., Candidate of Chemistry (Ph.D), associate professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

*Надійшла до редакції 17.01.2023 р.*

І. К. Власова, І. В. Боцула, І. В. Кіреєв, О. М. Кошовий

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Дослідження хімічного складу та протизапальної активності екстрактів сухих з журавлини великоплодої листя

Запалення супроводжує велику кількість захворювань. Для лікування запалення використовують нестероїдні протизапальні засоби, які мають низку побічних дій та недоліків. Своєю чергою препарати на основі лікарської рослинної сировини, які проявляють протизапальну активність, навпаки є недооціненими та недостатньо вивченими. Цікавим об'єктом у цьому напрямі постає журавлина великоплодої листя родини Вересових (*Ericaceae*).

**Метою роботи** було дослідити хімічний склад та протизапальну активність екстрактів із журавлини великоплодої листя для визначення перспективи створення нових лікарських засобів з протизапальною дією.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були екстракти сухі із журавлини великоплодої листя (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)). Хімічний аналіз екстрактів вивчали методами ТШХ та спектрофотометрії. Протизапальну активність екстрактів вивчали на моделі карагенінового набряку.

**Результати та їх обговорення.** В екстрактах сухих ідентифіковано гіперозид і хлорогенову кислоту. В екстракті сухому з журавлини великоплодої листя вміст суми похідних гідроксикоричних сполук становить  $11,60 \pm 0,05$  %, а у модифікованому –  $3,09 \pm 0,05$  %. Антиексудативна активність більш виражена в групі тварин, які отримували екстракт журавлини великоплодої з аргініном у дозі 100 мг/кг.

**Висновки.** Проведено ідентифікацію та кількісне визначення біологічно активних речовин в екстрактах журавлини великоплодої листя та визначено їхню протизапальну активність.

**Ключові слова:** журавлина великоплода; листя; екстракт; біологічно активні речовини; протизапальна активність

I. K. Vlasova, I. V. Botsula, I. V. Kireyev, O. M. Koshovyi

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study of the chemical composition and the anti-inflammatory activity of dry extracts from large cranberry leaves

Inflammation accompanies huge numbers of diseases. In case of inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs are used, but they have a number of side effects and disadvantages. In turn, medicines based on the medicinal plant raw material that exhibit the anti-inflammatory activity, on the contrary, are underestimated and insufficiently studied. An interesting object in this direction is large cranberry leaves of *Ericaceae* family.

**Aim.** To study the chemical composition and the anti-inflammatory activity of extracts from large cranberry leaves to establish the prospect of creating new drugs with the anti-inflammatory activity.

**Materials and methods.** The study objects were dry extracts from large cranberry (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)) leaves. The chemical analysis of the extracts was studied by TLC and spectrophotometry methods. The anti-inflammatory activity of the extracts was studied on the model of carrageenan edema.

**Results and discussion.** Hyperoside and chlorogenic acid were identified in the extracts. In the dry extract from large cranberry leaves, the content of the total amount of derivatives of hydroxycinnamic compounds was  $11.60 \pm 0.05$  %, and in the modified extract –  $3.09 \pm 0.05$  %. The anti-exudative activity was more pronounced in the group of animals that received the cranberry extract with arginine in the dose of 100 mg/kg.

**Conclusions.** Identification and the quantification of biologically active substances in large cranberry leaves extracts have been carried out; their anti-inflammatory activity has been determined.

**Key words:** large cranberry; leaves; extract; biologically active substances; anti-inflammatory activity

**Вступ.** Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – одна з найбільш застосовуваних терапевтичних груп. Представники цієї групи мають широкий спектр показань, зокрема лікування болю, травми й такі запальні захворювання, як ревматоїдний артрит, артроз тощо [1]. Попри це у цієї групи препаратів є низка побічних ефектів та протипоказань. Крім того, у багатьох країнах НПЗЗ вживають надмірно. Нещодавні дослідження виявили, що в Греції, Італії та інших країнах Європи цю групу лікарських препаратів навіть було знайдено в річках та озерах, куди потраплять стічні води [2].

Своєю чергою препарати на основі лікарської рослинної сировини, які проявляють протизапальну активність, навпаки є недооціненими, хоча і мають

низку переваг проти синтетичних протизапальних лікарських засобів. Цікавими в цьому напрямі є рослини з родини Вересових (*Ericaceae*). Журавлину великоплодої використовують у різних галузях народного господарства, бо вона має багатий набір цінних біологічно активних речовин. Плоди та сік журавлини проявляють бактерицидну дію, також журавлину використовують для стимулювання виділення шлункового соку, що доцільно у лікуванні гастритів із низькою кислотністю, проте можливості використання сировини цієї рослини досі не вивчені цілком [3]. У фармацевтичній практиці та медицині переважно використовують плоди журавлини, тоді як листя рослини, яке складає основну біомасу, майже не застосовують.



Раніше було запропоновано методи стандартизації листя двох видів: журавлини болотяної та журавлини великоплодої [4]. Продовжуючи ці дослідження, вважаємо за доцільне отримати з цієї сировини екстракти й продемонструвати перспективу їх використання в офіциальній медицині.

**Метою роботи** було дослідити хімічний склад та протизапальну активність екстрактів із листя журавлини великоплодої для визначення перспективи створення нових лікарських засобів з протизапальною дією.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були екстракти сухі із журавлини великоплодої листя (*Oxycoccus macrocarpus* (Ait.)). Журавлини великоплодої листя сорту Ерлі Блек, заготовлене в жовтні 2021 р. на ділянці фермерського господарства в с. Костівці (Житомирська область, 50.326862437345945, 29.54310845594284), відповідало розробленим параметрам стандартизації [4].

Екстракти з журавлини великоплодої листя одержали методом двократної мацерації спиртом етиловим у концентрації 50 % у загальному співвідношенні 1 : 30. Отримані витяги об'єднували і фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр. Після цього половину об'єднаного витягу висушували до сухого екстракту, а до іншої половини додавали аргінін у трикратній еквімолярній кількості щодо суми фенольних сполук та упарювали до сухого екстракту [5, 6]. Отримані екстракти було стандартизовано згідно з розробленими методами [7].

Зважували за допомогою цифрових аналітичних ваг AN100 (AXIS, Польща) з  $d = 0,0001$  г. Для хроматографування застосовували пластинки «Merck Silica gel F254». Розчинники для приготування хроматографічних систем використовували кваліфікації «ч.д.а.» або «х.ч.»; співвідношення розчинників, позначені цифрами, брали в об'ємних одиницях. Оптичну густину розчинів екстрактів вимірювали на спектрофотометрі Evolution 60S (Thermo Scientific Spectronic, США).

Протизапальну активність екстрактів досліджували на білих щурах масою 180-220 г [8]. Тварин було об'єднано в 4 групи по 5 щурів у кожній. Всі дії з тваринами здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист тварин та Національного конгресу з біоетики [9, 10].

Екстракти вводили дослідним тваринам перорально внутрішньошлунковим зондом у вигляді водних розчинів у дозі 100 мг/кг за 60 хвилин до початку експерименту. Еталонний препарат, використовуваний для порівняння під час вивчення цього виду активності, диклофенак натрію, неселективний інгібітор циклооксигенази (торгова назва «Вольтарен» виробництва «Novartis», Швейцарія) вводили тваринам у дозі 8 мг/кг. Група контрольної патології отримувала відповідний об'єм фізіологічного розчину.

Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням під апоневроз підошви задньої лапки щура 1 % розчину карагеніну в об'ємі 0,1 мл через 1 годину після введення досліджуваних екстрактів та препарату порівняння.

Об'єм лап у щурів вимірювали за допомогою плетизмометра Panlab (Іспанія) до початку експерименту та після відтворення моделі ексудативного запалення за допомогою карагеніну в динаміці через 1, 2, 3, 4 години після введення флогогену. Вплив досліджуваних екстрактів оцінювали за їх здатністю пригнічувати розвиток карагенінового набряку лапи щурів та порівнювали результати з відповідними показниками групи контрольної патології [8, 11, 12].

Антиексудативну активність розраховували за формулою:

$$AA = 100 \% - \left( \frac{(V_{нд} - V_{зд}) \times x \times 100}{V_{нд} - V_{зд}} \right),$$

де AA – антиексудативна активність, %;

$V_{нд}$  – пересічний об'єм набряклої лапи в дослідній групі;

$V_{зд}$  – пересічний об'єм здорової лапи в дослідній групі;

$V_{нк}$  – пересічний об'єм набряклої лапи в групі контрольної патології;

$V_{зк}$  – пересічний об'єм здорової лапи в групі контрольної патології.

Дані подавали у вигляді пересічного значення  $\pm$  стандартна похибка ( $M \pm sd$ ). Статистично обробляли результати за t-критерієм Стьюдента. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результати та їх обговорення.** Враховуючи той факт, що в ДФУ відсутня монографія на журавлини великоплодої листя, для ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин використовували раніше розроблені методи контролю якості [4, 7].

Флавоноїди та похідні гідроксикоричних кислот ідентифікували методом тонкошарової хроматографії [4, 13, 14]. Для приготування випробовуваного розчину зважували 50 мг сухого екстракту й розчиняли в 10 мл 96 % етанолу, фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр, відігнавши розчинник, до вмісту колби додавали 1,0 мл метанолу; 50 мг модифікованого екстракту сухого розчиняли в 10 мл 96 % етанолу і води у співвідношенні 70:30, потім фільтрували через паперовий складчастий фільтр, так само відігнавши розчинник, додавали 1 мл метанолу. Для виготовлення розчину порівняння відважували 1,0 мг гіперозиду *P* та 1,0 мг хлорогенової кислоти *P*, які розчинили у 10 мл метанолу *P*, бо попередній ВЕРХ-аналіз засвідчив, що саме ці речовини є доміантними [4, 7]. У ході дослідження було використано пластинку із шаром силікагелю *P* Merk 254. Рухомою фазою поставав розчин етилацетату *P* – води *P* – кислоти мурашиної безводної *P* – кислоти оцтової безводної *P* (72:14:7:7). На пластинку наносили смугами зразки об'ємом по 10 мкл, відстань, яку пройшла рухома фаза, дорівнювала 10 см від лінії старту. Висушували пластинки за температури від 100 °С до 105 °С, а для виявлення обприскували її розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти *P* у метанолі *P*, висушували на повітрі

протягом 30 хв і переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 366 нм.

На хроматограмі нижче наведено результати ідентифікації випробовуваних екстрактів та розчину порівняння у вигляді флуоресцентних зон (рис.).

На хроматографічній пластинці, на місці нанесення розчину порівняння, у середній частині було виявлено жовтогарячу флуоресцентну зону, яка відповідала гіперозиду, а блакитну зону нижче було ідентифіковано як хлорогенову кислоту.

Із цим на хроматограмі випробовуваних розчинів на однаковій відстані від лінії старту в обох досліджуваних зразках спостерігали флуоресцентні плями, які відповідають описаним вище стандартам. Також виявили й інші флуоресцентні зони вздовж проходження рухомої фази.

Вміст суми похідних гідроксикоричної кислоти визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на хлорогенову кислоту [15, 16]. Цю групу БАР було визначено насамперед через те, що згідно з літературними джерелами вона має виражені протизапальні властивості. Для цього відважували по 100 мг (точна наважка) сухого та модифікованого екстрактів журавлини великоплодої листя, розчиняли, постійно перемішуючи, у 5 мл 50 % розчину етанолу. Операцію повторювали тричі з новою порцією розчинника. Потім отримані розчини об'єднували та фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр. У мірні колби ємністю 25,0 мл кількісно переносили екстракти, доводили об'єм розчину в колбі до мітки цим же розчинником, перемішували (розчин С та D). Далі 1,0 мл розчину С (D) додавали у мірну колбу ємністю 25 мл, а потім знову доводили об'єм 50 % спиртом до мітки й перемішували. Вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі Evolution 60S (США) за довжини хвилі 327 нм, як розчин порівняння використовували 50 % розчин етанолу [16, 17].

Як стандартний розчин використовували розчин кислоти хлорогенової, для приготування якого відважували 0,05 г (точна наважка) ФСЗ кислоти хлорогенової, вносили у мірну колбу ємністю 100 мл, розчиняли у розчині 50 % етанолу, доводили об'єм розчину тим же розчинником до мітки й перемішували. Потім 1,0 мл ФСЗ хлорогенової кислоти вносили у мірну колбу ємністю 50,0 мл, доводили об'єм до мітки 50 % етанолом, перемішували та вимірювали оптичну густину за тих же умов, що й дослідний розчин. Як розчин порівняння використовували 50 % розчин етанолу також.

У досліджуваних екстрактах вміст суми похідних гідроксикоричної кислоти у перерахунку на кислоту хлорогенову розраховували у відсотках за формулою:

$$x = \frac{A_1 \times a_0 \times 25 \times 1 \times 25 \times 100 \times 100}{A_0 \times a_1 \times 100 \times 1 \times 50 \times (100 - w)}$$

де  $A_1$  – оптична густина дослідного розчину екстракту;  $A_0$  – оптична густина розчину ФСЗ кислоти хлорогенової;

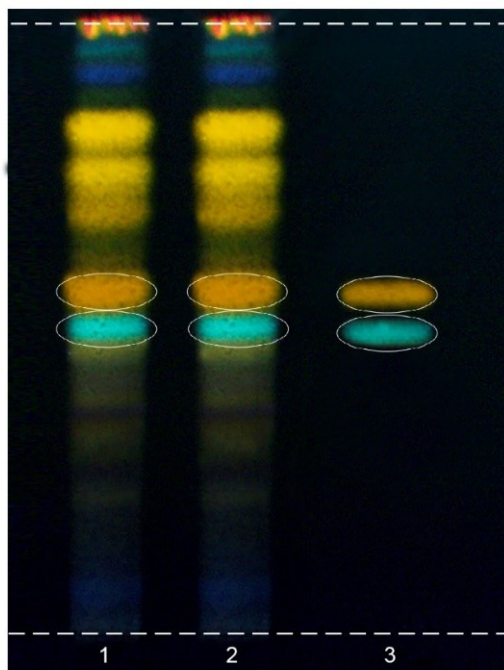


Рис. Хроматограма досліджуваних розчинів екстрактів з журавлини великоплодої листя: 1 – розчин екстракту сухого журавлини великоплодої листя; 2 – розчин модифікованого екстракту журавлини великоплодої листя; 3 – розчин порівняння

$a_1$  – наважка екстракту, у г;

$a_0$  – наважка ФСЗ ДФУ кислоти хлорогенової, у г;

$w$  – втрата в масі під час висушування, у %.

У результаті підрахунків у сухому екстракті з журавлини великоплодої листя вміст суми похідних гідроксикоричних сполук дорівнював  $11,60 \pm 0,05$  %, а у модифікованому –  $3,09 \pm 0,05$  %. Кількість гідроксикоричних кислот зменшилась, тому що до сухого екстракту 1 було додано аргінін. У подальшому цікаво з'ясувати, як це вплине на фармакологічну активність екстрактів.

Результати вивчення протизапальної активності досліджуваних екстрактів з журавлини великоплодої листя на моделі карагенінового набряку наведено в табл.

Отже, у результаті дослідження виявлено, що запальний процес у лапці щурів групи контрольної патології характеризувався збільшенням її об'єму та збереженням до кінця експерименту. Досліджувані екстракти продемонстрували наявність протизапального ефекту так: за введення екстракту з листя журавлини великоплодої антиексудативна активність через 1, 2, 3, 4 години після введення флогогену була на рівні 18 %, 23 %, 20 % та 19 % відповідно ( $p < 0,05$  проти групи контрольної патології). У групі, яка отримувала екстракт з листя журавлини великоплодої з аргініном, ця активність становила 26 %, 35 %, 25 % та 23 % відповідно через 1, 2, 3, 4 години спостережень після розвитку запальної реакції ( $p < 0,05$  проти групи контрольної патології).

Як бачимо з отриманих результатів, пік активності екстрактів припадає на 2 годину після введення флогогену карагеніну. Протизапальна активність

Таблиця

Антиексудативна активність екстрактів з листя журавлини великоплодої на моделі карагенінового набряку в щурів ( $M \pm sd$ ;  $n = 5$ )

Група тварин	Доза, мг/кг	Об'єм лапи (в умовних одиницях) / антиексудативна активність (%)				
		початковий	через 1 годину	через 2 години	через 3 години	через 4 години
Контрольна патологія		1,62 ± 0,02	2,40 ± 0,01	2,56 ± 0,02	2,58 ± 0,02	2,61 ± 0,01
Екстракт з листя журавлини великоплодої	100 мг/кг	1,60 ± 0,01	2,25 ± 0,05*,# 18 %	2,33 ± 0,02*,# 23 %	2,37 ± 0,01*,# 20 %	2,41 ± 0,03*,# 19 %
Екстракт з листя журавлини великоплодої з аргініном	100 мг/кг	1,59 ± 0,02	2,17 ± 0,02*,# 26 %	2,20 ± 0,02*,# 35 %	2,31 ± 0,03*,# 25 %	2,35 ± 0,04*,# 23 %
Диклофенак натрію	8 мг/кг	1,36 ± 0,01	1,84 ± 0,02* 73 %	1,93 ± 0,02* 68 %	1,96 ± 0,02* 65 %	2,04 ± 0,04* 59 %

Примітка: 1. \* – відхилення достовірні щодо групи контрольної патології,  $p < 0,05$ ; 2. # – відхилення достовірні щодо групи, яка отримувала диклофенак натрію,  $p < 0,05$ ; 3. n – кількість тварин групи.

препарату порівняння диклофенаку натрію протягом усього періоду спостереження дорівнювала 73 %, 68 %, 65 % та 59 % відповідно, що достовірно більш виражено, ніж у дослідних групах, які отримували екстракти ( $p < 0,05$  проти групи контрольної патології).

У розвитку запалення беруть участь різні медіатори запалення: гістамін і серотонін (виділяються в перші 0,5-1,5 години), кініні (впродовж 1,5-2,5 години) та простагландини (в інтервалі 2,5-5,5 години) [18]. Антиексудативна активність досліджуваних екстрактів більш виражена в групі тварин, які отримували екстракт журавлини великоплодої з аргініном в дозі 100 мг/кг, протягом перших двох годин експерименту, що свідчить про можливий його ефект, коли на формування набряку найбільше впливають гістамін та брадикінін. Із цим отримані результати свідчать, що додавання аргініну потенціює протизапальну

активність фенольних сполук, зокрема гідроксикоричних кислот.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Ідентифіковано та кількісно визначено біологічно активні речовини в екстрактах журавлини великоплодої листя, а також визначено їхню протизапальну активність.

На моделі карагенінового набряку в щурів отримані екстракти демонструють наявність протизапальної активності, а більш виражену активність має екстракт з листя журавлини великоплодої з аргініном. Пік активності припадає на фазу формування запалення, коли найбільше впливають медіатори брадикінін і гістамін.

Отримані результати доводять перспективність дослідження зазначених екстрактів для створення нових лікарських засобів

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Gómez-Acebo I., Dierssen-Sotos T., Pedro. M. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health*. 2018. Vol. 18. P. 1134. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6019-z>.
- Taschina M., Moisa C., Lupitu A., Copolovici D. M., Copolovici L. Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Photosynthetic Parameters and Secondary Metabolites of Plants from Fabaceae Family. *Appl. Sci*. 2022. Vol. 12. P. 6326. DOI: <https://doi.org/10.3390/app12136326>.
- Колонтарев К. Б. Применение препаратов клюквы у больных с рецидивирующей мочевой инфекцией. *Эффект. фармакотер. уrol. и нефрол.* 2013. № 3 (26). С. 42-46.
- Vlasova I., Gontova T., Grytskyk L., Zhumashova G., Sayakova G., Boshkayeva A., Shanaida M., Koshovyi O. Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. Vol. 3 (37). P. 48–57. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352>.
- Кошовий О. М., Власова І. К., Брюханова Т. О., Красільнікова О. А., Кравченко Г. Б., Загайко А. Л., Комісаренко М. А. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з листя журавлини великоплодої для корекції інсулінорезистентних станів. Патент на корисну модель № 147975 Україна. № u202100821, заявл. 22.02.2021; опубл. 23.06.2021, бюл. № 25/2021.
- Власова І. К., Кошовий О. М., Кухтенко О. С., Комісаренко М. А., Ільїна Т. В., Ковальова А. М. Визначення параметрів екстракції біологічно активних речовин із журавлини листя. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. № 15, т. 2 (39). С. 145-152.
- Vlasova I. K., Koshovyi O. M. Standardization of dry extracts from large cranberry leaves. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry*. 2022. Vol. 20 (3). P. 40-45.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / під ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. Strasbourg, 18 March 1986. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137).

10. Procedure for Carrying out Experiments, Experiments on Animals by Scientific Institutions: Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine № 249 dated 1 March 2012. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>.
11. Stremoukhov O., Koshovyi O., Komisarenko M. Phytochemical research and anti-inflammatory activity of the dry extracts from northern highbush blueberry leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 2. P. 40–48. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230288>.
12. Myha M., Koshovyi O., Gamulya O., Ilina T., Borodina N., Vlasova I. Phytochemical study of *Salvia grandiflora* and *Salvia officinalis* leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. Vol. 1 (23). P. 23-28. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299>.
13. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
14. Koshovyi O., Granica S., Piwowarski J. P., Stremoukhov O., Kostenko Y., Kravchenko G., Krasilnikova O., Zagayko A. Highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) leaves extract and its modified arginine preparation for the management of metabolic syndrome – chemical analysis and bioactivity in rat model. *Nutrients*. 2021, Vol. 13. P. 2870. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082870>.
15. Koshovyi O., Romanenko Ye., Komissarenko A. The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*, "Princeton University Press". 2016. Vol. 1 (21). P. 1055-1059.
16. Кошовий О. М. Дослідження фенольних сполук спиртового екстракту листя евкаліпта прутовидного. *Фармаком*. 2010. № 3. С. 27–31.
17. Ковальова А. М., Георгієвський Г. В., Ковальов В. М. Розробка метода стандартизації нового лікарського засобу піфламін. *Фармаком*. 2002. № 2. С. 92–97.
18. Хомич Н. М., Огоновський Р. З., Патерега І. П. Експериментальне дослідження антиексудативних властивостей препарату «Дексаметазон» та локальної гіпотермії за умов розвитку запалення, викликаного флогогеном карагенін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014. № 14 (3). С. 270-273.

## REFERENCES

1. Gómez-Acebo, I., Dierssen-Sotos, T., Pedro, M. (2018). Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health*, 18, 1134. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6019-z>.
2. Taschina, M., Moisa, C., Lupitu, A., Copolovici, D. M., Copolovici, L. (2022). Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Photosynthetic Parameters and Secondary Metabolites of Plants from Fabaceae Family. *Appl. Sci.*, 12, 6326. doi: <https://doi.org/10.3390/app12136326>.
3. Kolontarev, K. B. (2013). Use of cranberry preparations in patients with recurrent urinary tract infections. *Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia i nefrologiia*, 26 (3), 42-46.
4. Vlasova, I., Gontova, T., Grytsyk, L., Zhumashova, G., Sayakova, G., Boshkayeva, A., Shanaida, M., Koshovyi, O. (2022). Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 48–57. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352>.
5. Koshovyi, O. M., Vlasova, I. K., Briukhanova, T. O., Krasilnikova, O. A., Kravchenko, G. B., Zagayko, A. L., Komisarenko, M. A. (2021). The method of obtaining a therapeutic and preventive agent from large-fruited cranberry leaves for the correction of insulin-resistant conditions. Patent No. 147975 Ukraine. No. u202100821, application 22.02.2021; published 23.06.2021. *Bull.*, 25.
6. Vlasova, I. K., Koshovyi, O. M., Kukhtenko, O. S., Komisarenko, M. A., Ilina, T. V., Kovalova, A. M. (2022). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 15 (2(39)), 145-152.
7. Vlasova, I. K., Koshovyi, O. M. (2022). Standardization of dry extracts from large cranberry leaves. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 20 (3), 40-45.
8. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Preclinical research of medicines*. Kyiv : Avicenna, 527.
9. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes*. (1986). Strasbourg. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137).
10. Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine. (2012). *Procedure for Carrying out Experiments, Experiments on Animals by Scientific Institutions: Order of the № 249 dated 1 March 2012*. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>.
11. Stremoukhov, O., Koshovyi, O., Komisarenko, M. (2021). Phytochemical research and anti-inflammatory activity of the dry extracts from northern highbush blueberry leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2, 40–48. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230288>.
12. Myha, M., Koshovyi, O., Gamulya, O., Ilina, T., Borodina, N., Vlasova, I. (2020). Phytochemical study of *Salvia grandiflora* and *Salvia officinalis* leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (23), 23-28. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299>.
13. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3; Vol. 3)*. (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
14. Koshovyi, O., Granica, S., Piwowarski, J. P., Stremoukhov, O., Kostenko, Y., Kravchenko, G., Krasilnikova, O., Zagayko, A. (2021). Highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) leaves extract and its modified arginine preparation for the management of metabolic syndrome – chemical analysis and bioactivity in rat model. *Nutrients*, 13, 2870. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082870>.
15. Koshovyi, O., Romanenko, Ye., Komissarenko, A. (2016). The study of the phenolic composition of the dry extract of motherwort herb and its psychotropic activity. *American Journal of Science and Technologies*, "Princeton University Press", 1 (21), 1055-1059.
16. Koshovyi, O. M. (2010). *Pharmacom*, 3, 27–31.
17. Kovaleva, A. M., Heorhievskiy, H. V., Kovalev, V. M. (2002). *Pharmacom*, 2, 92-97.
18. Khomych, N. M., Ohonovskiy, R. Z., Patereha, I. P. (2014). *Actual problems of modern medicine*, 14 (3), 270-273.

**Відомості про авторів:**

Власова І. К., аспірантка кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [innavlasova.ukraine@gmail.com](mailto:innavlasova.ukraine@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-6270>

Боцула І. В., аспірантка кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [botsula.iv@gmail.com](mailto:botsula.iv@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-8699>

Кіреєв І. В., доктор мед. наук, професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ivkireev@ukr.net](mailto:ivkireev@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>

Кошовий О. М., доктор фармацевт. наук, професор кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [oleh.koshovyi@gmail.com](mailto:oleh.koshovyi@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

**Information about authors:**

Vlasova I. K., postgraduate student of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [innavlasova.ukraine@gmail.com](mailto:innavlasova.ukraine@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-6270>

Botsula I. V., post-graduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [botsula.iv@gmail.com](mailto:botsula.iv@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-8699>

Kireyev I. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [ivkireev@ukr.net](mailto:ivkireev@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>

Koshovyi O. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, of the Pharmacognosy Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [oleh.koshovyi@gmail.com](mailto:oleh.koshovyi@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

*Надійшла до редакції 16.01.2023 р.*

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.225.2:615.453.6

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.101>

Т. О. Пономаренко, Д. І. Дмитрієвський, І. О. Криклива, В. І. Гриценко

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Обґрунтування складу та технології одержання комбінованих таблеток пролонгованої дії для лікування артеріальної гіпертензії

**Метою роботи було** розроблення складу та технології одержання комбінованого препарату індапаміду з еналаприлом пролонгованої дії.

**Матеріали та методи.** Як діючі компоненти використовували субстанції індапамід та еналаприлу малеат, як допоміжні – полівінілпіролідон, кальцію стеарат, лактози моногідрат, гідроксипропілметилцелюлозу. Фармако-технологічні дослідження здійснювали згідно з методиками ДФУ.

**Результати та їх обговорення.** Порівняли фармако-технологічні властивості таблеткових сумішей і якість готових таблеток за використання прямого пресування та попереднього вологого гранулювання.

**Висновки.** З'ясовано, що використання прийому попереднього гранулювання таблеткової суміші дозволяє одержати готовий продукт, який цілком відповідає вимогам ДФУ.

**Ключові слова:** індапамід; еналаприл; таблетки; фіксована комбінація; волога грануляція

T. O. Ponomarenko, D. I. Dmytrievsky, I. O. Kryklyva, V. I. Hrytsenko  
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Substantiation of the composition and technology for obtaining combined sustained-release tablets for the treatment of hypertension

**Aim.** To develop the composition and technology for obtaining the combined drug of indapamide with enalapril of the prolonged action.

**Materials and methods.** Indapamide and enalapril maleate substances as active components, and polyvinylpyrrolidone, calcium stearate, lactose monohydrate, hydroxypropyl methylcellulose as excipients were used. The pharmaco-technological studies were conducted according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

**Results and discussion.** The pharmaco-technological properties of tablet mixtures and the quality of finished tablets were compared using direct pressing and preliminary wet granulation.

**Conclusions.** It has been found that the use of the method of pre-granulation of the tablet mixture allows obtaining a finished product that fully meets the requirements of the SPhU.

**Key words:** indapamide; enalapril; fixed combination; tablets; wet granulation

**Вступ.** Останнім часом у світі все більше уваги приділяють застосуванню комбінованої терапії у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), бо більшість пацієнтів для досягнення адекватного рівня тиску потребує призначення комбінації двох (і більше) антигіпертензивних препаратів. Перевагу віддають призначенню фіксованих комбінацій препаратів, у яких декілька діючих субстанцій поєднано в одній лікарській формі [1, 2]. Українською асоціацією кардіологів також було сформульовано принципи медикаментозної терапії АГ, де альтернативою препаратам першої лінії запропоновано їх низькодозові комбінації та зроблено акцент на простій схемі лікування, по можливості з призначенням однієї таблетки на добу й з переважним використанням ліків пролонгованої дії [3]. Результати численних клінічних досліджень щодо ефективності поєднання еналаприлу з індапамідом доводять доцільність введення обох препаратів у схему лікування АГ [4]. За кордоном

проводять активну роботу зі створення фіксованих комбінацій, що поєднують як діуретичний і гіпотензивний компоненти субстанцію індапамід та різноманітні інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). На українському фармацевтичному ринку серед усього різноманіття комбінацій діуретиків та інгібіторів АПФ зареєстровано лише декілька препаратів, до складу яких входить індапамід [5].

**Метою роботи** стало створення вітчизняного комбінованого гіпотензивного препарату шляхом поєднання в одній таблетці субстанцій індапаміду та еналаприлу.

**Матеріали та методи.** З метою теоретичного й експериментального обґрунтування складу та технології одержання комбінованих таблеток дослідженню підлягали діючі субстанції: індапамід виробництва фірми «Shanghai World-Prospect Industrial Co., Ltd.», Китай та еналаприлу малеат виробництва фірми «Shejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

Під час розроблення технології виробництва таблеток пролонгованої дії на основі наведених вище субстанцій використовували допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування: полівінілпіролідон (ПВП), кальцію стеарат, лактози моногідрат. Модифікатором вивільнення для розробки складу та технології пролонгованих таблеток було обрано гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) виробництва японської фірми «Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.» під торговою назвою Metolose 90 SH-4000SR.

З метою визначення оптимальних технологічних параметрів виробництва таблеток згідно з ДФУ було досліджено фармакотехнологічні характеристики субстанцій і гранулятів, а саме: плинність, кут природного укосу, насипний об'єм та густина. Вологовміст порошоків і гранулятів визначено експрес-вологоміром ВТ-500 [6].

Форму й поверхню частинок діючих речовин лікарської форми, а також пересічний лінійний розмір їхніх доміантних фракцій визначили за допомогою мікрофотозйомки з використанням мікроскопа МБІ за загального збільшення у 250 разів (субстанція індапаміду) та на мікроскопі з окуляр-мікрометром Krüss MBL 2100 (Німеччина) за збільшення у 150 разів (субстанція еналаприлу малеату).

Вміст інгредієнтів для одержання таблеткових сумішей розраховували на масу однієї таблетки 0,15 г. Процес одержання таблеткових мас для виготовлення таблеток прямим пресуванням здійснювали в такий спосіб: після зважування і просіювання всіх компонентів змішували індапамід та еналаприл з лактозою, а потім додавали необхідну за прописом кількість ГПМЦ та в останню чергу – магнію стеарат.

Для одержання таблеток методом вологої грануляції масу, яка містила індапамід і наповнювач, зволожували й пропускали крізь сито з розміром отворів 4 мм. Одержаний гранулят змішували з ГПМЦ і піддавали повторному гранулюванню крізь сито з діаметром отворів 2 мм. Одержані гранули сушили в сушильній шафі полицьового типу за температури 55°C, після чого висушені гранули опудрювали магнію стеаратом.

Таблетування здійснювали на таблетковому пресі «НТМ» виробництва Маріупольського заводу технологічного обладнання з використанням пуансонів діаметром 7 мм. Одержані таблетки аналізували за

зовнішнім виглядом, міцністю та стиранистю відповідно до методик ДФУ[6].

**Результати та їх обговорення.** Передбачити поведінку субстанції та її вплив на властивості одержаних мас під час таблетування можна на підставі проведення мікроскопічних досліджень, тому нами було досліджено форму й розміри частинок порошоків індапаміду та еналаприлу за допомогою мікросталографічного аналізу (рис. 1, 2).

З рисунків видно, що досліджувані субстанції є полідисперсними кристалічними порошками оптично прозорих кристалів зі слабошорсткою поверхнею анізотричної форми. Кристали мають лінійні розміри, а коефіцієнт ізотричності (К) для еналаприлу малеату складає 0,38, для індапаміду – 0,17.

Аналіз одержаних даних дозволяє припустити, що обидві субстанції завдяки складній поверхні частинок мають постійне їх зчеплення, що й було підтверджено результатами проведених фармакотехнологічних випробувань, які наведено в табл. 1.

На першому етапі для одержання таблеток було обрано метод прямого пресування, бо він має низку переваг: більш економічний, адже не потребує додаткового обладнання, зменшує енерговитрати, підвищує продуктивність праці тощо [7]. Склад і властивості одержаних сумішей наведено в табл. 2. Хоч і було помічено закономірність покращення показників плинності таблеткових сумішей за збільшення вмісту ГПМЦ, але все одно вони в запропонованих прописах мають незадовільні значення. Тому подальші дослідження спрямували на поліпшення важливого технологічного показника таблеткової маси – плинності.

З цією метою застосовували метод вологої грануляції. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей таблеткових мас як зволожувач було обрано водний розчин ПВП. Результати, наведені в табл. 3, свідчать, що з використанням вологої грануляції нам вдалося значно поліпшити такий важливий показник для виробництва таблеток, як плинність.

Згідно з одержаними результатами експерименту визнано ефективність використання вологої гранулювання для покращення плинності таблеткових сумішей. Результати за всіма складами гранулятів значно перевищують ці ж показники сумішей для прямого пресування.

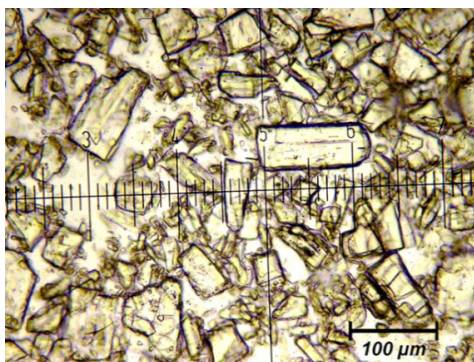


Рис. 1. Розмір та форма частинок субстанції – порошку еналаприлу малеату (збільшення у 150 разів)



Рис. 2. Розмір та форма частинок субстанції – порошку індапаміду (збільшення у 250 разів)

Таблиця 1

## Фармакотехнологічні властивості діючих субстанцій (n = 5)

Параметри	Одиниці вимірювання	Еналаприл	Індапамід
Плинність	с/100 г або г/с	84,8 ± 4,9 (1,18 ± 0,07)	58,15 ± 2,02 (1,75 ± 0,06)
Кут природного укосу	град.	69,0 ± 5,2	53,0 ± 0,9
Насипний об'єм до усадки, V <sub>0</sub>	мл	238,20 ± 3,56	155,6 ± 0,63
Насипний об'єм після усадки, V <sub>10</sub>	мл	216,20 ± 6,72	154,86 ± 0,87
Насипний об'єм після усадки, V <sub>500</sub>	мл	158,20 ± 4,25	152,32 ± 0,75
Насипний об'єм після усадки, V <sub>1250</sub>	мл	155,40 ± 4,78	149,86 ± 0,77
Насипна густина до усадки, m/V <sub>0</sub>	г/мл	0,419 ± 0,006	0,321 ± 0,001
Насипна густина після усадки, m/V <sub>500</sub>	г/мл	0,632 ± 0,017	0,328 ± 0,002
Насипна густина після усадки, m/V <sub>1250</sub>	г/мл	0,644 ± 0,020	0,333 ± 0,003
Здатність до усадки, V <sub>10</sub> - V <sub>500</sub>	мл	58,0 ± 8,5	2,34 ± 0,36
Вологовміст	%	3,12 ± 0,07	2,15 ± 0,07

Таблиця 2

## Властивості таблеткових мас залежно від вмісту ГПМЦ для одержання таблеток прямим пресуванням

Досліджувані параметри	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
Плинність, г/с	1,42 ± 0,16	1,61 ± 0,02	1,83 ± 0,03	2,12 ± 0,05	2,27 ± 0,11
Вологовміст, %	3,39 ± 0,13	3,09 ± 0,18	3,07 ± 0,22	2,97 ± 0,22	2,85 ± 0,26

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Таблиця 3

## Властивості гранулятів залежно від вмісту ГПМЦ

Досліджувані параметри	Вміст ГПМЦ у таблетковій суміші, %				
	10	20	30	40	50
Плинність, г/с	3,18 ± 0,19	3,92 ± 0,21	3,68 ± 0,20	3,89 ± 0,29	3,58 ± 0,19
Вологовміст, %	3,49 ± 0,23	3,42 ± 0,34	3,39 ± 0,33	3,09 ± 0,29	3,27 ± 0,48

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Для остаточного вибору оптимальної технології нами було одержано таблетки як методом прямого пресування, так і з використанням вологої грануляції. Варто зазначити, що за прямого пресування таблеткової суміші з найменшим вмістом ГПМЦ виникла проблема, пов'язана з її грудкуванням та прилипанням до прес-інструмента. Окрім того, спостерігали

розшарування таблеток. Через це подальші дослідження з цим складом не проводили.

За стійкістю до роздавлювання всі таблетки мали високі результати. Стираність таблеток також лежить у дозволеному ДФУ діапазоні (менше 1 %). Але варто зауважити, що таблетки, одержані методом вологої грануляції, продемонстрували значно кращі значення

Таблиця 4

## Порівняльна характеристика технологічних показників таблеток, одержаних прямим пресуванням та вологою грануляцією

Вміст ГПМЦ, %	Показники якості одержаних таблеток					
	Зовнішній вигляд		Стійкість до роздавлювання, Н		Стираність, %	
	пряме пресування	волога грануляція	пряме пресування	волога грануляція	пряме пресування	волога грануляція
10			–	67,4 ± 2,9	–	0,14 ± 0,01
20	таблетки двоопуклої форми, поверхня матова	таблетки двоопуклої форми, поверхня гладка, глянцева	49,0 ± 2,8	62,0 ± 11,3	0,23 ± 0,03	0,14 ± 0,03
30			55,0 ± 4,4	71,0 ± 6,8	0,29 ± 0,03	0,13 ± 0,03
40			57,6 ± 3,8	66,0 ± 5,2	0,34 ± 0,03	0,13 ± 0,02
50			63,5 ± 2,8	70,8 ± 5,2	0,37 ± 0,08	0,12 ± 0,03

Примітка: n = 5, P = 95 %.



Таблиця 5

## Результати дослідження показників якості таблеток

№ п/п	Параметри	Одиниці виміру	Допускні норми	Результати випробувань
1	Опис	Колір, форма, геометричні параметри	Білі або білі з кремуватим відтінком, двоопуклі; діаметр $7,0 \pm 0,3$ мм, висота $3,2 \pm 0,4$ мм	відповідає
2	Пересічна маса	Г	$0,15 \pm 7,5$ %	0,153
3	Однорідність маси	%	Не більше 7,5 %	відповідає
4	Стираність	%	Не більше 1 %	0,21
5	Стійкість до роздавлювання	Н	Не менше 55	65

цих показників, окрім того, вони більш привабливі на зовнішній вигляд (табл. 4). На підставі цього зроблено висновок, що використання методу вологої грануляції для одержання таблеток є оптимальним. Тому для подальших досліджень було обрано зразки, одержані за допомогою грануляції.

Дослідження залежності вивільнення діючих речовин з матриць на основі похідних целюлози демонструють, що існує пряма залежність швидкості вивільнення діючих субстанцій з матричних таблеток від кількості введеного до складу полімерного носія [8, 9]. Літературні дані стали підставою для напрацювання серії комбінованих таблеток з 30-відсотковим вмістом ГПМЦ для проведення їх фармакологічних досліджень, результати яких подано в табл. 5.

Отже, за результатами, наведеними в табл. 5, одержані таблетки відповідають всім вимогам ДФУ, тому можуть бути використані для подальших досліджень

профілей вивільнення індапаміду та еналаприлу з матричних таблеток на основі ГПМЦ.

**Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. Проведено фармакологічні дослідження субстанцій індапаміду, еналаприлу малеату та їх сумішей, що дало змогу віднести їх до зв'язних порошків з незадовільними для прямого пресування показниками плинності.

2. У процесі дослідження порівняно фармакологічні характеристики таблеткових сумішей і гранулятив та з'ясовано, що використання вологої грануляції дозволяє значно поліпшити фармакологічні показники.

3. Використання запропонованої технології виготовлення комбінованих таблеток дозволяє одержати готовий продукт, який цілком відповідає вимогам ДФУ до цієї лікарської форми.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Improving adherence using combination therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care / V. Selak et al. *Contemp. Clin. Trials*. 2011. № 32 (6). P. 909–915. DOI: 10.1016/j.cct.2011.07.006.
2. Долженко М. Н., Шершнева О. П. Комбинированная антигипертензивная терапия. Политаблетка – будущее фармакологии. *Український медичний часопис*. 2014. № 5 (103). С. 81-82.
3. Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *Eur. Heart. J.* 2018. № 39 (33). P. 3021-3104.
4. Віннікова Н. В., Шманько В. В. Роль фіксованих комбінацій препаратів у лікуванні артеріальної гіпертензії в терапевтичному стаціонарі за результатами ретроспективного дослідження. *Медсестринство*. 2016. № 1. С. 32-35.
5. Компендиум OnLine. URL: <https://compendium.com.ua>.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
7. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О. А. Рубан та ін. Харків : НФаУ, 2015. 120 с.
8. Pseidy L. M, Ruiz-Caro R., Veiga M. D. Matrix Tablets: The Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose/Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate Ratio on the Release Rate of a Water-Soluble Drug Through the Gastrointestinal Tract In Vitro Tests. *PharmSciTech*. 2012. № 13 (4). P. 1073–1083. DOI: 10.1208/s12249-012-9829-9.
9. Ткач Т. О., Дмитрієвський Д. І. Дослідження впливу вмісту гідроксипропілметилцелюлози на вивільнення індапаміду з матричних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 2 (14). С. 36-39.

**REFERENCES**

1. Selak, V., Elley, C. R., Crengle, S. et al. (2011). Improving adherence using combination therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care. *Contemp. Clin. Trials*, 32 (6), 909–915. doi: 10.1016/j.cct.2011.07.006.
2. Dolzhenko, M. N., Shershneva, O. P. (2014). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (103), 81-82.
3. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. et al. (2018). Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.*, 39 (33), 3021-3104.

4. Vinnikova, N. V., Shmanko, V. V. (2016). The role of fixed combinations of drugs in the treatment of arterial hypertension in a therapeutic hospital according to the results of a retrospective study. *Nursing, 1*, 32-35.
5. Compendium OnLine. Available at: <https://compendium.com.ua>.
6. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3; Vol. 3)*. (2nd ed.). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
7. Ruban, O. A., Rybachuk, V. D., Khokhlova, L. M. et al. (2015). *Industrial technology of medicines*. Kharkiv, 120.
8. Pseidy, L. M, Ruiz-Caro, R., Veiga, M. D. (2012). Matrix Tablets: The Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose/Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate Ratio on the Release Rate of a Water-Soluble Drug Through the Gastrointestinal Tract In Vitro Tests. *PharmSciTech, 13 (4)*, 1073–1083. doi: 10.1208/s12249-012-9829-9.
9. Tkach, T. O., Dmitrievsky, D. I. (2010). *Pharmaceutical journal, 2 (14)*, 36-39.

**Відомості про авторів:**

Пономаренко Т. О., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ponomarenko\\_ztl@ukr.net](mailto:ponomarenko_ztl@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0868-602X>

Дмитрієвський Д. І., доктор фармац. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ponomarenko\\_ztl@ukr.net](mailto:ponomarenko_ztl@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2854-4942>

Криклива І. О., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [irinakrikлива@ukr.net](mailto:irinakrikлива@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5557-5755>

Гриценко В. І., докторка фармац. наук, професорка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [nika.gritsenko@gmail.com](mailto:nika.gritsenko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>

**Information about authors:**

Ponomarenko T. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [ponomarenko\\_ztl@ukr.net](mailto:ponomarenko_ztl@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0868-602X>

Dmytrievsky D. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [ponomarenko\\_ztl@ukr.net](mailto:ponomarenko_ztl@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2854-4942>

Kryklyva I. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [irinakrikлива@ukr.net](mailto:irinakrikлива@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5557-5755>

Hrytsenko V. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [nika.gritsenko@gmail.com](mailto:nika.gritsenko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>

Надійшла до редакції 18.11.2022 р.

Є. М. Круглов<sup>1</sup>, Г. І. Борщевський<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> АТ «Фармак», Україна

## Особливості процесу фільтрації ліпосомальної емульсії для виготовлення очних крапель на основі пептидного комплексу

Ліпосоми все більше досліджують та впроваджують як системи доставляння ліків у формі очних крапель. Важливим етапом у виробництві ліпосомального препарату у формі очних крапель є процес стерилізаційної фільтрації перед наповненням лікарського засобу в контейнер для кінцевого дозування. Передбачають, що компоненти ліпосом взаємодіють з мембраною та закупорюють її через свої унікальні фізико-хімічні властивості. Отже, треба глибше розуміти стерилізаційну фільтрацію ліпосом, щоб ухвалити відповідні рішення щодо вибору фільтрів для стерилізації. Розраховані з рівняння Дарсі значення опору та пропускної здатності добре підходять для порівняння різних фільтрувальних мембран або параметрів процесу.

**Мета роботи** – обґрунтувати вибір оптимальних марок фільтрувальних мембран та параметрів процесу фільтрації ліпосомальної емульсії для виготовлення очних крапель на основі пептидного комплексу.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження була ліпосомальна емульсія для виготовлення очних крапель на основі пептидного комплексу. Для фільтрації використовували приготувану ліпосомальну емульсію очних крапель на основі пептидного комплексу та мембранні фільтри різних марок. Випробування фільтрації здійснювали на приладі з масштабування Zero-T виробництва фірми Sartorius, Німеччина. Для всіх вимірювань вагу фільтрату контролювали за допомогою ваг. Оцінювали експерименти з фільтрації з використанням програмного забезпечення Zero-T 2.0 фірми Sartorius Stedim Biotech, Німеччина. На першому етапі записані дані результатів зберігали у файлі. За отриманими даними за допомогою табличного процесора Excel розраховували потік фільтрації  $J^\circ$ , початковий опір мембрани  $R^\circ_{zag}$  і пропускну здатність  $\check{V}$  відповідно до визначеного часу вимірювання – початок T10 % та кінець T80 %.

**Результати та їх обговорення.** За отриманими результатами визначено оптимальні марки стерилізувальних мембран та з'ясовано, що шляхом збільшення перепаду тиску об'ємна пропускну здатність значно покращується – більш ніж у 18 разів (від 0,7 до 4,1 бар), а в іншому експерименті – більш ніж у 10 разів (від 0,3 до 2,1 бар). Крім того, виявлено користь використання більш високого перепаду тиску на фільтрацію ліпосом крізь різні стерилізувальні мембрани.

**Висновки.** Отримані значення початкового опору мембрани засвідчили, що геометричні аспекти і властивості матеріалу марок мембран Supor® (Pall) та Sartopore 2® (Sartorius) мають меншу здатність до блокування мембрани під час фільтрації та забезпечення ресурсу фільтрації за рахунок більшої пропускної здатності. Також доведено, що використання більш високого перепаду тиску збільшує продуктивність процесу.

**Ключові слова:** ліпосоми; ліпосомальна емульсія; очні краплі; стерильна фільтрація

Ye. M. Kruglov<sup>1</sup>, G. I. Borschevskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> JSC Farmak, Ukraine

### Peculiarities of the filtration process of liposomal emulsion for the production of eye drops based on a peptide complex

Liposomes are increasingly being studied and implemented as drug delivery systems in the form of eye drops. An important stage in the production of a liposomal preparation in the form of eye drops is the stage of sterilization filtration before filling the medicinal product into a container for final dosage. It is assumed that liposome components interact with the membrane and clog it due to their unique physicochemical properties. Therefore, a deeper understanding of the sterilization filtration of liposomes is needed to make appropriate decisions regarding the choice of filters for sterilization. Resistance and permeability values calculated from the Darcy equation are well suited for comparing different filter membranes or process parameters.

**Aim.** To substantiate the choice of optimal brands of filter membranes and parameters of the liposomal emulsion filtration process for the production of eye drops based on a peptide complex.

**Materials and methods.** The study object was a liposomal emulsion for the production of eye drops based on a peptide complex. A prepared liposomal emulsion of eye drops based on a peptide complex and membrane filters of various brands were used for filtration. Filtration tests were performed on a Zero-T scaling unit manufactured by Sartorius, Germany. For all measurements, the filtrate weight was controlled using a balance. Filtration experiments were evaluated using Zero-T 2.0 software from Sartorius Stedim Biotech, Germany. At the first stage, the recorded data of the results was saved to a file. Based on the data obtained using the Excel table processor, the filtration flow  $J^\circ$ , the initial resistance of the membrane  $R^\circ_{zag}$  and the throughput  $\check{V}$  were calculated according to the calculated measurement time: the beginning of T10 % and the end of T80 %.

**Results and discussion.** According to the results obtained, the optimal brands of sterilizing membranes were determined; it was shown that by increasing the pressure drop, the volumetric throughput was significantly improved

by more than 18 times (from 0.7 to 4.1 bar), and in another experiment – by more than 10 times (from 0.3 to 2.1 bar). In addition, the benefit of using a higher pressure drop to filter liposomes through various sterilizing membranes was shown.

**Conclusions.** The obtained values of the initial resistance of the membrane showed that the geometrical aspects and properties of the material of the Supor® (Pall) and Sartopore 2® (Sartorius) membrane brands have a lower ability to block the membrane during filtration and provide the filtration resource due to greater throughput. It has been also shown that the use of a higher pressure drop increases the productivity of the process.

**Key words:** liposomes; liposomal emulsion; eye drops; sterile filtration

**Вступ.** Ліпосоми все більше досліджують і впроваджують як системи доставляння ліків у формі очних крапель. Вони мають безліч переваг: подовжують час перебування лікарського засобу на поверхні рогівки, пролонгують його вивільнення і збільшують біодоступність [1-4]. Важливим етапом у виробництві ліпосомального препарату у формі очних крапель є процес стерилізаційної фільтрації перед наповненням лікарського засобу в контейнер для кінцевого дозування. Однак через розміри ліпосом та їхні фізико-хімічні властивості це може бути складним завданням, зокрема для стерилізаційних фільтрів номіналом 0,2 мкм. Дослідження фільтрів з ліпосомами засвідчили більшу ймовірність передчасного блокування фільтра й проникнення бактерій проти інших типів парентеральних препаратів [5].

У літературі майже не можна знайти досліджень фільтрації щодо продуктивності мембрани, тому й інформації про причини її блокування дуже мало. Передбачають, що компоненти ліпосом взаємодіють з мембраною та закупорюють її через свої унікальні фізико-хімічні властивості [6]. Ці властивості зумовлені поверхневою активністю ліпідних молекул, зарядом ліпосоми або плинністю подвійного шару: негативно заряджені ліпосоми можуть проявляти відштовхувальні взаємодії одна з одною та з матеріалом мембрани. Текучість подвійного шару впливає на жорсткість ліпосомних сфер. Ймовірно, обидві властивості сприяють блокуванню мембрани [7]. Отже, треба глибше розуміти стерилізаційну фільтрацію ліпосом, щоб ухвалити відповідні рішення щодо вибору фільтрів для стерилізації.

Типова стерильна фільтрувальна мембрана 0,2 мкм має потік води приблизно 18-25 мл/(хв·см<sup>2</sup>·бар). Припустивши, що пори мембрани – це прямі трубки з внутрішнім діаметром  $d_i$  і площею поперечного перерізу  $S_{пор}$ , можна оцінити число Рейнольдса для потоку води через мембрану, використовуючи таке рівняння [8]:

$$Re = \frac{J^{\circ} \cdot \rho \cdot d_i}{S_{пор} \cdot N \cdot \eta} = \frac{21 \frac{\text{мл}}{\text{хв} \cdot \text{см}^2} \cdot 1 \frac{\text{кг}}{\text{л}}}{3 \cdot 10^8 \text{ см}^{-2} \cdot \pi \cdot 0,1^2 \text{ мкм}^2 \cdot 1 \text{ мПа} \cdot \text{с}} = 7 \cdot 10^{-3} \ll 1$$

Характеристиками мембрани, які можуть впливати на забруднення фільтра, є геометричні аспекти (розмір пор, пористість і рельєф поверхні) і властивості матеріалу (гідрофільність і поверхневий заряд).

Наприклад, відомо, що мембрана з гідрофільною поверхнею має низькі адсорбційні властивості, тоді як адсорбція сильніша для гідрофобних поверхонь [9, 10].

В експерименті з фільтрацією треба контролювати мінімум два параметри. Це, по-перше, трансмембранний тиск системи; і по-друге, або сукупна вага  $m$ , яку вимірюють за допомогою ваг, або масовий потік фільтрату  $m$ , або витрата  $J$ .

Швидкість потоку рідини через пористий мембранний фільтр можна описати рівнянням Дарсі для фільтрації.

Рівняння Дарсі – це емпіричне рівняння, яке пізніше було пояснено як рішення рівняння Нав'є-Стокса. У випадку малих чисел Рейнольдса можна застосувати рівняння Дарсі, і опір описаного компонента є постійною величиною [11]. В'язкість фільтрувального середовища є обов'язковим параметром моделі, який необхідно виміряти. Для висококонцентрованих білкових фільтрів в'язкість зазвичай перевищує 1 мПа·с. Відповідно до закону Дарсі опір мембрани  $R^{\circ} заг$  можна розрахувати за допомогою трансмембранного тиску  $P$  і в'язкості розчину  $\eta$ :

$$R^{\circ} заг = \frac{P \cdot S_{mem}}{\eta \cdot J}$$

Початковий опір є специфічним для фільтра значенням, бо він нормується параметрами процесу (тиск фільтрації  $P$ , фільтраційний потік  $J$ ), властивостями середовища (в'язкість  $\eta$ ) і площею мембрани  $S_{mem}$ . Під час фільтрації відбувається забруднення мембрани. Таке забруднення можна спостерігати як зниження потоку за фільтрації з постійним тиском і як підвищення тиску під час фільтрації з постійним потоком. Опір мембрани підвищується в обох випадках за рахунок утворення шару, що поростає. Отже, значення опору та пропускної здатності добре підходять для порівняння різних площ мембрани або параметрів процесу.

**Метою роботи** було обґрунтувати вибір оптимальних марок фільтрувальних мембран та параметрів процесу фільтрації ліпосомальної емульсії для виготовлення очних крапель на основі пептидного комплексу.

**Матеріали та методи.** Для фільтрації використали приготувану ліпосомальну емульсію очних крапель на основі пептидного комплексу. Для виготовлення ліпосом використовували ліпіди виробництва Lipoid, ФРН. Гліцин кристалічний, динатрію едетат, натрію хлорид, натрію гідроксид, кислоту хлористоводневу використовували виробництва фірми Sigma-Aldrich, США.

Випробування фільтрації здійснювали на приладі з масштабування Zero-T виробництва фірми Sartorius,

Таблиця

## Результати дослідження процесу фільтрації

Марка стерилізувальної мембрани (виробник)	Матеріал	Перепад тиску на мембрані (P), бар	Об'ємна пропускна здатність ( $\check{V}$ ), л/(хв × см <sup>2</sup> )		Початковий опір мембрани, (R°заг), 10 <sup>10</sup> × м <sup>-1</sup>
			T10 %	T90 %	
Supor® (Pall)	Поліетерсульфон	0,3	0,28	0,21	29
		2,1	2,72	2,22	59
Sartopore 2® (Sartorius)	Поліетерсульфон	0,3	0,31	0,24	27
		2,1	3,74	2,58	43
Ultipor® N66 (Pall)	Нейлон	0,7	0,15	0,05	59
		4,1	1,62	0,9	72
Fluorodyne II® (Pall)	Полівініліденфторид	0,7	0,17	0,06	56
		4,1	1,44	1,16	75

Німеччина. Для всіх вимірювань вагу фільтрату контролювали за допомогою ваг. Для розрахування об'єму фільтрату використовували густину фільтраційного середовища. Тиск контролювали весь час, температуру – перед початком досліду лише через обмеження налаштувань. Фільтрувальні диски та пристрої попередньо змочували водою для ін'єкцій. Фільтрувальні диски встановлювали в мембранотримачі з ідентичними опорами, картриджі – в корпуси з неіржавкої сталі. Системи фільтрації, які містять фільтрувальні диски, промивали досліджуваним розчином для видалення повітря.

Випробування за постійного тиску здійснювали з посудиною 6 л. Систему використовували для фільтрувальних дисків 14,1 см<sup>2</sup>. Досліджували фільтри комерційно доступних марок: Supor® (Поліетерсульфон виробництва Pall), Sartopore 2® (Поліетерсульфон виробництва Sartorius), Ultipor® N66 (Нейлон виробництва Pall), Fluorodyne II® (Полівініліденфторид виробництва Pall). Усі тримачі мембрани для фільтрувальних дисків були оснащені однаковою мембранною опорою.

Оцінювали експерименти з фільтрації з використанням програмного забезпечення Zero-T 2.0 фірми Sartorius Stedim Biotech, Німеччина. На першому етапі записані дані результатів зберігали у файлі. За отриманими даними за допомогою табличного процесора Excel розраховували потік фільтрації J°, початковий

опір мембрани R°заг і пропускну здатність  $\check{V}$  відповідно до визначеного часу вимірювання – початок T10 % та кінець T80 % [хв].

**Результати та їх обговорення.** За отриманими результатами визначено оптимальні марки стерилізувальних мембран та з'ясовано, що шляхом збільшення перепаду тиску об'ємна пропускна здатність значно покращується – більш ніж у 18 разів (від 0,7 до 4,1 бар), а в іншому експерименті – більш ніж у 10 разів (від 0,3 до 2,1 бар). Крім того, виявлено користь використання більш високого перепаду тиску на фільтрацію ліпосом через різні стерилізувальні мембрани. Результати досліджень наведено в табл.

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Отримані значення початкового опору мембрани засвідчили, що геометричні аспекти (розмір пор, пористість і рельєф поверхні) і властивості матеріалу мембрани марок Supor® (Pall) та Sartopore 2® (Sartorius) мають меншу здатність до блокування мембрани під час фільтрації та забезпечення ресурсу фільтрації за рахунок більшої пропускної здатності, ніж мембрани марок Ultipor® N66 (Pall) та Fluorodyne II® (Pall).

2. Процес фільтрації варто здійснювати, використовуючи більш високий перепад тиску, що збільшує продуктивність процесу за рахунок кращої пропускної здатності мембрани.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Dieter D., Suwan L., Sabine D., Chan K J., Gregor S., Wanda M. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2006. Vol. 223. P. 974-983.
- Mishra G. P., Bagui M., Tamboli V., Mitra A. K. Recent Applications of Liposomes in Ophthalmic Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery.* 2011. Vol. 2011. DOI: 10.1155/2011/863734.
- Liposomal Drug Delivery: A Versatile Platform for Challenging Clinical Applications / A. Madni et al. *J Pharm Pharm Sci.* 2014. Vol. 17 (3). P. 401-426. DOI: 10.18433/j3cp55.
- Liposomes in topical ophthalmic drug delivery an update / R. Agarwal et al. *Drug Deliv.* 2016. Vol. 23 (4). P. 1075-1091. DOI: 10.3109/10717544.2014.943336.
- Folmsbee M., Moussourakis M. Sterilizing filtration of liposome and related lipid containing solutions: Enhancing successful filter qualification. Accepted for review, PDA. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 2012. Vol. 66 (2). P. 161-167. DOI: 10.5731/pdajpst.2012.00771.
- Food and Drug Administration. Liposome Drug Products – Guidance for Industry. *Pharm. Qual. Revision.* 2015. Vol. 1. P. 1-13.
- Brendzel A. M., Miller I. F. Effects of lipid-soluble substances on the thermotropic properties of liposome filtration. *Biochim. Biophys. Acta.* 1980. Vol. 601. P. 260-270. DOI: 10.1016/0005-2736(80)90531-3.

8. Verein Deutscher Ingenieure. VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC). 10th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2006.
9. Mahler H.-C., Friess W., Grauschopf U., Kiese S. Protein Aggregation: Pathways, Induction Factors and Analysis. *J. Pharm. Sci.* 2009. Vol. 98. P. 2909–2934. DOI: 10.1002/jps.21566.
10. Pitt A.M. The nonspecific protein binding of polymeric microporous membranes. *J. Parenter. Sci. Technol.* 1987. Vol. 41. P. 110–113.
11. Discacciati M. D., Quarteroni A. Q. Navier-Stokes/Darcy Coupling : Modeling, Analysis, and Numerical Approximation. *Rev. Mat. Complut.* 2009. Vol. 22. P. 315–426. DOI: 10.5209/rev\_REMA.2009.v22.n2.16263.

## REFERENCES

1. Dieter, D., Suwan, L., Sabine, D., Chan, K. J., Gregor, S., Wanda, M. (2006). Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 223, 974-983.
2. Mishra, G. P., Bagui, M., Tamboli, V., Mitra, A. K. (2011). Recent Applications of Liposomes in Ophthalmic Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery*, 2011. doi: 10.1155/2011/863734.
3. Madni, A., Sarfraz, M., Rehman, M., Ahmad, M., Akhtar, N., Ahmad, S. et al. (2014). Liposomal Drug Delivery: A Versatile Platform for Challenging Clinical Applications. *J Pharm Pharm Sci.*, 17 (3), 401-426. doi: 10.18433/j3cp55.
4. Agarwal, R., Iezhitsa, I., Agarwal, P., Abdul Nasir, N. A., Razali, N., Alyautdin, R., Ismail, N. M. (2016). Liposomes in topical ophthalmic drug delivery an update. *Drug Deliv*, 23 (4), 1075–1091. DOI: 10.3109/10717544.2014.943336.
5. Folmsbee, M., Moussourakis, M. (2012). Sterilizing filtration of liposome and related lipid containing solutions: Enhancing successful filter qualification. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 66 (2), 161-167. doi: 10.5731/pdajpst.2012.00771.
6. Food and Drug Administration. (2015). Liposome Drug Products – Guidance for Industry. *Pharm. Qual. Revision*, 1, 1–13.
7. Brendzel, A. M., Miller, I. F. (1980). Effects of lipid-soluble substances on the thermotropic properties of liposome filtration. *Biochim. Biophys. Acta*, 601, 260–270. doi: 10.1016/0005-2736(80)90531-3.
8. Verein Deutscher Ingenieure. (2006). *VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC)*. (10th ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
9. Mahler, H.-C., Friess, W., Grauschopf, U., Kiese, S. (2009). Protein Aggregation: Pathways, Induction Factors and Analysis. *J. Pharm. Sci.*, 98, 2909–2934. doi: 10.1002/jps.21566.
10. Pitt, A. M. (1987). The nonspecific protein binding of polymeric microporous membranes. *J. Parenter. Sci. Technol.*, 41, 110–113.
11. Discacciati, M., Quarteroni, A. Q. (2009). Navier-Stokes/Darcy Coupling : Modeling, Analysis, and Numerical Approximation. *Rev. Mat. Complut.*, 22, 315–426. doi:10.5209/rev\_REMA.2009.v22.n2.16263.

---

### Відомості про авторів:

Круглов Є. М., аспірант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

E-mail: evgeniy.kruglov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6697-8077>

Боршевський Г. І., доктор фармац. наук, начальник лабораторії розробки технологій фармацевтичних препаратів, АТ «Фармак».

E-mail: g.borshevskiy@farmak.ua

### Information about authors:

Kruglov Ye. M., postgraduate student of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health

of Ukraine. E-mail: evgeniy.kruglov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6697-8077>

Borshchevskiy G. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), head of the Laboratory of Technology Development of Pharmaceuticals, PJSC "Farmak".

E-mail: g.borshevskiy@farmak.ua

Надійшла до редакції 12.12.2022 р.

I. В. Гончаров, Л. І. Вишнеvsька

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Бібліосемантичний аналіз застосування мила у фармації та сучасні тенденції щодо його складу і технології виготовлення

**Мета роботи** – вивчити історичні аспекти миловаріння, технологічні стадії та прийоми, основні хімічні процеси, що супроводжують утворення мила, та особливості вибору компонентів для його виготовлення.

**Матеріали та методи.** Для досліджень використано методи інформаційного пошуку, порівняння та системного аналізу, узагальнення даних. Використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar).

**Результати та їх обговорення.** Використання мила як гігієнічного засобу, розпочате ще задовго до нашої ери, було успішно інтегровано до нашого побуту відповідно до сучасних потреб людства. Зараз налагоджено й широко масштабовано промислове виробництво рідкого, твердого й сухого мила, проте вміст синтетичних компонентів унеможливує використання такого мила з лікувально-профілактичною метою. Невеликі «домашні» миловарні підприємства використовують велику кількість природних інгредієнтів і навіть відмовляються від консервантів, синтетичних барвників та ароматизаторів, однак це мила для щоденної гігієни.

**Висновки.** Отже, розроблення складу та технології мила для комплексного лікування чи профілактики дерматологічних захворювань на основі природних компонентів є актуальним.

**Ключові слова:** мило; бібліосемантичний огляд; склад; технологія, аналіз; узагальнення даних

I. V. Honcharov, L. I. Vyshnevskya

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The bibliosemantic analysis of the soap application in pharmacy and current trends in its composition and manufacturing technology

**Aim.** To study the historical aspects of soap making, technological stages and methods, the main chemical processes accompanying the soap formation, and the peculiarities of choosing components for its manufacture.

**Materials and methods.** Methods of information search, comparison and system analysis, and data generalization were used for research. Materials of scientific databases (Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar) were used.

**Results and discussion.** The use of soap as a hygiene product began long before our era and was successfully integrated into our daily life in accordance with the modern needs of humankind. Industrial production of liquid, solid and dry soap is currently established and widely scaled. However, the content of synthetic components makes it impossible to use such soap for therapeutic and preventive purposes. Small "home" soap factories use many natural components and even refuse to add preservatives, synthetic dyes and fragrances, but these are soaps for daily hygiene.

**Conclusions.** Therefore, the development of the composition and technology of soap for the complex treatment or prevention of dermatological diseases based on natural components is relevant.

**Key words:** soap; bibliosemantic review; composition; technology; analysis; data integration

**Вступ.** Шкірні недуги становлять серйозну проблему для здоров'я, тому що вони виникають у всьому світі, часто є стійкими, важко піддаються лікуванню та негативно впливають на якість життя. Деякі мікроби виявили стійкість до лікування антибіотиками, що призводить до зниження ефективності [1]. Гігієнічні процедури мають посутнє значення у комплексному лікуванні дерматологічних захворювань. Сучасний асортимент засобів гігієни представлений великою кількістю крем-гелів, гелів для душу, пін для ванн, сухих, рідких та твердих мил, шампунів різних виробників та різних цінових категорій. Але всі вони мають один спільний недолік – синтетичні компоненти у своєму складі. Попри те, що барвники та ароматизатори додають естетичності та надають більш привабливого товарного вигляду, додавання до складу поверхнево-активних речовин, загущувачів, стабілізаторів, так званих агресивних

консервантів призводить до негативного впливу на шкіру людини, вони викликають подразнення, сухість, нерідко навіть алергічні реакції [2].

Тоді як для успішного лікування більшості дерматологічних захворювань гігієнічні засоби повинні мати пом'якшувальні, живильні та зволожувальні властивості, сучасні піномийні засоби часто не відповідають таким критеріям та можуть погіршити стан шкіри пацієнта й подовжити тривалість терапії. На допомогу в розв'язанні такої проблеми приходять використання натурального рідкого чи твердого мила, виготовленого традиційним шляхом. Правильно дібрані олійний склад та концентрація речовини з основними властивостями дозволяють виготовити мило, яке відповідатиме всім зазначеним критеріям.

Ймовірно, виробники відмовляються від виготовлення мила з природних компонентів тому, що це значно підвищує вартість готового продукту та

може бути негативно оцінено споживачами. Проте з лікувально-профілактичною метою доцільно використовувати мила саме з натуральних компонентів. Така продукція, всупереч підвищеній собівартості, задовольняє потреби чутливої шкіри, ураженої дерматологічними захворюваннями, пом'якшує її, зволожує, живить та, залежно від обраних діючих речовин, може мати терапевтичний ефект на етіологічному, патогенетичному й симптоматичному рівнях.

Науковими дослідженнями доведено, що багато лікарських рослин володіють сполуками на органічній основі, які можуть вбивати шкідливі мікроби ефективніше, ніж синтетичні хімічні речовини. Розроблені рідкі мила, які поєднали екстракти морських водоростей *Sargassum* sp. і *Eucheuma* sp. ефективні для інгібування розвитку бактерій і мають той самий ефект, що й комерційне антибактеріальне рідке мило. Крім того, комбінація 25 % екстракту *Sargassum* sp. і 75 % екстракту *Eucheuma* sp. була ефективнішою антибактеріальною рецептурою, про що свідчить найбільша середня зона інгібування, активна на 12 годин довше, ніж у комерційного продукту. Тобто в цій комбінації екстракти морських водоростей виявляють найвищий синергізм для забезпечення антибактеріальних властивостей проти шкірних бактерій [3]. Дослідження, спрямовані на виявлення ефекту червоного й зеленого бетелю (азійська лікарська рослина, що володіє антибактеріальними властивостями) шляхом нанесення його етанольного екстракту на мило у концентраціях 2,5, 5, 7,5 і 10 % із використанням факторіального повністю рандомізованого дизайну (FCRD) з фактором типів бетелів (червоного бетелю (S1) і зеленого бетелю (S2)), довели, що його додавання в мило на етапах виробництва може вплинути на якісні характеристики, органіолептичну та антибактеріальну активність продукту [4].

Отже, натуральна косметика та космецевтика набувають значної популярності на тлі підвищеної уваги до екологічних питань.

Тому **мета** нашої роботи – вивчити історичні аспекти миловаріння, технологічні стадії та прийоми, основні хімічні процеси, що супроводжують утворення мила, та особливості вибору інгредієнтів для його виготовлення.

**Матеріали та методи.** Було проведено теоретичне дослідження шляхом збору інформації доступних літературних та інтернет-джерел, систематизації, аналізу й узагальнення даних. Використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar).

**Результати та їх обговорення.** *Коротка історія миловаріння.* Попри розвиток сучасних історії та археології, досі достеменно невідомо, коли й де вперше виготовили та застосували засіб, який зараз ми знаємо як мило. Єгипетські вчені вважають, що мило з'явилося приблизно шість тисяч років тому, підтвердженням цьому є рецепти у єгипетських папірусах, за якими для отримання мила тваринні або рослинні жири треба нагрівати разом із лужними

солями, які у великих кількостях були на берегах одного з озер [5].

Цілком можливо, що мило було винайдено в Шумері понад чотири з половиною тисячі років тому.

У ході археологічних розкопок учені знайшли таблички, датовані 2500 р. до н. е., на яких було описано процедуру, схожу на процес приготування мила: змішували воду із золою деревини, кип'ятили, потім у цій суміші розтоплювали жир. Однак назва та спосіб застосування такого розчину залишилися невідомими [6].

Ще в першому столітті нашої ери римський історик і письменник Пліній Старший у своєму трактаті «Природна історія» писав, що мило стало невід'ємною частиною життя римського населення. Він стверджував, що ще древні галли та германці знали про виготовлення мила. Вони виготовляли «чорну мазь» із сала й золи букового дерева, яку використовували для очищення та фарбування волосся, а також для лікування шкірних захворювань. А вже в працях лікаря Галена зустрічаються твердження про те, що мило треба виготовляти з жиру й розчину золи з вапном, воно робить шкіру м'якою, очищає від забруднень тіло й одяг. Це й була перша згадка про те, як мило використовують і в сучасному світі. В античному світі мило виробляли з козячого або бичачого жиру з домішкою золи бука [7].

Події під час падіння Римської імперії та початку темного часу в Європі значною мірою вплинули на формування нового світогляду, що призвело до відходу чистоти й особистої гігієни на другий план, виробництво мила пішло на спад, але рецепти не було втрачено. За середньовіччя чистоті не приділяли значної уваги, ба більше – турботу про гігієну власного тіла карала тогочасна інквізиція. Хоч мила була достатня кількість, користувалися ним тільки представники перших двох станів – дворяни та священники, та й то не всі. Лише після епідемії чуми ставлення до мила змінилося. Миття перестали прирівнювати до ересі, а пізніше церква взагалі схвалила утримання тіла справжнього вірянина в чистоті.

Уже 1424 року в Італії тверде мило почали виготовляти промисловим шляхом. Заміна золи на кальциновану соду, яку добували з місцевих озер, дозволила значно знизити собівартість продукції та перенести виготовлення мила на мануфактурні рейки. У ті часи для виробництва мила використовували жир яловий, овечий, свинячий, китовий та риб'ячий. А також рослинні олії, які використовують і дотепер: лляну, оливкову, кокосову, пальмову, мигдальну, бавовняну, кунжуту [5].

До XVII століття мило було вже досить поширене в Європі, а сам процес миловаріння стрімко розвивався та удосконалювався. Вже у XVIII столітті було відкрито промисловий спосіб отримання з кухонної солі основи. Пізніше вчені навчилися отримувати каустичну соду з природного сольового розсолу. Це дозволило покращити технологію, прискорити темпи виробництва мила та виготовляти його в промислових масштабах [7].



У XIX столітті вже частіше використовували рослинні олії. А з розвитком нових торгових шляхів отримали доступ до пальмової олії з Африки та кокосової олії з островів Тихого океану. Значно підвищилась якість мила, подовжився термін придатності, покращились органолептичні властивості та значно зросла популярність. Тогочасні заходи, які ми зараз називаємо рекламними, були спрямовані на те, щоб переконати споживачів у необхідності підтримувати тіло в чистоті й, головне, що без мила цього не можна досягти. Деякі навіть порівнювали свою продукцію з відомими творами мистецтва, завдяки чому мило стало символом вишуканості та вихованості [8].

У Європі й США разом із появою безперервного процесу гідролізу жирів водою та парою під високим тиском наприкінці 1930-х років з'явився безперервний процес миловаріння в промислових масштабах у миловарних вежах. Тоді як в СРСР значної популярності набувало тверде господарське мило, що його використовували і для прання, і для особистої гігієни, у Європі вже існував широкий і різноманітний асортимент піномийних засобів, від рідких і твердих миль з приємними ароматами до безсульфатних шампунів. Також в СРСР використовували зелене чи калійне мило, яке входило до Державної фармакопеї СРСР. Зелене мило має дезінфекційні властивості, його використовують як емульгатор та стабілізатор суспензій сірки, раніше використовували для лікування корости. Зараз входить до USP Compounding Compendium. Складається з суміші рослинних олій (кокосова й пальмоядрова) та олеїнової кислоти, а також калію гідроксиду, гліцерину та води очищеної. Застосовувати зелене мило можна також у ветеринарії як дезінфектант та садівництві для створення захисного фунгіцидного й інсектицидного бар'єра на поверхні рослин. Використовували також мила борне і борнотимолове як бактерициди, дігтярне мило – для профілактики утворення лупи, сульсенове – для зміцнення волосся, профілактики утворення лупи та усунення свербіжності шкіри голови, кастильське – для пом'якшення сухої шкіри [9, 10].

До фармакопей дещо старіших видань входить більша кількість миль різних найменувань, як-от, у другій Російській фармакопеї (1871 р.) присутні дігтярне мило, медичне мило на основі свинячого жиру та оливкової олії (1 : 1), ялепне мило на основі медичного мила та ялепної смоли, біле іспанське мило на основі оливкової олії. П'ята Російська фармакопея (1902 р.) містить також калійне мило на основі олії льону, домашнє (жирне) мило, яке використовували для виготовлення дігтярного мила (42 ч.).

Посібник «Технологія лікарських форм» 1929 року описує різницю за вибору гідроксидів, можливість додавання до складу мила гліцерину, технологію виготовлення мила, яка вже дуже схожа на сучасну, а також технологію приготування мильно-гліцеринової основи для супозиторіїв на основі гліцерину, стеаринової кислоти та натрію бікарбонату [11]. Підручник «Технологія лікарських форм» 1933 року коротко описує властивості та вимоги до жирного мила

на основі коров'ячого жиру [12], а «Фармакологія і рецептура» 1953 року дає коротку характеристику милам з технологічного та хімічного погляду й зазначає, що на той час офіційними вже були лише медичне та зелене мило [13]. Підручник «Аптечна технологія ліків» 1962 року (Київ, УРСР) описує мила (солі жирних кислот) як емульгатори для емульсійних мазевих основ. Зазначено, що мазева основа з такими емульгаторами виходить ніжною та добре втирається в шкіру [14].

Зі стрімким розвитком технічного прогресу та значними успіхами в хімічній промисловості було налагоджено процес виробництва синтетичних мийних засобів, які ще на початку XXI століття мали надзвичайно велику популярність. Проте вже зараз, коли людство турбують проблеми екології, ми поступово почали повертатися до виготовлення мила з природних компонентів, особливо це стосується невеликих миловарних підприємств, які здебільшого виготовляють продукт ручної роботи [5, 15].

Наприкінці 2019 – початку 2020 року внаслідок пандемії COVID-19 використання гігієнічних засобів з антисептичними властивостями, зокрема і мила, набуло небачених до того масштабів, що викликало неабияку зацікавленість учених. Вважають, що таке стрімке збільшення споживання мийних засобів призводить до екологічних проблем, тому останнім часом проводять дослідження з розробки мила з екологічно чистих матеріалів та його пакування, яке підлягає вторинному переробленню [16].

Наразі класифікувати мила можна за декількома ознаками: формою випуску, призначенням, особливостями технології (рис. 1) [2, 17].

**Технологічні процеси** у виготовленні мила мають низку особливостей. Насамперед це правила техніки безпеки під час роботи з основами (калію гідроксид чи натрію гідроксид). Через те що, потрапивши на шкіру, основи здатні роз'їдати шкірний покрив навіть після змивання водою, необхідно використовувати засоби індивідуального захисту [18].

Тож для приготування твердого мила використовують натрію гідроксид, за холодного способу виготовлення потрібно розчинити натрію гідроксид у холодній воді очищеній. Важливо додавати натрію гідроксид до води, а не навпаки, можна також використати додаткову ємність з льодом, бо розчинення натрію гідроксиду у воді – це гіпертермальна реакція, температура розчину із цим піднімається приблизно до +80 °С. Наступним етапом є змішування олій, спочатку розтоплення твердих, потім додавання рідких. А коли температура водного розчину та олійного стопу зрівняється, їх змішують, важливо додавати розчин гідроксиду до олій поступово, тонким струменем. Обережно за допомогою гомогенізатора перемішують, коли суміш набуває білого кольору, можна додавати superfat (олії, які «пом'якшують» мило), барвники та ароматизатори. Далі перемішують до загущення і швидко поміщають у форму (рис. 2). Мило, виготовлене холодним способом, потрібно залишити для стабілізації на 6-8 тижнів [19].

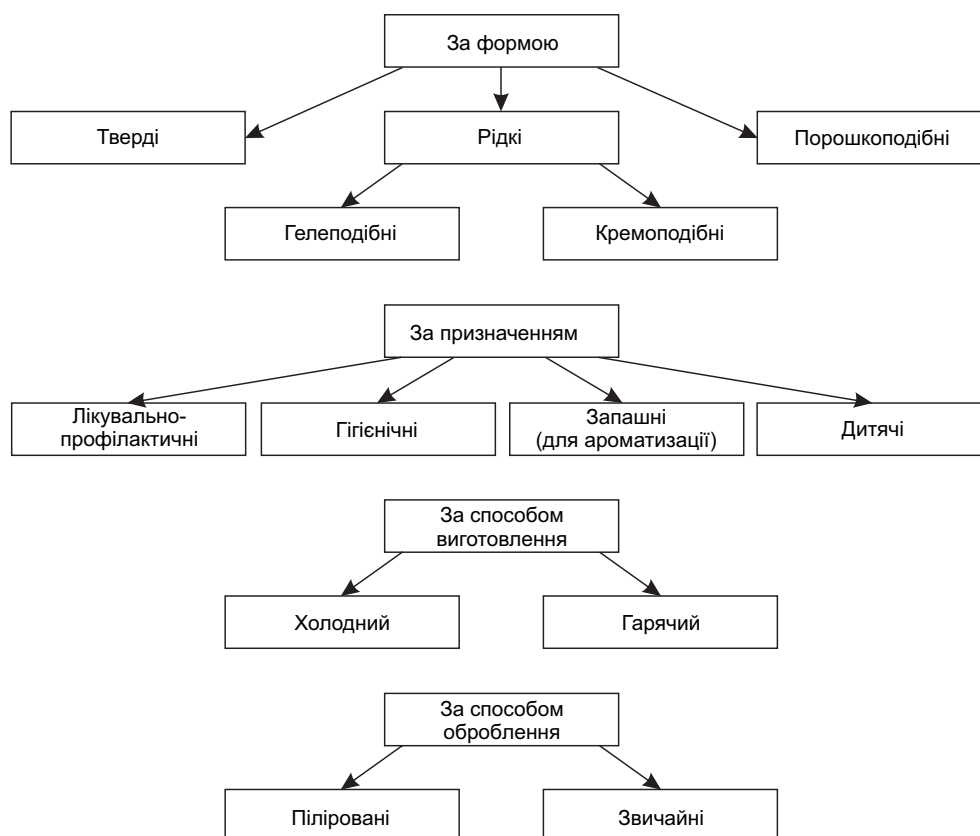


Рис. 1. Класифікація мила

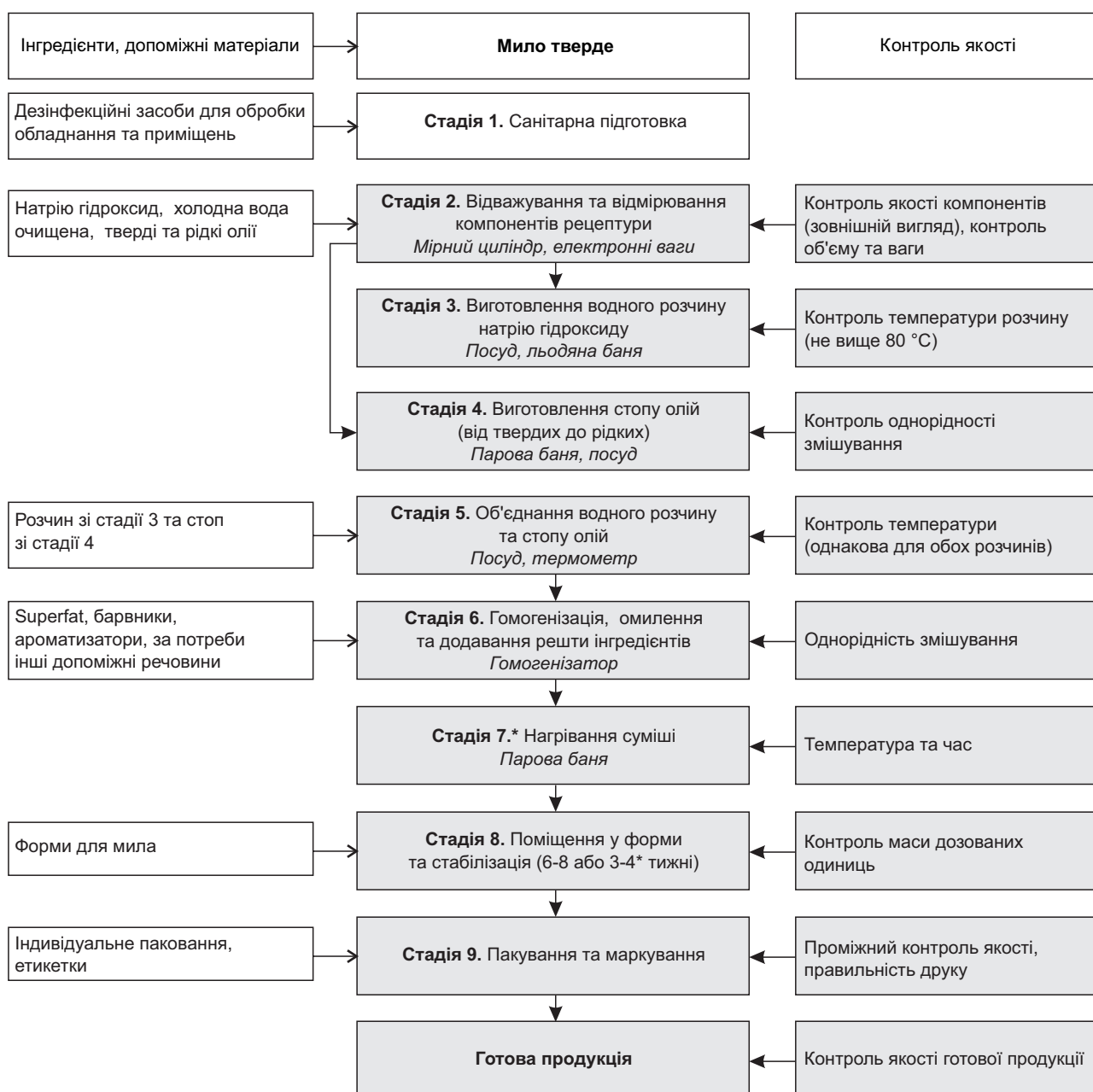
Гарячим способом мило виготовляють шляхом нагрівання на паровій бані олій разом із розчинами гідроксидів. Утворюються гліцерин і солі жирних кислот, тобто мило. Далі за потреби очищують мило від залишків натрію хлориду, натрію гідроксиду та гліцерину. Здебільшого, якщо правильно розраховано всі інгредієнти, таке очищення не проводять. Потім додають барвники та ароматизатори. Тобто виготовлення мила гарячим способом відрізняється від холодного лише тим, що з метою прискорення процесу омилення та скорочення терміну стабілізації суміш поміщують на парову баню і під контролем температури, постійно помішуючи, доводять до необхідної консистенції. Мило, виготовлене гарячим способом, треба залишити для стабілізації на 3-4 тижні [20].

Рідке мило виготовляють зазвичай холодним способом. Відмінність є лише у виборі гідроксиду, для рідкого мила – це калію гідроксид. Розчиняють у воді очищений калію гідроксид, змішують олійні компоненти, слідкуючи, щоб температура розчинів була однаковою, об'єднують їх, повільно перемішують до появи рівномірного білого забарвлення. Зміна забарвлення свідчить про початок процесу омилення жирних кислот, а після стабілізації мило буде готове до використання. Готовність перевіряють, розчиняючи краплю мила в гарячій воді ( $t^{\circ} \approx 80-90^{\circ}\text{C}$ ), вона має повністю розчинитися з утворенням піни, на поверхні води не має бути крапель олії. Наприкінці додають теплу воду очищену до необхідної маси. Для зниження температури затвердіння, забезпечення прозорості та зниження в'язкості на цьому етапі іноді додають водно-спиртові розчини [10].

Сухі мила (порошкоподібні), які здебільшого використовують для гоління та миття голови, виготовляють зі звичайного твердого мила шляхом розпилювального сушіння його водного розчину. Тверде мило розтоплюють, додають до водного розчину слабку основу (для зменшення в'язкості), утворений мильний розчин висушують розпиленням за підвищених температур, тиск не вище атмосферного. Далі висушене мило просіюють. Після цього додають наповнювачі, барвники та ароматизатори [17].

Отже, за часи існування мила простежується довгий шлях розвитку і вдосконалення технології його виготовлення. Від використання тваринного жиру та золи дерев для виготовлення мила в домашніх умовах чи невеликих майстернях до наявності великої кількості рецептур не лише на основі природних компонентів, а й з додаванням синтетичних складових, виробництво яких відбувається в широких промислових масштабах. Але те, що для виготовлення справжнього мила потрібно поєднати жири (тваринні жири, рослинні олії, а пізніше й синтетичні жирні кислоти) з водними розчинами речовин основного характеру, залишається незмінним.

**Хімічні процеси.** З хімічного погляду мила – це натрієві чи калієві солі вищих жирних (карбонових) кислот. За нагрівання жирів з основами під час лужного гідролізу відбувається процес омилення жирних кислот. У разі виготовлення мила холодним способом цей процес відбувається значно повільніше. Зазвичай до складу мила входять стеаринова, міристинова, пальмітинова, олеїнова та лауринова кислоти [21].



Примітка: \* – Стадія 7 та скорочений термін стабілізації притаманні лише для виготовлення мила гарячим способом.

Рис. 2. Технологічна схема виготовлення твердого мила в лабораторних умовах

Молекули мила є дифільними, складаються з гідрофобної вуглеводневої групи та гідрофільної карбоксильної групи – саме такий склад молекул забезпечує мийні властивості. Проте якщо у воді велика кількість катіонів кальцію чи магнію, то внаслідок реакції обміну утворюються нерозчинні солі карбонових кислот, знижуються піноутворення та мийна здатність. Мила на основі синтетичних поверхнево-активних речовин не вступають у таку реакцію, тому їх можна використовувати навіть у «жорсткій» воді [22].

**Вибір інгредієнтів.** Від вибору інгредієнтів залежить якість майбутнього мила. З вибором гідроксидів все досить просто: для твердого мила обирають натрію гідроксид, для рідкого – калію гідроксид.

Необхідних властивостей надає милу саме комбінація олій. Зазвичай використовують тверді олії разом із рідкими, але для виготовлення кастильського мила застосовують лише оливкову олію [18].

Вибираючи олії, зважають на такі показники: йодне число, фракція, яка не омилюється, число омилення та кислотний склад.

Кислотний склад. Достатню твердість милам забезпечують лауринова, стеаринова, пальмітинова і міристинова кислоти. Наявність достатньої кількості стеаринової та рицинолеїнової кислот забезпечує утворення стійкої піни. Кондиціонувальні властивості забезпечують лінолева, олеїнова та ліноленова кислоти. Лауринова та міристинова кислоти володіють очищувальними властивостями. Однак олії

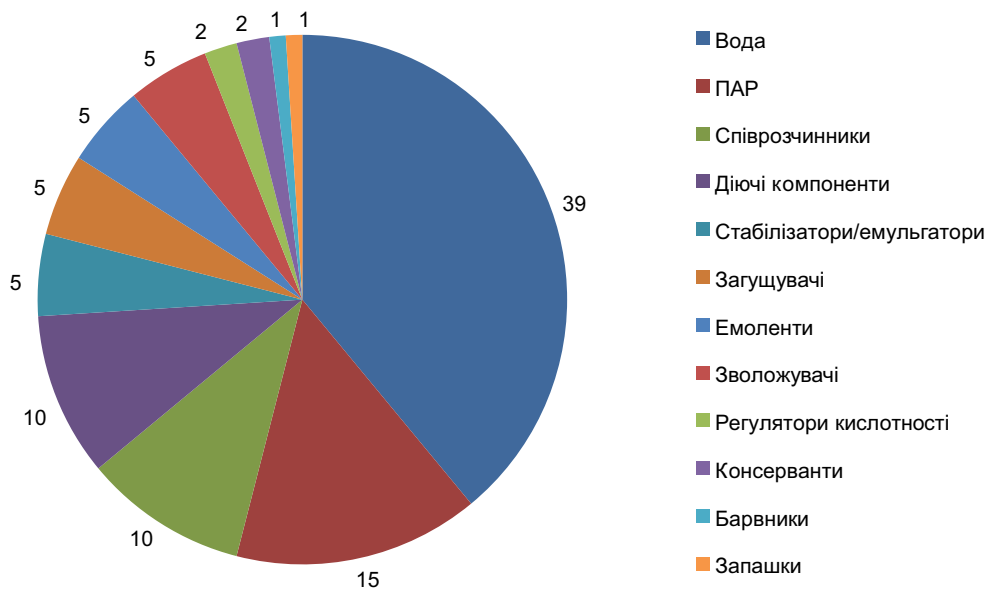


Рис. 3. Розподіл інгредієнтів, які зазвичай входять до складу мила, %

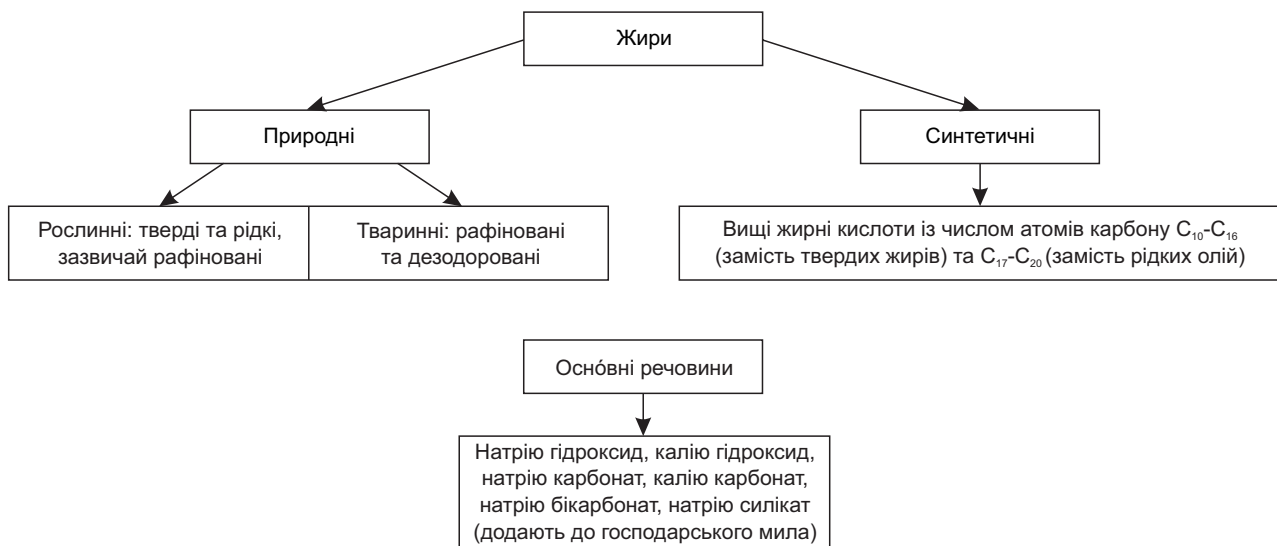


Рис. 4. Компоненти для виготовлення класичного варіанта мила

з високим вмістом лінолевої та ліноленової кислот мають короткий термін придатності, тому їх треба вводити до складу мила в обмеженій кількості [23].

Число омилення та йодне число. Число омилення використовують для розрахування кількості гідроксиду, необхідного для омилення певної кількості олій. Йодне число виражає ступінь ненасиченості жирних кислот. Його показники обов'язково враховують, вибираючи олії, адже що вище йодне число, то нижчий термін придатності мила, бо олії з високим йодним числом значно легше піддаються окисненню та швидко гірнуть [24].

Superfat – олії, які в ідеальному рецепті не вступають у реакцію з гідроксидами і, перебуваючи в милі в незміненому стані, забезпечують корисні його властивості (зволожувальні, живильні, пом'якшувальні тощо). Їх кількість може бути в межах 0-15 %. Наприклад, у господарському милі – 0-3 %, у косметичних та космецевтичних – 4-10 %, у милах для дуже сухої шкіри – 11-15%. Велика кількість superfat знижує піноутворення [25].

Склад мила обирають, зважаючи на його кінцеві характеристики. Наприклад, для забезпечення твердості використовують масло какао, олії кокосову, пальмову та каріте. Мигдальна, рицинова та кокосова олії забезпечують утворення густої стабільної піни. Для пом'якшення та зволоження використовують олії авокадо, рицини, жожоба, мигдальну та оливкову.

Найбільш універсальною формулою є 30-35 % твердих олій, 25-30 % – піноутворювальних, 40 % – рідких, з них 10 % теж піноутворювальні, 30 % – пом'якшувальні та зволожувальні. Формула може змінюватися відповідно до потреб та вимог, які висувають до конкретного виду мила. Відповідно до ДСТУ 4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови» є мило спеціальне лікувальне та нейтральне, дитяче, екстра і класичне [26-28].

Рецептура сухого мила відрізняється додаванням наповнювачів. Каолін, бентоніти, а також тонко подрібнені пемза й пісок надають милу абразивності. До менш коштовних мінеральних наповнювачів належать кальцію карбонат, колоїдний кремнезем та

алюмінію оксид. А для зменшення абразивності мінеральних наповнювачів вдаються до модифікування їхньої поверхні жирними кислотами ( $C_8-C_{18}$ ) [17].

Відповідно до Компендіуму в Україні як лікарський засіб не зареєстровано жодне мило. Однак ми маємо досить широкий асортимент мил у сегменті косметичних засобів. Деякі з них, завдяки складу, можна використовувати як засіб гігієни в комплексній терапії дерматологічних захворювань [29].

Здебільшого їхній склад далекий від мила в класичному його розумінні. На рис. 3 наведено приблизний розподіл інгредієнтів з урахуванням їхньої максимально можливої концентрації.

Базовим складом для виготовлення мила мають бути жири тваринного чи рослинного походження та речовини основного характеру. Наразі як жирозамінники також використовують синтетичні жирні кислоти (рис. 4) [30].

**Висновки і перспективи подальших досліджень.** Використання мила як гігієнічного засобу,

розпочате ще задовго до нашої ери, було успішно інтегровано до нашого побуту відповідно до сучасних потреб людства. Зараз налагоджено та широко масштабовано промислове виробництво рідкого, твердого та сухого мила, проте вміст синтетичних компонентів унеможлиблює використання такого мила з лікувально-профілактичною метою. Невеликі «домашні» миловарні підприємства тяжіють до використання якомога більшої кількості природних компонентів і навіть відмовляються від консервантів, синтетичних барвників та ароматизаторів. Варто зазначити, що це досить позитивно впливає на якість готової продукції та не чинить великого негативного впливу на товарні характеристики. Однак вони виготовляють мило для щоденної гігієни. Отже, розроблення складу та технології мила для комплексного лікування чи профілактики дерматологічних захворювань на основі природних інгредієнтів є актуальним, тому подальші дослідження доцільно спрямувати саме в цьому напрямі.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Madzinga M., Kritzinger Q., Lall N. Medicinal plants used in the treatment of superficial skin infections: from traditional medicine to herbal soap formulations. *Medicinal plants for holistic health and well-being*. 2018. P. 255-275. DOI: 10.1016/B978-0-12-812475-8.00008-1.
- Achaw O.-W., Danso-Boateng E. Soaps and Detergents. *Chemical and Process Industries*. Springer : Berlin/Heidelberg, 2021. P. 1-37. DOI: 10.1007/978-3-030-79139-1\_1.
- Sabaani N. J., Peñaredondo M. A. E., Sepe M. C. Antibacterial activity of liquid soap with combined Sargassum sp. and Eucheuma sp. seaweed extracts. *Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation*. 2019. Vol. 12, Issue 5. P. 1514-1523.
- Hafizah I., Aisyah Y., Hasni D. Effect of betel type (*Piper sp*) and concentration of betel leaf extract on quality and antibacterial activities of glycerine bar soap. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021. Vol. 667. DOI: 10.1088/1755-1315/667/1/012016.
- Кравченко В. Г. Медичні мила: невиправдано забуте. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45). С. 138-141.
- Blonski M. Soap. *The Encyclopedia of Ancient History*. 2013. DOI: 10.1002/9781444338386.wbeah30056.
- Konkol K. L., Rasmussen S. C. An Ancient Cleanser: Soap Production and Use In Antiquity. *ACS Symposium Series*. 2015. Vol. 1211. DOI: 10.1021/bk-2015-1211.ch009.
- Clifford J. London's soap industry and the development of global ghost acres in the nineteenth century. *Environment and History*. 2021. Vol. 27, № 3. P. 471-497.
- Компендіум 2015. Лікарські препарати / під ред. В. Н. Коваленка. Київ, 2015. 1125 с.
- USP Compounding Compendium. *The United States Pharmacopeial Convention*. 2021. 643 p. URL: <https://www.usp.org/products/usp-compounding-compendium>.
- Обергард И. А. Технология лекарственных форм с кратким очерком технологии галеновых препаратов : пособие для фармацевт. вузов и техникумов. Москва, 1929. С. 369-371.
- Технология лекарственных форм с кратким очерком технологии галеновых препаратов и аптечного контроля / Л. А. Клепиков и др. Москва : ОГИЗ, 1933.
- Чистякова Н. П. Фармакология и рецептура : учебник для мед. сестер. Москва, 1953.
- Півненко Г. П. Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів фармац. інститутів (факультетів). Київ, 1962. С. 242.
- Мороз Т. Ю., Мороз С. Е., Калашник О. В. Стан та тенденції розвитку виробництва мила в Україні. *Матеріали VIII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції*. Полтава : ПУЕТ, 2018. С. 157-163.
- Chirani M. R., Kowsari E., Teymourian T., Ramakrishna S. Environmental impact of increased soap consumption during COVID-19 pandemic: Biodegradable soap production and sustainable packaging. *Sci. Total Environ*. 2021. Vol. 796, № 11. P. 149013. DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.149013.
- Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура та ін. ; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. Харків : НФаУ : Оригінал, 2017. С. 289-290.
- Soap production: A green prospective / S. Felix et al. *Waste Management*. 2017. Vol. 66. P. 190-195. DOI: 10.1016/j.wasman. 2017.04.036.
- Development of toilet soap production technology. For therapeutic and prophylactic purposes / A. N. Ostrikov et al. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci*. 2021. Vol. 640. P. 042010. DOI: 10.1088/1755-1315/640/4/042010.
- Soap-Making Process Improvement: Including Social, Cultural and Resource Constraints in the Engineering Design Process / G. Bursleson et al. *International Journal for Service Learning in Engineering, Humanitarian Engineering and Social Entrepreneurship*. 2017. Vol. 12, № 2. P. 81-102. DOI: 10.24908/ijlsle.v12i2.7572.
- Perifanova-Nemska M., Delinska N., Dimitrova E. Chemical characteristics of soap with using plum kernel oil (*Prunus domestica L.*). *8th International Conference on Energy Efficiency and Agricultural Engineering*. 2022. 5 p. DOI: 10.1109/EEAE53789.2022.9831262.

22. Jabr F. Why soap works. *New York Times, Health section*. 2020. № 13.
23. Arasaretnam S., Venujah K. Preparation of Soap Using Different Types of Oils and Analyze their Properties. *Natural Products Chemistry & Research*. 2019. Vol. 7, Issue 1. P. 357. DOI: 10.4172/2329-6836.1000357.
24. Паска М. З., Ромашка І. С. Розрахунок показників жирової сировини при складанні рецептури туалетного мила. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького*. 2012. Т. 14, № 3 (3). С. 348–353.
25. Кульчицька О. М., Куник О. М., Сарібєкова Д. Г. Дослідження впливу концентрації пережирю на фізико-хімічні показники твердого мила. *Науково-практичні розробки молодих учених в хімічній, харчовій та парфумерно-косметичній галузях промисловості* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених і студентів. Херсон : ХНТУ, 2018. С. 74–75.
26. ДСТУ 4537:2006 Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2007. 15 с.
27. Єфімова В. Г., Пилипенко Т. М. Вдосконалення рецептурних складів нових видів туалетного мила. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Серія: Технічні науки*. 2022. Т. 33, № 4 (72). С. 225–229.
28. Development of an Herbal Soap by Palm Oil / M. N. Chathuraka et al. *Annual Research Symposium*. Sri Lanka, 2017. 5 p.
29. Комpendіум 2019. URL: <https://compendium.com.ua/uk/kos/>.
30. Гончаров І. В., Вишневецька Л. І. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних речовин твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 45-річчю кафедри аптечної технології ліків. Харків : НФаУ, 2021. С. 96–99.

## REFERENCES

1. Madzinga, M., Kritzing, Q., Lall, N. (2018). Medicinal plants used in the treatment of superficial skin infections: from traditional medicine to herbal soap formulations. *Medicinal plants for holistic health and well-being*. Academic Press, 255–275. doi: 10.1016/B978-0-12-812475-8.00008-1.
2. Achaw, O.-W., Danso-Boateng, E. (2021). Soaps and Detergents. *Chemical and Process Industries*. Springer: Berlin/Heidelberg, 1–37. doi: 10.1007/978-3-030-79139-1\_1.
3. Sabaani, N. J., Peñaredondo, M. A. E., Sepe, M. C. (2019). Antibacterial activity of liquid soap with combined Sargassum sp. and Eucheuma sp. seaweed extracts. *Aquaculture, Aquarium, Conservation & Legislation*, 12 (5), 1514–1523.
4. Hafizah, I., Aisyah, Y., Hasni, D. (2021). Effect of betel type (Piper sp) and concentration of betel leaf extract on quality and antibacterial activities of glycerine bar soap. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 667. doi: 10.1088/1755-1315/667/1/012016.
5. Kravchenko, V. H. (2012). *Ukrains'kyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 2 (45), 138–141.
6. Blonski, M. (2013). Soap. *The Encyclopedia of Ancient History*. doi:10.1002/9781444338386.wbeah30056.
7. Konkol, K. L., Rasmussen, S. C. (2015). An Ancient Cleanser: Soap Production and Use In Antiquity. *ACS Symposium Series*, 1211. doi: 10.1021/bk-2015-1211.ch009.
8. Clifford, J. (2021). London's soap industry and the development of global ghost acres in the nineteenth century. *Environment and History*, 27 (3), 471–497.
9. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2015). *Kompendium 2015 – likars'ki preparaty*. Kyiv.
10. USP Compounding Compendium. (2021). *The United States Pharmacopeial Convention*, 643.
11. Oberhard, Y. A. (1929). *Tekhnolohiia lekarstvennykh form s kratkim ocherkom tekhnolohii halenovykh preparatov*. Moscow, 369–371.
12. Klepikov, L. A., Mirlin, N. D., Oberhard, Y. A. et al. (1933). *Tekhnolohiia lekarstvennykh form s kratkim ocherkom tekhnolohii halenovykh preparatov i aptechnoho kontroliia*. Moscow.
13. Chistiakova, N. P. (1953). *Farmakolohiia i retseptura*. Moscow.
14. Pivnenko, H. P. (1962). *Aptechna tekhnolohiia likiv*. Kyiv, 242.
15. Moroz, T. Yu., Moroz, S. E., Kalashnyk, O. V. (2018). Proceeding from *Materialy VIII Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii*. (pp. 157–163). Poltava : PUET.
16. Chirani, M. R., Kowsari, E., Teymourian, T., Ramakrishna, S. (2021). Environmental impact of increased soap consumption during COVID-19 pandemic: Biodegradable soap production and sustainable packaging. *Sci. Total Environ.* doi:10.1016/j.scitotenv.2021.149013.
17. Bashura, O. H., Tykhonov, O. I., Rossikhin, V. V. et al. (2017). *Tekhnolohiia kosmetychnykh zasobiv*. Kharkiv: NFAU: Oryhinal, 289–290.
18. Felix, S., Araújo, J., Pires, A. M., Sousa, A. C. (2017). Soap production: A green prospective. *Waste Management*, 66, 190–195. doi: 10.1016/j.wasman.2017.04.036.
19. Ostrikov, A. N., Zheltoukhova, E. Yu., Kopylov, M. V., Bolgova, I. N., Lobacheva, N. N. (2021). Development of toilet soap production technology. For therapeutic and prophylactic purposes. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* doi: 10.1088/1755-1315/640/4/042010.
20. Burlison, G., Butcher, B., Goodwin, B., Sharp, K. V. (2017). Soap-Making Process Improvement: Including Social, Cultural and Resource Constraints in the Engineering Design Process. *International Journal for Service Learning in Engineering, Humanitarian Engineering and Social Entrepreneurship*, 12 (2), 81–102. doi: 10.24908/ijlse.v12i2.7572.
21. Perifanova-Nemaska, M., Delinska, N., Dimitrova, E. (2022). Chemical characteristics of soap with using plum kernel oil (Prunus domestica L.). *8th International Conference on Energy Efficiency and Agricultural Engineering*. doi: 10.1109/EEAE53789.2022.9831262.
22. Jabr, F. (2020). Why soap works. *New York Times, Health section*, 13.
23. Arasaretnam, S., Venujah, K. (2019). Preparation of Soap Using Different Types of Oils and Analyze their Properties. *Natural Products Chemistry & Research*, 7 (1), 357. doi: 10.4172/2329-6836.1000357.
24. Paska, M. Z., Romashka, I. S. (2012). *Naukovyi visnyk L'vivs'koho natsi-onal'noho universytetu veterinarnoi medytsyny ta biotekhnolohii im. Gzhyts'koho*, 14 (3 (3)), 348–353.
25. Kul'chyts'ka, O. M., Kunyk, O. M., Saribekova, D. H. (2018). Proceeding from *Naukovo-praktychni rozrobky molodykh uchenykh v khimichnii, kharchovii ta parfumerokosmetychnii haluziakh promyslovosti : materialy V vseukrains'koi naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh uchenykh i studentiv*. (pp. 74–75). Kherson: KHNTU.

26. Derzhspozhyvstandart Ukrainy. (2007). *DSTU 4537:2006 «Mylo tualetne tverde. Zahal'ni tekhnichni umovy»*. Kyiv, 15.
27. Yefimova, V. H., Pylypenko, T. M. (2022). *Vcheni zapysky TNU imeni V. I. Vernads'koho. Seria: Tekhnichni nauky*, 33 (4 (72)), 225-229.
28. Chathuraka, M. N., Jayadewa, S. A. D. L., Rifad, I. L. M. et al. (2017). Development of an Herbal Soap by Palm Oil. *Annual Research Symposium*. Sri Lanka.
29. Kompendium 2019. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/kos/>.
30. Honcharov, I. V., Vyshnevs'ka, L. I. (2021). Proceeding from Suchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tekhnolohii i biotekhnolohii: *materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii, prysviachenoj 45-richchuu kafedry apotechnoi tekhnolohii likiv*. (pp. 96-99). Kharkiv: NFaU.

---

**Відомості про авторів:**

Гончаров І. В., аспірант кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [aiva@gmail.com](mailto:aiva@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-1839>

Вишнеvs'ка Л. І., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [liliiavyshnevaska@gmail.com](mailto:liliiavyshnevaska@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

**Information about authors:**

Honcharov I. V., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [aiva@gmail.com](mailto:aiva@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-1839>

Vyshnevaska L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [liliiavyshnevaska@gmail.com](mailto:liliiavyshnevaska@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Надійшла до редакції 28.12.2022 р.

Л. А. Боднар, Н. П. Половко

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Дослідження з розробки складу самоемульгувальних композицій з симвастатином

Самоемульгувальні композиції – основа системи доставляння ліків для перорального застосування, які використовують для покращення розчинності та підвищення біодоступності важкорозчинних у водному середовищі шлункового соку активних фармацевтичних інгредієнтів.

**Мета роботи** – розробити склад самоемульгувальних композицій з використанням симвастатину як активного фармацевтичного інгредієнта.

**Матеріали та методи.** Під час розроблення складу самоемульгувальної суміші використовували дозволені у фармацевтичному виробництві допоміжні речовини, розчинники, співрозчинники, поверхнево-активні та співповерхнево-активні речовини. Дослідження розчинності, швидкості утворення емульсії самоемульгувальної композиції та стабільності виконували відповідно до загальноприйнятих методів, зазначених у ДФУ й інших чинних нормативних документах.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження розчинності симвастатину дозволили обрати як розчинник суміш рицинової олії та ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію (ПЕГ-40 ГРО), яка покращує розчинність субстанції в олії. Визначено, що як основну поверхнево-активну речовину доцільно використовувати Tween-80. Як співповерхнево-активні речовини вводили до складу моностеарат гліцерину, моногліцериди дистильовані, поліетиленоксид-400, поліетиленоксид-1500 та поліетиленгліколь-100 стеарат. Виявлено, що композиції, до складу яких входили поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид-1500, мають значно гірші показники швидкості утворення емульсії, ніж решта зразків. Зразок, до складу якого входять моногліцериди дистильовані, не витримує зменшення значення рН середовища.

**Висновки.** За отриманими результатами для подальших досліджень обрано зразки, до складу яких входять рицинова олія, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, Tween-80, моностеарат гліцерину або ПЕГ-100 стеарат.

**Ключові слова:** самоемульгувальні композиції; підвищення біодоступності; важкорозчинні субстанції; симвастатин

L. A. Bodnar, N. P. Polovko

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study on the development of self-emulsifying compositions with simvastatin

Self-emulsifying compositions are the basis of oral drug delivery systems used to improve the solubility and increase the bioavailability of active pharmaceutical ingredients that are poorly soluble in the aqueous medium of gastric juice.

**Aim.** To develop self-emulsifying compositions using simvastatin as an active pharmaceutical ingredient.

**Materials and methods.** During the development of the composition of the self-emulsifying mixture, excipients, such as solvents, co-solvents, surfactants and co-surfactants, allowed in pharmaceutical production were used. The studies of solubility, the formation rate of emulsions of the self-emulsifying composition and stability were carried out by generally accepted methods according to the methods of the SPPhU and other valid normative documents.

**Results and discussion.** The studies of the solubility of simvastatin allowed choosing a mixture of castor oil and PEG 40 GRO as a solvent, which improved the solubility of the substance in oil. It was determined that it was efficient to use Tween 80 as the main surfactant. Glycerol monostearate, distilled monoglycerides, polyethylene oxide 400, polyethylene oxide 1500 and polyethylene glycol 100 stearate were introduced into the composition as co-surfactants. It was found that the compositions, which included polyethylene oxide 400 and polyethylene oxide 1500, had significantly worse indicators of the formation rate of emulsions than the rest of the samples. The sample containing distilled monoglycerides did not withstand a decrease in the pH value of the medium.

**Conclusions.** According to the results obtained, samples containing castor oil, PEG 40 hydrogenated castor oil, Tween-80, glycerol monostearate or PEG100 stearate were selected for further research.

**Key words:** self-emulsifying compositions; increased bioavailability; insoluble substances; simvastatin

**Вступ.** Лікарські речовини, які є важкорозчинними у воді, а отже, й у водному середовищі шлункового соку, за перорального застосування мають низку фармакокінетичних особливостей: повільне й неповне розчинення та всмоктування, що призводить до низьких показників біодоступності.

Серед багатьох методів підвищення розчинності субстанцій нашу увагу привернуло створення препаратів на основі ліпідної системи доставляння, а саме,

самоемульгувальні системи. Основою для них є композиції, до складу яких входять: розчинник, зазвичай олія або її замінники, у якому активний фармацевтичний інгредієнт перебуває в цілком розчиненому стані; поверхнево-активна речовина та співповерхнево-активна речовина, які забезпечують процес самоемульгування. Завдяки цьому загальноефективна площа контакту діючої речовини із середовищем шлункового соку збільшується, що сприяє прискоренню



швидкості її розчинення в шлунковому соку, всмоктування та збільшення показників біодоступності [1].

Цей напрям досліджень недостатньо розвинений в Україні, проте багато закордонних учених досягли значного успіху у створенні самоемулгуювальних, самомікроемулгуювальних та навіть самонаноемулгуювальних систем доставляння ліків. 2018 року індійські науковці розробили самоемулгуювальну систему доставляння ліків з івермектином на основі олії сої, Tween-80 та Span-80 у формі твердих желатинових капсул [2]. 2012 року в Китаї було створено таку систему доставляння ліків з альбендазолом на основі Labrafac Liporfile WL1349 (розчинник/олійна фаза), Tween80 та ПЕО-400 (поверхнево-активна речовина та співрозчинник) [3].

Склади, наведені вище, є класичним варіантом самоемулгуювальних композицій, але серед іноземного асортименту є і сучасніші речовини, які забезпечують створення емульсій з меншим розміром частинок. Наприклад, 2013 року вчені із США досліджували композиції, приготовлені шляхом змішування монокаприлату гліцерину (Carmul MCM EP), трикаприлату (Captex 355 EP/NF) і рицинової олії PEG-35 (Chremophor EL) у різних пропорціях, і виявили, що суміші монокаприлату гліцерину з поверхнево-активними речовинами утворюють емульсії з максимальним розміром частинок 820 нм, а суміші трикаприлату з поверхнево-активними речовинами утворює мікроемульсії з розміром частинок 160-180 нм [4].

2016 року індійські та канадські вчені досліджували композиції, до складу яких входили Capryol-90 як олійна фаза, Labrasol, Pevcol, Plurol, Oleique, Transcutol P, Tween-80 як поверхнево-активні речовини, Lauroglycol, Carmul MCM (C8), Carmul MCM (EP), Accoson cc-6, Captex-500 як співповерхнево-активні речовини. Було з'ясовано, що максимальний розмір частинок емульсій у 0,1 М хлоридній кислоті становить 24,5 нм, а отже, це мікроемульсії [5].

В Україні сировинна база для досліджень зі створення самомікроемулгуювальних чи самонаноемулгуювальних систем доставляння ліків є недостатньою, у її асортименті відсутні речовини на кшталт Chremophor EL, Captex 355 EP/NF, Transcutol P, Lauroglycol, Carmul MCM тощо, тож доцільним є виконання таких досліджень з широко використовуваними поверхнево-активними речовинами.

**Мета** нашого дослідження – розробити склад самоемулгуювальних композицій з використанням симвастатину як активного фармацевтичного інгредієнта. Для досягнення визначеної мети необхідно дібрати розчинник для діючої речовини, поверхнево-активну та співповерхнево-активну речовину, провести дослідження стабільності емульсій, які утворюють самоемулгуювальні композиції.

**Матеріали та методи.** Як активний фармацевтичний інгредієнт було обрано симвастатин – аморфний порошок білого або майже білого кольору, дуже розчинний у метиленхлориді, легкорозчинний у 96 % етанолі, практично не розчинний у воді [6].

Першим етапом дослідження є вибір розчинника. Для його реалізації було визначено розчинність симвастатину з використанням неорганічних розчинників (води очищеної, 0,1 М розчину хлоридної кислоти, 0,1 М розчину натрію гідроксиду), органічних розчинників (пропіленгліколю, гліцерину, ПЕО-400, диметилсульфоксиду, етанолу 96 %, триацетину), олій (кокосової, соняшникової, кукурудзяної, авокадо, оливкової, макамії, каріте, рицинової) та поверхнево-активних речовин (Tween-80, моностеарату гліцерину (МСГ), моногліцеридів дистильованих (МГД), поліетиленгліколю 100 стеарату (ПЕГ-100 стеарат), поліетиленгліколю-40 гідрогенізованої рицинової олії (ПЕГ-40 ГРО)) [6-8].

Методика: на електронних вагах (ТВЕ-0,21-0,001) відважували 0,01 г симвастатину, додавали до відповідної мінімальної кількості розчинника, далі поступово додавали розчинник до повного розчинення або досягнення максимальної його кількості (до співвідношення 1 : x > 10000) за температури 20 ± 2 °С. Після кожного додавання розчинника проводили спостереження розчинності субстанції. У разі негативного результату повторювали експеримент з нагріванням на водяній бані (симвастатин є термостабільною речовиною). Інтерпретували отримані результати за даними, наведеними в Державній фармакопеї України [9].

Другим етапом є вибір поверхнево-активної речовини та співповерхнево-активної речовини. Усі поверхнево-активні речовини повинні бути безпечними за перорального вживання, а основні – забезпечувати утворення емульсій типу олія у воді. Як поверхнево-активні речовини розглядали Tween-20, Tween-80 – емульгатори першого роду; як співповерхнево-активні речовини для підсилення дії основних емульгаторів – МСГ, МГД – емульгатори другого роду та ПЕГ-100 стеарат – емульгатор першого роду, а також поліетиленоксид 400 (ПЕО-400) та поліетиленоксид-1500 (ПЕО 1500) – гідрофільні неводні розчинники [6-8, 10].

Співвідношення розчинник : поверхнево-активна речовина : співповерхнево-активна речовина має забезпечувати достатню швидкість утворення емульсії за температури 37 °С та її стабільність. Проаналізувавши й узагальнивши дані доступних літературних джерел щодо можливих варіантів співвідношень, для власних досліджень обрали 1 : 1 : 0,5; 1 : 1 : 0,25; 1 : 1 : 0,125; 1 : 1,25 : 0,5; 1 : 1,25 : 0,25; 1 : 1,25 : 0,125; 1 : 1,5 : 0,5; 1 : 1,5 : 0,25; 1 : 1,5 : 0,125; 1 : 2 : 0,5; 1 : 2 : 0,25; 1 : 2 : 0,125. З кожним із запропонованих зразків (табл. 1), виготовлених у наведених вище співвідношеннях, провели дослідження на визначення швидкості утворення емульсії з 100 мл 0,1 М хлоридної кислоти за температури 37 °С без використання прийомів інтенсивного збовтування [11-17].

Для зразків з найкращими показниками швидкості утворення емульсії готували емульсії з додаванням мінімальної кількості 0,1 М хлоридної кислоти та досліджували їхню колоїдну стабільність, термостабільність, стабільність на зміну рН та стабільність на розведення.

Склад досліджуваних зразків

№	Розчинник	Tween-20	Tween-80	МСГ	МГД	ПЕГ-100 стеарат	ПЕО-400	ПЕО-1500
1	+	-	+	+	-	-	-	-
2	+	-	+	-	+	-	-	-
3	+	-	+	-	-	+	-	-
4	+	-	+	-	-	-	+	-
5	+	-	+	-	-	-	-	+
6	+	+	-	+	-	-	-	-
7	+	+	-	-	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-	+	-	-
9	+	+	-	-	-	-	+	-
10	+	+	-	-	-	-	-	+

Дослідження колоїдної стабільності виконували відповідно до методики Державного стандарту 29188:3. Дві пробірки наповнювали на 2/3 об'єму досліджуваною емульсією, зважували (різниця маси пробірок не перевищувала 0,2 г). Пробірки витримували в термостаті за температури 42-45 °С протягом 20 хв. Центрифугували на клінічній центрифугі LabAnalyt DM 0412 протягом 5 хв з частотою обертів 100 с<sup>-1</sup>. Стабільність емульсій визначали візуально. Емульсію вважають стабільною, якщо після центрифугування в пробірках спостерігають виділення не більше однієї краплі водної фази чи не більше 0,5 см шару олійної фази [18].

Термостабільність досліджували за методикою Державного стандарту 29188:3. Три пробірки діаметром 14 мм і 120 мм заввишки наповнювали на 2/3 об'єму досліджуваною емульсією, слідкуючи за тим, щоб не залишалось пухирців повітря, закривали корками і поміщали в термостат за температури 40-42 °С. Витримували зразки в термостаті протягом 24 годин. Стабільність визначали візуально. Емульсію вважають стабільною, якщо після термостатування в пробірках спостерігають виділення не більше однієї краплі водної фази чи не більше 0,5 см шару олійної фази [18].

Вплив зміни рН досліджували з використанням розчину хлоридної кислоти для підвищення кислотності та розчину натрію гідроксиду для зниження кислотності. Зміни в системі визначали візуально [19].

Вплив розведення досліджували шляхом поступового додавання води очищеної до співвідношення 1:100. Зміни в системі визначали візуально [12].

**Результати та їх обговорення.** Зазвичай розчинниками в самоемульгуювальних композиціях є олії або їх замітники. Було досліджено розчинність діючої речовини в різних групах розчинників, розширення експерименту здійснено для отримання повної картини й розуміння «поведінки» симвастатину в різному роду розчинниках.

Результати дослідження розчинності симвастатину в неорганічних розчинниках (табл. 2) засвідчили, що їх використання не є доцільним, та ще раз підтвердили те, що симвастатин може бути використаний

як активний фармацевтичний інгредієнт для самоемульгуювальних систем доставляння ліків, бо є практично не розчинним у воді очищеній та 0,1 М хлоридній кислоті.

Результати дослідження розчинності симвастатину в органічних розчинниках (табл. 3), рослинних оліях (табл. 4) та поверхнево-активних речовинах (табл. 5) засвідчили, що як розчинник може бути використана рицинова олія, але для покращення розчинності в ній симвастатину було вирішено застосувати комбінації олій з поверхнево-активними речовинами у співвідношеннях 5 : 1, 4 : 1, 3 : 1 відповідно (табл. 6).

Введення до складу розчинника більшої кількості поверхнево-активної речовини є недоцільним, бо це призведе до значного зменшення олійної фази майбутньої емульсії.

Серед запропонованих комбінацій для розчинення симвастатину доцільно використати суміш рицинової олії з ПЕГ-40 ГРО 4 : 1, яка забезпечує повне його розчинення, мінімальне співвідношення діючої речовини : розчинник за мінімальної кількості поверхнево-активної речовини.

Вибираючи основну поверхнево-активну речовину та співповерхнево-активну речовину, досліджували швидкість утворення емульсії за заданих умов і виявили, що зразки, до складу яких входить Tween-20, за температури 37°C емульсій не утворюють. Зразки, до складу яких входять ПЕО-400 та ПЕО-1500 утворюють емульсії значно повільніше (мін за співвідношення 1 : 1,5 : 0,5 – 8 хвилин (зразок № 4)

Таблиця 2

Розчинність симвастатину в неорганічних розчинниках

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Вода очищена	1 : 15000	Практично не розчинний
0,1 М р-н хлоридної кислоти	1 : 20000	Практично не розчинний
0,1 М р-н натрію гідроксиду	1 : 20000	Практично не розчинний

Таблиця 3

Розчинність симвастатину  
в органічних розчинниках

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Етанол 96 %	1 : 1	Легкорозчинний
Пропіленгліколь	1 : 200	Малорозчинний
Диметил-сульфоксид	1 : 90	Помірно розчинний
Гліцерин	1 : 20000	Практично не розчинний
Триацетин	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Практично не розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
ПЕО-400	1 : 90; 1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Помірно розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t

Таблиця 4

Розчинність симвастатину в рослинних оліях

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Олія соняшникова	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія кукурудзяна	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія оливкова	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія рицинова	1 : 100	Малорозчинний
Олія авокадо	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія кокосова	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія макамії	1 : 20000	Практично не розчинний
Олія каріте	1 : 20000	Практично не розчинний

та 10 хвилин (зразок № 5), тах за співвідношення 1 : 2 : 0,25 – 15 хвилин (зразок № 4), 1 : 2 : 0,5 – 19 хвилин (зразок № 5)), ніж зразки, до складу яких входять МСГ, МГД та ПЕГ-100 стеарат (мін за співвідношення 1 : 1,25 : 0,25 – 4 хвилини, тах за співвідношення 1 : 2 : 0,5 – 11 хвилин (зразок № 3), 1 : 2 : 0,5 – 10 хвилин (зразок № 2) та 1 : 1 : 0,5 – 10 хвилин (зразок № 1)).

Тож до наступного етапу досліджень перейшли зразки № 1, № 2 і № 3 у співвідношенні розчинник : поверхнево-активна речовина : співповерхнево-активна речовина 1 : 1,25 : 0,25.

Випробування на колоїдну та термостабільність витримали всі три зразки. У жодній з пробірок не спостерігали виділення олійної фази чи крапель водної фази.

Результати дослідження стабільності емульсій на розведення засвідчили, що всі зразки є стабільними,

Таблиця 5

Розчинність симвастатину  
в поверхнево-активних речовинах

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Tween-20	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Практично не розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Tween-80	1 : 100; 1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Малорозчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
МСГ	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
МГД	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
ПЕГ-40 ГРО	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Практично не розчинний за кімнатної температури, легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
ПЕГ-100 стеарат	1 : 1 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t

Таблиця 6

Розчинність симвастатину  
з використанням комбінації рицинової олії  
і поверхнево-активної речовини

Розчинник	Співвідношення	Розчинність
Олія + ПЕГ-40 ГРО 5 : 1	1 : 4 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-40 ГРО 4 : 1	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-40 ГРО 3 : 1	1 : 2 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-100 стеарат 5 : 1	1 : 4 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-100 стеарат 4 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + ПЕГ-100 стеарат 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МСГ 5 : 1	1 : 8 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МСГ 4 : 1	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МСГ 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МГД 5 : 1	1 : 6 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МГД 4 : 1	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + МГД 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + Tween-80 5 : 1	1 : 5 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + Tween-80 4 : 1	1 : 4 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t
Олія + Tween-80 3 : 1	1 : 3 за ↑ <sup>o</sup> t	Легкорозчинний за ↑ <sup>o</sup> t

вода очищена робиться рівномірно каламутною, вкраплень будь-якого розміру немає.

Також було підтверджено вільнодисперсність розведених емульсій: каламутність, а отже, і рівномірний розподіл дисперсної фази в дисперсійному середовищі, зберігається протягом 60 хвилин, що можна пояснити стійкістю до седиментації та агрегації частинок дисперсної фази під впливом накопиченої вільної енергії.

У разі зміщення рН середовища в бік зниження кислотності ( $\uparrow$ рН) всі зразки рівномірно розподіляються в розчині натрію гідроксиду без будь-яких видних змін. За зниження значення рН середовища зразки № 1 і № 3 залишаються стабільними, натомість зразок № 2, до складу якого входять МГД, не є стабільним, спостерігали розшарування емульсії та випадіння осаду у вигляді дрібних пластівців білого кольору. Це свідчить про те, що композиція, до складу якої входять МГД, не може бути використана як основа препарату для перорального застосування.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** За підсумком усіх проведених випробувань можна зробити висновок, що самоемульгувальні композиції, до складу яких входять рицинова олія – розчинник, ПЕГ-40 ГРО – ПАР, яка сприяє розчиненню

симвастатину та дозволяє зменшити кількість рицинової олії, Tween-80 – основна поверхнево-активна речовина, МСГ або ПЕГ-100 стеарат – співповерхнево-активні речовини, можуть бути використані як основи самоемульгувальних систем доставляння ліків. Діюча речовина перебуває в цілком розчиненому стані, що сприяє підвищенню швидкості всмоктування її в шлунку. Також вони забезпечують достатню швидкість утворення емульсії в середовищі 0,1 М хлоридної кислоти за температури 37 °С, а утворені ними емульсії є стабільними за будь-яких умов. Розведені емульсії залишаються стабільними протягом 60 хвилин. Приблизно такий час лікарські препарати перебувають у шлунку, і рівномірний розподіл у середовищі шлункового соку впродовж всього періоду перебування також має сприяти прискоренню вивільнення та всмоктування діючої речовини.

Тож наступним етапом має бути дослідження структурно-механічних властивостей, визначення розміру частинок емульсій, які утворюють досліджувані зразки, та підтвердження ефективності введення симвастатину до складу самоемульгувальних композицій біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* та *in vivo*.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Kaushik D. Recent Developments in Self-microemulsifying Drug Delivery System: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2019. Vol. 13, № 2. P. 59–72. DOI: <https://doi.org/10.22377/ajp.v13i02.3101>.
2. Formulation Studies of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Ivermectin / V. P. Patel et al. *Folia Medica*. 2018. Vol. 60, № 4. P. 580–592. DOI: 10.2478/folmed-2018-0024.
3. Formulation Development of an Albendazole Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) with Enhanced Systemic Exposure / A. K. Meena et al. *Acta Pharm*. 2012. Vol. 62. P. 563–580. DOI: 10.2478/v10007-012-0031-0.
4. Gumaste S. G., Dalrymple D. M., Serajuddin Abu T. M. Development of Solid SEDDS, V: Compaction and Drug Release Properties of Tablets Prepared by Adsorbing Lipid-Based Formulations onto Neusilin® US2. *Pharm Res*. 2013. Vol. 30. P. 3186–3199. DOI: 10.1007/s11095-013-1106-4.
5. Shukla J. B., Jani G. K., Omri A. W. Formulation and evaluation of Oral Self Microemulsifying Drug Delivery System Of Candesartan Cilexetil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 8. P. 238–243.
6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 723 с.
7. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2013. 3655 p.
8. The Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. The MHLW Ministerial Notification № 220. 2021. 2587 p.
9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 1. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1126 с.
10. Yasser M., Gad Sh., El-Sayed M., Ghorab M. The Effect of Converting Liquid Valsartan SNEDDS Into Solid SNEDDS Using Different Solid Carriers on Its Performance. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 4, № 12. P. 1015–1026. DOI: 10.13140/RG.2.2.34640.12808.
11. Bhattacharya S., Mishra Sh., Prajapati B. G. Design and Development of Docetaxel Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System Using Principal Component Analysis and D-Optimal Design. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 12, № 1. P. 122–144. DOI: <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i01.2051>.
12. Tamboli J. A., Mohite Sh. K. Development of Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Diacerein For Enhanced Dissolution Rate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019. Vol. 12, Issue 2. P. 315–319. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i2.29500>.
13. Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique / G. Cheng et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, № 6. DOI: 10.1208/s12249-015-0469-8.
14. Improved Oral Bioavailability Of Poorly Water-Soluble Indirubin By A Supersaturatable Self-Microemulsifying Drug Delivery System / Zh. Q. Chen et al. *International Journal of Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 1115–1125. DOI: 10.2147/IJN.S28761.
15. Pandey V., Kohli S. Peg-5 Oleate Based Self Microemulsifying Drug Delivery System: As a Versatile Approach in Oral Bioavailability Enhancement of Anti-Diabetic Agent: Formulation Design, vitro/In vivo Evaluation & Stability Studies. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 5. Issue 5. DOI: 10.19080/GJPPS.2018.05.555671.
16. Development and Evaluation of Raloxifene-Hydrochloride-Loaded Supersaturatable SMEDDS Containing an Acidifier / J. H. Lee et al. *Pharmaceutics*. 2018. Vol 10. № 78. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030078.

17. Strategic Approach to Developing a Selfmicroemulsifying Drug Delivery System to Enhance Antiplatelet Activity and Bioavailability of Ticagrelor / Y. G. Na et al. *International Journal of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 1194–1212. DOI: 10.2147/IJN.S190426.
18. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. Москва : Изд-во стандартов, 1992. 4 с.
19. Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment / B. K. Poudel et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 60, № 11. P. 1409–1418. DOI: 10.1248/cpb.c12-00502.

## REFERENCES

1. Kaushik, D. (2019). Recent Developments in Self-microemulsifying Drug Delivery System: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 13 (02). doi: <https://doi.org/10.22377/ajp.v13i02.3101>.
2. Patel, V. P., Lakkad, H. A., Ashara, K. Ch. (2018). Formulation Studies of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Ivermectin. *Folia Medica*, 60 (4), 580–592. doi: 10.2478/folmed-2018-0024.
3. Meena, A. K., Sharma, K., Kandaswamy, M. et al. (2012). Formulation Development of an Albendazole Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) with Enhanced Systemic Exposure. *Acta Pharm.*, 62, 563–580. doi: 10.2478/v10007-012-0031-0.
4. Gumaste, S. G., Dalrymple, D. M., Serajuddin Abu, T. M. (2013). Development of Solid SEDDS, V: Compaction and Drug Release Properties of Tablets Prepared by Adsorbing Lipid-Based Formulations onto Neusilin® US2. *Pharm Res.*, 30, 3186–3199. doi: 10.1007/s11095-013-1106-4.
5. Shukla, J. B., Jani, G. K., Omri, A. W. (2016). Formulation and evaluation of Oral Self Microemulsifying Drug Delivery System of Candesartan Cilexetil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8, 238–243.
6. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 2).* (2nd ed.) Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 723.
7. European Department for the Quality of Medicines. (2013). *European Pharmacopoeia*. (8th ed.). Strasbourg, 3655.
8. The MHLW Ministerial Notification № 220. (2021). *The Japanese Pharmacopoeia*. (18th ed.). Tokyo, 2587.
9. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 1).* (2nd ed.) Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1126.
10. Yasser, M., Gad, Sh., El-Sayed, M., Ghorab, M. (2013). The Effect of Converting Liquid Valsartan SNEDDS Into Solid SNEDDS Using Different Solid Carriers on Its Performance. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 4 (12), 1015–1026. doi: 10.13140/RG.2.2.34640.12808.
11. Bhattacharya, S., Mishra, Sh., Prajapati, B. G. (2018). Design and Development of Docetaxel Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System Using Principal Component Analysis and D-Optimal Design. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 12 (1), 122–144. doi: <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i01.2051>.
12. Tamboli, J. A., Mohite, Sh. K. (2019). Development of Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Diacerein for Enhanced Dissolution Rate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12 (2), 315–319. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i2.29500>.
13. Cheng, G., Hu, R., Ye, L., Wang, B., Gui, Y., Gao, S. et al. (2016). Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique. *AAPS PharmSciTech*. 17 (6). doi: 10.1208/s12249-015-0469-8.
14. Chen, Zh. Q., Liu, Y., Zhao, J. H., Wang, L., Feng, N.-P. (2012). Improved Oral Bioavailability Of Poorly Water-Soluble Indirubin By A Supersaturable Self-Microemulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 1115–1125. doi: 10.2147/IJN.S28761.
15. Pandey, V., Kohli, S. (2018). Peg-5 Oleate Based Self Microemulsifying Drug Delivery System: As a Versatile Approach in Oral Bioavailability Enhancement of Anti-Diabetic Agent: Formulation Design, vitro/In vivo Evaluation & Stability Studies. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 5 (5). doi: 10.19080/GJPPS.2018.05.555671.
16. Lee, J. H., Kim, H. H., Cho, Y. H., Koo, T.-S., Lee, G. W. (2018). Development and Evaluation of Raloxifene-Hydrochloride-Loaded Supersaturable SMEDDS Containing an Acidifier. *Pharmaceutics*, 10 (78). doi: 10.3390/pharmaceutics10030078.
17. Na, Y. G., Byeon, J. J., Wang, M., Huh, H. W., Son, G.-H., Jeon, S.-H. et al. (2019). Strategic Approach to Developing a Selfmicroemulsifying Drug Delivery System to Enhance Antiplatelet Activity and Bioavailability of Ticagrelor. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 1194–1212. doi: 10.2147/IJN.S190426.
18. GOST 29188.3-91. *Izdeliia kosmeticheskie. Metody opredeleniia stabilnosti emulsii*. (1992). Moscow, 4.
19. Poudel, B. K., Marasini, N., Tran, T. H., Choi, H.-G., Yong, C. S., Kim, J. O. (2012). Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment *Chem. Pharm. Bull.*, 60 (11), 1409–1418. doi: 10.1248/cpb.c12-00502.

### Відомості про авторів:

Боднар Л. А., аспірант кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: bodnar\_la@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Половко Н. П., докторка фармац. наук, професорка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>

### Information about authors:

Bodnar L. A., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: bodnar\_la@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Polovko N. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>

О. В. Кутова, Р. В. Сагайдак-Нікітюк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Методичний підхід до багатокритеріального вибору у фармацевтичних дослідженнях з кількісними факторами

**Метою роботи** є аналіз сучасних методів розв'язання задач багатокритеріальної оптимізації з кількісними факторами та розгляд доцільності їх застосування у фармацевтичних технологічних дослідженнях.

**Матеріали та методи.** Методи дослідження: теоретичні та емпіричні. Матеріали: наукові дані щодо застосовуваних у дослідженнях методів багатокритеріальної оптимізації.

**Результати та їх обговорення.** Виявлено, що під час виконання досліджень з кількісними факторами застосовують статистичні методи оброблення результатів. Визначено, що регресійний аналіз дозволяє репрезентувати в компактній формі динаміку зміни досліджуваних фармакопейних характеристик під впливом змінних кількісних факторів. З'ясовано, що регресійні рівняння не тільки дозволяють дослідникові ефективно провадити пошук щонайкращих умов виконання технологічних операцій, а й постають локальними критеріями для прийняття оптимального рішення. Доведено, що необхідність оптимізації декількох критеріїв одночасно під час розроблення технології лікарського препарату дозволяє розглядати завдання багатокритеріального вибору у фармацевтичних дослідженнях як особливий клас задач, що перебувають на межі між дослідженням операцій для добре структурованих кількісних ситуацій та задач з прийняття рішень, методи розв'язання яких різняться між собою.

**Висновки.** Для визначення оптимального рішення в ході фармакотехнологічної розробки запропоновано метод пошуку ідеальної точки як синтез математичних розрахунків і процедури прийняття рішення дослідником. Пошук провадять в області припустимих значень змінних. Він визначає таку їх сукупність, що здатна забезпечити набір значень фармакотехнологічних критеріїв, найближчий до оптимального варіанта, визначеного дослідником. Такий підхід має на увазі попереднє розв'язання завдань однокритеріальної оптимізації для кожного окремого критерію та зведення всіх до математичної форми, яка визначає мінімальне відхилення отриманих цільових функцій від оптимальних значень.

**Ключові слова:** *кількісний вплив допоміжних речовин; фармакопейні критерії якості; математичний опис; багатокритеріальний вибір; оптимальне рішення*

O. V. Kutova, R. V. Sahaidak-Nikitiuk

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### **A methodical approach to the multi-criteria selection in the pharmaceutical technological research with quantitative factors**

**Aim.** To analyze the existing methods for solving multi-criteria optimization problems with quantitative factors and consider the expediency of their application in the pharmaceutical technological research.

**Materials and methods.** The theoretical and empirical methods, as well as scientific data on multi-criteria optimization methods were used in the research.

**Results and discussion.** It has been found that when conducting the research with quantitative factors the statistical methods for processing the results of experiments are used. It has been determined that the regression analysis allows us to present the dynamics of changes in the pharmacopoeial characteristics studied from variable quantitative factors in a compact form. It has been found that regression equations enable the researcher to effectively search for optimal conditions for conducting technological operations and are local criteria for finding the optimal solution. It has been proven that the need to optimize several criteria simultaneously when developing the technology of a medicinal product allows considering the tasks of multi-criteria selection in the pharmaceutical research as a special class of decision-making problems that are on the verge between the research of operations for well-structured quantitative situations and decision-making tasks, which methods of solving differ.

**Conclusions.** To determine the optimal solution in the course of the pharmaco-technological development, a method for finding an ideal point has been proposed as a synthesis of mathematical calculations and decision-making procedures by a researcher. The search is conducted in the range of acceptable values of variables and determines their totality, which is able to provide a set of values of pharmaco-technological criteria that is closest to the optimal option determined by the researcher. This approach involves preliminary solution of single-criterion optimization problems for each individual criterion and reduction of all to a mathematical form that determines the minimum deviation of the objective functions obtained from the optimal values.

**Key words:** *quantitative influence of excipients; pharmacopoeial quality criteria; mathematical description; multi-criteria selection; optimal solution*

**Вступ.** Математична формалізація завдань фармацевтичних технологічних досліджень пов'язана з розглядом одночасно декількох локальних критеріїв вибору внаслідок того, що лікарський препарат має визначену кількість фармакопейних характеристик [1]. У професійній фармацевтичній діяльності вибір критеріїв визначено багаторічною практикою та дослідом, його здійснюють за певною схемою.

Багатокритеріальні задачі вибору в сучасній науці прийняття рішень займають центральне місце. Як відомо, теорія прийняття рішень і її методи [2-4] не є суворою математичною наукою, як теорія оптимізації [5], і належить значною мірою до соціально-психологічних дисциплін, попри наявність різних математичних методів і важливих математичних розділів. Технологічний напрям у цій теорії пов'язаний із практичним використанням методів підтримки прийняття рішень. Для технологічного підходу головним є не теоретичний результат, а робоча система для успішного використання і прийняття рішень.

Поява комп'ютерних технологій дозволила створити комп'ютерні системи підтримки прийняття рішень і перейти від оптимізації найпростіших функцій корисності до здійснення вибору в багатокритеріальному просторі [6].

**Мета дослідження** – розглянути сучасні методи розв'язання задач багатокритеріальної оптимізації з кількісними факторами та визначити можливість застосування цих методів у фармацевтичних технологічних дослідженнях.

**Матеріали та методи.** Методи дослідження: теоретичні (аналіз і синтез наукової літератури й нормативних джерел, узагальнення, класифікації, аналітичний, порівняльний та логічний); емпіричні (опису, порівняння). Матеріали: наукові дані щодо застосування у дослідженнях методів багатокритеріальної оптимізації.

**Результати та їх обговорення.** Серед різних математично-статистичних методів для фармацевтичних досліджень з кількісними факторами найбільш використовуваними є статичне планування експерименту та регресійний аналіз [4, 7-9], які дозволяють отримувати математичний опис залежностей фармакологічних показників від кількісних параметрів у вигляді регресійних рівнянь (наприклад, залежність міцності, стираності, розчинення таблетки від кількісного вмісту допоміжних речовин), а також провадити їх аналіз і оптимізацію [10]. Отримуючи такі рівняння, дослідники зіштовхуються з необхідністю подальшого розв'язання завдань оптимізації з декількома локальними критеріями якості, що мають забезпечити необхідні фармакопейні функціональні характеристики досліджуваних лікарських форм.

Фармакологічні характеристики фармацевтичного об'єкта здебільшого є залежними, тобто оцінка альтернативи за кожним з них визначає (однозначно або з великим ступенем ймовірності) оцінку за іншим критерієм (наприклад, стирання, міцність, розчинність для таблеток). Залежність між характеристиками, що їх визначають зазвичай фізичними

випробуваннями з використанням допускних норм, які стосуються функціональних характеристик лікарського препарату або роботи з ним, призводить до появи цілісних образів альтернатив, які надають можливість фармацевтам розглядати різні варіанти здійснення технологічного процесу, що мають конкретний технологічний зміст.

До особливостей багатокритеріального вибору у фармакологічних дослідженнях можна віднести те, що використання ієрархії критеріїв для оцінювання технології лікарської форми переважно застосовують тільки в дослідженнях з якісними факторами на першому етапі технологічної розробки. Для кількісних факторів градація критеріїв, як правило, не обов'язкова внаслідок того, що попередньо визначені якісні фактори забезпечують перебування фармакопейних показників у припустимих межах.

Можливість застосування регресійного аналізу для визначення залежностей фармакологічних показників від кількісних факторів дозволяє розглядати завдання багатокритеріального вибору як особливий клас задач прийняття рішень, у яких фармацевтичні моделі мають об'єктивний характер (як у завданнях дослідження операцій з точним кількісним описом окремих критеріїв якості), але якість рішень оцінюють за багатьма критеріями. Такі задачі перебувають на межі між дослідженням операцій для добре структурованих кількісних ситуацій з прийняттям оптимального рішення за окремими критеріями та завданнями прийняття рішень у багатокритеріальному просторі.

Характерною особливістю багатокритеріальних задач з отриманими регресійними залежностями фармакологічних показників від кількісних факторів (об'єктивними фармацевтичними моделями) є одночасний розгляд двох просторів – зумовленого сукупністю визначених обмежень простору змінних, які використовують для побудови математичних залежностей, та простору фармакопейних критеріїв, що оцінюють якість рішення дослідника. Ці залежності дозволяють побудувати допустиму область зміни значень фармакологічних показників досліджуваного об'єкта під впливом зміни кількісних технологічних параметрів. Вигляд області залежить від рівнянь зв'язку між змінними та критеріями. Досліднику потрібно знайти рішення з припустимого простору змінних, які забезпечують найбільш прийнятні значення за всіма критеріями одночасно [11, 12].

Методологічною основою для розв'язання цього завдання є методи математичної теорії прийняття рішень, теорії ймовірностей, лінійної алгебри, матричного аналізу, математичного аналізу, а також теорії багатокритеріальної оптимізації, що має статус самостійного напрямку в межах системного аналізу. З-поміж робіт з цього напрямку варто зазначити наукові праці Х. Райфа та Р. Кіні [13], Т. Сааті [14], Р. Штоєра [15], О. Ларичева [16], Ю. Гермеєра [17], В. Жуковського [18], М. Салуквадзе [19], В. Ногіна [20], В. Подиновського [21] та ін.

Існує декілька способів класифікації методів багатокритеріальної оптимізації. Для технологічних досліджень особливу вагу має класифікація, заснована на змісті і формі використання додаткової інформації про переваги особи, що приймає рішення (ОПР). За цією ознакою виокремлюють такі методи багатокритеріальної оптимізації:

- апостеріорні;
- методи, що не враховують переваг ОПР;
- апріорні;
- інтерактивні.

Використання **апостеріорних методів** передбачає внесення ОПР у багатокритеріальний простір інформації про переваги на підставі отриманої множини невідомітних рішень [22]. У процесі розроблення технології лікарської форми апостеріорний аналіз зазвичай передує апріорному на якісному етапі дослідження і в певному сенсі є базою для нього.

**Методи, що не передбачають врахування в будь-якій формі інформації про переваги ОПР**, засновані на пошуку компромісного рішення зазвичай у центральній частині фронту Парето (метод глобального критерію, метод нейтрального компромісного рішення).

**Апріорні методи** передбачають внесення додаткової інформації про переваги ОПР до початку розв'язання задачі, що звужує множину досягнених рішень. Отже, формалізована інформація зводиться до однокритеріальної задачі [23, 24]. Ці методи мають обмеження в разі неможливості визначення переваг на початку дослідження.

До апріорних методів належать: метод скалярного згортання, метод обмежень, лексикографічне упорядкування, метод цільового програмування, метод ідеальної точки.

*Метод скалярного згортання* передбачає перетворення набору наявних локальних критеріїв до одного узагальненого критерію, який є функцією від локальних. Врахування пріоритетів зазвичай визначають векторам вагових коефіцієнтів, які відображають важливість критерію для розв'язуваного завдання. Для агрегування локальних критеріїв використовують різні варіанти, але всі потребують обґрунтування вибору методу згортання критеріїв та визначення вагових коефіцієнтів окремих критеріїв.

*Лексикографічне упорядкування* використовують, якщо окремі критерії доцільно розташовувати в ієрархічному порядку. Вибирають рішення шляхом поступового ослаблення початкових вимог, як правило, одночасно нездійсненних.

*Метод цільового програмування* передбачає розв'язання завдань оптимізації за кожним з вихідних критеріїв, впорядкованих за рівнем ієрархії. За такого розв'язання задачі з цільовою функцією, меншою за значущість, не погіршується оптимальне значення цільової функції з вищим пріоритетом. Особа, що приймає рішення, ставить певні цілі для кожного критерію, і задача багатокритеріальної оптимізації перетворюється на завдання мінімізації суми відхилень від заданого показника.

*Метод ідеальної точки* полягає в пошуку в області Парето точки, найближчої до точки утопії, що її задає ОПР. Зазвичай ОПР формулює ціль як бажані значення показників, а точкою утопії називають таку точку, яку не можна реалізувати за заданих обмежень.

**Інтерактивний процес** розв'язання багатокритеріальної задачі реалізується шляхом взаємодії ОПР із відповідною комп'ютерною програмою. Відбувається чергування етапів комп'ютерних обчислень та коригування і прийняття рішень ОПР [25-27]. Така процедура дозволяє ОПР динамічно оцінювати взаємозв'язки окремих критеріїв оптимальності та формувати компроміси в системі, що оптимізується, а також підвищує впевненість ОПР у правильності вибору.

У сучасних фармакотехнологічних дослідженнях з кількісними факторами оптимізація стосується визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі лікарської форми або оптимальних технологічних параметрів її виготовлення. Рішення приймають, як правило, на підставі визначених регресійних залежностей впливу досліджуваних змінних факторів на фармакотехнологічні фармакопейні характеристики лікарського препарату (локальні критерії) з використанням інтерактивного підходу й з урахуванням міркувань дослідника про ієрархію критеріїв; введених обмежень на їх значення; аналізу ліній рівного виходу для критеріїв [28-30]. Дослідники оцінюють отримані альтернативи в багатокритеріальному просторі в термінах «відмінно», «добре», а також «краще», «гірше» тощо.

На підставі проведеного огляду, з урахуванням особливостей багатокритеріального вибору у фармакотехнологічних дослідженнях щодо введення градації критеріїв і широкого застосування регресійного аналізу авторами розроблено підхід для прийняття рішення в багатокритеріальному просторі. Цей підхід заснований на математичних обчисленнях із врахуванням міркувань дослідника щодо прийнятних значень за кожним локальним критерієм. Такий підхід не передбачає застосування інформації про переваги ОПР у визначеному обмеженнями багатокритеріальному просторі, але враховує його переваги щодо саме значень окремих критеріїв оптимальності, визначених за допомогою аналізу регресійних залежностей. Найбільш ефективним видається пошук у просторі припустимих рішень оптимальної точки, яка здатна забезпечити сукупність значень окремих критеріїв ( $y_i = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ ), найближчу до заданих дослідником. Такий підхід має на меті попереднє розв'язання завдань дослідження для кожного окремого критерію, наявність експертної оцінки для них і зведення всіх цільових функцій до математичної форми (узагальненого критерію), де  $X = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ , яка одночасно визначить їх мінімальне відхилення від окреслених дослідником значень для кожного фармакотехнологічного показника [31, 32]. Запропонований метод не передбачає обов'язкового введення градації окремих критеріїв



або їх вагових коефіцієнтів. Формалізація багатокритеріальної задачі має вигляд:

$$R(X) = \left( \frac{y1(X)}{y1^0} - 1 \right)^2 + \left( \frac{y2(X)}{y2^0} - 1 \right)^2 + \dots + \left( \frac{yi(X)}{yi^0} - 1 \right)^2,$$

де  $y_i^0$  – оптимальне значення окремого критерію за визначених обмежень щодо значень факторів і технологічних показників;

$y_i(X)$  – отримані за експериментальними даними рівняння регресії фармакопейних показників у натуральному масштабі для кожного показника.

Значення факторів ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), які відповідають мінімуму функції  $R(X)$ , є оптимальним рішенням, що може погіршувати кожний окремий фармакопейний показник, але це погіршення розподіляється на всю множину  $y_i(X)$  і є мінімально можливим відхиленням від оптимального значення.

З метою вибору прийнятного програмного продукту для визначення фармакотехнологічного опису об'єктів фармацевтичного дослідження та задля оптимізації у багатокритеріальному просторі було виконано порівняльний аналіз статистичних пакетів програм і інтегрованих програмних систем для автоматизації математичних розрахунків за їх функціональністю [33]. Огляд програм засвідчив, що з урахуванням особливостей фармацевтичних досліджень з кількісними факторами для оброблення дослідних даних можна не застосовувати готові пакети та програми загального призначення, що становлять собою фактично стандарт обробки соціологічної та маркетингової інформації (SPSS, STATA, STATISTICA, S-PLUS, SAS, Deductor, Prognoz Platform), а використовувати програмні засоби, що дозволяють ефективно реалізовувати алгоритми, розроблені дослідником і не потребують специфічних знань з вищої математики в науковців-фармацевтів. Процедуру регресійного аналізу та математичних розрахунків у фармацевтичних дослідженнях можна досить

ефективно замінити популярними в користувачів комп'ютерними послугами Microsoft Excel та Mathcad. Microsoft Excel не призначений для професійного статистичного аналізу, але містить незначну кількість статистичних алгоритмів і процедур оброблення даних і передбачає знання відповідних алгоритмів реалізації статистичних методів. За допомогою математичного пакету Mathcad можна реалізовувати статистичні методи будь-якої складності за умови знання алгоритмів побудови статистичних процедур оброблення експериментальних даних, а також задіяти їх для автоматизації математичних розрахунків [34].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Сучасні фармакотехнологічні дослідження з кількісними факторами належать до особливого класу завдань прийняття рішень, у яких фармако-математичні залежності впливу змінних на фармакопейні показники у вигляді регресійних рівнянь мають об'єктивний характер, але якість рішення оцінюють одночасно за декількома фармакопейними критеріями, визначеними досліджуваною лікарською формою. Ці завдання можна вважати багатокритеріальними задачами з об'єктивними фармацевтичними моделями. Для розв'язання таких завдань запропоновано апріорний метод зведення до однокритеріальної задачі (узагальнений критерій), наближений до особливостей фармакотехнологічних досліджень з кількісними факторами, що складається з етапів регресійного аналізу, математичних розрахунків за отриманими рівняннями, формування припустимої області значень з урахуванням обмежень за окремими критеріями та визначення оптимального рішення з цієї області за узагальненим критерієм із застосуванням сучасних комп'ютерних програм.

Перспективи подальших досліджень: вивчення способів удосконалення узагальненого критерію до дослідження конкретних лікарських форм.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка (ICH Q8). СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 42 с.
2. Ус С. А., Коряшкіна Л. С. Моделі й методи прийняття рішень : навч. посіб. Донецьк : НГУ, 2014. 300 с.
3. Turpin S. M., Marais M. A. Decision-making: Theory and practice. *ORiON*. 2004. Vol. 20, № 2. P. 143–160. DOI: 10.5784/20-2-12.
4. Ahmed M., Omotunde H. Theories and Strategies of Good Decision Making. *International Journal of Scientific & Technology Research*. 2012. № 1. P. 51–54.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль, 2008. 368 с.
6. Wenyu S., Ya-Xiang Y. Optimization Theory and Methods. Springer New York, 2006. 688 с. DOI: <https://doi.org/10.1007/b106451>.
7. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EXCEL. Київ : Моріон, 2001. 408 с.
8. Гойко О. В. Методичний підхід щодо вибору методу статистичної обробки даних для медико-соціологічних досліджень. *Медицина інформатика та інженерія*. 2015. № 2. С. 52–58.
9. Sarmiento R., Costa V. An Overview of Statistical Data Analysis. *arXiv*. 2019. DOI: 10.48550/ARXIV.1908.07390.
10. Construction of regression models for developing the technology to obtain tablets based on medicinal ginger / O. V. Kutova et al. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Vol. 7, № 4. P. 3–13.
11. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD) / I. M. Fukuda et al. *Braz. Pharm. Sci*. 2018. Vol. 54 (Special). E01006. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>.
12. Kutova O. V., Kovalevska I. V., Demchenko N. V. Development of a methodological approach to determine regression equations in the study of the technology for manufacturing tablets based on quercetin. *Вісник фармації*. 2022. № 1 (103). С. 66–72.

13. Keeney R., Raiffa H. *Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs*. Cambridge University Press, 1993. 569 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174084>.
14. Saaty T. L. Decision making with the analytic hierarchy process. *Int. J. Services Sciences*. 2008. Vol. 1, № 1. P. 83–98.
15. Штойер Р. Многокритериальная оптимизация: теория, вычисления, приложения. Москва : Наука, 1992. 504 с.
16. Ларичев О. И., Емельянов С. В. Многокритериальные методы принятия решений. Москва, 1985. 32 с.
17. Гермейер Ю. Б. Введение в теорию исследования операций. Москва : Наука, 1971. 384 с.
18. Жуковский В. И., Салуквадзе М. Е. Оптимизация гарантий в многокритериальных задачах управления. Тбилиси : Мецниереба, 1996. 476 с.
19. Салуквадзе М. Е. Задачи векторной оптимизации в теории управления. Тбилиси : Мецниереба, 1975. 201 с.
20. Ногин В. Д. Принятие решений в многокритериальной среде: количественный подход. Москва : Физматлит, 2005. 176 с.
21. Подиновский В. В. Система, использующая информацию о важности критериев для анализа альтернатив (СИБКА). *НТИ*. 1998. Сер. 2. № 3. С. 52–57.
22. Семенова Н. В., Колечкина Л. М. Векторні задачі дискретної оптимізації на комбінаторних множинах: методи дослідження та розв'язання : монографія. Київ : Наукова думка, 2009. 266 с.
23. Кондрук Н. Е., Маляр М. М. Багатокритеріальна оптимізація лінійних систем : навч. посіб. Ужгород : АУТДОР-ШАРК, 2019. 76 с.
24. Hadadian S., Kazemi M., Hatami M. The conflation of gradient method from Geoffrion with Fuzzy logic, a new approach for optimizing Multi-objective Decision-making models. *Management and Industrial engineering : 4<sup>th</sup> International conference*. Tbilisi, Georgia, 2016.
25. Zohrehbandian M. Using Zions-Wallenius method to improve estimate of value efficiency in DEA. *Applied Mathematical Modelling*. 2011. № 35 (8). P. 3769–3776. DOI:10.1016/j.apm.2011.02.027.
26. Miettinen K., Ruiz F., Wierzbicki A. P. Introduction to Multiobjective Optimization: Interactive Approaches. *Multiobjective Optimization : Lecture Notes in Computer Science*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2008. Vol. 5252. P. 27–57. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-88908-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-88908-3_2).
27. Маляр М. М., Цицика Н. Е. Алгоритм зменшення кількості критеріїв в багатокритеріальній задачі лінійного програмування. *Вісник Київського університету. Сер. ф.-м. наук*. 2004. Вип. 2. С. 288–292.
28. Равлів Ю. А., Грошовий Т. А., Тригубчак О. В. Оптимізація складу і технології таблеток на основі криоліофілізованої ксенодерми свині. Фармацевтична технологія біофармація, гомеопатія. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 55–57.
29. Езерская О. И., Калинин Т. Г. Оптимизация состава и технологии таблеток экстракта цикория и кукурузы. *Научные ведомости. Сер.: Медицина. Фармация*. 2013. № 25 (168), вып. 24/1. С. 42–45.
30. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
31. Kovalevska I., Ruban O., Kutova O., Levachkova J. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*. 2021. Vol. 34, № 1. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>.
32. Рубан Е. А., Куценко С. А., Ковалевская И. В., Кутова О. В. Оптимизация параметров экстрагирования лекарственного растительного сырья для получения сложной настойки «Венотон». *Вестник фармации*. 2014. № 2. С. 37–41.
33. Роїк М. В., Денисюк В. О., Присяжнюк О. І. Огляд програмних засобів статистичного аналізу даних. *Ефективна економіка*. 2017. № 7. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=5676>.
34. Brent M. *Essential Mathcad for engineering, science, and math ISE*. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam : Elsevier; Burlington, MA: Academic Press, 2009. 501 p.

## REFERENCES

1. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2011). *Likarski zasoby. Nastanova z yakosti. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8). ST-N MOZU 42-3.0:2011*. Kyiv, 42.
2. Us, S. A., Koriashkina, L. S. (2014). *Modeli i metody pryiniattia rishen*. Donetsk: NHU, 300.
3. Turpin, M., Marais, M. (2004). Decision-making: Theory and practice. *ORiON*, 20, 143–160. DOI: 10.5784/20-2-12.
4. Ahmed, M., Omotunde, H. (2012). Theories and Strategies of Good Decision Making. *International Journal of Scientific & Technology Research*, 1, 51–54.
5. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I. et al. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ternopi, 368.
6. Wenyu, S., Ya-Xiang, Y. (2006). *Optimization Theory and Methods*. Springer New York, NY, 688. doi: <https://doi.org/10.1007/b106451>.
7. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babych, P. N. (2001). *Statystychni metody v medyko-biolohichnykh doslidzhenniakh z vykorystanniam EXCEL*. Kyiv : Morion, 408.
8. Hoiko, O. V. (2015). *Medychna informatyka ta inzheneriia*, 2, 52–58.
9. Sarmiento, R., Costa, V. (2019). An Overview of Statistical Data Analysis. *arXiv*. DOI: 10.48550/ARXIV.1908.07390.
10. Kutova, O. V., Ruban, O. A., Sahaidak-Nikitiuk, R. V., Kovalevska, I. V., Demchenko, N. V. (2021). *Social pharmacy in health care*, 7 (4), 3-13. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.237>.
11. Fukuda, M., Pinto, C. F. F., Moreira, C. S., Saviano, A. M., Lourenço, F. R. (2018). Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Braz. J. Pharm. Sci*, 54 (Special), e01006. doi: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>.
12. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V., Demchenko, N. V. (2022). Development of a methodological approach to determine regression equations in the study of the technology for manufacturing tablets based on quercetin. *News of pharmacy*, 1 (103), 66–72. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.79>.

13. Keeney, R., Raiffa, H. (1993). *Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs*. Cambridge University Press, 569. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174084>.
14. Saaty, T. L. (1993). Decision making with the analytic hierarchy process. *Int. J. Services Sciences*, 1 (1), 83–98.
15. Shtoyer, R. (1992). *Mnohokriterial'naia optimizatsiia: teoriia, vychisleniia, prilozheniia*. Moscow: Nauka, 504.
16. Larichev, O. I., Emel'ianov, S. V. (1985). *Mnohokriterial'nye metody priniatiia reshenii*. Moscow, 32.
17. Germeier, Ju. B. (1971). *Vvedenie v teoriuu issledovaniia operatsii*. Moscow: Nauka, 384.
18. Zhukovskii, V. I., Salukvadze, M. E. (1996). *Optimizatsiia harantii v mnohokriterial'nykh zadachakh upravleniia*. Tbilisi: Mecniereba, 476.
19. Salukvadze, M. E. (1975). *Zadachi vektornoii optimizatsii v teorii upravleniia*. Tbilisi: Mecniereba, 201.
20. Nogin, V. D. (2005). *Priniatie reshenii v mnohokriterial'noi srede: kolichestvennyi podhod*. Moscow: Fizmatlit, 176.
21. Podinovskii, V. V. (1998). *NTI*, 2 (3), 52–57.
22. Semenova, N. V., Koliechkina, L. M. (2009). *Vektorni zavdannia diskretnoi optymizatsii na kombinatornykh mnozhynakh: metody doslidzhennia*. Kyiv : Naukova dumka, 266.
23. Kondruk, N. E., Maliar, M. M. (2019). *Bahatokryterialna optymizatsiia liniinykh system*. Uzhhorod: AUTDOR-ShARK, 76.
24. Hadadian, S., Kazemi, M., Hatami, M. (2016). The conflation of gradient method from Geoffrion with Fuzzy logic, a new approach for optimizing Multi-objective Decision-making models. *Proceeding from Management and Industrial engineering : 4<sup>th</sup> International conference*. Tbilisi, Georgia.
25. Zohrehbandian, M. (2011). Using Zionts-Wallenius method to improve estimate of value efficiency in DEA. *Applied Mathematical Modelling*, 35 (8), 3769–3776. DOI: 10.1016/j.apm.2011.02.027.
26. Miettinen, K., Ruiz, F., Wierzbicki, A. P. (2008). *Introduction to Multiobjective Optimization: Interactive Approaches*. Berlin, Heidelberg: Springer, 5252. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-88908-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-88908-3_2).
27. Maliar, M. M., Tsytsyka, N. E. (2004). *Visnyk Kyivskoho universytetu*, 2, 288–292.
28. Ravliv, Yu. A., Hroshovyi, T. A., Tryhubchak, O. V. (2013). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 55–57.
29. Yezers'ka, O. I., Kalynyuk, T. H. (2013). *Naukovi vidomosti. Ser. medytsyna. Farmatsiia*, 5 ((168) 24/1), 42–45.
30. Hroshovyi, T. O., Martseniuk, V. P., Kucherenko L. I. et al. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pid chas provedennia naukovykh doslidzhen' u farmatsii*. Ternopil': TDMU, 368.
31. Kovalevska, I., Ruban, O., Kutova, O., Levachkova, J. (2021). *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*, 1 (34), 1–4. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>.
32. Ruban, O., Kutsenko, S., Kovalevska, I., Kutova, O. (2014). *Visnyk farmatsii*, 2, 37–41.
33. Roik, M. V., Denysiuk, V. O., Prysiazhniuk, O. I. (2017). *Efektivna ekonomika*, 7. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=5676>.
34. Brent, M. (2009). *Essential Mathcad for engineering, science, and math ISE*. (2<sup>nd</sup> ed.). Amsterdam: Elsevier; Burlington, MA: Academic Press, 501.

---

**Відомості про авторів:**

Кутова О. В., кандидатка техн. наук, доцентка кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [paxtoxt@gmail.com](mailto:paxtoxt@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>  
Сагайдак-Нікітюк Р. В., докторка фармац. наук, професорка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [sagaidak\\_rita@ukr.net](mailto:sagaidak_rita@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

**Information about authors:**

Kutova O. V., Candidate of Engineering Science (Ph.D.), associate professor of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [paxtoxt@gmail.com](mailto:paxtoxt@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

Sahaidak-Nikitruk R. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [sagaidak\\_rita@ukr.net](mailto:sagaidak_rita@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

Надійшла до редакції 12.01.2023 р.

О. І. Трембач, Н. В. Хохленкова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Мікробіологічні дослідження у процесі розробки мазі ранозагоювальної дії

**Метою роботи є** вибір концентрації ефірної олії фенхелю звичайного як антимікробного компонента та олії амаранту як антиоксидантного компонента у складі мазі ранозагоювальної дії для терапії ран у другій та третій фазах ранового процесу.

**Матеріали та методи.** Об'єктами досліджень були модельні зразки мазі з ліпофільним екстрактом нагідків лікарських, олією амаранту та ефірною олією фенхелю звичайного. Антибактеріальну та протигрибкову активність модельних зразків мазі визначали в досліді *in vitro* методом дифузії в агар у модифікації «колодязів». Антиоксидантні властивості вивчали методом біотестування на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum*, які вирощували в живильному середовищі Лозина-Лозинського за температури 20-26 °С. Статистично обробляли результати за допомогою програмного забезпечення Excel для Windows.

**Результати та їх обговорення.** Результати виконаних досліджень засвідчили наявність антимікробної дії різного ступеня для всіх зразків мазі з різною концентрацією ефірної олії фенхелю. Спостерігали повільне зростання антимікробної активності мазей з підвищенням концентрації ефірної олії фенхелю. Перспективними концентраціями ефірної олії фенхелю, які здатні забезпечувати максимальну антимікробну дію у складі мазі ранозагоювальної дії, є 1,5 % та 2,0 %. З огляду на незначну різницю в зонах затримки зростання і через вимоги безпечності та економічності для подальших досліджень було обрано концентрацію ефірної олії фенхелю 1,5 %. Дослідні зразки з різною концентрацією олії амаранту проти контролю продемонстрували подовження періоду активності інфузорій під впливом отрут, що свідчить про наявність високого рівня антиоксидантної властивості.

**Висновки.** На основі результатів мікробіологічних досліджень і біотестування під час створення мазі ранозагоювальної дії для терапії у другій та третій фазах ранового процесу обґрунтовано концентрацію антимікробного та антиоксидантного компонентів: ефірної олії фенхелю – 1,5 %, олії амаранту – 8 %.

**Ключові слова:** антимікробна активність; ефірна олія фенхелю; біотестування; антиоксидантна активність; олія амаранту

О. І. Trembach, N. V. Khokhlenkova

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Microbiological studies in the development of a wound healing ointment

**Aim.** To select the concentration of fennel essential oil as an antimicrobial component and amaranth oil as an antioxidant component in the composition of a wound healing ointment for the wound therapy in the second and third phases of the wound process.

**Materials and methods.** The study objects were model samples of the ointment with the lipophilic extract of marigold, amaranth oil and fennel essential oil. The antibacterial and antifungal activity of the model samples of the ointment was determined in experiments *in vitro* by the agar diffusion method. The study of antioxidant properties was performed by biotesting on the biological model of *Paramecium caudatum* infusoria grown in the Lozin-Lozinsky nutrient medium at a temperature of 20-26 °C. The results were statistically processed using the Excel for Windows software.

**Results and discussion.** The results of the studies conducted showed the presence of the antimicrobial action of varying degrees for all ointment samples with different concentrations of fennel essential oil. There was a slow increase in the antimicrobial activity of ointments with an increase in the concentration of fennel essential oil. The promising concentrations of fennel essential oil providing the maximum antimicrobial effect in the composition of the wound healing ointment were 1.5 % and 2.0 %. Taking into account a slight difference in the growth retardation zones and the requirements of safety and cost-effectiveness 1.5 % concentration of fennel essential oil was chosen for further research. Exposure of the experimental samples with different concentrations of amaranth oil led to a prolongation of the period of activity of infusoria under the influence of poisons compared to the control, indicating the presence of a high level of antioxidant activity.

**Conclusions.** Based on the microbiological studies and biotesting, the concentration of antimicrobial and antioxidant components (fennel essential oil – 1.5 %, amaranth oil – 8 %) has been substantiated when developing a wound healing ointment for the therapy in the second and third phases of the wound process.

**Key words:** antimicrobial activity; fennel essential oil; biotesting; antioxidant activity; amaranth oil

**Вступ.** Пошук ефективних і водночас безпечних методів лікування ран, що важко загоюються, є актуальною та важливою проблемою. Особливістю лікування важкозагоювальних ран є тривалість перебігу захворювання, що своєю чергою вимагає довгострокового лікування синтетичними препаратами,

які, попри високу ефективність, мають багато побічних проявів.

Як відомо, тривале застосування антимікробних препаратів сприяє резистентності мікроорганізмів, що призводить до зниження місцевої та системної імунної активності організму.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у межах первинної медико-санітарної допомоги майже 80 % населення світу використовує лікарські препарати здебільшого на основі речовин природного походження. Це демонструє певні переваги природних препаратів у схемі лікування, а саме: широкий спектр дії, можливість індивідуального вибору в процесі лікування супутніх захворювань, гнучкий режим дозування та зниження ризику появи ускладнень.

Тому, попри динамічний розвиток медицини й активне впровадження нових препаратів для лікування ран, зокрема й антибактеріальних засобів, актуальним є розширення діапазону наукових досліджень зі створення та впровадження у виробництво і медичну практику нових засобів для лікування ран, трофічних виразок, опіків на основі сировини природного походження.

Попередніми дослідженнями нами було обґрунтовано склад мазі ранозагоювальної дії для терапії у другій та третій фазах ранового процесу й доведено доцільність поєднання ліпофільного екстракту нагідків лікарських (*Calendula officinalis* L.), олії амаранту (*amaranthum oleum*) та ефірної олії фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare* L.) як активних компонентів.

Обраний склад забезпечить прогнозовану антимікробну, протизапальну, антиоксидантну та репаративну дію мазі, зменшить вірогідність виникнення резистентності в патогенних мікроорганізмів, сприятиме прискоренню грануляції та епітелізації тканин [1].

**Метою роботи** є вибір концентрації ефірної олії фенхелю звичайного як антимікробного компонента та олії амаранту як антиоксидантного компонента у складі мазі ранозагоювальної дії для терапії ран у другій та третій фазах ранового процесу.

**Матеріали та методи.** Об'єктами досліджень були модельні зразки мазі з ліпофільним екстрактом нагідків лікарських, олією амаранту та ефірною олією фенхелю звичайного. Типом основи мазі є емульсійна система у вигляді емульгелю. Як гідрофобну фазу було використано обрані ліпофільні екстракти лікарських рослин, як емульгатор було обрано аристоксифлекс – синтетичний полімерний емульгатор гідрофільної природи, співполімер вінілпіролідону та акриламідометилпропансульфонової кислоти.

Антибактеріальну та протигрибкову активність модельних зразків мазі визначали в досліді *in vitro* методом дифузії в агар у модифікації «колодязів». Метод заснований на здатності активних речовин дифундувати в попередньо засіяне тест-культурою агаризоване середовище. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, бо зони затримки зростання мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин у щільне живильне середовище [2, 3].

Оцінювали активність досліджуваних зразків на таких стандартних тест-штамах мікроорганізмів, як: грампозитивний мікроорганізм *Staphylococcus aureus*

ATCC 25293, спорова культура *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, дріжджоподібний гриб *Candida albicans* ATCC 885-653.

У роботу брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів. Мікробне навантаження складало  $1 \times 10^7$  КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл середовища). Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона (для бактеріальних культур) та агар Сабура (для гриба).

Визначали активність на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого в чашки Петрі. До чашок Петрі вносили по 10 мл розтопленого «голодного» незасіяного середовища. Після застигання нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали 3-6 тонкостінних циліндрів з неіржавкої сталі (діаметр – 8 мм, висота – 10,0 мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався з розтопленого та охолодженого до 45 °C агару, у який вносили посівну дозу добової культури мікроорганізму. Після застигання верхнього шару середовища циліндри вилучали стерильним пінцетом, а в утворені лунки вносили досліджувані зразки з урахуванням обсягу лунок. Чашки Петрі витримували 30-40 хвилин за кімнатної температури й поміщали в термостат на 18-24 години.

Облік результатів виконували шляхом вимірювання зони пригнічення зростання мікроорганізмів, з урахуванням і діаметра лунок. Вимірювали з точністю до 1 мм, орієнтуючись на цілковиту відсутність видно зростання.

Для оцінювання активності зразків орієнтувались на такі загальноприйнятні характеристики: відсутність зон затримки зростання мікроорганізмів навколо лунки, а також зона затримки діаметром до 10 мм свідчать про те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного у лунку зразка; зони затримки зростання діаметром 10-15 мм свідчать про низьку чутливість культури; зони затримки зростання діаметром 15-25 мм розцінювали як показник чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка; зони затримки зростання діаметром понад 25 мм – як показник високої чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка [4].

Антиоксидантні властивості вивчали методом біотестування на біологічній моделі інфузорій *Paramecium caudatum*, які вирощували в живильному середовищі Лозина-Лозинського за температури 20-26 °C. Для живлення парамецій використовували живі дріжджі *Rhodotorula gracilis* із додаванням пшеничного борошна [5].

Серед тест-організмів, що їх застосовують під час біотестування, інфузорії займають провідне місце. Вони є зручними об'єктами для досліджень, а отримані результати мають високий коефіцієнт кореляції з даними подібних досліджень на мишах, щурах, кроликах та інших тваринах [6, 7].

Висока чутливість інфузорій до мембранотропних речовин дозволила запропонувати інфузорії як модель для скринінгу та біологічної стандартизації

Результати антимікробної активності зразків мазі

Зразок (концентрація ефірної олії фенхелю)	Культури мікроорганізмів				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зон затримки зростання мікроорганізмів, (M ± m)* мм				
1 (0,5 %)	19,5 ± 0,3	16,7 ± 0,5	14,8 ± 0,2	12,0 ± 0,5	21,5 ± 0,7
2 (1,0 %)	20,1 ± 0,2	16,8 ± 0,2	15,0 ± 0,2	12,9 ± 0,5	24,5 ± 0,5
3 (1,5 %)	23,5 ± 0,5	17,2 ± 0,5	17,0 ± 0,4	14,1 ± 0,3	26,7 ± 0,3
4 (2,0 %)	23,5 ± 0,3	17,5 ± 0,7	17,3 ± 0,3	14,5 ± 0,5	27,0 ± 0,1

Примітка: \* M ± m – довірчий інтервал, n = 5, P = 95 %.

лікарських засобів антиоксидантного та мембрано-стабілізувального типів дії, а висока чутливість на дію різних речовин – для токсикологічного оцінювання лікарських засобів. У наших дослідженнях біотестування використано для вивчення антиоксидантної дії зразків (гострий дослід).

Біотестування виконували на основі аналізу зростання популяції інфузорій та порівняння їх реакцій на підвищені концентрації речовин у досліджуваних пробах, що містять дослідну й контрольну популяції. У досліді оцінювали вплив зразків на тривалість періоду активності інфузорій у середовищі з додаванням токсичних речовин. Як токсиканти використовували: 1 % розчин перексиду водню, який в умовах *in vitro* розщеплюється до перекисних радикалів і пошкоджує переважно ліпідну частину мембрани; 14 % етиловий спирт, який пошкоджує білки мембрани [8].

**Результати та їх обговорення.** Одним з ефектів розробленої ранозагоювальної мазі є антимікробна дія. Основним діючим компонентом, який забезпечує потенційний прояв антимікробної дії, є ефірна олія фенхелю. Тому першим етапом роботи було вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків мазі з різною концентрацією ефірної олії фенхелю – від 0,5 % до 2,0 %.

Результати дослідження антимікробної активності експериментальних зразків наведено в табл. 1.

Результати досліджень (табл. 1) засвідчили наявність антимікробної дії різного ступеня для всіх зразків мазі з різною концентрацією ефірної олії фенхелю. Спостерігали повільне зростання антимікробної активності мазей із підвищенням концентрації ефірної олії. Штами *S. aureus*, *E. coli* виявилися чутливими навіть до зразка № 1 з найменшою концентрацією ефірної олії зі збільшенням зон затримки зростання для зразків № 2-4. Штами *P. aeruginosa*, *B. subtilis* оцінено як низькочутливі до зразків № 1-2, а до зразків № 3-4 штаму *P. aeruginosa* виявився чутливим, а штаму *B. subtilis* – низькочутливим. Штаму *C. albicans* у нашому дослідженні виявився чутливим до зразків № 1-2 та високочутливим до зразків № 3-4.

Отже, аналіз отриманих даних дозволяє висувати, що перспективними концентраціями ефірної олії фенхелю, які здатні забезпечувати максимальну антимікробну дію у створюваному продукті, є 1,5 %

Таблиця 2

Вплив зразків мазі на тривалість збереження рухової активності клітин *Paramecium caudatum* після додавання клітинних отрут

Концентрація олії амаранту в зразках	Тривалість рухової активності парамецій, (M ± m)* хв	
	у 14 % розчині етанолу	у 1 % розчині перексиду водню
4 %	4,48 ± 0,15	3,38 ± 0,21
6 %	5,57 ± 0,20	5,03 ± 0,17
8 %	7,27 ± 0,11	6,58 ± 0,09
10 %	7,35 ± 0,24	6,13 ± 0,25
Контроль	3,08 ± 0,10	1,75 ± 0,12

Примітки: \* (M ± m) – довірчий інтервал; n = 5; P = 95 %.

та 2,0 %, а через незначну різницю в зонах затримки зростання для зразків № 3 та № 4 і вимоги безпечності й економічності для подальших досліджень з розроблення ранозагоювальної мазі обрано концентрацію ефірної олії фенхелю 1,5 %.

Наступним етапом роботи було визначення концентрації олії амаранту, яку було обрано як компонент із високими антиоксидантними властивостями. Вибір концентрації проводили за допомогою біотестування на клітинах *Paramecium caudatum*. У цій серії дослідів готували зразки мазі з різним вмістом олії амаранту – від 4 % до 10 %.

Вплив експериментальних зразків із різною концентрацією олії амаранту на тривалість збереження рухової активності парамецій після додавання клітинних отрут наведено в табл. 2.

Як бачимо, вплив дослідних зразків із різною концентрацією олії амаранту на тривалість рухової активності інфузорій суттєвий – проти контролю спостерігаємо її подовження внаслідок дії отрут, що свідчить про наявність високого рівня антиоксидантної властивості.

Найкращі результати були в разі одночасного додавання 14 % розчину етанолу та дослідного зразка з 10 % олії амаранту – тривалість рухової активності збільшувалась від 3,08 хв до 7,35 хв. Але для цього ж дослідного зразка за додавання 1 % розчину перексиду водню тривалість рухової активності інфузорій (6,13 хв) була меншою, ніж у попередній

точці – у зразка з концентрацією 8 % олії амаранту (6,58 хв). Отже, за результатами цієї серії дослідів найбільш прийнятною концентрацією олії амаранту у складі мазі є 8 %.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** На основі результатів мікробіологічних

досліджень та біотестування у межах розроблення мазі ранозагоювальної дії для терапії у другій та третій фазах ранового процесу обґрунтовано концентрацію антимікробного та антиоксидантного компонентів: ефірної олії фенхелю – 1,5 %, олії амаранту – 8 %.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Трембач О. І., Хохленкова Н. В. Теоретичне обґрунтування складу мазі ранозагоювальної дії з діючими компонентами рослинного походження / *Вісник фармації*. 2022. № 1 (103). С. 48-54. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.81>.
2. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доп. 5. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
3. Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion method. 2015. Version 5.0 January 2015. 21 p. URL: [http://www.infection-control.org.ua/wp-content/uploads/2016/03/7-Manual\\_v\\_5.0\\_EUCAST\\_Disk\\_Test.pdf](http://www.infection-control.org.ua/wp-content/uploads/2016/03/7-Manual_v_5.0_EUCAST_Disk_Test.pdf).
4. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text>.
5. Кордон Т. І. Використання одноклітинних водоростей як індикаторних тест-систем для визначення цитотоксичності. *Науковий вісник Ужгородського університету: Серія: Біологія*. 2012. Вип. 32. С. 172–175.
6. Степченко Л. М., Крива О. А., Чумак В. О. Рівень безпечності Гуміліду, визначений біотестуванням на інфузоріях. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 2020. Vol. 7, № 4. С. 210-214. DOI: 10.32819/2019.74037.
7. Ecotoxicity assessment using ciliate cells in millifluidic droplets / R. Illing et al. *Biomicrofluidics*. 2016. Vol. 10, № 2. P. 024115. DOI: 10.1063/1.4944869.
8. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Вивчення антиоксидантних властивостей дерматокосметичних засобів з рослинними субстанціями на біологічній моделі *Paramecium caudatum*. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 2 (55). С. 22-25. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.165>.

### REFERENCES

1. Trembach, O. I., Khokhlenkova, N. V. (2022). *Visnyk farmatsii, 1 (103)*, 48-54. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.81>.
2. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2021). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2<sup>nd</sup> ed.). (Dop. 5). Kharkiv, 424.
3. Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method. (2015). Version 5.0. Available at: [http://www.infectioncontrol.org.ua/wp-content/uploads/2016/03/7-Manual\\_v\\_5.0\\_EUCAST\\_Disk\\_Test.pdf](http://www.infectioncontrol.org.ua/wp-content/uploads/2016/03/7-Manual_v_5.0_EUCAST_Disk_Test.pdf).
4. MOZ Ukrainy. (2007). «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ»: Nakaz vid 05.04.2007 r. № 167. *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text>.
5. Kordon, T. I. (2012). *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu: Serii: Biolohiia*, 32, 172–175.
6. Stepchenko, L. M., Kryva, O. A., Chumak, V. O. (2020). *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 7 (4), 210-214. doi: 10.32819/2019.74037.
7. Illing, R., Burkart, C., Pfitzner, D., Jungmann, D., Baraban, L., Cuniberti, G. (2016). Ecotoxicity assessment using ciliate cells in millifluidic droplets. *Biomicrofluidics*, 10 (2), 024115. doi: 10.1063/1.4944869.
8. Fedorovska, M. I., Polovko, N. P., Strilets, O. P. (2018). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 2 (55), 22-25. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.165>.

#### Відомості про авторів:

Трембач О. І., аспірант кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

E-mail: [alex.trembach.ua@gmail.com](mailto:alex.trembach.ua@gmail.com)

Хохленкова Н. В., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет

Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [hohnatal@gmail.com](mailto:hohnatal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

#### Information about authors:

Trembach O. I., postgraduate student of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

E-mail: [alex.trembach.ua@gmail.com](mailto:alex.trembach.ua@gmail.com)

Khokhlenkova N. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy

of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [hohnatal@gmail.com](mailto:hohnatal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Надійшла до редакції 24.01.2023 р.

О. Д. Мацюк, О. С. Калюжная, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача для порожнини рота

**Мета роботи** – розробити склад і лабораторну технологію лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота на основі рослинного діючого компонента та вивчити певні показники якості створеного продукту.

**Матеріали та методи.** Для розробки складу і технології препарату обирали активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) й допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування і широко використовувані у фармацевтичній практиці. Застосовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні методи дослідження. Отримані дані статистично обробляли за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007.

**Результати та їх обговорення.** Теоретично обґрунтовано склад і кількість компонентів лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота. Наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоаспектної дії з дезодорувальним ефектом для застосування в разі галітозу (екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, оману, цикорію у співвідношенні 45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5 відповідно, (1 : 4); чебрецю та лимона олія ефірна, ксиліт, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія, вода очищена). Результати випробовування засвідчили необхідність додати до складу ополіскувача для порожнини рота антимікробні консерванти. Враховуючи вимоги безпечності й економічності та дещо вищу антимікробну активність, перспективним консервантом обрали калію сорбат у мінімально дієвій із досліджуваних концентрацій – 0,1 %. Методом салівадіагностики виявлено загальну тенденцію до покращення фізико-хімічних властивостей слини за низкою параметрів після застосування експериментального зразка розробленого ополіскувача.

**Висновки.** Розроблено склад лікувально-профілактичного оригінального препарату – ополіскувача для порожнини рота багатоаспектної дії з антимікробним та дезодорувальним ефектом для застосування в разі галітозу. Методом салівадіагностики досліджено кристалоскопічні й тезіокристалоскопічні характеристики слини пробандів.

**Ключові слова:** лопуха великого корені; нагідок лікарських квітки; подорожника великого листя; хвоща польового стебла; оману високого кореневища і корені; шавлії лікарської листя; цикорію дикого корені; ополіскувач порожнини рота; склад

O. D. Matsiuk, O. S. Kaliuzhnaia, L. I. Vyshnevskia  
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The theoretical and experimental substantiation of the composition of a mouthwash

**Aim.** To develop the composition and laboratory technology of a therapeutic and preventive mouthwash based on a plant active ingredient and study a number of its quality indicators.

**Materials and methods.** When developing the composition and technology of the drug, active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients approved for medical use and widely used in pharmaceutical practice were selected. The information-search, information-analytical, organoleptic, physicochemical, pharmacotechnological and microbiological research methods were used. Statistical processing of the data obtained was performed using Microsoft Excel 2007 spreadsheets.

**Results and discussion.** The composition and number of components of the therapeutic and preventive mouthwash have been theoretically substantiated. The theoretical and experimental substantiation of the composition of the original mouthwash of the multifaceted action with a deodorizing effect for use in halitosis (the liquid extract of burdock, pot marigold, fleaworts, horsetail, sage, inula, chicory (45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5, respectively) (1 : 4); thyme and lemon essential oil, xylitol, polysorbate-20, glycerin, PEG-40 hydrogenated castor oil, purified water) is given. The tests showed the need to add antimicrobial preservatives to the mouthwash composition. Taking into account the requirements of safety and cost-effectiveness, as well as slightly higher antimicrobial activity, potassium sorbate in the minimum effective concentration of 0.1 % was chosen as a promising preservative. Salivary diagnostics revealed a general tendency to improve the physicochemical properties of saliva by a number of parameters after applying an experimental sample of the mouthwash developed. There is a general tendency to improve the physicochemical properties of saliva by a number of parameters after using an experimental sample of the mouthwash developed.

**Conclusions.** The composition of the therapeutic and preventive original drug – a mouthwash of the multifaceted action with the antimicrobial and deodorizing effects for use in halitosis has been developed.

**Key words:** burdock root; pot marigold flowers; fleaworts leaf; horsetail stem; inula rhizome and roots; sage leaves; chicory root; mouthwash; composition



**Вступ.** Актуальність профілактичних засобів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення, зумовлено значною поширеністю захворювань ротової порожнини. Засоби з протизапальними, антимікробними, дезодорувальними властивостями, покращуючи стан, ефективні у профілактиці та лікуванні низки захворювань ротової порожнини. На сьогодні в Україні особливої ваги набуває проблема вітчизняного виробництва лікарських препаратів, а також забезпечення їх конкурентоздатності для споживачів [1].

Захворювання ротової порожнини мають багато факторів ризику, з-поміж яких розрізняють незмінні (вік, спадковість) і змінні (спосіб життя людини, поведінка, звички). Проблема галітозу має медичні й психологічні аспекти: наявність його може бути індикатором патології різних органів і систем організму людини; ознаки галітозу або страх їх чинять надзвичайний негативний вплив на соціальне життя особистості. Поширеність галітозу дуже висока – більше половини населення земної кулі. Незалежні опитування засвідчили, що майже 50 % респондентів стверджують, що неприємний запах з рота суттєво шкодить успішній кар'єрі його власника (особливо, якщо професійна діяльність пов'язана зі спілкуванням). 20 % опитаних вважають галітоз одним із найбільш неприємних фізіологічних проявів особистості [2]. Людина, що має проблему галітозу, здебільшого навіть не здогадується про це, бо адаптується до власного запаху. Знаючи про проблему неприємного запаху з рота, пацієнти зазвичай намагаються розв'язати це питання самостійно, вдаючись до парфумів, різних ополіскувачів для свіжого дихання, спреїв, жувальних гумок тощо. Проте ці засоби лише на короткий період маскують неприємний запах. Реально розв'язати проблему можна тільки за допомогою фахівця, який професійно виявить причини галітозу й добре адекватне лікування і профілактику [3-5]. Патогенез стоматологічних захворювань тісно пов'язаний також із наявністю шкідливої звички – куріння. Загалом існує жорстка кореляція між інтенсивністю і стажем куріння та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах і системах, зокрема і в ротовій порожнині.

Індивідуальна гігієна порожнини рота є частиною первинної профілактики стоматологічних захворювань і давно посідає провідне місце в загальній гігієні людини. Сучасні технології дозволили здійснити рух уперед у цій галузі, а однією з ланок є створення нових засобів для індивідуальної гігієни порожнини рота [6, 7].

Галітоз (захворювання, яке супроводжується патологічним збільшенням кількості анаеробних мікроорганізмів у ротовій порожнині), хронічний неприємний запах з рота, за висловом J. Tonzetich et al., можна віднести до категорії «соціальної інвалідності», адже для певної групи населення він нерідко є причиною обмеження спілкування людей, які страждають на цю недугу. Галітоз розглядають як хронічний стан, якщо присутній щодня і не усувається за допомогою зубної пасти та щітки [8, 9].

Значна поширеність захворювань ротової порожнини і водночас дедалі вищі вимоги пацієнтів до свого стоматологічного статусу зумовлюють актуальність профілактичних заходів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення [10, 11]. На сьогодні галітоз розглядають, з одного боку, як прояв патології внутрішніх органів, а з іншого – як низький рівень гігієни порожнини рота [12]. До появи неприємного запаху з рота можуть призводити як загальні, так і місцеві чинники: захворювання шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів (хронічний риніт, тонзиліт, поліпи носа); хронічні неспецифічні захворювання легень; цукровий діабет (запах ацетону в разі діабетичної коми); ниркова недостатність; онкологічні захворювання; стрес та нервова напруга; голодування; вживання медикаментозних препаратів (гіпотензивні засоби, антидепресанти, антигістамінні, протизапальні та інші медикаменти, що сприяють розвитку сухості в порожнині рота) [13]. P. Sorapornamorn et al. вважають саме зниження секреції слини тим фактором, що посилює прояв галітозу, [14]. У 85 % випадків галітоз зумовлюють недостатня гігієна ротової порожнини, пародонтит, карієс тощо. Але є і інші причини – наявність соматичних захворювань, особливості харчування і шкідливі звички (паління) [15-17]. Розвиток галітозу пов'язаний із виникненням патології в ротовій порожнині і є результатом розкладання залишків білків анаеробними бактеріями [18, 19], що призводить до формування летких сірчистих сполук. Як такі сполуки, на думку дослідників [20, 21], зазвичай постають метилмеркаптан і гідрид сульфід. Центральна роль у виникненні запаху з рота належить слині, у якій містяться клітини злушеного епітелію, що є основним субстратом, який містить дисульфід. Розрізняють галітоз позаоральний і внутрішньоротовий [8, 22, 23]. Останній зумовлюють леткі речовини, які продукують переважно анаеробні бактерії ротової порожнини. Серед цих сполук метилмеркаптан, сірководень, диметилсульфід, диметилдисульфід, диметилприсульфід, піридин, індол, скатол, триметиламін, ацетон тощо. Наукове обґрунтування виникнення запаху з рота та характеристики видихуваного повітря наведено в роботах J. Tonzetich et al. (2010, 2012), які виявили наявність деяких амінів та індолів, що посилюють запах слини [9, 24]. Грампозитивні *Streptococcus milleri* та анаеробні грамнегативні бактерії, такі, як *Porphyromonas intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* і *Porphyromonas gingivalis*, продукують індол і скатол. Грамнегативні бактерії *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Prevotella intermedia* продукують сульфурвмісні леткі сполуки, отримуючи їх із харчових продуктів як субстрат [8, 22, 23].

Захворювання ротової порожнини можуть впливати на всі аспекти життя, особисті стосунки, впевненість у собі, а також зумовлювати виникнення психологічних проблем, обмеження спілкування і розвиток депресії [25, 26].

Використання еліксирів, ополіскувачів, зубних паст тощо із протизапальними, протимікробними

й дезодорувальними властивостями поліпшує стан ротової порожнини та є важливою складовою заходів профілактики і лікування низки стоматологічних захворювань (карієс, гінгівіт, пародонтоз, зубний біль, виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота, галітоз тощо) [10, 11, 22, 27]. Ополіскувачі порожнини рота здатні усувати запальні процеси на слизовій ротової порожнини та яснах, забезпечувати ефективне очищення ясенних кишень та доставляння АФІ у важкодоступні місця ротової порожнини, мають просту технологію, зручні у використанні.

На сьогодні асортимент еліксирів та ополіскувачів є достатньо широкий, однак вони здебільшого містять як АФІ синтетичні сполуки (амінофторид олова, хлоргексидину біглюконат, цетилперидинію хлорид, ксиліт, натрію фторид, калію нітрат, цинку лактат, кислоту бурштинову, натрію бензоат тощо). Такі засоби не підходять пацієнтам, які мають підвищену чутливість до конкретних складових, а також тим, хто надає перевагу природним сполукам як лікарським препаратам [1].

Отже, **мета роботи** полягала в розробленні складу й лабораторної технології лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота на основі рослинного діючого компонента та у вивченні певних показників якості створеного продукту.

**Матеріали та методи.** Для розробки складу й технології препарату обирали активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) та допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування і широко використовувані у фармацевтичній практиці. Застосовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні методи дослідження. Отримані дані статистично обробляли за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007 [28].

**Результати та їх обговорення.** Для розроблення складу ополіскувача на першому етапі було опрацьовано вимоги чинних нормативних документів [29, 30].

До складу ополіскувача для догляду за ротовою порожниною і зубами висувають такі вимоги: забезпечення якомога тривалішого впливу АФІ на ротову порожнину та зуби; здатність протистояти адгезії мікроорганізмів на поверхні зубної емалі; здатність формувати захисний бар'єр для емалі зуба і ясен від впливу кислого середовища, а також від речовин, що містяться в їжі і можуть сприяти забарвленню емалі; уповільнення процесу природної демінералізації зубної емалі та сприяння її ремінералізації; забезпечення протизапальної, антимікробної, ранозагоювальної дії на слизову оболонку ротової порожнини тощо [29].

На основі бібліосемантичного аналізу джерел наукової літератури та мікробіологічних досліджень з метою визначення об'єктів із найширшим спектром антимікробних і антибактеріальних властивостей було обрано лікарську рослину сировину, що її традиційно використовують у народній та офіційній медицині [28].

Основний хімічний склад та фармакологічну дію БАР лікарської рослинної сировини [31, 32]

експериментально обраного складу АФІ ополіскувача порожнини рота наведено в табл. 1.

Далі отримували водний екстракт коренів лопуха : нагідок лікарських квіток : оману високого кореневищ і коренів : подорожника великого листя : хвоща польового стебел : шавлії лікарської листя : цикорію дикого коренів у співвідношенні 45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5 відповідно. Співвідношення екстрагент : сировина складало 1 : 4. Багатокомпонентний водний екстракт отримували методом фільтраційної перколяції у співвідношенні сировина : екстрагент – 1 : 4.

Здатність еліксирів, ополіскувачів видаляти неприємний запах, надавати відчуття приємної свіжості досягається завдяки введенню до їхнього складу ароматичних речовин: ефірних олій, камфори і ментолу [27, 33]. Залежно від концентрації ефірні олії лимона та чебрецю звичайного, крім коригування смаку й запаху, тобто дезодорувального ефекту, чинять і протимікробну дію, особливо щодо *Streptococcus mutans*. Як допоміжні речовини для ополіскувача використовували полоксамер-407, полісорбат-20, гліцерин, етанол 96 %, пропіленгліколь, ПЕГ-40 касторову олію гідрогенізовану, ефірні олії лимона та чебрецю звичайного [27, 31, 33].

Далі виконували дослідження з вибору консерванта для ополіскувача порожнини рота. Добираючи оптимальний консервант, зважали на те, що, окрім вияву антимікробної дії та забезпечення стабільності готового засобу, він має міститись у мінімальних ефективних концентраціях, бути максимально безпечним та економічно вигідним.

Випробування ефективності антимікробних консервантів виконували за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3. Як живильні середовища використовували соєво-казеїновий агар та Сабуро-декстрозний агар, як розчинник – буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50 г/л полісорбату, 80,5 г/л лецитину, 1 г/л гістидину гідрохлориду. Як тест-культури мікроорганізмів використовували *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 10231, *As. brasiliensis* ATCC 16404, приготування інкуляту з яких здійснювали згідно з ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [28].

Результати випробування ефективності антимікробних консервантів у зразках ополіскувача з натрію бензоатом, калію сорбатом, ніпагіном у концентраціях 0,1 та 0,2 % та без консервантів наведено в табл. 2.

Отримані дані, наведені в табл. 2, свідчать про те, що зразок ополіскувача без консервантів проходить мікробіологічний тест лише для бактерій *S. aureus* та *E. coli*, що підтверджує літературні дані щодо антимікробної дії окремих активних компонентів ополіскувача. Але цей зразок не відповідає вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій *Ps. aeruginosa* менше 3 через 14 діб, а для клітин грибів *C. albicans* і *As. brasiliensis* за вимогами ДФУ на 28-у добу не повинно спостерігатися збільшення числа мікроорганізмів проти кількості життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці. Отже, отримані результати

Таблиця 1

## Хімічний склад та фармакологічна дія БАР лікарської рослинної сировини ополіскувача порожнини рота

ЛРС	Хімічний склад	Фармакологічна дія
Лопуха великого корені ( <i>Radices Arctii lappae</i> )	Інулін, сесквітерпеноїди, флавоноїди, слиз, фенольні сполуки, ефірна олія, протеїн, моно- і дисахариди, жирна олія, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни С та В, смоли, макро- та мікроелементи	Протизапальна, протівірусна, імуномодулювальна, бактерицидна, анаболізувальна, ранозагоювальна, антимікробна, антисептична, в'язуча
Нагідок лікарських квітки ( <i>Flores Calendulae officinalis</i> )	Каротиноїди, флавоноїди, тритерпенові глікозиди, вуглеводи парафінового ряду, смоли, слизи, гіркоти, органічні кислоти (яблучна, пентадецилова, саліцилова), аскорбінова кислота, макро- та мікроелементи	Протизапальна, ранозагоювальна, бактерицидна, спазмолітична, антиоксидантна, репаративна
Оману високого кореневища і корені ( <i>Rhizomata et radices Inulae helenii</i> )	Ефірна олія, сесквітерпени, вітамін Е, сапоніни, смоли, камеді, слизи, пігменти, алкалоїди, полісахариди, макро- та мікроелементи	Протизапальна, антимікробна, спазмолітична, бактеріостатична, фунгіцидна
Подорожника великого листа ( <i>Folia Plantaginis major</i> )	Полісахариди, флавоноїди, глікозид аукубін, гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, неохлорогенова), каротин, холін, споніни, вітаміни С і К, дубильні й пектинові речовини	Протизапальна, протимікробна, кровоспинна, репаративна, анальгезувальна, в'язуча
Хвоща польового стебла ( <i>Herba Equiseti arvensis</i> )	Кремнієва кислота, флавоноїди, сапонін еквізетонін, алкалоїди дубильні, смолисті й гіркі речовини, ситостерол, диметилсульфон, органічні кислоти (аконітова, щавлева, яблучна, лінолева), вітамін С, каротин, макро- і мікроелементи	Протизапальна, протимікробна, кровоспинна, репаративна, в'язуча, загальнозміцнювальна
Шавлії лікарської листя ( <i>Folia Salviae officinalis</i> )	Ефірна олія, ароматичні смоли, дубильні речовини, тритерпенові кислоти (кофейна, хлорогенова, елагова, ферулова, галова, розмаринова), дитерпени, флавоноїди, алкалоїди, речовини поліфенольної будови, вітаміни групи В, мікроелементи	Антисептична, антимікробна, протизапальна, знеболювальна, бактерицидна, заспокійлива, спазмолітична
Цикорію дикого корені ( <i>Radices Cichorii intybus</i> )	Інулін, вуглеводи, гіркі сесквітерпенові лактони, кумарини, стероли, білкові речовини, цикорієва й аскорбінова кислоти, смолисті речовини, холін	Протизапальна, протимікробна, анальгезувальна, репаративна, загальнозміцнювальна

доводять необхідність додавання до складу ополіскувача антимікробних консервантів.

Через 14 діб зберігання інокульованих зразків ополіскувача з консервантом натрію бензоатом логарифм зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 3,0 і складав за концентрації 0,1 % для *S. aureus* – 3,25, для *E. coli* – життєздатних бактерій не зареєстровано, для *Ps. aeruginosa* – 3,68; за концентрації 0,2 % для *S. aureus* та *E. coli* – життєздатних клітин не зареєстровано, для *Ps. aeruginosa* – 3,84. Для клітин грибів *C. albicans* на 14 добу логарифм зменшення кількості життєздатних клітин у зразках із натрієм бензоатом 0,1 % склав 3,10 (за вимогами не менше 1,0), з натрієм бензоатом 0,2 % – 3,95. Для культури *As. brasiliensis* на 14 добу з натрієм бензоатом 0,1 % логарифм зменшення складав 2,8, а в зразках з натрієм бензоатом 0,2 % клітин грибів не зареєстровано. На 28 добу життєздатних клітин бактерій і грибів у зразках ополіскувача із концентрацією натрію бензоату 0,1 та 0,2 % не виявлено.

Для зразків ополіскувача із консервантом калію сорбатом у концентраціях 0,1 та 0,2 % через 14 діб зберігання *S. aureus* та *E. coli* не зареєстровано, а логарифм зменшення кількості бактерій *Ps. aeruginosa* складав 3,84 за концентрації 0,1 %, а за концентрації

0,2 % клітин не виявлено. Щодо культур грибів, то на 14 добу логарифм зменшення кількості клітин *C. albicans* складав 3,57 за 0,1 % калію сорбату, а за концентрації консерванта 0,2 % їх не виявлено. Подібну тенденцію спостерігали і для грибів *As. brasiliensis*: за 0,1 % логарифм зменшення дорівнював 3,25, а за 0,2 % – мікроорганізмів не було виявлено. На 28 добу експерименту клітин тест-мікроорганізмів не зареєстровано.

Зразки ополіскувача з ніпагіном у кількості 0,1 та 0,2 % також проявляли антимікробну активність щодо тест-мікроорганізмів. Так, на 14 добу логарифм зменшення кількості бактерій *S. aureus* становив 3,21 (ніпагін 0,1 %) та 3,30 (ніпагін 0,2 %), *E. coli* – 3,20 (ніпагін 0,1 %) та 3,48 (ніпагін 0,2 %), *Ps. aeruginosa* – 3,32 (ніпагін 0,1 %) та 3,58 (ніпагін 0,2 %), що перевищує вимоги ДФУ. Для грибів результати такі: логарифм зменшення кількості клітин *C. albicans* дорівнював 3,15 та 4,04 відповідно за концентрацій 0,1 та 0,2 % ніпагіну в зразках ополіскувача, а для *As. brasiliensis* – 2,60 за концентрації 0,1 %, а за 0,2 % ніпагіну їх не було виявлено. На 28 добу експерименту клітин тест-мікроорганізмів не зареєстровано. Отже, ефективність консерванта ніпагіну в обох концентраціях у складі ополіскувача відповідає вимогам ДФУ.

## Результати ефективності антимікробних консервантів у дослідних зразках

Тест-мікроорганізми	Концентрація консерванта, %	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)	
			14 діб	28 діб
Натрію бензоат				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/3,25	НЗ/НВ
	0,2	5,37	3/НВ	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,55	3/3,68	НЗ/НВ
	0,2	5,51	3/3,84	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,10	НЗ/НВ
	0,2	5,58	1/3,95	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,58	1/2,80	НЗ/НВ
	0,2	5,64	1/НВ	НЗ/НВ
Калію сорбат				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,28	3/НВ	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,55	3/3,84	НЗ/НВ
	0,2	5,48	3/НВ	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,57	НЗ/НВ
	0,2	5,58	1/НВ	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,65	1/3,25	НЗ/НВ
	0,2	5,61	1/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,65	3/3,21	НЗ/НВ
	0,2	5,36	3/3,30	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,58	3/3,20	НЗ/НВ
	0,2	5,52	3/3,48	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,57	3/3,32	НЗ/НВ
	0,2	5,44	3/3,58	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,15	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/4,04	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,60	1/2,60	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/НВ	НЗ/НВ
Без консерванта				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	–	5,30	3/3,18	НЗ/НЗ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	–	5,58	3/3,40	НЗ/НЗ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	–	5,60	3/2,78	НЗ/НЗ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	–	5,58	1/1,75	НЗ/1,62
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	–	5,58	1/1,52	НЗ/1,50

Примітки: НЗ – не спостерігали збільшення кількості мікроорганізмів проти кількості життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Таблиця 3

Кристалоскопічні характеристики до використання ополіскувача проти показників норми

Показники	Кристалізація				Тезиграфія			
	ІС	КР	СДФ	КЗ	ТІ	К	СДФ	КЗ
Норма	2,31	2,16	0,39	2,17	1,87	2,16	0,64	2,2
До використання засобу	1,25	1,23	1,75	0,88	2,26	1,80	1,40	0,96

Узагальнюючи результати табл. 2, можемо констатувати відповідність отриманих даних вимогам ДФУ до оромукозних препаратів. А серед наведених консервантів найвищу антимікробну активність мав калію сорбат.

Одним із найважливіших показників фізіологічного гомеостазу в організмі є слина людини. Враховуючи наявність у слині багатьох ендогенних і екзогенних речовин, а також неінвазивний спосіб її отримання, ми обрали метод салівадіагностики для визначення ефективності розробленого ополіскувача [35, 36].

Завданням дослідження було оцінити особливості кристалогенезу слини пробандів та вивчити вплив розробленого ополіскувача на кристалогенні властивості слини. Визначали кількісні тезіокристалоскопічні характеристики дегідратації зразків слини за певною системою оцінних критеріїв (тезиграфічний індекс (ТІ), коефіцієнт поясності (К), а також ступінь деструкції фасцій (СДФ) та краєва зона (КЗ)). Узагальнені результати визначення кристалоскопічних характеристик слини пробандів проти значень їх норми наведено в табл. 3.

Результати виконаного дослідження свідчать про високу варіабельність кристалогенних властивостей слини в обстежених пробандів, тобто вони мають неоднаковий фізико-хімічний склад. Усі дослідні зразки мали показники, які суттєво відрізнялися від норми (табл. 3), що може свідчити про наявність певних захворювань шлунково-кишкового тракту або стоматологічних патологій без явних ознак патологічного процесу.

Результати дослідження кристалоскопічних та тезіокристалоскопічних характеристик дослідної рідини після використання розробленого ополіскувача протягом 3 міс. наведено в табл. 4.

Отже, за даними табл. 4, за більш тривалого використання експериментального зразка ополіскувача для рота спостерігаємо позитивну динаміку, відбувається нормалізація досліджуваних показників, що свідчить про ефективність розробленого препарату.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування складу оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоаспектної дії

Таблиця 4

Узагальнені кристалоскопічні та тезіокристалоскопічні характеристики слини після використання розробленого ополіскувача

Кристалоскопічні характеристики слини	Після використання розробленого ополіскувача	
	Через 14 днів	Через 3 міс.
Індекс структурності	1,93 ± 0,04	2,12 ± 0,03
Кристалізованість	1,88 ± 0,06	2,06 ± 0,05
Ступінь деструкції фасцій	1,52 ± 0,10	1,31 ± 0,09
Краєва зона	1,14 ± 0,08	1,29 ± 0,10
Тезиграфічний індекс	2,11 ± 0,05	2,15 ± 0,04
Коефіцієнт поясності	1,95 ± 0,11	2,03 ± 0,14
Ступінь деструкції фасцій	1,28 ± 0,12	1,15 ± 0,13
Краєва зона	1,14 ± 0,04	1,22 ± 0,05

Примітка: n = 5.

з дезодорувальним ефектом для застосування в разі галітозу (екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, цикорію (1 : 4); чебрецю та лимона олія ефірна, ксиліт, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія, вода очищена). Результати випробувань засвідчили необхідність додати до складу ополіскувача для порожнини рота антимікробні консерванти. Враховуючи вимоги безпечності та економічності і дещо вищу антимікробну активність, перспективним консервантом обрали калію сорбат у мінімально дієвій із досліджуваних концентрацій – 0,1 %.

Методом салівадіагностики досліджено кристалоскопічні та тезіокристалоскопічні характеристики слини пробандів. Спостерігали позитивну динаміку й певну нормалізацію досліджуваних показників, що свідчить про ефективність розробленого препарату.

Отримані дані будуть використані для подальшого розроблення методів контролю якості на лікувально-профілактичний препарат – ополіскувач для порожнини рота.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
2. Figueiredo L. C. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease. *J. Periodontol.* 2012. Vol. 73, № 11. P. 1338-1342. DOI: 10.1902/jop.2002.73.11.1338.
3. Донцова Д. А., Рябоконе Е. Н. Изучение гигиенической эффективности ополаскивателей полости рта. *Український медичний альманах.* 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 31-32.
4. Копельян Н. М., Копельян В. Є. Вплив стану гігієни порожнини рота на перебіг генералізованого пародонтиту *Український медичний альманах.* 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 117-118.
5. Назарян Р. С., Кривенко Л. С. Улучшение показателей клинической эффективности мероприятий профессиональной гигиены полости рта. *Український медичний альманах.* 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 77-78.
6. Петрушанко Т. О., Іленко Н. В., Іленко Н. М. Клінічні та інформаційні аспекти галітозу у майбутніх лікарів і можливості його корекції. *Современная стоматология.* 2009. № 3. С. 79-82.
7. Лісецька І., Рожко М. Стан гігієни ротової порожнини й рівень санітарно-гігієнічних знань в осіб підліткового та юнацького віку, які палять. *Терапевтика.* 2021. Т. 2, № 4. С. 28-32.
8. Bicak D. A. A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review. *Open Dent. J.* 2018. № 12. P. 322-330. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>.
9. Tonzetich J., Ng S. K. Reduction of malodor by oral cleansing procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 2012. Vol. 42. P. 172-181. DOI: 10.1016/0030-4220(76)90121-3.
10. Каськова Л. Ф., Батіг В. М., Абрамчук І. І. Стан ротової хвороби та профілактика стоматогічних захворювань у підлітків, які навчаються в різних закладах освіти за різними формами навчання. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т. 21, № 2 (82). С. 137-143. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.77>.
11. Preethanath R. S., Ibraheem W. I., Anil A. Pathogenesis of Gingivitis. *Intech. Open.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>.
12. Sterer N., Rubinstein Y. Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence international.* 2012. Vol. 37, № 8. P. 653-658.
13. Reiss M. Bad breath-etiologic, diagnostic and therapeutic problems. *Wien Med Wochenschr.* 2012. Vol. 150, № 5. P. 98-100.
14. Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients / P. Soparomorn et al. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010. Vol. 103. P. 655-660. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.08.023.
15. Дерев'яно О. Р. Поширеність галітозу серед учнів школи. *Актуальні питання науково-практичної стоматології* : матеріали з міжнар. стоматологічної конф. студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 20-22 квіт. 2017 р. Ужгород, 2017. С. 144-146. URL: <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/13864>.
16. Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors / F. C. Milanese et al. *Brazilian Oral Res.* 2016. Vol. 30, № 1. P. e71. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>.
17. Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research / M. Du et al. *BMC Oral Health.* 2016. № 19. P. 734-744. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>.
18. Awano S., Koshimune S., Karihara E. The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor. *J. Dent.* 2012. Vol. 32, № 74. P. 555-559. DOI: 10.1016/j.jdent.2004.06.001.
19. Baehni P.C., Guggenheim B. Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2010. Vol. 7, № 3. P. 259-277. DOI: 10.1177/10454411960070030401.
20. Bernie K. M. The causes and management of oral malodor. *Dent. Today.* 2012. Vol. 21, № 2. P. 92-97.
21. Bollen C. M., Rompen E. H., Demanez J. P. Halitosis: a multidisciplinary problem. *Rev Med Liege.* 2013. Vol. 54, № 1. P. 32-36. DOI: 10.1038/ijos.2012.39.
22. Hampelska K., Jaworska M. M., Babalska Z. Ł., Karpiński T. M. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 8. P. 2484. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>.
23. Mogilnicka I., Bogucki P., Ufnal M. Microbiota and Malodor – Etiology and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 8. P. 2886. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>.
24. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J. Periodontol.* 2010. Vol. 48. P. 13-20. DOI: 10.1902/jop.1977.48.1.13.
25. Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / D.-S. Lee et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, № 13. P. 1143. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>.
26. Vali A., Roohafza H., Keshteli A. H., Afghari P. The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition. *Int. Dental J.* 2015. Vol. 65, № 13. P. 120-126. DOI: <https://doi.org/10.1111/idj.12153>.
27. Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenansensis* Rehder / H. Sakagami et al. *In Vivo.* 2016. № 2. P. 107-111.
28. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014, 2015, 2018.
29. ДСТУ 2472-2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення. Державний стандарт України. Вид. офіц. (чинний від 2007-07-01). Київ : Держстандарт України, 2006. 66 с.
30. Засоби гігієни ротової порожнини рідкі. Загальні технічні умови. ДСТУ 4186: 2003 [Чинний від 2004-07-01]. Київ : Держспоживстандарт України, 2004. 8 с.
31. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
32. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

33. Gonçalves G. M., Bottaro M., Nilson A. C. Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans*. *Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada*. 2011. № 32. P. 375–380.
34. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Київ : МОЗ України. 2015. 109 с.
35. Мінцер О. П., Ткаченко Ю. В., Слободской Р. Б., Литвиненко О. С. Перспективи дослідження кристалогенезу ротової рідини в доказовій ортодонтії. *Медицина інформатика та інженерія*. 2012. № 4. С. 38-41. DOI: <https://doi.org/10.11603/mic.1996-1960.2011.4.13>.
36. Цубер В. Ю., Тарасенко К. В., Омельченко О. Є. Салівадігностика – об’єктивний метод оцінки психоемоційного напруження у людини. *Український медичний альманах*. 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 99-101.

## REFERENCES

1. Derzhavnyi reiestr likars'kykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
2. Figueiredo, L. C. (2012). The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease. *J. Periodontol.*, 73 (11), 1338-1342. doi: 10.1902/jop.2002.73.11.1338.
3. Dontsova, D. A., Riabokon', E. N. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 31-32.
4. Kopel'ian, N. M., Kopel'ian, V. YE. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 117-118.
5. Nazarian, R. S., Kryvenko, L. S. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 77-78.
6. Petrushanko, T. O., Ilenko, N. V., Ilenko, N. M. (2009). *Sovrem. Stomatolohiia*, 3, 79–82.
7. Lisets'ka, I., Rozhko, M. (2022). *Tera-pevtyka*, 2 (4), 28-32.
8. Bicak, D. A. (2018). A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review. *Open Dent. J.*, 12, 322–330. doi: <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>.
9. Tonzetich, J., Ng, S. K. (2012). Reduction of malodor by oral cleansing procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 42, 172-181. doi: 10.1016/0030-4220(76)90121-3.
10. Kas'kova, L. F., Batih, V. M., Abramchuk, I. I. (2017). *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*, 21 (2 (82)), 137–143. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.77>.
11. Preethanath, R. S., Ibraheem, W. I., Anil, A. (2020). Oral Diseases. Chapter Pathogenesis of Gingivitis. *Intech. Open*. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>.
12. Sterer, N., Rubinstein, Y. (2012). Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence international.*, 8 (37), 653-658.
13. Reiss, M. (2012). Bad breath-etiological, diagnostic and therapeutic problems. *Wien Med Wochenschr.*, 150 (5), 98-100.
14. Sopapornamorn, P., Ueno, M., Shinada, K., Yanagishita, M., Kawaguchi, Y. (2010). Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 103, 655-660. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.08.023.
15. Derevianko, O. R. (2017). Proceeding from Aktualni pytannia naukovo-praktychnoi stomatolohii : *materialy z mizhnar. stomatolohichnoi konf. studentiv ta molodykh vchenykh (20–22 kvitnya 2017 r.)*. (pp. 144–146). Uzhhorod. Available at: <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/13864>.
16. Milanese, F. C., Kauer, B., Wagner, T. P., Daut, L. D., Haas, A. N. (2016). Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors. *Brazilian Oral Res.*, 30 (1), e71. doi: <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>.
17. Du, M., Li, L., Jiang, H., Zheng, Y., Zhang, J. (2016). Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research. *BMC Oral Health.*, 19, 734–744. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>.
18. Awano, S., Koshimune, S., Karihara, E. (2012). The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor. *J. Dent.*, 32 (74), 555-559. doi: 10.1016/j.jdent.2004.06.001.
19. Baehni, P. C., Guggenheim, B. (2010). Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 7 (3), 259-277. doi: 10.1177/10454411960070030401.
20. Bernie, K. M. (2012). The causes and management of oral malodor. *Dent. Today*, 21 (2), 92-97.
21. Bollen, C. M., Rompen, E. H., Demanez, J. P. (2013). Halitosis: a multidisciplinary problem. *Rev Med Liege*, 54 (1), 32-36. doi: 10.1038/ijos.2012.39.
22. Hampelska, K., Jaworska, M. M., Babalska, Z. Ł., Karpiński, T. M. (2020). The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J. Clin. Med.*, 9 (8), 2484. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>.
23. Mogilnicka, I., Bogucki, P., Ufnal, M. (2020). Microbiota and Malodor – Etiology and Management. *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (8), 2886. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>.
24. Tonzetich, J. (2010). Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J. Periodontol.*, 48, 13-20. doi: 10.1902/jop.1977.48.1.13.
25. Lee, D.-S., Kim, M., Nam, S.-H., Kang, M.-S., Lee, S.-A. (2021). Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18 (13), 1143. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>.
26. Vali, A., Roohafza, H., Keshteli, A. H., Afghari, P. (2015). The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition. *Int. Dental J.*, 65 (3), 120–126. doi: <https://doi.org/10.1111/idj.12153>.
27. Sakagami, H., Sheng, H., Ono, K., Komine, Y., Miyadai, T., Terada, Y. et al. (2016). Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenensis* Rehder. *In Vivo*, 2, 107–111.
28. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014, 2015, 2018). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (Vols. 1-3). Kharkiv.

29. Derzhavnyy standart Ukrainy. (2006). *DSTU 2472-2006. Produktsiia parfumerno-kosmetychna. Terminy ta vyznachennia*. Kyiv, 66.
30. Derzhavnyy standart Ukrainy. (2004). *DSTU 4186: 2003. Zasoby hihiieny rotovoi porozhnyny ridki. Zahal'ni tekhnichni umovy*. Kyiv, 8.
31. Farmatsevtichna entsyklopediia Available at: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
32. Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B. et al. (2016). *Suchasna fitoterapiia*. Kharkiv: Drukarnia Madryd, 580.
33. Gonçalves, G. M., Bottaro, M., Nilson, A. C. (2011). Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32, 375–380.
34. MOZ Ukrainy. (2015). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015 «Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek»*. Kyiv, 109.
35. Mintser, O. P., Tkachenko, Yu. V., Slobodskoy, R. B., Lytvynenko, O. S. (2012). *Medychna informatyka ta inzheneriia*, 4, 38-41. doi: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2011.4.13>.
36. Tsuber, V. Yu., Tarasenko, K. V., Omel'chenko, O. Ye. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 99-101.

---

**Відомості про авторів:**

Мацюк О. Д., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [matsiukksenija@gmail.com](mailto:matsiukksenija@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-4796>

Калюжная О. С., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [kalyuzhnayao.s@gmail.com](mailto:kalyuzhnayao.s@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Вишнеvsька Л. І., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [liliiavyshnevska@gmail.com](mailto:liliiavyshnevska@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

**Information about authors:**

Matsiuk O. D., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [matsiukksenija@gmail.com](mailto:matsiukksenija@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-4796>

Kaliuzhnaia O. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [kalyuzhnayao.s@gmail.com](mailto:kalyuzhnayao.s@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Vyshnevska L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [liliiavyshnevska@gmail.com](mailto:liliiavyshnevska@gmail.com).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

*Надійшла до редакції 24.01.2023 р.*



М. І. Веля<sup>1</sup>, О. А. Рубан<sup>1</sup>, І. В. Ковалевська<sup>1</sup>, М. В. Халавка<sup>1</sup>, О. В. Геруш<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Буковинський державний медичний університет, Україна

## Обґрунтування складу м'якого лікарського засобу для терапії запальних захворювань опорно-рухового апарату

**Мета роботи** – обґрунтувати оптимальний склад основи м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим на підставі структурно-механічних, текстурних, адгезивних та мікроскопічних досліджень.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були зразки м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим з різними гелеутворювачами та препарат порівняння «Ірикар». У ході дослідження було використано комплекс структурно-механічних методів та мікроскопічний аналіз зразків.

**Результати та їх обговорення.** Структурно-механічними дослідженнями виявлено закономірності реологічних характеристик дослідних зразків, виготовлених із використанням різних гелеутворювачів. Визначено, що реограма зразка, що містив у своєму складі емульгатор – гелеутворювач Sepiplus-400, має плавний перехід з пружної області деформації у пружно-пластичну, що може свідчити про більш однорідний розподіл складових зразка. Також визначено, що цей зразок за текстурними властивостями відповідає препарату порівняння – крему «Ірикар». Структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано раціональний вміст гелеутворювача у складі емульгелю – 3 %. Результати реологічних досліджень було підтверджено даними мікроскопічних досліджень.

**Висновки.** Отримані дані є підґрунтям для подальшої фармацевтичної розробки лікарського засобу з екстрактом маруни дівочої густим для лікування захворювань опорно-рухового апарату.

**Ключові слова:** емульгель; маруна дівоча; екстракт густий; гелеутворювач; технологія; структурно-механічні властивості

М. І. Velya<sup>1</sup>, О. А. Ruban<sup>1</sup>, І. В. Kovalevska<sup>1</sup>, М. В. Khalavka<sup>1</sup>, О. В. Gerush<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> Bukovinian State Medical University

### The substantiation of the composition of a soft medicine for the therapy of inflammatory diseases of the musculoskeletal system

**Aim.** To substantiate the optimal composition of the base of the semisolid dosage form with the thick extract of feverfew (*Tanacetum parthe*) based on structural-mechanical, textural, adhesive and microscopic studies.

**Materials and methods.** The study objects were samples of a semisolid dosage form with the thick extract of feverfew with various gelling agents and the reference drug "Irikar". In the course of the research, a complex of structural-mechanical methods and the microscopic analysis of the samples were used.

**Results and discussion.** The studies of structural-mechanical properties have determined the regularities in the rheological characteristics of the experimental samples made using different gelling agents. It has been found that the rheogram of the emulgel sample has a smooth transition from the elastic deformation region to the elastic-plastic one, which may indicate a more homogeneous distribution of the sample components. It has been also determined that the sample corresponds in the textural properties to the reference drug – "Irikar" cream. The structural-mechanical studies have substantiated the rational content of the gelling agent in the emulgel composition – 3 %. The results of rheological studies have been confirmed by the data of the microscopic studies.

**Conclusions.** The data obtained are the basis for further pharmaceutical development of a drug with the thick extract of *Tanacetum parthenium* for the treatment of diseases of the musculoskeletal system.

**Key words:** emulgel; feverfew (*Tanacetum parthenium*); dense extract; gelling agents; technology; structural and mechanical properties

**Вступ.** За даними літератури, захворюваність на ревматологічні патології в останні роки поступово зростає. Результати нещодавнього національного опитування (2015-2019 рр.) засвідчили, що поширеність діагностованого артриту серед дорослих віком 65 років і старше наближається до 50 %, із цим 44 % цих пацієнтів мають відповідне обмеження активності [1].

Тому забезпечення безпечної та ефективної фармакотерапії пацієнтів з ревматологічними захворюваннями опорно-рухового апарату є актуальним, складним завданням медицини та фармації. Мультидисциплінарна допомога за участю ревматологів, лікарів первинної медичної допомоги та фармацевтів може

оптимізувати ефективність і зменшити негативний вплив обраних протизапальних препаратів [2].

Розлади опорно-рухового апарату визначають як стани, які можуть бути результатом спадкових, вроджених і/або набутих патологічних процесів. Порушення можуть бути наслідком інфекційних, запальних або дегенеративних процесів; травматичних впливів або вад розвитку; неопластичних, судинних/токсичних/метаболічних захворювань [3].

Існують три категорії захворювань опорно-рухового апарату – захворювання спини, остеоартрит (ОА) та інші артропатії. Серед них виокремлюють найбільш поширені хронічні запальні захворювання – це ревматоїдний артрит (РА) та псоріатичний артрит (ПСА).

Обидва характеризуються болем і набряками суглобів та суттєво знижують якість життя. У результаті дослідження, виконаного для розробки рекомендацій Американського коледжу лікарів щодо лікування болю, було доведено, що НПЗЗ, дулоксетин, трамадол і опіоїди спричиняють лише незначне короткострокове припинення болю і не впливають на відновлення функцій суглобів – їхня активність спостерігається лише в короткостроковій перспективі. Нові рекомендації щодо лікування ПСА та РА було оновлено 2015 року як Європейською лігою проти ревматизму (EULAR), так і групою з дослідження та оцінювання псоріатичного артриту. Ці рекомендації ґрунтуються на доказах і загалом пропонують «поступовий» підхід до терапії, яку використовують послідовно, починаючи з простих етапів, таких, як нестероїдні протизапальні препарати для зняття болю або місцевої терапії псоріазу, після чого використовують препарати, що модифікують одиничний перебіг захворювання (Disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), потім комбінації стандартних DMARDs і, нарешті, біологічні препарати, якщо пацієнти не реагують на попереднє лікування [4, 5].

Отже, сучасним напрямом терапії захворювань опорно-рухового апарату є пошук ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів, які можуть впливати на всі аспекти їх етіопатогенезу.

Як активний фармацевтичний інгредієнт у складі нової м'якої лікарської форми було обрано екстракт маруни дівочої густий з потенційними протизапальними та анальгетичними властивостями. За результатами попереднього фармакологічного дослідження було з'ясовано, що в основі протизапальної дії екстракту маруни дівочої лежать виражені імуномодельовальні властивості. За застосування екстракту в дозі 50 мг/кг знижується рівень основних показників системного запалення: СРБ та фібриногену – у 2 та 1,8 раза ІЛ-1 $\beta$  – у 1,8, ФНО- $\alpha$  – 2,2 раза, підвищується вміст ІЛ-10 у 1,8 раза, знижується рівень ЦІК – у 1,6 раза щодо тварин контрольної патології. За ефективністю екстракт маруни дівочої в дозі 50 мг/кг не поступається ПП диклофенаку натрію, що доводить його перспективність як ефективного протизапального засобу [10, 11]. Отже, за результатами фармакологічних досліджень екстракт маруни вводили до складу лікарського препарату в кількості 3 %. За даними літератури, препарати маруни дівочої використовують також для лікування захворювань

шкіри, зокрема псоріазу, який найчастіше супроводжує хвороби опорно-рухового апарату [12].

**Мета роботи** – обґрунтувати оптимальний склад основи м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої густим на підставі структурно-механічних, текстурних, адгезивних та мікроскопічних досліджень.

**Матеріали та методи.** Сучасна фармацевтична індустрія використовує лікарські засоби у вигляді гелів для місцевої терапії широкого кола захворювань. Попри велику кількість переваг, пов'язаних із кращим комплаєнсом пацієнтів, відсутністю взаємодії з їжею, уникненням ефекту першого проходження, вони мають важливий недолік – складність вивільнення та проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Для уникнення цього бажано застосовувати гелеві або емульсійні гелеві основи. Тому для розробки оптимального складу м'якої лікарської форми з екстрактом маруни густим нами було використано основи, склад яких наведено в табл. Як гелеутворювачі до складу зразків було введено Seriplus-400, Aristoflex AVC, Sepimax ZEN, які є готовими до використання та стійкими до електролітів полімерами. Екстракт маруни дівочої до дослідних зразків вводили у кількості 1 %.

Як препарат порівняння було обрано рослинний лікарський засіб – крем «Трикар» (зразок № 5), що містить природну активну речовину з тропічної ліани *Cardiospermum halicacabum* (кардіоспермум) та має виражену схожу терапевтичну активність.

У ході дослідження було використано комплекс структурно-механічних методів та мікроскопічний аналіз зразків.

Текстурні показники визначали за допомогою методу прямої екструзії (імітація сили, необхідної для екструзії зразка споживачем) та методом зворотної екструзії, який характеризує в'язкість продукту. Дослідження виконували за допомогою аналізатора текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія). Випробування на зворотну екструзію здійснювали з використанням устаткування А/ВЕ. Приблизно 50 мл гелю поміщали в стандартний контейнер для зразка місткістю 100 мл, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Диск (діаметр 40 мм), який на початку випробування встановлювали над поверхнею зразка, стискали гелю, у результаті чого відбувалося видавлювання продукту вгору між стінками контейнера і краями диска. Обрані параметри дослідження: швидкість

Таблиця

Склад експериментальних зразків

Допоміжні речовини, г	Тип маzewої основи			
	Емульгелева (I)	Гелева (II)	Гелева (III)	Гелева (IV)
Екстракт маруни дівочої густий	3,0	3,0	3,0	3,0
Олія соняшникова	30,0			
Seriplus-400	4,0	4,0		
Aristoflex AVC			2,0	
Sepimax ZEN				2,0
Спирт фенілетилловий	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення) – 10 мм. Проводили три повторних аналізи за кімнатної температури для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання.

Параметри гелю, а саме: міцність (максимальна сила стиснення), консистенцію (когезійна та адгезійна здатність) – визначали з одержаного графіка сила / час. Під час руху поршня з диском вниз створюється позитивна частина графіка зворотної екструзії: максимальна сила стиснення, необхідна для деформації гелю, демонструє міцність гелевої форми, а площа графіка вище нуля – когезію гелю. Що вище значення, то щільніша (більш в'язка) консистенція зразка. Після того як диск повертається в початкове положення, його рух угору створює негативну частину графіка: площа нижче нуля дає уявлення про адгезію та опір зразка під час відриву від диска (мінімальну силу втягування гелю). Що вище значення, то більше енергії необхідно для розриву контакту зразка з поверхнею диска, а отже, то краща адгезійна здатність гелю.

Випробування на намазуваність виконували з використанням устаткування HDP/SR. Зразок гелю поміщали в приймач, який має форму конуса, уникаючи появи повітря і забезпечуючи утворення гладкої поверхні. Зонд, який також має форму конуса, на початку випробування встановлювали над поверхнею гелю. Обрані параметри дослідження: швидкість руху – 2 мм/с, відстань (глибина введення зонда в гель) – 10 мм. Проводили три повторних аналізи за кімнатної температури для кожного зразка, забезпечуючи однакові умови для кожного вимірювання. Під час тесту (руху зонда вниз) гель має витікати назовні між поверхнями конуса приймача та зонда під кутом 45°. Легкість цього процесу свідчить про ступінь розтікання гелю, тобто характеризує його намазуваність (площа вище нуля). Пік на позитивній частині графіка демонструє здатність гелю до витікання (міцність). Що вище значення, то рідкіша консистенція зразка, що також негативно позначиться на намазуваності гелю. Вилучення конусного зонда зі зразка (рух угору) дає інформацію про адгезійну здатність гелю. Легкість відокремлення зразка від поверхні зонда передає максимальний пік на негативній частині графіка (значення сили адгезії).

Реологічні властивості визначали за допомогою реометра Rheolab QC, Anton Paar (Австрія), який відповідає вимогам стандарту ISO 3219. У ході дослідження використовували системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Температура навколишнього середовища складала 20 °С. Результати визначення обробляли за допомогою програмного забезпечення.

Розмір крапель та однорідність їх розподілу визначали за допомогою мікроскопічного аналізу з використанням лабораторного мікроскопа Konus Academi (Італія). Отримані результати обробляли за допомогою програмного забезпечення DeltaOptical DLTCamViewer 3.7.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження виконували в контейнері для екструзії стандартного розміру (діаметром 50 мм), заповненому приблизно на 75 %, відразу після вилучення зі зберігання за температури 20 °С. Екструзійний диск розташовували

по центру над контейнером. Результати досліджень наведено на рис. 1.

Як видно з наведених даних (рис. 1), найбільше за показниками міцності препарату порівняння відповідають зразки № 1, № 2 (міцність 514, 411 та 340 відповідно). Час відновлення структури – у межах 1,5 с. Зразки № 3 та № 4 мають значно менші показники міцності, а час відновлення був менше 1 с, що свідчить про їхню неміцну структуру. Також індекс в'язкості у цих зразках був нижчий, ніж у зразках № 1, № 2 та препараті порівняння і наближався до 1, що свідчить про можливі значні зміни показників в'язкості за коливань температури. Отже, для подальших досліджень було обрано зразок № 1.

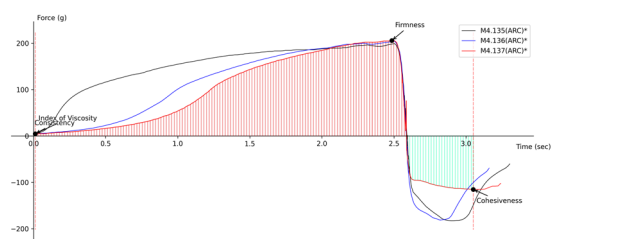
Наступним етапом були реологічні дослідження (рис. 2-3), що їх виконували за допомогою в'язкозиметра «Anton Paar» з коаксіальними циліндрами.

Як видно з рис. 2 та 3, зразки є неньютонівськими рідинами і мають пружно-пластичний тип текучості, що характеризує їх як структуровані дисперсні системи. Реограма зразка препарату порівняння має виражений перехід з пружної області деформації в пружно-пластичну. На діаграмі цей перехід відображається появою «площі текучості», впродовж якої деформація в зразку зростає практично без збільшення навантаження. Реограма зразка № 1 має плавний перехід з пружної області деформації у пружно-пластичну, що може свідчити про більш однорідний розподіл складових емульгелю. Швидкість руйнування зразка препарату порівняння була у 2 рази більшою проти зразка № 1. Також сила, необхідна для руйнування та відновлення структури, є нижчою, що становить задовільну ознаку і свідчить про кращі споживчі характеристики розроблюваного препарату.

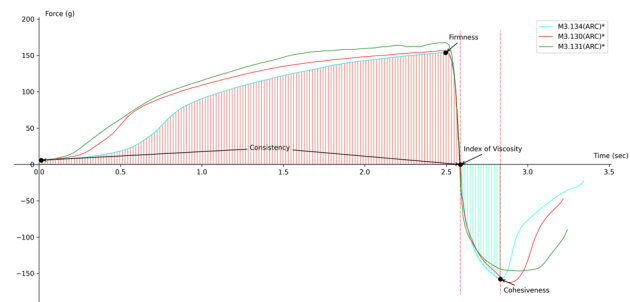
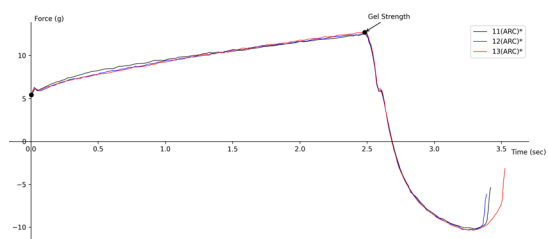
Наступним етапом було визначення концентрації гелеутворювача у складі препарату за даними реологічних досліджень (рис. 4-8). Для цього було виготовлено зразки з концентрацією гелеутворювача 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %.

Як видно з рис. 4-8, задовільні структурно-механічні показники мав зразок з вмістом Seriplus-400 3 %. Вища концентрація призводила до підвищення в'язкості на 135 %, збільшення сили руйнування та відновлення структури зразка. Зразки з концентрацією 1 % та 2 % мали тенденцію до негайного руйнування їхньої структури, а отже, і до погіршення споживчих характеристик. Також їхні показники в'язкості дозволяють прогнозувати погану фіксацію на поверхні шкіри. Зразок з 5 % вмістом гелеутворювача не мав тиксотропних властивостей, сила зчеплення частинок дисперсійного середовища зумовила утворення міцної тривимірної структури, нездатної змінювати свої властивості під дією механічних сил. Зразки з 1 % та 2 % вмістом Seriplus-400 мають початок текучості за швидкості зсуву 3 с<sup>-1</sup>, що дозволяє зробити висновок про незадовільні споживчі характеристики: гель витікатиме з труби й не матиме фіксації на поверхні шкіри.

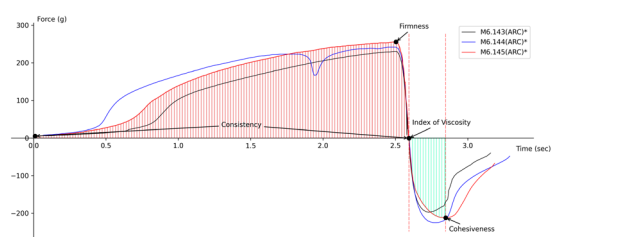
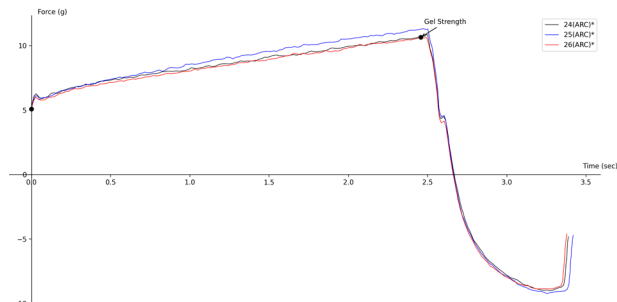
Для остаточних висновків щодо вибору концентрації гелеутворювача було зроблено мікрофотографії отриманих зразків (рис. 9).



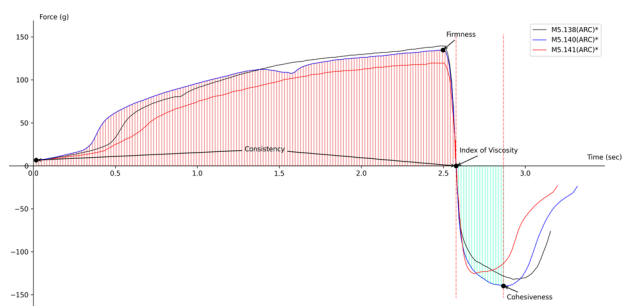
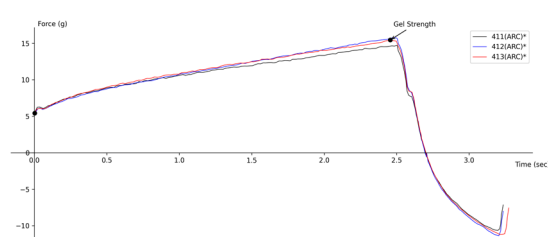
Зразок № 1



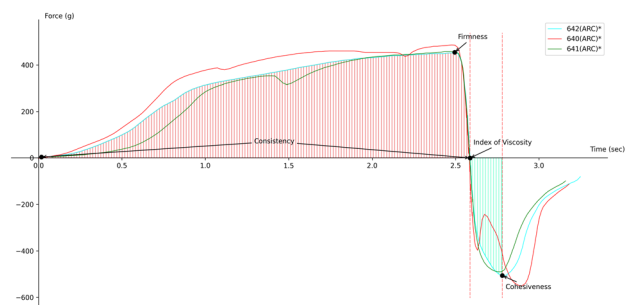
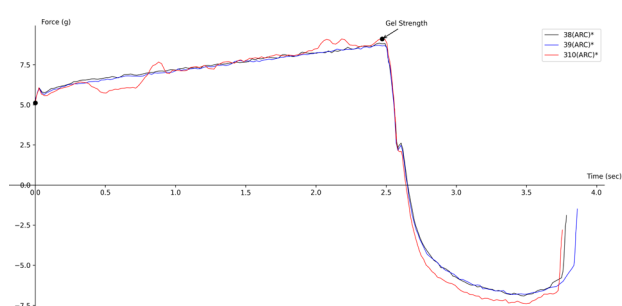
Зразок № 2



Зразок № 3



Зразок № 4



Зразок № 5 (препарат порівняння)

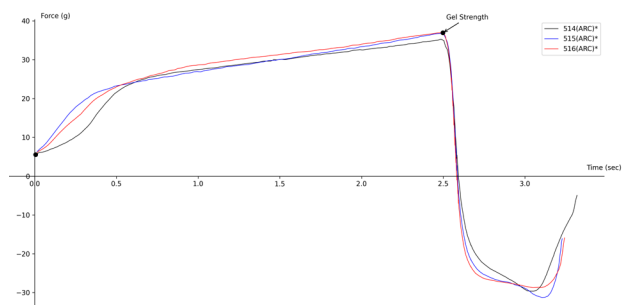


Рис. 1. Визначення текстурних властивостей зразків гелю та препарату порівняння

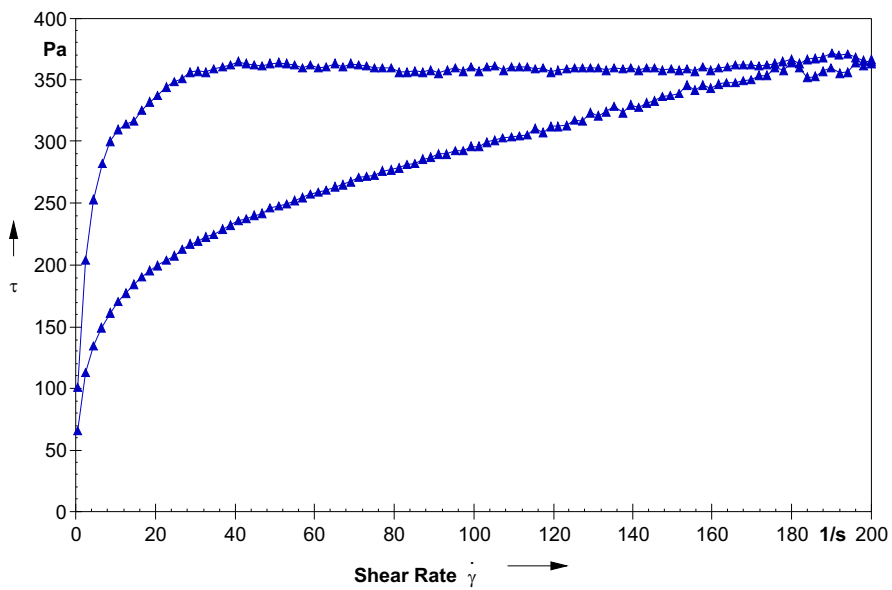


Рис. 2. Реограма зразка препарату порівняння

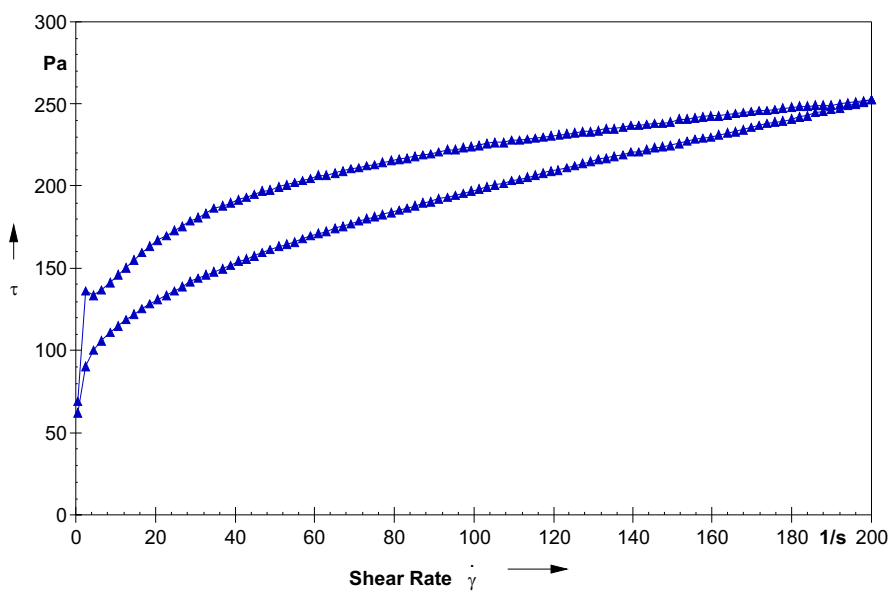


Рис. 3. Реограма зразка № 1

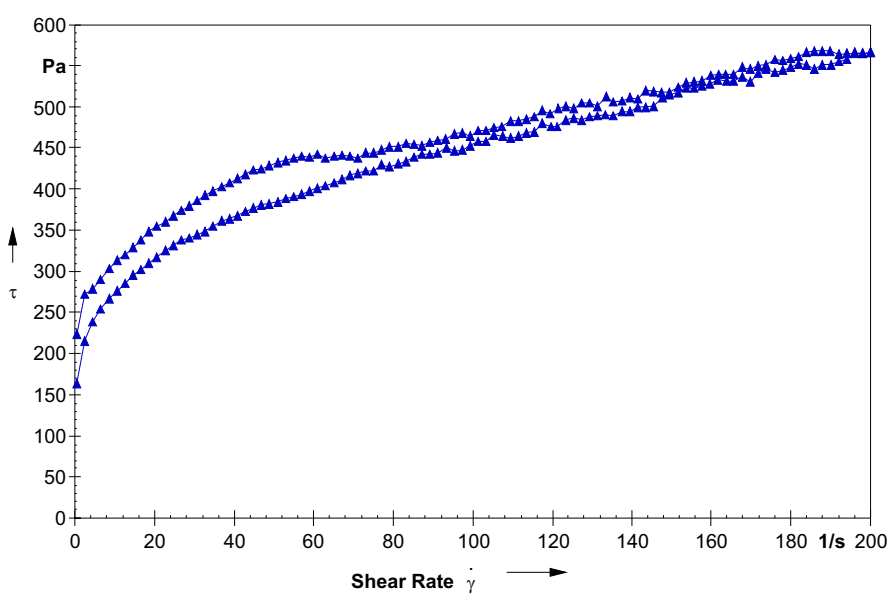


Рис. 4. Реограма зразка з 5 % вмістом Sepiplus-400

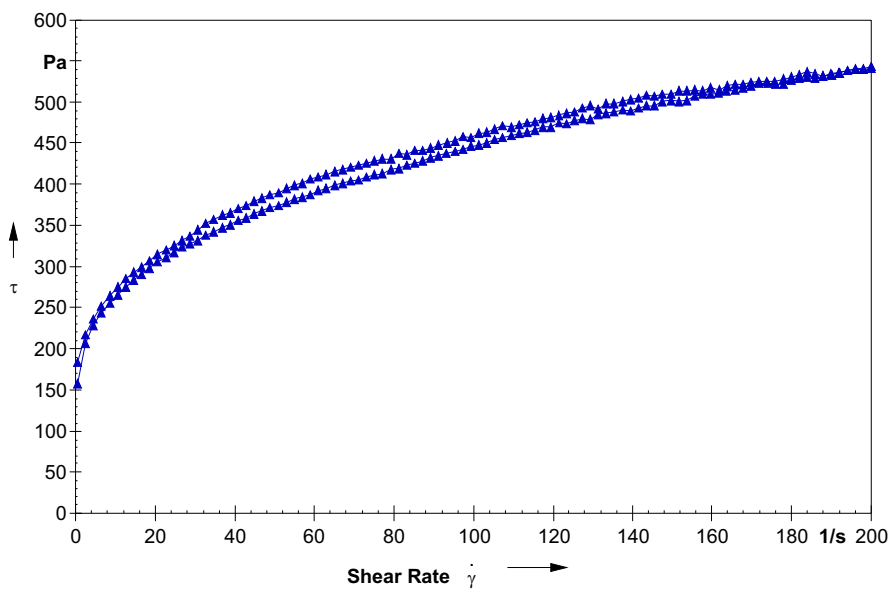


Рис. 5. Реограма зразка з 4 % вмістом Seriplus-400

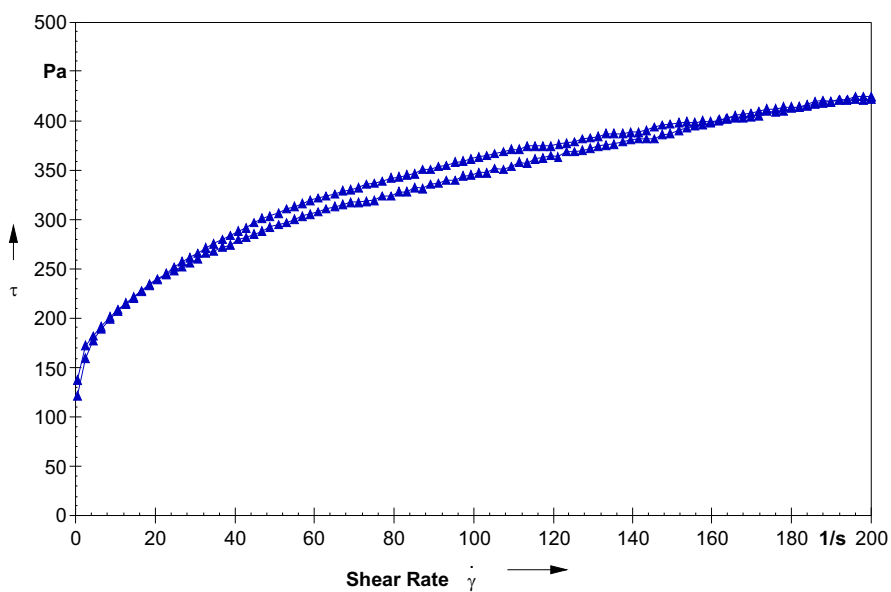


Рис. 6. Реограма зразка з 3 % вмістом Seriplus-400

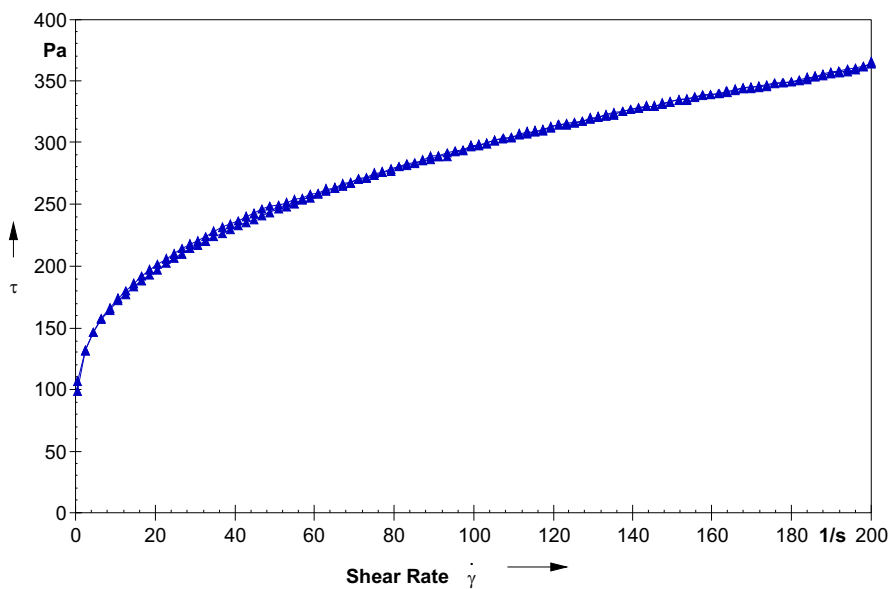


Рис. 7. Реограма зразка з 2 % вмістом Seriplus-400

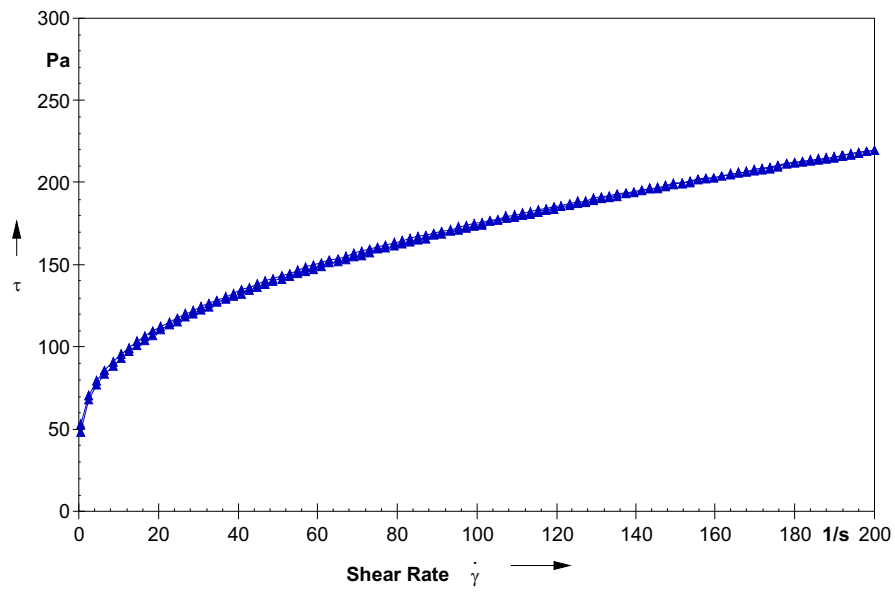


Рис. 8. Реограма зразка з 1 % вмістом Seriplus-400

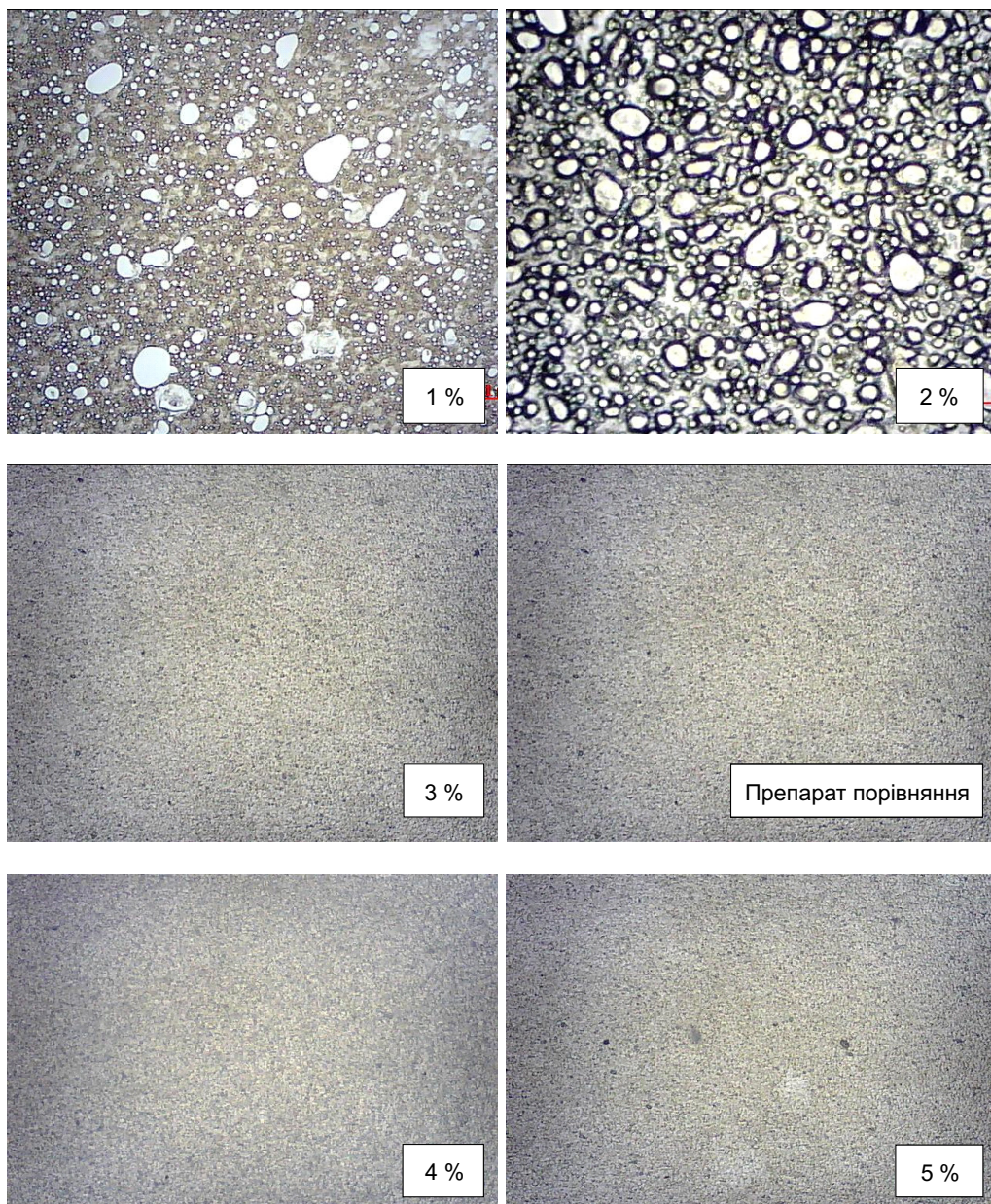


Рис. 9. Мікрофотографії зразків гелю з Seriplus-400 різної концентрації

Отже, у зразках з концентрацією гелеутворювача 1 % та 2 % спостерігаємо краплі різного розміру з подальшою їх коалесценцією, що свідчить про нестабільність отриманих зразків. У зразках із вмістом 4 % та 5 % Seriplus-400 спостерігаємо щільну структуру з нерівномірним розподілом крапель. Також зразок з 5 % вмістом гелеутворювача містить ущільнені структури розміром до 1 мкм, що свідчить про нерівномірний розподіл його складових по всьому об'єму. Отримані результати аналізу мікрофотографій зразка № 3 дозволяють висувати про рівномірний розподіл екстракту маруни дівочої та олійної фази у полі зору мікроскопа. Краплі мають однаковий розмір та перебувають на однаковій відстані, що запобігатиме утворенню їх коалесценції, а отже, забезпечуватиме стабільність лікарського засобу. Також зазначений зразок має з референтним препаратом однаковий розмір крапель (0,1 мкм), що може свідчити про подібність їхніх фізико-хімічних та біофармацевтичних показників.

Тож за отриманими результатами для подальших досліджень було обрано зразок № 3 з вмістом гелеутворювача 3 %.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Доведено, що для ефективного й безпечного

лікування захворювань опорно-рухового апарату доцільно використовувати поліфункціональні рослинні активні фармацевтичні інгредієнти, зокрема екстракт маруни дівочої густий.

Виконано структурно-механічні, текстурні, адгезивні дослідження зразків гелів з екстрактом маруни дівочої густим, виготовлених з використанням гелеутворювачів Seriplus-400, Aristoflex AVC та Seriplex ZEN. Схарактеризовано текстурну й реологічну поведінку зазначених зразків. За результатами досліджень з'ясовано, що подібним за структурно-механічними та текстурними властивостями до препарату порівняння є емульгелевий зразок на основі Seriplus-400. Мікроскопічним аналізом доведено, що використання цього гелеутворювача дозволяє отримати найбільш однорідну систему.

На підставі реологічних досліджень визначено раціональний вміст Seriplus-400 у складі емульгелю – 3 %.

Отримані дані є підґрунтям для подальшої фармацевтичної розробки лікарського засобу з екстрактом маруни дівочої густим для лікування захворювань опорно-рухового апарату.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons). Management of osteoarthritis of the hip: Evidence-based clinical practice guideline. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2017.
2. Aletaha D., Smolen J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018. Vol. 320 (13). P. 1360–1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
3. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice / J. Anderson et al. *Arthritis Care & Research*. 2012. Vol. 64 (5). P. 640–647. DOI: 10.1002/acr.21649.
4. Arthritis by the numbers: Book of trusted facts & figures / Arthritis Foundation. 2018. URL: <https://www.arthritis.org/getmedia/e1256607-fa87-4593-aa8a-8db4f291072a/2019-ABTN-final-March-2019.pdf>.
5. Ayhan E., Kesmezacar H., Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopaedics*. 2014. Vol. 5 (3). P. 351–361. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
6. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials / A. Baillet et al. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012. Vol. 51 (3). P. 519–527. DOI: 10.1093/rheumatology/ker330.
7. Веля М., Рубан О., Халавка М., Хохлова Л. Дослідження вибору основи напівтвердого лікарського засобу з напівтвердого екстракту пиретруму (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 1 (29). P. 51-59. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225764>.
8. До питання створення м'якого лікарського засобу на основі густого екстракту Маруни дівочої / О. А. Рубан та ін. *Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 264-265.
9. Веля М. І., Рубан О. А. До фармацевтичної розробки емульгелю з екстрактом Маруни дівочої. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2022. С. 121.
10. Міщенко О. Я., Кириченко І. В., Кошова О. Ю. Вплив екстракту Маруни дівочої на рівень про- та протизапальних цитокінів на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 132-133.
11. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 77, № 3. С. 103-112.
12. До фармакологічної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.) / К. Р. Гордей та ін. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку анітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 61-62.

## REFERENCES

1. AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons). (2017). *Management of osteoarthritis of the hip: Evidence-based clinical practice guideline*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons.
2. Aletaha, D., Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*, 320 (13), 1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.



3. Anderson, J., Caplan, L., Yazdany, J., Robbins, M. L., Neogi, T., Michaud, K., Saag, K. G., O'Dell, J. R., Kazi, S. (2012). Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care & Research*, 64 (5), 640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
4. Arthritis Foundation. (2018). *Arthritis by the numbers: Book of trusted facts & figures*. Available at: <https://www.arthritis.org/getmedia/e1256607-fa87-4593-aa8a-8db4f291072a/2019-ABTN-final-March-2019.pdf>.
5. Ayhan, E., Kesmezacar, H., Akgun, I. (2014). Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopaedics*, 5 (3), 351–361. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
6. Baillet, A., Vaillant, M., Guinot, M., Juvin, R., Gaudin, P. (2012). Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51 (3), 519–527. doi: 10.1093/rheumatology/ker330.
7. Velia, M., Ruban, O., Khalavka, M., Khokhlova, L. (2021). Research of the choice of the basis of a semi-solid medicine with a semi-solid extract of Feverfew (*Tanacetum parthenium*). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (29), 51-59. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225764>.
8. Ruban, O. A., Velia, M. I., Khalavka, M. V., Khokhlova, L. M. (2020). Proceeding from Farmakoeconomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku : *materialy XII nauk.-prakt. INTERNET-konf.* (22 trav. 2020 r.). (pp. 264-265). Kharkiv : Vyd-vo NFaU.
9. Velia, M. I., Ruban, O. A. (2022). Proceeding from Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia u haluzi farmatsevychnoi tekhnologii : *materialy II Mizhnar. nauk.-prak. konf.* (13 zhovt. 2022 r.). (pp. 121). Kharkiv : Vyd-vo NFaU.
10. Mishchenko, O. Ya., Kyrychenko, I. V., Koshova, O. Yu. (2021). Proceeding from Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy : *materialy nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi desiatyrichchii kafedry klinichnoi farmakologii IPKSF NFaU.* (20-21 zhovt. 2021 r.). (pp. 132-133). Kharkiv : NFaU.
11. Kyrychenko, I. V., Mishchenko, O. Ya. (2022). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3 (77), 103-112.
12. Hordiei, K. R., Hontova, T. M., Osolodchenko, T. P., Mishchenko, O. Ya., Kyrychenko, I. V., Velia, M. I., Ruban, O. A. (2020). Proceeding from Suchasni dosiahnennia ta perspektyvy rozvytku apiterapii v Ukraini : *materialy Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu.* (25 sich. 2020 r.). (pp. 61-62). Kharkiv : Oryhinal.

---

**Відомості про авторів:**

Веля М. І., аспірантка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [college@bsmu.edu.ua](mailto:college@bsmu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-3678>

Рубан О. А., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Ковалевська І. В., докторка фармац. наук, професорка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [i.kovalevska@nuph.edu.ua](mailto:i.kovalevska@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Халавка М. В., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [marinakhalavka@gmail.com](mailto:marinakhalavka@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4339-1681>

Геруш О. В., кандидат фармац. наук, доцент, завідувач кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет. E-mail: [gerush.oleg@bsmu.edu.ua](mailto:gerush.oleg@bsmu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

**Information about authors:**

Velya M. I., postgraduate of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [college@bsmu.edu.ua](mailto:college@bsmu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-3678>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Kovalevska I. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [i.kovalevska@nuph.edu.ua](mailto:i.kovalevska@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Khalavka M. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [marinakhalavka@gmail.com](mailto:marinakhalavka@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4339-1681>

Gerush O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor, head of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University. E-mail: [gerush.oleg@bsmu.edu.ua](mailto:gerush.oleg@bsmu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>

Надійшла до редакції 25.01.2023 р.

А. М. Соломенний<sup>1</sup>, А. О. Дроздова<sup>2</sup>, Л. Л. Давтян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Українська військово-медична академія

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

## Визначення фізико-механічних показників полімерної основи та оптимального способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи

Лікування ран та ранової інфекції залишається актуальною медичною проблемою сьогодення, особливо в умовах постійних бойових дій. Досить ефективними засобами для місцевого лікування ран є гідрогелеві пов'язки, які здатні здійснювати комплексний терапевтичний ефект і не вимагають частого заміни в процесі медикаментозного забезпечення військовослужбовців. З огляду на актуальність цієї тематики наше дослідження спрямоване на розроблення гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

**Мета роботи** – дослідити фізико-механічні показники полімерної основи та визначити оптимальний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до складу основи.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження слугували АФІ (лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксон, метронідазол) та допоміжні речовини. У роботі використано фізико-механічні методи дослідження.

**Результати та їх обговорення.** Для розробки оптимальної технології отримання полімерної маси та визначення технологічних показників нами вивчено фізико-механічні властивості. Показники зусилля на розрив та відносне видовження залежать від таких технологічних характеристик, як однорідність, рівномірність нанесення на підложку, відсутність бульбашок повітря. Що вищі фізико-механічні показники, то якісніша полімерна маса, яку наносять на підложку. Тому після отримання гомогенної маси необхідно проводити деаерацію пухирців повітря шляхом центрифугування (№№ 1-5) за 3000 об./хв протягом 5-10 хв. У ході вивчення легкості нанесення полімерної маси на підложку поліетилентерефталатну з'ясовано, що на процес сушіння впливає товщина шару. Доведено, що зразки №№ 1-5 мають рівномірний, адгезивний шар і можуть бути використані для подальших досліджень. Основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм треба наносити 0,03 г зразка на 1 см<sup>2</sup> підложки. Полімери в концентрації 10 % забезпечують оптимальні технологічні показники. Для підтвердження цього було вивчено залежність в'язкості формувального розчину від концентрації / співвідношення полімерів. Доведено, що технологічні показники гомогенності, однорідності безпосередньо впливають на якість отриманого продукту. З огляду на те, що до складу модельних зразків можливе введення важкорозчинних речовин, нами проведено експеримент щодо седиментації їх у полімерному розчині. З'ясовано, що введені до розчину полімеру АФІ мають різні значення швидкості (часу) седиментації, що, ймовірно, пов'язано зі ступенем розчинності. Крім того, концентрація полімеру у формувальних розчинах також впливає на швидкість седиментації АФІ. Що вища в'язкість, то повільніше осідають частинки АФІ.

**Висновки.** У ході дослідження з'ясовано, що задовільні показники фізико-механічних властивостей здатні забезпечити якість технології одержання полімерної маси як основи вибору полімерного покриття для отримання гідрогелю з анестезувальною, антибактеріальною та антимікробною дією. Основними технологічними показниками було визначено товщину шару (0,40 мм), час центрифугування (5-10 хв за 3000 об./хв), однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Отримані результати будуть використані для розроблення складу й технології одержання фармацевтичної композиції з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

**Ключові слова:** активний фармацевтичний інгредієнт; гідрогель; полімерна основа; фізико-механічні показники; спосіб введення

A. M. Solomennyi<sup>1</sup>, A. O. Drozdova<sup>2</sup>, L. L. Davtyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Military Medical Academy

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine

### Determination of the physical and mechanical indicators of the polymer base and the optimal method of introducing active pharmaceutical ingredients into the base composition

Treatment of wounds and wound infection remains an urgent medical problem today, especially in conditions of constant hostilities. Hydrogel bandages are quite effective means for local treatment of wounds, which are able to have a complex therapeutic effect and do not require frequent replacement in the process of medical supply to military personnel. Taking into account the relevance of this topic, our research is aimed at developing a hydrogel bandage with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole.

**Aim.** To study the physical and mechanical parameters of the polymer base and determine the optimal method for introducing active pharmaceutical ingredients (APIs) into the base composition.

**Materials and methods.** The study materials were APIs (lidocaine hydrochloride, ceftriaxone, metronidazole) and excipients. Physical and mechanical research methods were used in the work.

**Results and discussion.** In order to develop the optimal technology for obtaining the polymer mass and determining technological indicators, we studied the indicators of physical and mechanical properties. Indicators of breaking force and relative elongation depend on such technological characteristics as homogeneity, uniformity of application on the substrate, the absence of air bubbles. It was found that the higher the physical and mechanical parameters, the higher the quality of the polymer mass applied to the substrate. Therefore, after obtaining a homogeneous mass it is necessary to deaerate air bubbles by centrifugation (No. 1-5) at 3000 rpm for 5-10 min. During the study of the ease of application of the polymer mass on the polyethylene terephthalate substrate, it was found that the drying process was affected by the thickness of the layer. It was proven that samples No. 1-5 had a uniform, adhesive layer and could be used for further research. The main technological indicators were the layer thickness of 0.40 mm, the centrifugation time of 5-10 min at 3000 rpm, homogeneity (mixing for 15 min at 36 rpm, an anchor stirrer). It was experimentally found that to obtain a layer thickness of 0.40 mm, it was necessary to apply 0.03 g of the sample per 1 cm<sup>2</sup> of the substrate. We proved that polymers in the concentration of 10 % provided the optimal technological indicators. To confirm this, the dependence of the viscosity of the forming solution on the concentration / ratio of polymers was studied. We found that the technological indicators of homogeneity and uniformity directly affected the quality of the resulting product. Taking into account the fact that it was possible to introduce poorly soluble substances into the composition of model samples we conducted an experiment on their sedimentation in a polymer solution. It was found that APIs introduced into the polymer solution had different values of the sedimentation rate (time), which was probably related to the degree of solubility. In addition, the polymer concentration in the forming solutions also affected the sedimentation rate of API. The higher the viscosity, the slower the API particles settled.

**Conclusions.** It has been found in the course of the study that satisfactory indicators of physical and mechanical parameters can ensure the quality of the polymer mass production technology as the base for choosing a polymer coating for obtaining a hydrogel with anesthetic, antibacterial, and antimicrobial effects. The main technological indicators determined are the layer thickness (0.40 mm), the centrifugation time (5-10 min at 3000 rpm), homogeneity (mixing for 15 min at 36 rpm, anchor stirrer). The results obtained will be used to develop the composition and the manufacturing technology for a pharmaceutical composition with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole.

**Key words:** active pharmaceutical ingredient; hydrogel; polymer base; physical and mechanical indicators; method of administration

**Вступ.** Лікування ран та ранової інфекції залишається актуальною медичною проблемою сьогодення, особливо в умовах постійних бойових дій. Досить ефективними засобами для лікування ран є гідрогелеві пов'язки, які здатні покривати ранову поверхню, здійснювати комплексний терапевтичний ефект та є доволі зручні у використанні, мають антибактеріальні, протизапальні та антимікробні властивості, а також не вимагають частого заміни в процесі медикаментозного забезпечення військовослужбовців. З огляду на актуальність цієї тематики наше дослідження спрямоване на розроблення нової лікарської форми у вигляді гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

У роботах Л. Л. Давтян [1, 2] обґрунтовано створення ЛЗ пролонгованої дії (лікарські плівки – стоматологічні, дерматологічні, гінекологічні) на основі полімерного носія. Автори розглядають лікарські плівки як лікарські форми для трансдермального, букального та інтравагінального введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Основними вимогами, що висувають до основи, є гідрофільність, біосумісність із тканинами / слизовими оболонками, відсутність місцево подразнювальної, алергічної дії, осмотична активність, здатність до легкої аплікації / безболісного зняття з ранової поверхні тощо [3].

**Розробка полімерної основи.** Розробляючи полімерну матрицю, обов'язково враховують такі показники, як фізико-хімічні та фізико-механічні властивості системи, створення депо для АФІ в системі, добір активаторів вивільнення та всмоктування АФІ [4]. Як полімерні матеріали нами розглянуто гідрофільні полімери. Це пов'язано з тим, що швидкість вивільнення полярних АФІ з матриці збільшується зі зростанням полярності полімеру [1], що підтверджує

перспективність використання гідрофільної матриці. У гідрофільній основі розчинність АФІ значно вища, ніж у разі використання неполярних композицій, із цим збільшуються коефіцієнт дифузії та коефіцієнт розподілу між мембраною і шкірою.

У роботах учених наведено склад композицій на основі природних і синтетичних полімерів [1, 5]. Для підвищення адгезії автором [6] запропоновано створити матрицю на основі синтетичного полівінілпіролідону (ПВП) з молекулярною масою ПВП<sub>12,5</sub> та ПВП<sub>360</sub>.

З метою створення науково-практично обґрунтованого оптимального складу із заданими фізико-хімічними й технологічними властивостями нами вирішено взяти за основу розробки полімерних композицій Л. Л. Давтян та її учнів [1, 7-12]. Тому полімерну основу одержували, поєднуючи розчини полімерів і потім додаючи пластифікатори. Розчини полімерів готували на воді очищеній. Додавання спирту етилового (до кінцевого продукту) залежало від технологічних характеристик отриманої композиції. Завдяки спирту етиловому можна регулювати в'язкість розчину полімеру й зменшити час висушування готової продукції.

Зважаючи на медико-біологічні вимоги до розробленої композиції (клеючість, біосумісність, біорозчинність), обрали природні полімери – натрію карбоксиметилцелюлозу (Na-КМЦ) та карбоксиметилцелюлозу (КМЦ). Ці полімери широко застосовують у медичній практиці як гелеутворювачі, стабілізатори тощо. Як пластифікатори використали пропіленгліколь (ПГ), гліцерин, поліетиленоксид (ПЕО-400). Вибір концентрацій як полімерів, так і пластифікаторів здійснено на основі даних експериментальних робіт Л. Л. Давтян та її учнів: для полімерів 3-10 %, для пластифікаторів 5-35 %. У роботах [1, 7-9] доведено,

що один полімер у складі композиції може забезпечити певні фізико-механічні й технологічні характеристики готового продукту, але оптимальним є використання 2-х і більше полімерів.

**Мета роботи** – дослідити фізико-механічні показники полімерної основи та визначити оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи, отримати гідрогель з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження слугували АФІ (лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксон, метронідазол) та допоміжні речовини (Na-КМЦ, КМЦ, ПГ, гліцерин, ПЕО-400, спирт етиловий).

Фізико-механічні дослідження гідрогелю виконували відповідно до розроблених методичних рекомендацій [13].

**Визначення міцності на розрив.** Для визначення сили, здатної розірвати плівку, використовували метод розтягнення. Відрізок плівки завдовжки 3 см, вирізаний у формі лопаточки завширшки 1 см по краях та 0,5 см посередині, щільно фіксують у затискачах, один з яких статично закріплюють у штативі, а до іншого під'єднують контейнер, який повільно зі сталою швидкістю наповнюють рідиною. У момент розриву перекривають клапан системи й зважують контейнер на вагах.

**Міцність гідрогелю** виявляли методом визначення навантаження на одиницю площі, що необхідна для занурення стрижня відомої площі поперечного перерізу в досліджуваний гелеподібний продукт на певну глибину. Стрижень з відомим поперечним перерізом фіксують у штативі в напрямній трубці. Під стрижень поміщають кріогель так, щоб його нижня частина тільки торкалась поверхні. Масу стрижня збільшують за допомогою вантажів відомої маси доти, доки він не почне проникати в гель. Після проникнення стрижня в кріогель на глибину 1,5 см дослідження завершують. Механічну міцність гелю розраховують за формулою (1):

$$F = \frac{m \times 10}{S_{\text{ст}}}, \quad (1)$$

де  $F$  – механічна міцність кріогелю, кН/мм<sup>2</sup>;

$m$  – загальна маса використаних вантажів та стрижня, г;

$S_{\text{ст}}$  – площа поперечного перерізу стрижня, мм<sup>2</sup>.

**Відносне видовження.** Фізико-механічний показник зусилля на розривання безпосередньо пов'язаний з такою характеристикою еластичності, як відносне видовження. Його визначали за різницею довжин зразків плівок до і після визначення показника зусилля на розривання за формулою (2):

$$E = \frac{L_1 - L_0}{L_0} 100 \%, \quad (2)$$

де:  $E$  – відносне видовження, %;

$L_1$  – довжина після розривання, мм;

$L_0$  – початкова довжина зразка, мм.

**Сила адгезії.** Гідрогель (зріз завтовшки 1 мм) наносять на підложку (скло) і визначають роботу відриву

плівки від поверхні. Скальпелем роблять паралельні надрізи до отримання решітки з 25 квадратів з відстанню між лініями надрізу 1 мм. Силу адгезії визначають за кількістю зчеплених із підложкою квадратів, які не осипаються протягом прорізання і тертя тупою стороною скальпеля після висихання плівки. Повне відлущування плівки від підложки спостерігали візуально.

**Еластичність** (здатність повертатись до вихідних розміру та форми після пружної деформації, викликані відносно невеликим навантаженням) характеризує міцність гелю (сила, яка викликає його руйнування).

Вимірювання товщини системи здійснювали за допомогою товщиноміру КИ (ДЕСТ 6507-78) з точністю до 10 мкм.

**Результати та їх обговорення.** У ході попередніх досліджень [10, 11, 14] було обґрунтовано вибір основи полімерного покриття для отримання гідрогелю з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом. На цьому етапі нашого дослідження вивчено фізико-механічні показники полімерної основи, адже для розробки лікарського засобу для апікаційної терапії обов'язковою умовою є аналіз фізико-механічних властивостей основи.

З'ясовано, що такі технологічні фактори, як однорідність змішування, відсутність бульбашок повітря (якість деаерації) суттєво впливають на їхні фізико-механічні параметри. Так, бульбашки повітря, неоднорідність товщини шару сприяють зменшенню показника зусилля на розрив за рахунок збільшення розриву полімерної маси за мінімального навантаження. Отже, задовільні показники фізико-механічних властивостей здатні забезпечити якість технології отримання полімерної маси.

З метою розробки оптимальної технології отримання полімерної маси та визначення технологічних показників – однорідність змішування (тривалість змішування), якість деаерації (тривалість центрифугування), товщина шару – нами вивчено показники фізико-механічних властивостей, зокрема зусилля на розрив та відносне видовження. Для цього було змодельовано серії полімерної маси з урахуванням вищенаведених технологічних факторів. У табл. 1 наведено показники фізико-механічних властивостей полімерної основи залежно від технологічних факторів:

- модельні зразки №№ 1-5 – час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка), товщина шару 0,40 мм;
- модельні зразки №№ 6 і 7 – час центрифугування 15-20 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 50 об./хв, якірна мішалка), товщина шару 0,50 мм;
- модельні зразки №№ 8-10 – час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка); товщина шару 0,35 мм.

У розробці зазначеної лікарської форми основним фізико-механічним показником є відносне видовження

Таблиця 1

Фізико-механічні властивості полімерної основи  
( $P$  95 %;  $t = 2,78$ ;  $\bar{X}$ ;  $n = 5$ )

№ з/п зразка	Серія	Зусилля на розрив, кгс/см <sup>2</sup>	Відносне видовження, %
1	060219	80,4 ± 0,8	90,2 ± 0,1
2	130219	80,6 ± 0,3	90,4 ± 0,2
3	060319	81,1 ± 0,3	91,3 ± 0,1
4	280319	81,2 ± 0,2	91,1 ± 0,1
5	040419	81,1 ± 0,3	91,4 ± 0,3
6	060219	71,2 ± 0,3	82,5 ± 0,2
7	130219	70,4 ± 0,2	81,8 ± 0,1
8	060219	79,1 ± 0,2	87,3 ± 0,3
9	130219	79,4 ± 0,1	89,4 ± 0,1
10	280319	79,3 ± 0,1	88,3 ± 0,1

та зусилля на розрив. Це зумовлено тим, що клейка маса, яку наносять на підложку, повинна мати еластичність.

Еластичність маси забезпечує нанесення препарату не тільки на підложку, але й на поверхню рани. Крім того, завдяки еластичності маси препарат можна наносити на підложку, яка є як еластичним матеріалом, так і целофаном.

Показники фізико-механічних властивостей (зусилля на розрив та відносне видовження) залежать від таких технологічних характеристик, як однорідність, рівномірність нанесення на підложку, відсутність бульбашок повітря. Останні зменшують числові показники фізико-механічних характеристик за рахунок утворення пор у масі, що призводить до зміни відносного видовження та зусилля на розрив. Що вищі показники, наведені в табл. 1, то якісніша полімерна маса, яку наносять на підложку. Тому після отримання гомогенної маси треба проводити деаерацію пухирців повітря шляхом центрифугування (№№ 1-5) за 3000 об./хв протягом 5-10 хв.

У подальшому нами вивчено легкість нанесення полімерної маси на підложку поліетилентерефталатну (табл. 2).

Результати даних табл. 2 свідчать, що на процес сушіння впливає товщина шару. Доведено, що зразки №№ 1-5 мають рівномірний, адгезивний шар і можуть бути використані для подальших досліджень. Основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см<sup>2</sup> підложки.

Досить важливим є визначення такого показника, як в'язкість розчину, що впливає на формування полімерної основи.

Концентрація полімеру у формувальних розчинах є важливим технологічним показником, який може впливати як на в'язкість розчинів, швидкість гелутворення, швидкість седиментації твердих частинок тощо, так і на фізико-механічні показники готового продукту. Для забезпечення технологічної якості отриманого готового продукту треба визначити оптимальний показник в'язкості розчину.

Нами доведено, що полімери в концентрації 10 % забезпечують оптимальні технологічні показники. Для підтвердження цього експерименту було вивчено залежність в'язкості формувального розчину від концентрації / співвідношення напівполімерів (рис.). Номери модельних зразків відповідають номерам зразків, що їх наведено в нашому дослідженні [10].

З метою вивчення впливу в'язкості розчинів на процес формування гідрогелю на основі попереднього експерименту обрано концентрацію полімерів від 3 до 10 % у різних співвідношеннях концентрацій.

Згідно з літературними даними [15] в'язкість полімерної композиції, яка не перевищує 80 Па·с, є оптимальною для виготовлення гідрогелю. Високі показники в'язкості свідчать про студнеподібну консистенцію

Таблиця 2

Технологічні параметри нанесення полімерної маси

Технологічні параметри процесу	Характеристика маси
<b>зразки №№ 1-5</b>	
Нанесення за кімнатної температури (15-25 °C)	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування за кімнатної температури (15-25 °C) протягом 24 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
Висушування за температури (50-60 °C) протягом 2 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
<b>зразки №№ 6 і 7</b>	
Нанесення за кімнатної температури (15-25 °C)	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування за кімнатної температури (15-25 °C) протягом 24 год	Нерівномірне сушіння. Є адгезія маси
Висушування за температури (50-60 °C) протягом 2 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
<b>зразки №№ 8-10</b>	
Нанесення за кімнатної температури (15-25 °C)	Маса наноситься добре, рівномірно
Висушування за кімнатної температури (15-25 °C) протягом 24 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня
Висушування за температури (50-60 °C) протягом 2 год	Сушіння рівномірне. Адгезія достатня

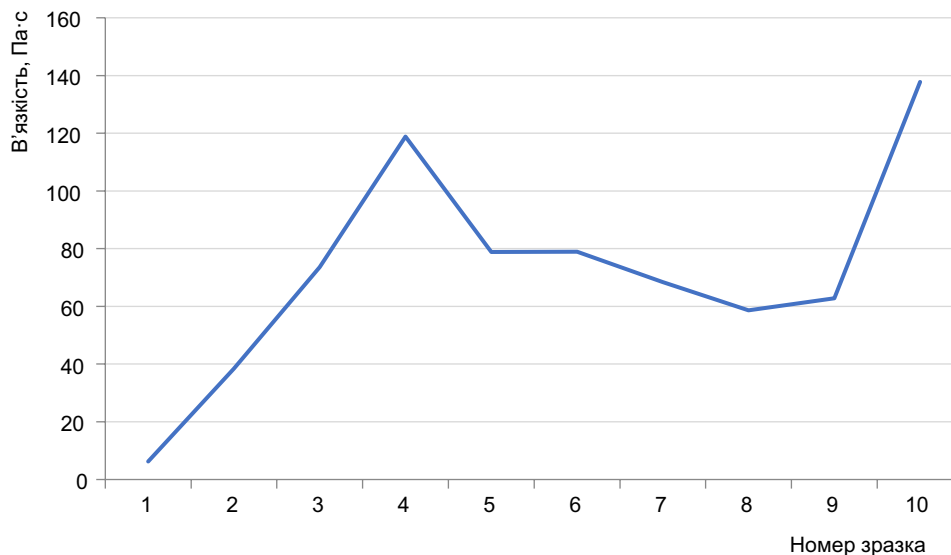


Рис. Графічна залежність в'язкості формувального розчину від концентрації / співвідношення напівполімерів (номери зразків відповідають номерам у нашому дослідженні [10])

полімерного розчину, що утруднює процес формування розчину.

Нами з'ясовано, що технологічні показники гомогенності, однорідності безпосередньо впливають на якість отриманого продукту. З огляду на те, що до складу модельних зразків можливе введення важкорозчинних речовин, проведено експеримент щодо седиментації їх у полімерному розчині.

Рішення щодо проведення цього експерименту зумовлено тим, що за рівномірної седиментації можна отримати гомогенну, однорідну масу, яка відповідає вимогам до технологічної якості. За нерівномірної седиментації важкорозчинних речовин до полімерної маси їх треба вводити у формі розчину.

Час седиментації оцінювали візуально за секундоміром. До складу основи метронідазол введено в кількості 1 %. Така концентрація відповідає концентрації метронідазолу у складі відповідних препаратів, які є на фармацевтичному ринку. Результати експериментальних досліджень наведено в табл. 3.

З аналізу даних табл. 3 видно, що введені до розчину полімеру АФІ мають різні значення швидкості (часу) седиментації, що, ймовірно, пов'язано зі ступенем розчинності.

Крім того, концентрація полімеру у формувальних розчинах також впливає на швидкість седиментації АФІ. Що вища в'язкість, то повільніше осідають частинки АФІ.

Результати дослідження дозволяють висувати про оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину.

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. З'ясовано, що задовільні показники фізико-механічних властивостей здатні забезпечити якість технології отримання полімерної маси як основи вибору полімерного покриття для отримання гідрогелю з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

Таблиця 3

Вплив в'язкості модельних зразків на швидкість седиментації введених АФІ

Номер модельного зразка (відповідають номерам табл. 1)	Початок візуальної седиментації введених АФІ, хв
	метронідазол 1 % на масу
1	7
2	15
3	32
4	76
5	35
6	36
7	30
1	2
8	25
9	28
10	96

2. Доведено, що основними технологічними показниками є товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5-10 хв за 3000 об./хв, однорідність (перемішування 15 хв за 36 об./хв, якірна мішалка). Експериментально доведено, що для отримання товщини шару 0,40 мм треба нанести 0,03 г зразка на 1 см<sup>2</sup> підложки.

3. Концентрація полімеру у формувальних розчинах впливає на швидкість седиментації АФІ. Що вища в'язкість, то повільніше осідають частинки АФІ. Отже, за результатами дослідження можна зробити висновок, що оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину.

4. Отримані результати будуть використані для розроблення складу й технології одержання фармацевтичної композиції з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії / під ред. проф. Р. С. Коритнюк. Київ : Основа, 2005. 90 с.
2. Давтян Л. Л., Голод А. С. Використання полімерів для створення нових лікарських засобів у формі плівок. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 5. С. 51–57.
3. Tarasenko V. O., Davtian L. L., Solomennyi A. M., Pidlisniy O. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1, Iss. 4. P. 37–39.
4. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури) / О. П. Шматенко та ін. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. С. 50-63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
5. Давтян Л. Л., Корытнюк А. Я., Дзюбан Н. Ф., Бирюкова С. В. Антимікробна активність лікарських плівок «Трикален» в залежності от времени высвобождения методом in vitro. *Вісник фармації*. 2001. № 3 (27). С. 155.
6. Ратушний С. В. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом : дис. канд. фармацевт. наук : 15.00.01. Київ, 2015. 177 с.
7. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Застосування полімерів у технології лікарських плівок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. Вип. 22 (4). С. 369–376.
8. Давтян Л. Л., Воронкіна А. С. Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1. С. 79–82.
9. Козіко В. О., Власенко І. О., Давтян Л. Л. Оптимізація технологічного процесу лікарських плівок по показнику в'язкості. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2007. Вип. 16, кн. 1. С. 606–611.
10. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage / O. Shmatenko et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 103–108. DOI: <https://doi.org/10.51847/g1CIUwBeV3>.
11. Solomennyi A. M., Koval A. S. Gel-making substances in technology of medicines. *Conceptual options for the development of medical science and education : Collective monograph*. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. P. 553–567. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
12. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 130–136.
13. Mundy L. M., Sahn D. F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin. Microb. Rev.* 2000. № 13. P. 513–522. DOI: 10.1128/CMR.13.4.513.
14. Solomennyi A. M. Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. *Pharmacophore*. 2021. Vol. 12, № 5. P. 98–105. DOI: <https://doi.org/10.51847/tIEfQhySJf>.
15. Гладух Е. В., Грубник И. М., Кухтенко Г. П. Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 3 (25). С. 288–295.

## REFERENCES

1. Korytniuk, R. S. (Eds.). (2005). *Tekhnolohiia ta biofarmatsevychni aspekty likars'kykh plivok antymikrobnoi dii*. Kyiv: Osнова.
2. Davtian, L. L., Holod, A. S. (2013). *Pharmaceutical journal*, 5, 51–57.
3. Tarasenko, V. O., Davtian, L. L., Solomennyi, A. M., Pidlisniy, O. V. (2020). Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*, 1 (4), 37–39.
4. Shmatenko, O. P., Pidlisniy, O. V., Prykhodko, T. V., Solomennyi, A. M., Prytula, R. L., Semenchenko, H. B., Takhtaulova, N. O. (2020). *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 1 (1), 50-63. doi: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050.
5. Davtian, L. L., Korytniuk, A. Ya., Dziuban, N. F., Biriukova, S. V. (2001). *Visnyk farmatsii*, 3 (27), 155.
6. Ratushnyi, S. V. (2015). *Naukova rozrobka skladu ta tekhnolohii likarskoho preparatu u formi transdermalnoi terapevtychnoi systemy z merkazolilom*. Candidate's thesis. Kyiv.
7. Vlasenko, I. O., Davtian, L. L. (2013). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 22 (4), 1369-376.
8. Davtian, L. L., Voronkina, A. S. (2018). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 11 (1), 79–82.
9. Koziko, V. O., Vlasenko, I. O., Davtian, L. L. (2007). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 16 (book 1), 606–611.
10. Shmatenko, O., Kazmirchuk, A., Solomennyi, A., Syrota, P., Plieshkova, O., Davtian, L. (2021). Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. *Archives of Pharmacy Practice*, 12 (1), 103–108. doi: <https://doi.org/10.51847/g1CIUwBeV3>.
11. Solomennyi, A. M., Koval, A. S. (2020). Gel-making substances in technology of medicines. In *Conceptual options for the development of medical science and education : collective monograph*. (pp. 553–567). Riga: Baltija Publishing. doi: 10.30525/978-9934-588-44-0/27.
12. Tarasenko, V., Solomennyi, A., Pidlisniy, A., Koval, A., Vaschuk, V., Shmatenko, A. et al. (2020). Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application. *Archives of Pharmacy Practice*, 11 (2), 130–136.
13. Mundy, L. M., Sahn, D. F., Gilmore, M. (2000). Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance. *Clin. Microb. Rev.*, 13, 513–522. doi: 10.1128/CMR.13.4.513.
14. Solomennyi, A. M. (2021). Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. *Pharmacophore*, 12 (5), 98-105. doi: <https://doi.org/10.51847/tIEfQhySJf>.
15. Gladukh, E. V., Hrubnyk, I. M., Kukhtenko, H. P. (2017). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3 (25), 288–295.

**Відомості про авторів:**

Соломенний А. М., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія. E-mail: solomennyu@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>

Дроздова А. О., докторка фармацевт. наук, доцентка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. E-mail: drozdova82@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>

Давтян Л. Л., докторка фармацевт. наук, професорка, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. E-mail: ldavtian@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

**Information about authors:**

Solomennyi A. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy. E-mail: solomennyu@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-8321>

Drozdova A. O. Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. E-mail: @ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>

Davtyan L. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine. E-mail: ldavtian@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

*Надійшла до редакції 27.01.2023 р.*



УДК 615.453.6:615.014.21:615.012

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.112>

О. А. Рубан, Д. С. Пуляєв, Н. В. Хохленкова, О. І. Іванюк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Використання тривимірних технологій під час створення пероральних твердих лікарських форм

**Метою роботи** є аналіз даних наукової літератури щодо застосування тривимірних технологій у фармації, зокрема в технології пероральних твердих лікарських форм, переваг та недоліків 3D-друку.

**Матеріали та методи.** Для досягнення визначеної мети застосовували бібліосемантичний та аналітичний методи.

**Результати та їх обговорення.** Персоналізована медицина на сьогодні є головним напрямом розвитку сектора охорони здоров'я. Її мета – адаптувати лікування до конкретної людини, враховуючи особливості її фізіології, реакцій на лікарські засоби та генетичний профіль. З'являється багато технологій, що сприяють зміні парадигми від традиційного «універсального підходу» до персоналізованої медицини, однією з яких є тривимірний (3D) друк. 3D-друк передбачає створення тривимірного об'єкта за допомогою різних комп'ютерних програм. 3D-друк можна використовувати для створення широкого спектра лікарських препаратів, що відрізняються за формою, профілем вивільнення та комбінацією лікарських засобів. Основні технологічні платформи 3D-друку, досліджувані у фармацевтичному секторі, охоплюють струменевий друк, виготовлення з топлених ниток, селективне лазерне спікання, стереолітографію та мікрошприцювання під тиском.

**Висновки.** У статті розглянуто різні технології 3D-друку та перспективи їх застосування в дослідженнях зі створення нових лікарських засобів, зокрема пероральних твердих лікарських форм, а також висвітлено їхні переваги та недоліки.

**Ключові слова:** тривимірний друк; 3D-друк; пероральні тверді лікарські форми; технології; персоналізована медицина

O. A. Ruban, D. S. Puliaiev, N. V. Khokhlenkova, O. I. Ivanyuk  
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The use of three-dimensional technologies in the development of oral solid dosage forms

**Aim.** To analyze the scientific literature data on the use of three-dimensional technologies in pharmacy, in particular in the technology of oral solid dosage forms, the advantages and disadvantages of 3D printing, and current research on the development of drugs using 3D printing.

**Materials and methods.** To achieve this goal, bibliosemantic and analytical methods were used.

**Results and discussion.** Personalized medicine is currently a major area of development in the healthcare sector. Its goal is to adapt treatment to a specific person, taking into account the peculiarities of the physiology, drug reactions, and the genetic profile. There are technologies that contribute to the paradigm shift from the traditional "one-size-fits-all" approach to personalized medicine, the main one being three-dimensional (3D) printing. 3D printing involves the creation of a three-dimensional object using various computer programs. 3D printing can be used to create a wide range of dosage forms that differ in shape, release profile, and drug combination. The main 3D printing technology platforms under study in the pharmaceutical sector include inkjet printing, binder inkjet printing, fused filament manufacturing, selective laser sintering, stereolithography, and injection microsyringing.

**Conclusions.** The article discusses various 3D printing technologies and the prospects for their application in research on the development of new medicines, in particular oral solid dosage forms, and highlights their advantages and disadvantages.

**Key words:** three-dimensional printing; 3D printing; oral solid dosage forms; technologies; personalized medicine

**Вступ.** Розвиток персоналізованої медицини вимагає нових підходів до створення лікарських форм (ЛФ). Одним із таких підходів є швидке прототипування, або, по-іншому, тривимірний друк лікарських форм. Ця технологія дає змогу реалізовувати принцип індивідуального дозування, точного просторового розташування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), можливість використання різних геометричних форм таблеток для коригування швидкості вивільнення залежно від потреби пацієнта. Також за створення ЛФ з використанням тривимірних технологій

можна розробляти та швидко коригувати профіль вивільнення залежно від вимог пацієнта.

Протягом останнього десятиліття зростає інтерес до дослідження можливості використання 3D-друку для виготовлення пероральних твердих лікарських форм. З огляду на простоту приготування, кампаєнс пацієнта і точне дозування пероральні тверді лікарські форми наразі є найпопулярнішими. У субтрактивній методології, або традиційному методі, таблетку отримують з об'ємного матеріалу із застосуванням прес-інструментів. На відміну від традиційних способів,

адитивні технології тривимірного друку є більш автоматизованими, швидкими і простими у використанні під час створення лікарських препаратів (ЛП) з нестандартною геометрією і необхідним модифікованим профілем вивільнення [1-5].

3D-друк дозволяє розробляти пероральні тверді лікарські форми зі складною геометрією, яку неможливо відтворити звичайними технологічними методами. Крім того, кілька АФІ з різними фармакотехнологічними властивостями можна об'єднати в одну лікарську форму, що буде зручно для пацієнтів, яким треба щодня вживати багато різних ліків [6-8].

**Метою роботи** є аналіз даних наукової літератури щодо застосування тривимірних технологій у фармації, зокрема в технології пероральних твердих лікарських форм, переваг та недоліків 3D-друку.

**Матеріали та методи.** Для досягнення визначеної мети застосовували бібліосемантичний та аналітичний методи.

Тривимірний друк щодаля більше застосовують у виробництві і фармацевтичній розробці останні 20 років: у створенні біоматеріалів для регенерації тканин, імплантів, твердих лікарських форм тощо [1-5, 9-11].

У тривимірних технологіях концепція створення ЛФ трансформується в прототип за рахунок використання файлів комп'ютерного проектування (CAD), що дозволяє виготовляти вироби з цифровим керуванням та індивідуальними параметрами [12-14]. Ці технології використовують висхідний підхід, за якого шари матеріалів, таких, як живі клітини, полімер, метал тощо, нашаровуються один на одного, щоб створити необхідний об'єкт [15].

У технології ліків 3D-друк має такі переваги:

1. *Підвищена продуктивність.* Використання 3D-друку сприяє виготовленню лікарських препаратів, нестандартних за складом та конфігурацією, протягом декількох годин. Це робить технологію тривимірного друку значно швидшою, ніж традиційні методи отримання лікарських засобів [1, 4, 16, 17]. Окрім швидкості, покращуються й інші показники якості, такі, як міцність, точність, надійність та повторюваність технологій.

2. *Персоналізація.* Однією з основних переваг цієї технології є виготовлення індивідуальних препаратів [12, 18]. Застосування 3D-друку дозволяє не тільки визначити дозування, але й корегувати терапію залежно від її ефективності. Також можна отримати препарати, які мають вузький терапевтичний індекс з урахуванням вихідних даних фармакогенетичного профілю пацієнта, гендеру, віку, расової приналежності тощо. Завдяки цим даним пацієнту може бути призначена ефективна терапія з оптимальним дозуванням лікарського засобу [7, 9, 18].

3. *Підвищена економічна ефективність.* Складні продукти, об'єкти, створені за допомогою 3D-друку, матимуть низьку вартість, що дуже важливо для великих фармацевтичних компаній [5-8, 19]. Також лікарські препарати можна отримувати в різних ЛФ з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, біофармацевтичних показників АФІ та економічної доцільності [20-23]. За даними літератури, використання тривимірних технологій дозволяє запобігати появі на фармацевтичному ринку підробок.

4. *Контроль профілю вивільнення АФІ.* У більшості звичайних твердих лікарських форм, які є гомогенною сумішшю АФІ та допоміжних речовин, спостерігається простий профіль вивільнення лікарського засобу. ЛФ, надруковані на 3D-принтері, мають пористу структуру та можуть бути навантажені декількома АФІ, оточеними бар'єрними шарами, що дозволяє модифікувати профіль вивільнення [1-5, 12, 13, 24-26]. Одним із прикладів є отримання мезопористих біоактивних полімерних каркасів, наносупензій та синтетичних матриць на основі гіалурунової кислоти.

Наприклад, у дослідженні профілів вивільнення ЛЗ малеату хлорфеніраміну, надрукованого на 3D-принтері на целюлозному порошковому субстраті в кількостях всього 10-12 моль, було продемонстровано підвищену точність вивільнення дуже малих доз препарату проти ЛЗ, вироблених традиційним способом [26].

На сьогодні розроблено багато різних методів 3D-друку, основні з яких це: струменеві, екструзійні та лазерні системи друку (рис. 1) [27-33].

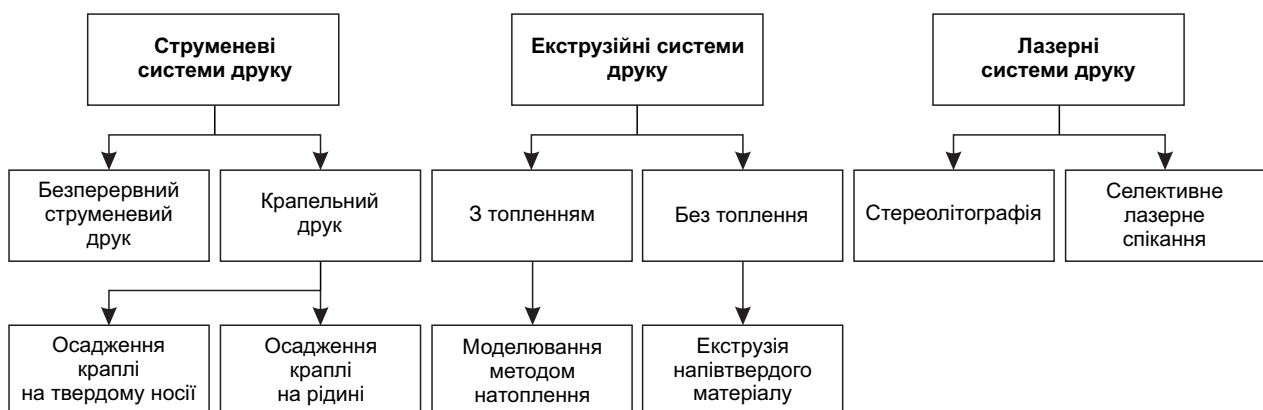


Рис. 1. Класифікація методів тривимірних технологій, застосовуваних для виробництва ЛЗ

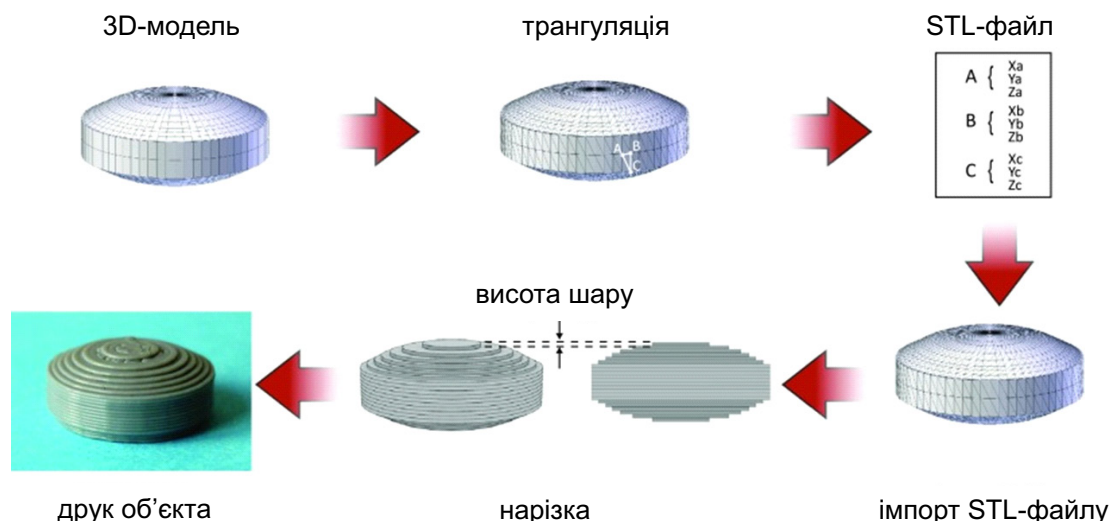


Рис. 2. Етапи розробки 3D друківаного ЛЗ

**Результати та їх обговорення.** Аналіз даних літератури дозволив виокремити основні стадії створення тривимірного об'єкта [4-8, 14-18, 23, 34-39]:

- проєктування 3D-об'єкта за допомогою програмного забезпечення для автоматизованого проєктування і оптимізація геометрії відповідно до специфікації принтера;
- експорт 3D-моделі в загальний формат файлу, що його розпізнає принтер, наприклад, STL, який передбачає тільки 3D-геометрію у вигляді даних положення кожної вершини або OBJ, у якому додатково кодується інформація про текстуру та геометрію;
- імпорт файлу в програму і створення шарів для друку;
- виготовлення об'єкта шляхом подальшого нанесення (або затвердіння) шарів матеріалу, призначених для конкретного методу друку (рис. 2).

### Технології 3D-друку

Найпоширенішими методами 3D-друку, використовуваними у фармацевтичній промисловості для виробництва твердих пероральних лікарських форм, є моделювання методом нагрівання (Fused deposition modeling, FDM); струменевий друк, стереолітографія (Laser stereolithography, SLA); селективне лазерне спікання (Selective laser sintering, SLS) [29, 33, 35, 40].

### Екструзійні системи друку

*Моделювання методом нагрівання (FDM).* За моделювання методом нагрівання (FDM) нитки термопластичного полімеру з лікарською речовиною екструдуються через друкувальну головку за певної температури в певних напрямках. Потім розтоплена нитка наноситься на робочу пластину і застигає в послідовних шарах, утворюючи кінцевий об'єкт [27, 28].

Спочатку цю технологію застосовували для нефармацевтичних цілей, переважно в аерокосмічній, архітектурній та автомобільній галузях, через брак полімерів фармацевтичного класу. Однак протягом декількох років було проведено широке тестування,

тому сьогодні існує багато полімерів, які можна використовувати як матриці для лікарських засобів у FDM 3D-друку. Відповідно до даних сучасної наукової літератури найбільш часто використовуваними полімерами є: етилцелюлоза (EC), гідроксипропілцелюлоза (HPC), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат (HPMCAS), етилований акрилатний сополімер (Eudragit® RL і RS), поліетиленоксид (PEO), полімолочна кислота (PLA), полівініловий спирт (PVA) та полівінілпіролідон (PVP) [29, 30].

Процес друку зазвичай здійснюють за температури 150-230 °C, що перевищує температуру склування (Tg) полімерних матеріалів, щоб досягти змішування сполук на молекулярному рівні. Тому основним обмеженням цього методу є термічна деградація термолабільних АФІ. Висока температура (вище Tg полімерів) під час процесу друку забезпечує молекулярну дифузію, а отже, і сильну міжфазну адгезію між сусідніми шарами розтопленого матеріалу. Однак занадто висока температура може створювати повітряні кишеньки між шарами та індукувати пористість, що знижує механічну міцність кінцевої композиції [27, 31, 32].

Одним зі способів подолання цього є вибір полімерів з низькою температурою склування, що призводить до зниження загальної температури топлення порошкової суміші й зменшує ризик деградації АФІ під впливом високих температур.

Цим методом можна виготовляти різні лікарські форми, такі, як імплантати, таблетки з нульовим вивільненням тощо [27-32].

*Екструзія напівтвердого тіла (SSE)* – це техніка 3D-друку, у якій матеріал у напівтвердому або напіврозтопленому стані видавлюється зі шприцеподібної системи послідовними шарами для формування тривимірного об'єкта. На відміну від FDM, який використовує суцільні нитки, SSE готує вихідний матеріал шляхом змішування ідеального співвідношення

активних речовин з розчинниками для формування гелю або пасти [33]. Крім того, під час процесу використовують низькі температури, тому він підходить для термолабільних активних інгредієнтів. Його застосовують для приготування різних лікарських форм, зокрема таблеток з негайним вивільненням, ородисперсних таблеток, педіатричних гумок, таблеток з контрольованим вивільненням, флотувальних таблеток і таблеток з твердими ліпідами. Це універсальний і простий метод, адже лікарський засіб можна змішувати безпосередньо з допоміжними речовинами і заповнювати шприц або картридж. Тому його потенційно можна використовувати в клінічній практиці, у місцевих аптеках або клініках, для виробництва індивідуальних та персоналізованих рецептур [34, 35].

Однак SSE має певні недоліки, на які треба звертати увагу. Допоміжні речовини мають бути ретельно дібрані, щоб вони змішувалися і мали відповідну в'язкість та реологічні властивості для полегшення процесу друку. Наприклад, низька в'язкість призводить до надмірної витрати матеріалу, а висока – до недостатньої витрати матеріалу. Крім того, часто потрібен етап постоброблення – сушіння або охолодження. Однак фізичний стан вихідного матеріалу може впливати на процес сушіння, що потенційно може призвести до усадки, або деформації виробу, або руйнування об'єкта в разі недостатньої твердості [33]. Нарешті, SSE друкує з низькою роздільною здатністю, переважно тому, що головки цих принтерів повинні бути достатньо широкими, щоб вмістити високов'язкий матеріал, на відміну від екструзійних отворів інших принтерів [35].

#### **Струменеві системи друку**

Струменевий друк є загальним терміном для опису систем, у яких реалізовано цифрове управління формуванням і розміщенням невеликих крапель рідини на підкладці з використанням пристрою, що генерує шаблон. Існують два методи 3D-друку на основі струменевих принтерів: безперервний струменевий друк (continuous inkjet printing, CIJ) і струменевий друк на вимогу (drop-on-demand, DoD). Обидва типи принтерів характеризуються наявністю головки принтера (термічної або п'єзоелектричної) та необхідністю контролювати швидкість утворення крапель і в'язкість рідини. Друкувальна головка DoD зазвичай містить кілька форсунок (100-1000). Проти термальних друкувальних головок, застосування яких обмежене легкими рідинами, п'єзоелектричні друкувальні головки можна використовувати з великою кількістю «чорнила» [34].

*Binder jetting, BJ* – це технологія струменевого 3D-друку, у якій розчин рідкого зв'язувального компонента наносять на порошок підкладку за допомогою сопла принтера. Зволожені частинки порошку потім стоплюються, формуючи шар. Перший шар друкується на конструкційну платформу, потім плунжер опускається на товщину наступного шару й наступні шари друкуються і склеюються між собою. Процес повторюється кілька разів, поки не буде створено 3D-об'єкт [32-34].

На основі цих принципів компанія Aprecia Pharmaceuticals розробила технологію ZipDose, яка призвела до виробництва Spritam®, першої схваленої FDA 3D-друкованої таблетки [13]. Процес формування відбувається за кімнатних температури й атмосфери, що дозволяє уникнути окислення і термічної деградації активних інгредієнтів. Крім того, він може бути застосований до широкого спектра матеріалів і дозволяє виробляти високопористі таблетки. Тому він є найбільш придатним для приготування ЛФ зі швидким вивільненням, швидкорозчинних або ородисперсних ЛФ. Однак одним з основних недоліків є те, що це багатоступеневий процес, який вимагає подальшого оброблення, наприклад, сушіння [36]. Крім того, особливо складно отримати таблетки з адекватними механічними властивостями через високу пористість.

#### **Лазерні системи друку**

*Селективне спікання шарів, або «вибіркове лазерне спікання»* (від англ. Selective Laser Sintering, SLS). Це одна з методик 3D-друку, яку широко застосовують у виробництві лікарських препаратів. За допомогою SLS можна досягти результату, наближеного до відтворення ЛЗ методом лиття під тиском [13, 23, 29]. У методі селективного лазерного спікання використовують тверді суміші активних і допоміжних речовин. Ця методика дозволяє створювати ЛЗ складної форми. Особливістю технології є створення готової 3D-моделі, що відповідає визначеним вимогам. Сама технологія досить проста. Спеціальне відділення 3D-принтера заповнюють витратним матеріалом, після чого запускають друк. Цікаво, що безпосередньо перед відтворенням порошок розігрівають практично до температури топлення. За допомогою лазерного пристрою промінь лазера спрямовується на необхідні ділянки порошку і спікає їх разом шар за шаром. Після спікання першого шару додається тонкий шар порошку поверх нього, і процес відбувається знову до повного отримання ЛЗ.

У фармацевтичній промисловості SLS поки що має обмежене застосування через можливу деградацію АФІ, спричинену високим енергоспоживанням лазера. А проте є кілька досліджень пероральних лікарських форм, надрукованих цим методом, здебільшого таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, і таблеток із негайним вивільненням. Це пов'язано з тим, що SLS дозволяє керувати пористістю та відтворюваністю шляхом зміни параметрів друку, таких, як швидкість лазерного сканування [1-5, 12, 39].

Швидкість лазерного сканування фактично є швидкістю, за якої лазерний промінь рухається під час формування 3D-візерунка і має значний вплив на механічні властивості кінцевої композиції. Коли швидкість низька, час контакту між шаром порошку та лазерним променем збільшується, що призводить до отримання твердіших і щільніших таблеток. З іншого боку, коли швидкість сканування висока, менше енергії передається порошку, що призводить до меншого спікання, а отже, до більш пористих і крихких структур.

Таблиця 1

Переваги та недоліки технологій 3D-друку, найчастіше застосовуваних у створенні твердих лікарських форм

Технологія друку	Переваги	Недоліки
Струменевий друк	<ul style="list-style-type: none"> <li>низька собівартість,</li> <li>швидке виробництво,</li> <li>не потребує опорних конструкцій,</li> <li>низькотемпературний процес (підходить для термолабільних АФІ),</li> <li>висока пористість</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>вимагає постоброблення (сушіння, видалення порошку),</li> <li>низькі механічні властивості отриманого продукту,</li> <li>вимагає відповідної в'язкості чорнила,</li> <li>відходи порошку</li> </ul>
Моделювання методом натоплення	<ul style="list-style-type: none"> <li>низька собівартість,</li> <li>широкодоступне та компактне обладнання,</li> <li>не вимагає постоброблення,</li> <li>гарні механічні властивості</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>низька роздільна здатність,</li> <li>потреба в опорних конструкціях (залежно від геометрії друку),</li> <li>високотемпературний процес (термічна деградація лікарських та допоміжних речовин),</li> <li>вимагає попереднього виготовлення ниток</li> </ul>
Екструзія	<ul style="list-style-type: none"> <li>низька собівартість,</li> <li>друк на різних матеріалах,</li> <li>низькотемпературний процес (підходить для термолабільних АФІ),</li> <li>велике завантаження препарату</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>обмежена роздільна здатність (залежить від розміру сопла),</li> <li>вимагає постоброблення (наприклад, сушіння),</li> <li>низькі механічні властивості,</li> <li>вимагає відповідної в'язкості напівтвердих речовин,</li> <li>ризик забруднення сопла</li> </ul>
Стереолітографія	<ul style="list-style-type: none"> <li>висока роздільна здатність і точність,</li> <li>швидке виробництво</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>вимагає постоброблення,</li> <li>потреба в опорних конструкціях,</li> <li>обмежений вибір матеріалів,</li> <li>коштовне обладнання</li> </ul>
Лазерні системи друку	<ul style="list-style-type: none"> <li>висока роздільна здатність і точність,</li> <li>швидке виробництво,</li> <li>відсутність потреби в опорних конструкціях,</li> <li>можливість варіювання внутрішньої мікроструктури</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>коштовний,</li> <li>вимагає постоброблення,</li> <li>вимагає відповідного розміру частинок,</li> <li>високі енерговитрати (деградація препарату та допоміжних речовин),</li> <li>відходи неспеченого порошку</li> </ul>

### Стереолітографія

*Стереолітографія (SLA)* – це процес, у якому об'єкт створюється шляхом вибіркового затвердіння полімерної смоли шар за шаром за допомогою ультрафіолетового (УФ) лазерного опромінення. Допоміжні матеріали, які використовують в SLA, є світлочувливими полімерами, що перебувають у рідкій формі. У деяких випадках для підвищення механічної міцності об'єкта можна використовувати додаткове затвердіння в УФ-печі [40].

У галузі медицини стереолітографічний 3D-друк здебільшого використовують у тканинній інженерії і у виготовленні імплантованих пристроїв [11, 16, 40]. Однак застосування у фармацевтичній галузі все ще обмежене.

Однією з головних переваг цієї техніки є висока роздільна здатність друку, яка перевершує інші методи 3D-друку. Цей метод також мінімізує локальне нагрівання під час процесу, що робить його придатним для виготовлення пероральних лікарських форм, які містять термолабільні АФІ.

Зазначене було експериментально продемонстровано Wang та ін., які успішно використали SLA для друку таблеток з 4-аміносаліциловою кислотою, яка є термочувливою речовиною [40].

Однак основною причиною, яка стримує застосування SLA у фармацевтиці, є обмежена кількість фотозшивальних полімерів, безпечних для використання [39]. Існують потенційні ризики від застосування смол, такі, як канцерогенність, які необхідно визначити в майбутньому. Крім того, через світлочувливість вихідного матеріалу лікарські препарати можуть мати проблеми з довготривалою стабільністю. До того ж існує ймовірність несумісності між фотополімерами та АФІ.

Аналіз технологій 3D-друку, найчастіше застосовуваних у створенні твердих лікарських форм, дозволив визначити їхні основні переваги та недоліки (табл. 1).

Отже, за допомогою методів 3D-друку можна створювати різноманітні за складом, характеристиками та геометрією лікарські форми. Мікрокапсули, мезопористі біоактивні каркаси, наносуспензії і синтетичні позаклітинні матриці на основі гіалуронату – от деякі з нових лікарських форм, розроблених за допомогою 3D-друку (табл. 2) [39-41].

Аналіз даних літератури дозволив виявити сучасні розробки лікарських засобів з використанням 3D-друку та визначити групи допоміжних речовин, що застосовують у їх виробництві (високомолекулярні

## Фармацевтична розробка лікарських препаратів за допомогою 3D-друку

Метод	Форма випуску	АФІ	Допоміжні речовини	Ефект
Осадження краплі на твердому носії	Імплантат	Ізоніазид	Полі-L-молочна кислота; чорнило: ацетон, етанол, вода	Із затримкою вивільнення
	Таблетки	Каптоприл	Мальтит, мальтодекстрин; чорнило: вода, полівінілпіролідон	Таблетки, що диспергуються
Селективне лазерне спікання	Таблетки, що диспергуються	Парацетамол	Гідроксипропілметилцелюлоза, сополімер вінілпіролідону та вінілацетату	Таблетки, що диспергуються
Стереолітографія	Таблетки	Парацетамол, 4-аміносаліцилова кислота	Поліетиленгліколь діакрилат, поліетиленгліколь 300, дифеніл (2,4,6-триметилбензоіл) фосфіноксид	Контрольоване вивільнення
	Мікроголки	Інсулін	Стоматологічна смола SG, ксиліт, маніт, трегалоза	Трансдермальне доставлення інсуліну
Осадження краплі на рідині	Таблетки	Ропінірол HCl	Irgasure 2959, полі (етиленгліколь) діакрилат	Контрольоване вивільнення
	Таблетки	Фенофібрат	Білий бджолиний віск	Контрольоване вивільнення
Моделювання методом натоплення	Ородисперсні плівки	Арипіпразол	Полівініловий спирт	Швидке розчинення
	Таблетки	Теофілін	Гідроксипропілцелюлоза, триацетин, натрію крохмальглі- колят, кроскармелоза натрію, кросповідон	Негайне вивільнення
Екструзія	Флотувальні таблетки	Дипіридамо́л	Гідроксипропілметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, лак- тоза, полівінілпролідон	Гастрофлотувальний ЛЗ з уповільненим вивільненням
	Таблетки	Ніфедипін, Каптоприл, Гліпізид	Поліетиленоксид 6000, мікрокри- сталічна целюлоза, гідроксипропіл- метилцелюлоза, D-маніт, лактоза, натрію крохмальгліколят, хлорид натрію, трометамін	Контрольоване вивільнення

речовини, полімери, термопластичні матеріали, фотополімери, керамічні матеріали тощо) [39-47].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отже, технологія 3D-друку – цінний і потенційний інструмент для фармацевтичної технології, що сприяє індивідуалізації терапії пацієнтів, підвищенню економічної ефективності і швидкості виробництва.

3D-друк є новітнім способом отримання лікарських засобів із заданими властивостями, з уже відомими допоміжними речовинами та апробованою технологією. 3D-друк може бути використаний для створення широкого спектра лікарських препаратів, що відрізняються за формою, профілем вивільнення та комбінацією АФІ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Vaz V. M., Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021. Vol. 22. P. 1–20. DOI: 10.1208/s12249-020-01905-8.
- A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products / J. Norman et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017. Vol. 108. P. 39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
- Horst D. J. 3D Printing of Pharmaceutical Drug Delivery Systems. *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences*. 2018. Vol. 1, № 2. P. 1-4. DOI: 10.32474/AOICS.2018.01.000109.
- Konta A. A., García-Piña M., Serrano D. R. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering*. 2017. Vol. 4, № 79. P. 1-16. DOI: 10.3390/bioengineering4040079.
- Zema L., Melocchi A., Maroni A., Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106. P. 1697–1705. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.021.
- An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems / K. Vithani et al. *Pharm. Res.* 2018. Vol. 36. P. 4. DOI: 10.1007/s11095-018-2531-1.
- Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges / M. A. Alhnan et al. *Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 33. P. 1817–1832. DOI: 10.1007/s11095-016-1933-1.
- Prasad L. K., Smyth H. 3D printing technologies for drug delivery: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016. Vol. 42. P. 1019–31.
- Samiei N. Recent trends on applications of 3D printing technology on the design and manufacture of pharmaceutical oral formulation: A mini review. Beni-Suef Univ. *J. Basic Appl. Sci.* 2020. Vol. 9. P. 12. DOI: 10.1186/s43088-020-00040-4.

10. Siamidi A., Tsintavi E., Rekkas D. M., Vlachou M. 3D-Printed Modified-Release Tablets: A Review of the Recent Advances. *Molecular Pharmacology*. London, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.90868.
11. Serrano D. R., Terres M. C., Lalatsa A. Applications of 3D printing in cancer. *J. 3D Print. Med.* 2018. Vol. 2. P. 115–127. DOI: 10.2217/3dp-2018-0007.
12. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? / S. M. Lamichane et al. *Asian J. Pharm.* 2019. Vol. 14. P. 465–479. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.11.008.
13. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices : Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff / Center for Devices and Radiological Health Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services. URL: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM499809.pdf>.
14. Abaci A., Gedeon C., Kuna A., Guvendiren M. Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13 (2). P. 156. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020156.
15. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care / S. J. Trenfield et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2018. Vol. 39. P. 440–451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
16. Liang K., Brambilla D., Leroux J.-C. Is 3D Printing of Pharmaceuticals a Disruptor or Enabler? *Adv. Mater.* 2019. Vol. 31. P. 1805680. DOI: 10.1002/adma.201805680.
17. 3D screen printing—An innovative technology for large-scale manufacturing of pharmaceutical dosage forms / D. Moldenhauer et al. *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 592. P. 120096. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120096.
18. Personalised 3D Printed Medicines: Optimising Material Properties for Successful Passive Diffusion Loading of Filaments for Fused Deposition Modelling of Solid Dosage Forms / J. R. Cerda et al. *Pharmaceutics*. 2020 Vol. 12. P. 345. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040345.
19. Yu D. G., Zhu L.-M., Branford-White C. J., Yang X. L. Three-Dimensional Printing in Pharmaceutics: Promises and Problems. *J. Pharm. Sci.* 2008. Vol. 97. P. 3666–3690. DOI: 10.1002/jps.21284.
20. Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™ / W. E. Katstra et al. *J. Control. Release*. 2000. Vol. 66. P. 1–9. DOI: 10.1016/S0168-3659(99)00225-4.
21. Jarosz P. J., Parrott E. L. Tensile Strengths and Hardness of Tablets. *J. Pharm. Sci.* 1982. Vol. 71. P. 705–707. DOI: 10.1002/jps.2600710625.
22. Shang C., Sinka I., Pan J. Modelling of the break force of tablets under diametrical compression. *Int. J. Pharm.* 2013. Vol. 445. P. 99–107. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.032.
23. Pitt K. G., Heasley M. G. Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technol.* 2013. Vol. 238. P. 169–175. DOI: 10.1016/j.powtec.2011.12.060.
24. Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling / R. Thakkar et al. *Tool. Polymers*. 2020. Vol. 12. P. 1872. DOI: 10.3390/polym12091872.
25. Zhang J., Thakkar R., Zhang Y., Maniruzzaman M. Structure–function correlation and personalized 3D printed tablets using a quality by design (QbD) approach. *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 590. P. 119945. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119945.
26. Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives / B. J. Park et al. *J. Pharm. Investig.* 2019. Vol. 49. P. 575–585. URL: <https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>
27. Goyanes A., Buanz A. B., Basit A. W., Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int. J. Pharm.* 2014. Vol. 476. P. 88–92. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.09.044.
28. Ziemian C., Crown P. Computer aided decision support for fused deposition modeling. *Rapid Prototyp. J.* 2001. Vol. 7. P. 138–147. DOI: 10.1108/13552540110395538.
29. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets / A. Goyanes et al. *Int. J. Pharm.* 2016. Vol. 514. P. 290–295. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.021.
30. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs / G. Kollamaram et al. *Int. J. Pharm.* 2018. Vol. 545. P. 144–152. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.055.
31. Parulski C., Jennotte O., Lechanteur A., Evrard B. Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021. Vol. 175. P. 113810. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.020.
32. Skowrya J., Pietrzak K., Alhnan M. A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 68. P. 11–17. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.11.009.
33. Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: a holistic materials–process perspective / M. A. Azad et al. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 2. P. 1–34.
34. El Aita I., Breitzkreutz J., Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressureassisted micro-syringe printing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019. Vol. 134. P. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.008>.
35. Scoutaris N., Ross S., Douroumis D. Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. *Pharm. Res.* 2016. Vol. 33. P. 1799–1816. DOI: 10.1007/s11095-016-1931-3.
36. Trenfield S. J., Madla C. M., Basit A. W., Gaisford S. Binder jet printing in pharmaceutical manufacturing. *AAPS Adv Pharm Sci Ser.* 2018. Vol. 31. P. 41–54. doi: 10.1007/978-3-319-90755-0\_3.
37. Binder jet 3D printing—Process parameters, materials, properties, modeling, and challenges / A. Mostafaei et al. *Prog. Mater. Sci.* 2021. Vol. 119. P. 100707. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2020.100707.
38. Binder-jet 3D printing of indomethacin-laden pharmaceutical dosage forms / S. Y. Chang et al. *J Pharm Sci.* 2020. Vol. 109, № 10. P. 3054-3063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.06.027>.
39. Wong K. V., Hernandez A. A Review of Additive Manufacturing. *ISRN Mech. Eng.* 2012. Vol. 2012. P. 1–10. DOI: 10.5402/2012/208760.
40. Wang J., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016. Vol. 503, № 1-2. P. 207–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>.
41. Analysis of in Vitro Dissolution of Whole vs. Half Controlled-Release Theophylline Tablets / V. P. Shah et al. *Pharm. Res.* 1987. Vol. 4. P. 416–419. DOI: 10.1023/A:1016442514205.

42. 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets / A. Goyanes et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015. Vol. 89. P. 157–162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.003>.
43. Erramouspe J., Jarvi E. J. Effect on dissolution from halving methylphenidate extended-release tablets. *Ann. Pharmacother.* 1997. Vol. 31. P. 1123–1126. DOI: 10.1177/106002809703101001.
44. Lamichhane S., Park J.-B., Sohn D. H., Lee S. Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11. P. 564. DOI: 10.3390/pharmaceutics11110564.
45. An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems / K. Vithani et al. *Pharm. Res.* 2018. Vol. 36. P. 4. DOI: 10.1007/s11095-018-2531-1.
46. Formulation optimization of selective laser sintering 3D-printed tablets of clindamycin palmitate hydrochloride by response surface methodology / E. M. Mohamed et al. *AAPS PharmSciTech*. 2020. Vol. 21, № 6. P. 232. DOI: 10.1208/s12249-020-01775-0.
47. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles / S. A. Khaled et al. *Int J Pharm.* 2015. Vol. 494, № 2. P. 643–650. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>.

## REFERENCES

1. Vaz, V. M., Kumar, L. (2021). 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech.*, 22, 1–20. doi: 10.1208/s12249-020-01905-8.
2. Norman, J., Madurawe, R., Moore, C., Khan, M. A., Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
3. Horst, D. J. (2018). 3D Printing of Pharmaceutical Drug Delivery Systems. *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences*, 1 (2). doi: 10.32474/AOICS.2018.01.000109.
4. Konta, A. A., García-Piña, M., Serrano, D. R. (2017). Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering*, 4 (79), 1-16. doi: 10.3390/bioengineering4040079.
5. Zema, L., Melocchi, A., Maroni, A., Gazzaniga, A. (2017). Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J. Pharm. Sci.*, 106, 1697–1705. doi: 10.1016/j.xphs.2017.03.021.
6. Vithani, K., Goyanes, A., Jannin, V., Basit, A.W., Gaisford, S., Boyd, B.J. (2018). An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems. *Pharm. Res.*, 36, 4. doi: 10.1007/s11095-018-2531-1.
7. Alhnan, M. A., Okwuosa, T. C., Muzna, S., Wan, K.-W., Ahmed, W., Arafat, B. (2016). Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 33, 1817–1832. doi: 10.1007/s11095-016-1933-1.
8. Prasad, L. K., Smyth, H. (2016). 3D printing technologies for drug delivery: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42, 1019–1031.
9. Samiei, N. (2020). Recent trends on applications of 3D printing technology on the design and manufacture of pharmaceutical oral formulation: A mini review. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.*, 9, 12. doi: 10.1186/s43088-020-00040-4.
10. Siamidi, A., Tsintavi, E., Rekkas, D. M., Vlachou, M. (2020). 3D-Printed Modified-Release Tablets: A Review of the Recent Advances. In *Molecular Pharmacology*. London. doi: 10.5772/intechopen.90868.
11. Serrano, D. R., Terres, M. C., Lalatsa, A. (2018). Applications of 3D printing in cancer. *J. 3D Print. Med.*, 2, 115–127. doi: 10.2217/3dp-2018-0007.
12. Lamichhane, S., Bashyal, S., Keum, T., Noh, G., Seo, J. E., Bastola, R. et al. (2019). Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian J. Pharm.*, 14, 465–479. doi: 10.1016/j.ajps.2018.11.008.
13. Center for Devices and Radiological Health Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services. (2017). *Guidance for Industry: Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices*. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM499809.pdf>.
14. Abaci, A., Gedeon, C., Kuna, A., Guvendiren, M. (2021). Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets. *Pharmaceutics*, 13 (2), 156. doi: 10.3390/pharmaceutics13020156.
15. Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A. W. (2018). 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol. Sci.*, 39, 440–451. doi: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
16. Liang, K., Brambilla, D., Leroux, J.-C. (2019). Is 3D Printing of Pharmaceuticals a Disruptor or Enabler? *Adv. Mater.*, 31, 1805680. doi: 10.1002/adma.201805680.
17. Moldenhauer, D., Nguyen, D. C. Y., Jescheck, L., Hack, F., Fischer, D., Schneeberger, A. (2020). 3D screen printing – An innovative technology for large-scale manufacturing of pharmaceutical dosage forms. *Int. J. Pharm.*, 592, 120096. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120096.
18. Cerda, J. R., Arifi, T., Ayyoubi, S., Knief, P., Ballesteros, M. P., Keeble, W., et al. (2020). Personalised 3D Printed Medicines: Optimising Material Properties for Successful Passive Diffusion Loading of Filaments for Fused Deposition Modelling of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*, 12, 345. doi: 10.3390/pharmaceutics12040345.
19. Yu, D. G., Zhu, L.-M., Branford-White, C. J., Yang, X. L. (2018). Three-Dimensional Printing in Pharmaceutics: Promises and Problems. *J. Pharm. Sci.*, 97, 3666–3690. doi: 10.1002/jps.21284.
20. Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Rowe, C. W., Giritlioglu, B., Teung, P., Cima, M. J. (2020). Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™. *J. Control. Release.*, 66, 1–9. doi: 10.1016/S0168-3659(99)00225-4.
21. Jarosz, P. J., Parrott, E. L. (2016). Tensile Strengths and Hardness of Tablets. *J. Pharm. Sci.*, 71, 705–707. doi: 10.1002/jps.2600710625.
22. Shang, C., Sinka, I., Pan, J. (2013). Modelling of the break force of tablets under diametrical compression. *Int. J. Pharm.*, 445, 99–107. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.032.
23. Pitt, K. G., Heasley, M. G. (2013). Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technol.*, 238, 169–175. doi: 10.1016/j.powtec.2011.12.060.
24. Thakkar, R., Pillai, A. R., Zhang, J., Zhang, Y., Kulkarni, V., Maniruzzaman, M. (2020). Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling Tool. *Polymers*, 12, 1872. doi: 10.3390/polym12091872.
25. Zhang, J., Thakkar, R., Zhang, Y., Maniruzzaman, M. (2020). Structure-function correlation and personalized 3D printed tablets using a quality by design (QbD) approach. *Int. J. Pharm.*, 590, 119945. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119945.



26. Park, B. J., Choi, H. J., Moon, S. J. et al. (2019). Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives. *J. Pharm. Investig.*, 49, 575–585. doi: <https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>.
27. Goyanes, A., Buanz, A.B., Basit, A.W., Gaisford, S. (2014). Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int. J. Pharm.*, 476, 88–92. doi: [10.1016/j.ijpharm.2014.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044).
28. Ziemian, C., Crown, P. (2001). Computer aided decision support for fused deposition modeling. *Rapid Prototyp. J.*, 7, 138–147. doi: [10.1108/13552540110395538](https://doi.org/10.1108/13552540110395538).
29. Goyanes, A., Kobayashi, M., Martinez-Pacheco, R., Gaisford, S., Basit, A. W. (2016). Fused-filament 3D printing of drug products: Micro-structure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *Int. J. Pharm.*, 514, 290–295. doi: [10.1016/j.ijpharm.2016.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.021).
30. Kollamaram, G., Croker, D.M., Walker, G., Goyanes, A., Basit, A.W., Gaisford, S. (2018). Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *Int. J. Pharm.*, 545, 144–152. doi: [10.1016/j.ijpharm.2018.04.055](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.055).
31. Parulski, C., Jennotte, O., Lechanteur, A., Evrard, B. (2020). Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now? *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 175, 113810. doi: [10.1016/j.addr.2021.05.020](https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.020).
32. Skowrya, J., Pietrzak, K., Alhnan, M. A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 68, 11–17. doi: [10.1016/j.ejps.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009).
33. Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, M. S., Sultana, T. (2020). Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: a holistic materials–process perspective. *Pharmaceutics*, 12, 1–34.
34. El Aita, I., Breikreutz, J., Quodbach, J. (2019). On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *Eur J Pharm Biopharm.*, 134, 29–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.008>.
35. Scoutaris, N., Ross, S., Douroumis, D. (2016). Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. *Pharm. Res.*, 33, 1799–1816. doi: [10.1007/s11095-016-1931-3](https://doi.org/10.1007/s11095-016-1931-3).
36. Trenfield, S. J., Madla, C. M., Basit, A. W., Gaisford, S. (2018). Binder jet printing in pharmaceutical manufacturing. *AAPS Adv Pharm Sci Ser.*, 31, 41–54. doi: [10.1007/978-3-319-90755-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_3).
37. Mostafaei, A., Elliott, A. M., Barnes, J. E., Li, F., Tan, W., Cramer, C. L., Nandwana, P., Chmielus, M. (2021). Binder jet 3D printing—Process parameters, materials, properties, modeling, and challenges. *Prog. Mater. Sci.*, 119, 100707. doi: [10.1016/j.pmatsci.2020.100707](https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100707).
38. Chang, S. Y., Li, S. W., Kowsari, K., Shetty, A., Sorrells, L., Nagapudi, K., et al. (2020). Binder-jet 3D printing of indomethacin-laden pharmaceutical dosage forms. *J Pharm Sci.*, 109 (10), 3054–3063. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.06.027>.
39. Wong, K. V., Hernandez, A. A (2012). Review of Additive Manufacturing. *ISRN Mech. Eng.*, 2012, 1–10. doi: [10.5402/2012/208760](https://doi.org/10.5402/2012/208760).
40. Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., Basit, A. W. (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 503 (1-2), 207–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>.
41. Shah, V. P., Yamamoto, L. A., Schuirman, D., Elkins, J., Skelly, J. P. (2016). Analysis of in Vitro Dissolution of Whole vs. Half Controlled-Release Theophylline Tablets. *Pharm. Res.*, 4, 416–419. doi: [10.1023/A:1016442514205](https://doi.org/10.1023/A:1016442514205).
42. Goyanes, A., Buanz, A. B., Hatton, G. B., Gaisford, S., Basit, A. W. (2015). 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 157–162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.003>.
43. Erramouspe, J., Jarvi, E. J. (2017). Effect on dissolution from halving methylphenidate extended-release tablets. *Ann. Pharmacother.*, 31, 1123–1126. doi: [10.1177/106002809703101001](https://doi.org/10.1177/106002809703101001).
44. Lamichhane, S., Park, J.-B., Sohn, D.H., Lee, S. (2019). Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling. *Pharmaceutics*, 11, 564. doi: [10.3390/pharmaceutics11110564](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110564).
45. Vithani, K., Goyanes, A., Jannin, V., Basit, A. W., Gaisford, S., Boyd, B. J. (2018). An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems. *Pharm. Res.*, 36, 4. doi: [10.1007/s11095-018-2531-1](https://doi.org/10.1007/s11095-018-2531-1).
46. Mohamed, E. M., Barakh Ali, S. F., Rahman, Z., Dharani, S., Ozkan, T., Kuttolamadom, M.A. et al. (2020). Formulation optimization of selective laser sintering 3D-printed tablets of clindamycin palmitate hydrochloride by response surface methodology. *AAPS Pharm-SciTech*, 21 (6), 232. doi: [10.1208/s12249-020-01775-0](https://doi.org/10.1208/s12249-020-01775-0).
47. Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., Roberts, C. J. (2015). 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm.*, 494 (2), 643–650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>.

#### Відомості про авторів:

Рубан О. А., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>  
Пуляєв Д. С., кандидат фармац. наук, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [d.s.puliaiev@nuph.edu.ua](mailto:d.s.puliaiev@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-1049>  
Хохленкова Н. В., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [hohnatal@gmail.com](mailto:hohnatal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>  
Іванюк О. І., докторка філософії, асистентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [alyonarub@gmail.com](mailto:alyonarub@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7103-8423>

#### Information about authors:

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>  
Puliaiev D. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Pharmaceutical Preparations Technologies, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [d.s.puliaiev@nuph.edu.ua](mailto:d.s.puliaiev@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-1049>  
Khokhlenkova N. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [hohnatal@gmail.com](mailto:hohnatal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>  
Ivanuk O. I., PhD, teaching assistant of the Department of Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [alyonarub@gmail.com](mailto:alyonarub@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7103-8423>

Надійшла до редакції 30.01.2023 р.

# ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

UDC 615.1 : 339.13 : 614.2

<https://doi.org/10.24959/nphj.23.100>S. V. Zhadko<sup>1</sup>, I. V. Pestun<sup>1</sup>, Z. M. Mnushko<sup>2</sup>, G. S. Babicheva<sup>1</sup>, O. Yu. Rohulia<sup>1</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

## The assessment of awareness about the rational use of medicines among Ukrainian pharmacy students

**Aim.** To study the awareness of graduate pharmacy students with the concept of the “rational use of medicines” and related issues.

**Materials and methods.** A questionnaire survey of 172 graduate students was conducted at the National University of Pharmacy.

**Results and discussion.** Most students believe that they are clearly familiar with the concept of the “rational use of medicines”; 97.1 % of them know it from the disciplines they studied at the University. It has been found that students have both correct and erroneous ideas about the mandatory principles of the rational use of medicines; they are most aware of its clinical aspects. Not all signs of the irrational use of medicines are obvious for future pharmacists. Students possess certain skills that can be useful in promoting the rational use of medicines. However, not all acquired skills are in demand in the professional activities of pharmacists in Ukraine. 75.6 % of respondents think their knowledge gained at the University is sufficient to promote the rational use of medicines. Only 48.3 % of respondents believe that Ukrainian pharmacists are sufficiently involved in promoting the rational use of medicines.

**Conclusions.** The study has revealed the lack of awareness of some pharmaceutical students about the concept and problem of the rational use of medicines, as well as the gap between the acquired skills and their demand in professional activities. Less than half of students rate the role of pharmacists in promoting the rational use of medicines at a sufficient level. Further research will be aimed at developing measures to improve the awareness of pharmacy students with the basic concepts of the rational use of medicines, as well as expanding the participation of Ukrainian pharmacists in promoting the rational use of medicines.

**Key words:** *pharmaceutical education; student awareness; rational use of medicines; irrational use of medicines; pharmacy*

С. В. Жадько<sup>1</sup>, І. В. Пестун<sup>1</sup>, З. М. Мнушко<sup>2</sup>, Г. С. Бабічева<sup>1</sup>, О. Ю. Рогуля<sup>1</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України

### Оцінка обізнаності українських студентів-фармацевтів з проблемою раціонального використання ліків

**Мета роботи** – вивчити поінформованість студентів-фармацевтів випускного курсу про концепцію «раціональне використання ліків» та пов'язані з нею питання.

**Матеріали та методи.** У Національному фармацевтичному університеті проведено анкетне опитування 172 студентів випускного курсу.

**Результати та їх обговорення.** Більшість студентів вважає, що вони добре обізнані з поняттям «раціональне використання ліків»; 97,1 % з них знають це поняття з дисциплін, які вивчали в університеті. Виявлено, що у студентів сформовані як правильні, так і помилкові уявлення про обов'язкові принципи раціонального використання ліків; вони найбільше обізнані з його клінічними аспектами. Не всі ознаки нераціонального використання ліків є очевидні для майбутніх фахівців. Студенти мають певні навички, які можуть бути корисні у сприянні раціональному використанню ліків. Проте не всі набуті навички затребувані в професійній діяльності фармацевтів в Україні. 75,6 % респондентів вважають, що отриманих в університеті знань достатньо для сприяння раціональному використанню ліків. Лише 48,3 % респондентів вважають, що українські фармацевти достатньо залучені до сприяння раціональному використанню ліків.

**Висновки.** Виявлено недостатню обізнаність частини студентів-фармацевтів з концепцією та проблемами раціонального використання ліків, а також розрив між отриманими навичками та їх затребуваністю в професійній діяльності. Менше половини студентів оцінює роль фармацевтів у сприянні раціональному використанню ліків на достатньому рівні. Подальші дослідження будуть спрямовані на розроблення заходів з покращення обізнаності студентів-фармацевтів з основними поняттями раціонального використання ліків, а також розширення участі українських фармацевтів у сприянні раціональному використанню ліків.

**Ключові слова:** *фармацевтична освіта; обізнаність студентів; раціональне використання ліків; нераціональне використання ліків; аптека*

**Introduction.** There is an urgent need to build a strong patient-centred healthcare system in Ukraine due to the lack of state health insurance, high morbidity and mortality, and improper regulation of market processes [1, 2]. Against the background of limited budgetary resources for healthcare, reduced solvency of a large part of the population and a high level of out-of-pocket spending, there are numerous signs of the irrational use of medicines in Ukraine [3].

Such signs given in the official documents of the Cabinet of Ministers of Ukraine in 2018 are the high level of self-medication, polypharmacy, over-prescribing and uncontrolled use of antibiotics, violation of rules of dispensing prescription medicines from pharmacies, inconsistency of the drug consumption structure with causes of the population morbidity, an excessive consumption of non-essential medicines with an insufficient consumption of essential medicines, and an extensive consumption of medicines with the unproven therapeutic efficacy [4].

An additional sign of the irrational use of medicines in Ukraine is a small share of the hospital segment of the pharmaceutical market compared to the retail segment. For instance, in 2017 it was only 12.6 % in monetary terms and 9.0 % in physical terms. According to the results of January–August 2020, the share of the hospital segment in the total structure of the drug consumption reached 14.4 % in monetary terms and 12.8 % in physical terms [5].

In Ukraine, a considerable amount of expenditure on medicines is made directly at the expense of the population. According to statistics, approximately 600,000 households in Ukraine suffer catastrophic financial expenditures on healthcare every year. At the same time, a significant number of households cannot receive medical care or medicines, mainly due to their economic unavailability [4].

All this determines the need to reform the healthcare system and implement systemic measures to ensure the quality and effectiveness of pharmaceutical care.

According to the recommendations of the World Health Organization (WHO), the rational use of medicines contains a whole range of problematic issues. It is an important area that requires detailed elaboration and the state regulation while developing national policies for provision of medicines to the population. Back in 2002, the WHO experts proposed directions and measures to make use of medicines more rational and identified 12 key provisions for promoting the rational use of medicines [6].

In Ukraine, the current state and available resources of the healthcare system, the specificity of the state regulation of drug circulation and peculiarities of the Ukrainian pharmaceutical market, as well as socio-cultural and economic factors necessitate a detailed study of all areas of work to the provide rational use of medicines.

The educational component plays an important role in providing the rational use of medicines [7]. Training of pharmacists is one of ten recommendations to improve the use of medicines in developing countries [8].

In undergraduate pharmaceutical education, future specialists should acquire the necessary knowledge and skills that enable them to monitor and evaluate the rational use of medicines [9]. This knowledge and skills should be developed and improved in the system of postgraduate education of health professionals [6].

Several studies are devoted to the analysis of the teaching process and awareness of medical and pharmaceutical students of various aspects of the rational use of medicines [10–12]. Researchers conclude that awareness of pharmaceutical and medical students and graduates in the rational use of medicines in some countries is not satisfactory; there is a gap in its implementation [10]. Some studies have shown that even a brief educational module or intervention can improve the students' attitude and knowledge, as well as increase their self-efficacy in certain skills related to the rational use of medicines [11, 13].

In Ukraine, research on the awareness of pharmacy students with the principles of the rational use of medicines has not yet been conducted.

**The aim of the work** is to study the awareness of graduate pharmacy students with the concept of the “rational use of medicines” and related issues.

**Materials and methods.** A survey was developed to identify the students' awareness of the concept of the “rational use of medicines” and related issues. A questionnaire survey of graduate students of the Master's level in specialty “Pharmacy, Industrial Pharmacy” (educational programs “Pharmacy” and “Clinical Pharmacy”) was conducted at the National University of Pharmacy (NUPh) using Google-forms in the period from 19.10.2020 to 20.11.2020. The main part of the questionnaire included 5 multiple-choice questions (with the opportunity to add students' own answers) and 3 one-choice questions. The questionnaire was pre-tested on a limited number of students; as a result, some options for answering the questions were clarified and supplemented. The student feedback was collected using an anonymous, self-administered questionnaire; students were not encouraged to participate in the survey with any additional points in the disciplines; students' answers had no effect on the ranking of academic disciplines; the informed consent was obtained from students.

As the survey was conducted during the quarantine when remote technologies were used in the educational process, teachers of the Pharmaceutical Management and Marketing Department sent invitations to the survey by e-mail and other messengers and announced it at the lecture. Students provided answers in their spare time.

The questionnaires of 172 graduate students were received, i.e., more than 90.5 % of the final year students took part in the survey (190 students per year in total). 47.7 % (N = 82) of the surveyed students had already the work experience in a pharmacy. Results are reported as frequencies and percentages for categorical data.

**Results and discussion.** The first question concerned the students' general awareness with the concept of the “rational use of medicines” (Fig. 1).

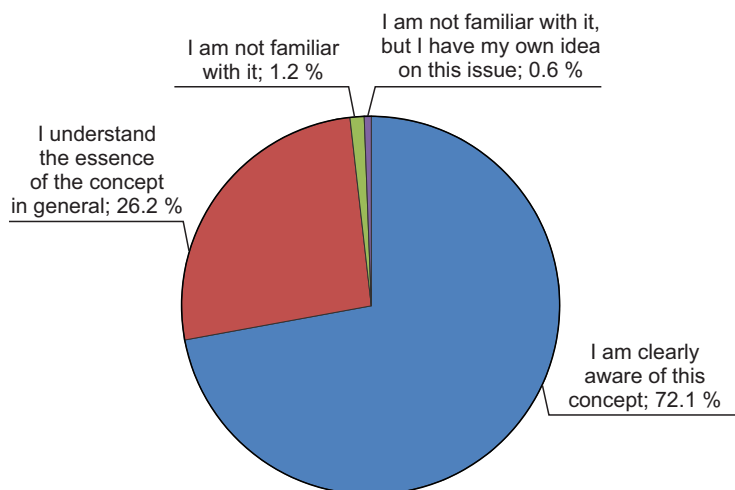


Fig. 1. Students' answers to a question: "Are you familiar with the concept of the "rational use of medicines"?"

Most students, namely 72.1 %, believed that they were clearly familiar with the meaning of the concept of the "rational use of medicines". 26.2 % of respondents answered that they understood the essence of this concept in general. 0.6 % of respondents were not familiar with the concept, but had their own ideas on its meaning. 1.2 % of respondents answered that they were not familiar with this concept.

For 97.1 % of respondents, the concept of the "rational use of medicines" was familiar from the disciplines they studied at the NUPh (Fig. 2). Most students indicated several sources from which they received information on this concept (the average number of sources indicated by one respondent was 2.3). 50.0 % of respondents received information on the concept of the "rational use of medicines" in the process of self-education, self-improvement or/and independent study of professional literature outside the educational process in the NUPh; 33.7 % of respondents – from the media; 27.3 % – from the work experience at a pharmacy, 11.1 % – from conferences, workshops and trainings outside the educational process in the NUPh; 10.5 % – from their internship at a pharmacy.

Since the rational use of medicines is a multifaceted concept and contains mandatory components, which consideration and observance was necessary in pharmacists' professional activities, we were interested to explore which disciplines students most closely associated with it. The list of disciplines for the relevant questionnaire was formed after the analysis of Masters' curricula in the educational programs "Pharmacy" and "Clinical Pharmacy". This list includes both major and minor courses that explain, mention or use the concept of the "rational use of medicines". In addition to the answer options proposed, students had the opportunity to add other names of the disciplines they studied.

Answering this question, students indicated several disciplines they studied at the NUPh (on average, each student chose 4.3 disciplines) (Fig. 3). Respondents studied those disciplines at the Departments both of the medical-biological and administrative profile. The largest number of respondents mentioned such discipline as "Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care" (91.9 %). Approximately equal number of respondents mentioned such disciplines as "Social Pharmacy" (67.4 %), "Pharmacology" (67.4 %), "Pharmacoeconomics" (62.8 %),

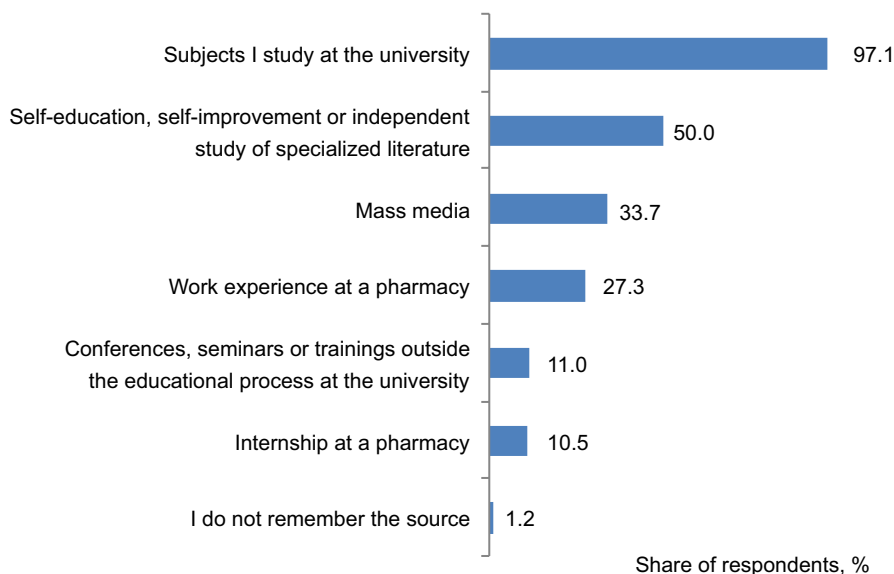


Fig. 2. Students' answers to a question: "What are your sources of information on the concept of the "rational use of medicines"?"

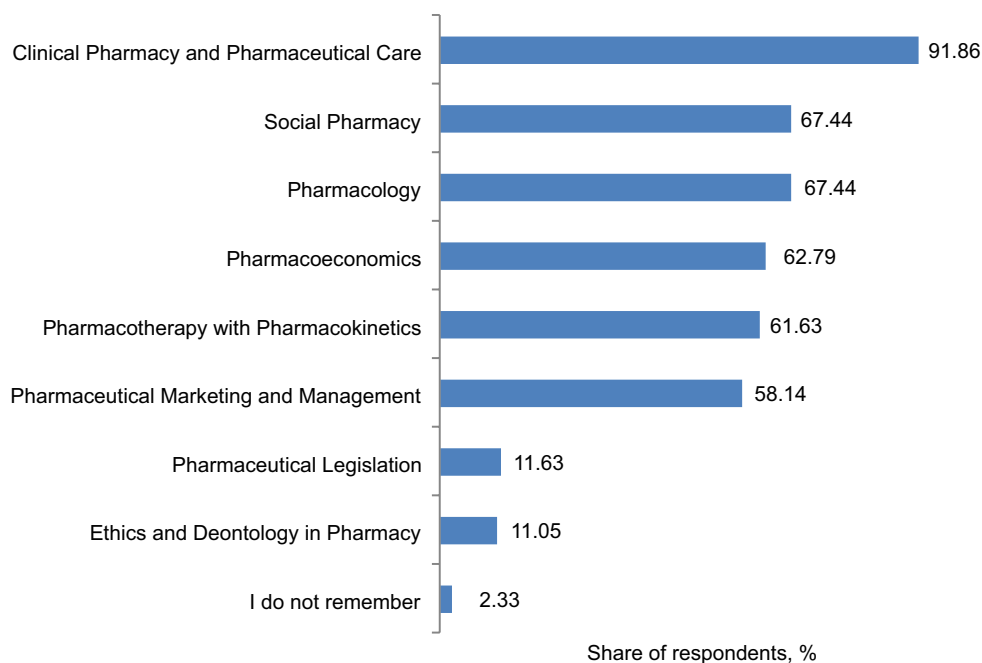


Fig. 3. Students' answers to a question: "Which courses at the university explain, mention or use the concept of the "rational use of medicines"?"

"Pharmacotherapy with Pharmacokinetics" (61.6 %) and "Pharmaceutical Marketing and Management" (58.1 %).

Significantly fewer respondents indicated such disciplines as "Pharmaceutical Legislation" (11.6 %) and "Ethics and Deontology in Pharmacy" (11.1 %). 2.3 % of respondents could not remember in which disciplines they studied or mentioned the concept of the "rational use of medicines".

The next question was aimed at finding out how accurate the students' perception of the concept of the "rational use of medicines" was. Respondents were asked to choose the mandatory principles of the rational use of medicines from the list provided. The list of possible answers was developed on the basis of studying the sources of scientific literature, the Ukrainian regulatory framework and the WHO documents [14]. The list contained both correct answers corresponded to the WHO materials or the Ukrainian regulatory framework for the rational use of medicines (or supplement them), and distracters, which were not related to mandatory principles (Table). Some correct answers and distract options were added after testing the questionnaire, considering new respondents' answers.

According to the survey results, the opinions of the Ukrainian pharmaceutical students on the mandatory principles of the rational use of medicines were not unanimous and did not always coincide with the WHO recommendations and the Ukrainian regulatory framework.

The large number of future pharmacists (over 70.0 %) believed that the rational use of medicines was their use: by a doctor's prescription or recommendation (78.5 %); in right doses, individually selected (76.7 %); according to patients' clinical needs (76.2 %) and considering the patients' safety (75.6 %) (Fig. 4).

In the authors' opinion, the answer chosen by the largest number of respondents, namely the use of medicines prescribed by a doctor, is not a mandatory and sufficient

principle of the rational use of medicines. Firstly, doctors' prescriptions are not always rational [15-17]. Secondly, the problem of the rational use of medicines for self-medication, which is at high level in many countries, remains unsolved [18, 19]. Thirdly, this principle is not mentioned in the WHO definition and the Ukrainian regulatory framework [14].

A slightly smaller number of respondents thought that obligatory principles of the rational use of medicines were their use: according to the patient information leaflet (69.2 %); taking into account the therapeutic efficacy of medicines (66.9 %); in strict accordance with clinical indications (56.4 %); taking into account the evidence base of medicines built on results of clinical trials (55.2 %); based on clinical guidelines, standards and treatment protocols (51.2 %); the use of medicines for a sufficient period of time (36.6 %). We consider all these answers to be correct, as those provisions are indicated in the WHO recommendations and the Ukrainian regulatory framework or supplement them. Thus, Ukrainian pharmaceutical students are best aware of the clinical (pharmaco-therapeutic) component of the rational use of medicines.

At the same time, some respondents' answers contained provisions that were not specified in the WHO recommendations or the Ukrainian regulatory framework and were wrong: the use of medicines based on genetic characteristics of patients (47.7 %), the use of medicines based on the ease of use (38.4 %), and the use of medicines considering consumer preferences (18.6 %).

Such important principles as the use of medicines with the highest cost-effectiveness of the treatment; the use of medicines included in the State Formulary of Ukraine and the use of medicines with a minimum cost for a patient and the society received a small number of respondents' answers (34.3; 27.3 and 18.6 %, respectively). It indicates that future pharmacists lack awareness of the important aspects of the use of medicines.

Answer options to the mandatory principles of the rational use of medicines  
and assessment of their correctness

Answer options	Share of respondents, w	Number of respondents, N	Compliance with the WHO recommendations	Compliance with the Ukrainian regulatory framework	Conclusion on the correctness of the answer
Use of medicines prescribed by a doctor	78.5	135	-	-	incorrect
Use of medicines in right doses, individually selected	76.7	132	+	+	correct
Use of medicines according to patients' clinical needs	76.2	131	+	+	correct
Use of medicines considering safety	75.6	130	complements existing positions	complements existing positions	correct
Use of medicines considering a drug-drug or drug-food interaction	70.9	122	complements existing positions	complements existing positions	correct
Use of medicines in accordance with the patient information leaflet	69.2	119	-	+	correct
Use of medicines considering comorbidities and other patient characteristics	69.2	119	complements existing positions	complements existing positions	correct
Use of medicines considering their therapeutic efficacy	66.9	115	complements existing positions	complements existing positions	correct
Use of medicines in strict accordance with clinical indications	56.4	97	+	+	correct
Use of medicines based on evidence of clinical trials	55.2	95	complements existing positions	complements existing positions	correct
Use of medicines based on clinical guidelines, standards, and treatment protocols	51.2	88	-	+	correct
Use of medicines considering genetic characteristics of a patient	47.7	82	-	-	incorrect
Use of medicines considering the ease of use	38.4	66	-	-	incorrect
Use of medicines for a sufficient period	36.6	63	+	+	correct
Use of medicines with the highest cost-effectiveness of the treatment	34.3	59	complements existing positions	complements existing positions	correct
Use of medicines included in the State Formulary	27.3	47	-	+	correct
Use of medicines at a minimum cost to a patient or the society	18.6	32	+	+	correct
Use of medicines considering consumer preferences	18.6	32	-	-	incorrect



Fig. 4. Students' answers to a question: "What are mandatory principles of the rational use of medicines, in your opinion?"

The next question was aimed at finding out what Ukrainian pharmacy students considered to be signs of the irrational use of medicines. It should be noted that all question options are signs of the irrational use of medicines [6]; and they are extremely common, according to official documents [4].

The most obvious signs of the irrational use of medicines for future pharmacists were an excessive or unreasonable use of antibiotics (85.5%), consumption of prescription medicines without a doctor's prescription (79.7%), and the use of medicines with a doubtful or insufficient evidence base (76.2%) (Fig. 5).

The following group of signs received a slightly lower number of respondents' answers: a high level of self-medication (58.7%), the excessive use of medicines per one patient (55.8%), the excessive consumption of non-essential medicines against low consumption of essential ones (47.7%), and mismatch of the

drug consumption to the structure of morbidity of the population (47.1%).

In our opinion, such an important feature of the irrational use of medicines as the use of expensive medicines in the presence of more affordable alternatives, which was indicated by only 33.7% of respondents, was much underestimated. Only 26.7% of respondents considered it irrational to use injections when oral administration was possible.

The next question was to find out what skills pharmacy students possessed to promote the rational use of medicines while working at a pharmacy. It should be noted that there is no system of pharmacotherapy management with participation of pharmacy specialists in Ukraine; additional services provided in pharmacies are mostly commercial in nature. The list of skills was designed based on the analysis of curricula in the disciplines mentioned in the questionnaire (Fig. 6).

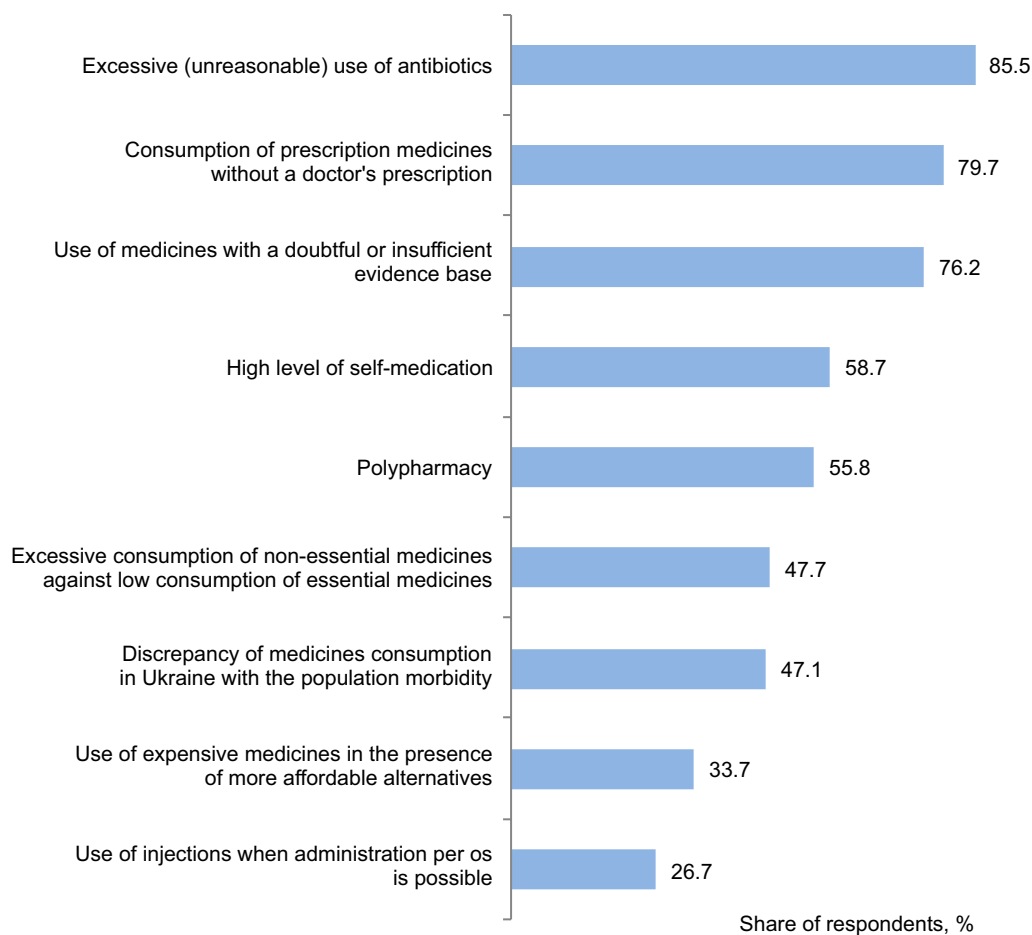


Fig. 5. Students' answers to a question: «Which of the following do you consider signs of the irrational use of medicines?»

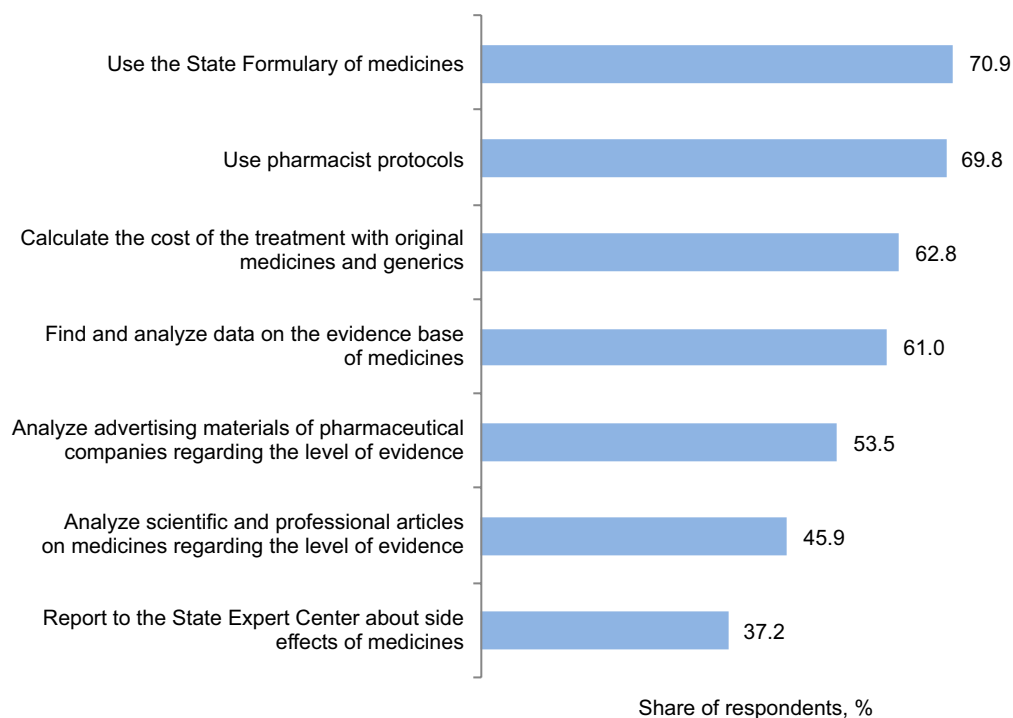


Fig. 6. Students' answers to a question: «Which of the following can you do to promote the rational use of medicines?»



The largest number of respondents (70.9 %) stated that they knew how to use the State Formulary, the official source of information about medicines in Ukraine. The State Formulary of Ukraine is a component of the system of industry standards in the field of healthcare. It contains a list of medicines registered in Ukraine, including medicines with the proven efficacy, acceptable level of safety, which use is economically acceptable [20]. However, the use of the State Formulary is not in high demand in pharmacies. Moreover, according to changes that are planned to be made to the “License Terms of Retail Trade in Medicines in Ukraine” (further in the text – License Terms), pharmacists will have to provide information to consumers on use of medicines based on instructions for their medical use [4].

69.7 % of respondents stated that they knew how to use pharmacist’s protocols. In Ukraine, 36 pharmacist’s protocols were developed and approved by the order of the Ministry of Health. Pharmacist’s protocols are intended for use when dispensing of over-the-counter medicines, collecting information on cases of adverse reactions and / or lack of efficacy of drugs, and dispensing prescription drugs for the treatment of cardiovascular diseases that are subject to reimbursement. They contain algorithms of conversation with pharmacy visitors, allow pharmacists to identify threatening symptoms that require immediate medical attention, help pharmacists to choose over-the-counter medicines and provide recommendations on pharmaceutical care for patients, etc. However, these protocols are recommended as a source of information and are not mandatory when consulting pharmacy visitors [21].

62.8 % of respondents stated that they knew how to calculate the cost of the treatment with original medicines and generics. It should be noted that currently Ukrainian doctors prescribe medicines mostly under the trade name and without a properly written prescription. This is since Ukrainian consumers pay for the cost of medicines themselves in most cases; and there is practically no control over compliance with the rules of dispensing medicines from the pharmacy.

Since 2017, the government program “Affordable Medicines” has been implemented in Ukraine, which allows patients to receive reimbursement of the cost of medicines (currently – for the treatment of cardiovascular diseases, bronchial asthma, type II diabetes, diabetes mellitus and diabetes insipidus, mental and behavioral disorders, epilepsy). In 2022, the dispensing of antibiotics, narcotic and psychotropic drugs by electronic prescriptions was introduced. It is planned to further expand the use of electronic prescriptions. In electronic prescriptions, doctors must use the international non-proprietary name of a drug.

According to the “State Strategy for the Implementation of the State Policy of Providing the Population with Medicines for the Period Up To 2025” (further in the text – State Strategy), it is planned to amend the License Terms, according to which pharmacists must inform consumers about generic medicines available in pharmacies that are interchangeable with the original

medicines. Under such conditions, consumers can choose a drug (original or generic, foreign or domestic manufacturer) based on the information about the cost of the treatment, i.e., the ability of a pharmacist to calculate the cost of the treatment is in demand in professional activities.

61.1 % of respondents stated that they knew how to find and analyze data on the level of the evidence base of medicines. 55.5 % of students answered that they could analyze the advertising materials of pharmaceutical companies on the drug effectiveness evidence level; 45.9 % of respondents were able to analyze scientific and professional articles.

37.2 % of respondents answered that they knew how to report to the State Expert Center about the side effects of medicines. At present, pharmacists can report side effects to the State Expert Center, but the share of reports received from the pharmacy staff is negligible. According to the State Strategy, Ukraine envisages further implementation of the provisions of international standards of good pharmacovigilance practice, which may expand the role of pharmacists in pharmacovigilance.

Thus, unfortunately, not all the skills acquired in the learning process are currently in demand when working in Ukrainian pharmacies. Practice shows that the simple dispensing (in other words, sale) of medicines, sale of medicines by prior online order and less often the selection of medicines by simple symptoms take the lion’s share in the pharmacists’ work in Ukraine. In addition to dispensing medicines and advising visitors, during the working day pharmacists have a variety of tasks: taking medicines and other goods, controlling expiration dates, displaying goods in shop windows and shelves, returning to warehouses, checking for counterfeit and low-quality batches of medicines, registration and replacement of price tags, replenishment of the database, etc.

In addition, the interest of pharmacies and pharmacy chains owners in the financial results in the absence of the proper control by the state bodies creates grounds for total violations of the rules of dispensing medicines (ignoring the need for a prescription), priority recommendation to pharmacy visitors of high-value medicines and ones included in the promotional list of the pharmacy network.

The next question was to find out whether pharmaceutical students considered the amount of knowledge gained during their studies to be sufficient to promote the rational use of medicines. Only 34.3% of respondents gave an affirmative answer “Yes”, while 41.3% of respondents gave the answer “Rather yes than no” (Fig. 7).

Students’ opinions on whether the Ukrainian pharmacists were sufficiently involved in promoting the rational use of medicines were heterogeneous (Fig. 8).

In total, 48.3% of respondents gave a positive answer to this question (22.1 % of respondents answered “Yes”, and 26.2 % – “Rather yes than no”). 34.3% of respondents gave a negative answer to this question (9.9 % of respondents answered “No”, 24.4 % – “Rather no than yes”).

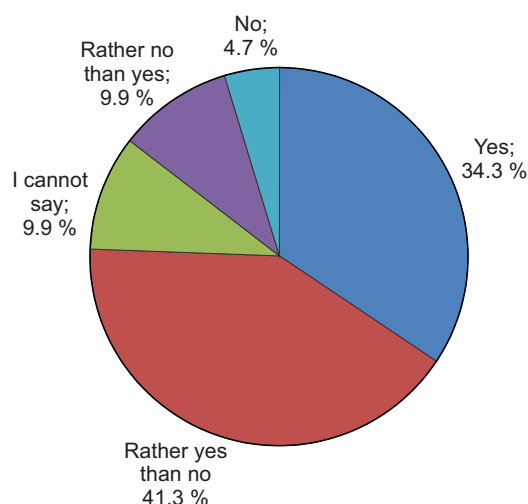


Fig. 7. Students' answers to a question: "Do you think your knowledge gained at the University is sufficient to promote the rational use of medicines when working at a pharmacy?"

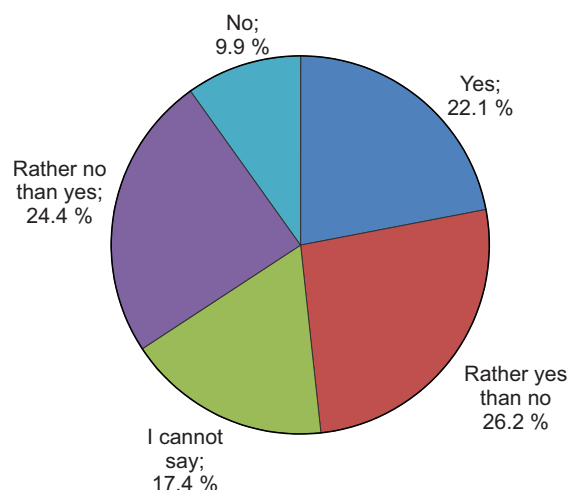


Fig. 8. Students' answers to a question: "Do you think pharmacists are sufficiently involved in promoting the rational use of medicines?"

Thus, in Ukraine, there is the lack of awareness of some pharmacy students about the concept and problem of the rational use of medicines, as well as the gap between the acquired skills and their demand in professional activities. Less than half students are optimistic about the pharmacists' role in promoting the rational use of medicines.

#### Conclusion and prospects of further research

1. Most students (72.1 %) believe that they are clearly familiar with the concept of the "rational use of medicines"; 97.1 % of them know it from the disciplines they studied at the University.

2. Students indicated on average 4.3 disciplines of the medical-biological and administrative profile that explained, mentioned or used the concept of the "rational use of medicines". The largest number of respondents (91.9 %) indicated "Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care".

3. Students' opinions on the mandatory principles of the rational use of medicines are not unanimous and do not always coincide with the WHO recommendations and the Ukrainian regulatory framework.

4. Some signs of the irrational use of medicines are obvious for future pharmacists (unreasonable use of antibiotics, consumption of prescription medicines without

a doctor's prescription, and the use of medicines with a doubtful or insufficient evidence base). Nevertheless, other important features of the irrational use of medicines (high level of self-medication, polypharmacy, etc.) are underestimated.

5. To promote the rational use of medicines, students have such skills as to use the State Formulary (70.9 %) and pharmacist's protocols (69.8 %), to calculate the cost of the treatment with original medicines and generics (62.8 %), to find and analyze data on the evidence base of medicines (61.0 %), etc. The study has revealed the gap between the acquired skills and their demand in professional activities in Ukraine.

6. 75.6 % of respondents think their knowledge gained at the University is sufficient to promote the rational use of medicines. Less than half of students rate the role of pharmacists in promoting the rational use of medicines at a sufficient level.

7. Further research will be aimed at developing measures to improve the awareness of pharmacy students with the basic concepts of the rational use of medicines, as well as expanding the participation of Ukrainian pharmacists in promoting the rational use of medicines.

**Conflict of interests:** authors have no conflict of interests to declare.

#### REFERENCES

- Romaniuk P., Semigina T. Ukrainian health care system and its chances for successful transition from Soviet legacies. *Global Health*. 2018. Vol. 14, № 116. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-018-0439-5>.
- Ukraine: health system review / V. Lekhan et al. *Health systems in transition*. 2015. Vol. 17, № 2. P. 1–154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106880/>.
- WHO Regional Office for Europe. Can people afford to pay for health care? New evidence on financial protection in Ukraine. Copenhagen : World Health Organization, 2018. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/381590/ukraine-fp-eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/381590/ukraine-fp-eng.pdf).
- Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року : Постанова Кабінету міністрів України від 5 грудня 2018 р. № 1022. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>.
- Закупівлі на карантині: госпітальний ринок лікарських засобів за підсумками 8 місяців 2020 р. *Еженедельник Аптека*. 2020. № 38 (1259). URL: <https://www.apteka.ua/article/566859>.
- Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines. Geneva, WHO. 2002. 6 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67438>.

7. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2006). The role of education in the rational use of medicines. WHO Regional Office for South-East Asia. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205994>.
8. Laing R. O., Hogerzeil H. V., Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy and Planning*. 2001. Vol. 16. P. 13–20. DOI: 10.1093/heapol/16.1.13.
9. Thawani V. Rational use of medicines: Achievements and challenges. *Indian journal of pharmacology*. 2010. Vol. 42, № 2. P. 63–64. DOI: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.64486>.
10. Awareness about rational use of medicines among fresh Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery graduates / V. L. Chaudhari et al. *Journal of education and health promotion*. 2017. Vol. 6, № 94. DOI: [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_59\\_17](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_59_17).
11. Amin M., Fattouh Y. Assessment of a Pharmaceutical Advertisement Analysis Module in a Drug Literature Evaluation Course. *American journal of pharmaceutical education*. 2017. Vol. 81, № 6. P. 112. DOI: <https://doi.org/10.5688/ajpe816112>.
12. Patrício K. P., Alves N. A., Arenales, N. G., Queluz Th. Th. Teaching the Rational Use of Medicines to medical students: a qualitative research. *BMC Medical Education*. 2012. Vol. 12, № 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6920-12-56>.
13. Effect of information, education and communication intervention on awareness about rational pharmacy practice in pharmacy students / K. Gharpure et al. *Indian journal of pharmacology*. 2011. Vol. 43, № 4. P. 381–384. DOI: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.83105>.
14. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the conference of experts. Geneva : World Health Organization, 1985. URL: <http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17054e/>.
15. Chaturvedi V. P., Mathu A. G., Anand A. C. Rational drug use – As common as common sense? *Medical journal, Armed Forces India*. 2012. Vol. 68, № 3. P. 206–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.04.002>.
16. Kshirsagar N. A. Rational use of medicines: Cost consideration & way forward. *The Indian journal of medical research*. 2016. Vol. 144, № 4. P. 502–505. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.200901>.
17. Are we using drugs rationally? A survey study from Turkey / S. Ozdinc et al. *Pakistan journal of medical sciences*. 2015. Vol. 31, № 5. P. 1156–1161. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.315.7370>.
18. Beitz R., Dören M., Knopf H., Melchert H.-U. Selbstmedikation mit Over-the-Counter-(OTC-) Präparaten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2004. Vol. 47, № 11. P. 1043–1050. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00103-004-0923-3>.
19. Assessment of rational use of drugs and self-medication in Turkey: A pilot study from Elazığ and its suburbs / T. Nayir et al. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016. Vol. 29, № 4. P. 1429–1435. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592477/>.
20. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 14. Київ : ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2022. 2168 с.
21. Про затвердження протоколів фармацевта : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.01.2022 № 7. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--7-pro-zatverdzhennja-protokoliv-farmacevta>.

## REFERENCES

1. Romaniuk, P., Semigina, T. (2018). Ukrainian health care system and its chances for successful transition from Soviet legacies. *Global Health*, 14, 116. doi: <https://doi.org/10.1186/s12992-018-0439-5>.
2. Lekhan, V., Rudyi, V., Shevchenko, M., Kaluski, D. N., Richardson, E. (2015). Ukraine: health system review. *Health systems in transition*, 17 (2), 1–154. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106880/>.
3. World Health Organization. (2018). *WHO Regional Office for Europe. Can people afford to pay for health care? New evidence on financial protection in Ukraine*. Copenhagen. Available at: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/381590/ukraine-fp-eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/381590/ukraine-fp-eng.pdf).
4. Kabinet ministriv Ukrainy. (2018). Postanova vid 5 hrudnia 2018 r. № 1022 «Pro zatverdzhennia Derzhavnoi stratehii realizatsii derzhavnoi polityky zabezpechennia naseleennia likarskymy zasobamy na period do 2025 roku». [zakon.rada.gov.ua](http://zakon.rada.gov.ua). Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>.
5. Zakupivli na karantyni: hospitalnyi rynok likarskykh zasobiv za pidsumkamy 8 misiatsiv 2020 r. (2020). *Ezhenedelnik Apteka*, 38 (1259). Available at: <https://www.apteka.ua/article/566859>.
6. World Health Organization. (2002). *Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines*. Geneva, 6. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67438>.
7. World Health Organization. (2006). *The role of education in the rational use of medicines*. WHO Regional Office for South-East Asia. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205994>.
8. Laing, R. O., Hogerzeil, H. V., Ross-Degnan, D. (2001). Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy and Planning*, 16, 13–20. doi: 10.1093/heapol/16.1.13.
9. Thawani, V. (2010). Rational use of medicines: Achievements and challenges. *Indian journal of pharmacology*, 42 (2), 63–64. doi: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.64486>.
10. Chaudhari, V. L., Mali, S. N., Dawari, A. V., Nishandar, T. B. (2017). Awareness about rational use of medicines among fresh Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery graduates. *Journal of education and health promotion*, 6, 94. doi: [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_59\\_17](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_59_17).
11. Amin, M., Fattouh, Y. (2017). Assessment of a Pharmaceutical Advertisement Analysis Module in a Drug Literature Evaluation Course. *American journal of pharmaceutical education*, 81 (6), 112. doi: <https://doi.org/10.5688/ajpe816112>.
12. Patrício, K. P., Alves, N. A., Arenales, N. G., Queluz, T. T. (2012). Teaching the Rational Use of Medicines to medical students: a qualitative research. *BMC Medical Education*, 12 (56). doi: 10.1186/1472-6920-12-56.
13. Gharpure, K., Thawani, V., Sontakke, S., Chaudhari, K., Bankar, M., Diwe, R. (2011). Effect of information, education and communication intervention on awareness about rational pharmacy practice in pharmacy students. *Indian journal of pharmacology*, 43 (4), 381–384. doi: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.83105>.
14. World Health Organization. (1985). The rational use of drugs. Report of the conference of experts. Geneva: World Health Organization. Available at: <http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17054e/>.

15. Chaturvedi, V. P., Mathur, A. G., Anand, A. C. (2012). Rational drug use — As common as common sense? *Medical journal, Armed Forces India*, 68 (3), 206–208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.04.002>.
16. Kshirsagar, N. A. (2016). Rational use of medicines: Cost consideration & way forward. *The Indian journal of medical research*, 144 (4), 502–505. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.200901>.
17. Ozdinc, S., Sensoy, N., Kurt, R., Altas, S., Altun, R. (2015). Are we using drugs rationally? A survey study from Turkey. *Pakistan journal of medical sciences*, 31 (5), 1156–1161. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.315.7370>.
18. Beitz, R., Dören, M., Knopf, H., Melchert, H.-U. (2004). Selbstmedikation mit Over-the-Counter-(OTC-) Präparaten in Deutschland [Self-medication with over-the-counter (OTC) preparations in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 47 (11), 1043–1050. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-004-0923-3>.
19. Nayir, T., Okyay, R. A., Yesilyurt, H., Akbaba, M., Nazlıcan, E., Acık, Y., Akkus, H. I. (2016). Assessment of rational use of drugs and self-medication in Turkey: A pilot study from Elazığ and its suburbs. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 29 (4 Suppl), 1429–1435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592477/>.
20. DP «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy». (2022). *Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv. (Vyp. 14)*. Kyiv, 2168.
21. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2022). Nakaz vid 05.01.2022 № 7 «Pro zatverdzhennia protokoliv farmatsevtva». Available at: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--7-pro-zatverdzhennja-protokoliv-farmatsevtva>.

**Information about authors:**

Zhadko S. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [svzhadkopharm@gmail.com](mailto:svzhadkopharm@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-2370>

Pestun I. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [irynapestun.nuph@gmail.com](mailto:irynapestun.nuph@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4114-3564>

Mnushko Z. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Management and Economics in Family Medicine Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [mnushkoz@gmail.com](mailto:mnushkoz@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2210-716X>

Babicheva G. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [babicheva.ann5@gmail.com](mailto:babicheva.ann5@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-5239>

Rohulia O. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [rogulyaolga@gmail.com](mailto:rogulyaolga@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5065-4545>

**Відомості про авторів:**

Жадько С. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [svzhadkopharm@gmail.com](mailto:svzhadkopharm@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-2370>

Пестун І. В., докторка фармац. наук, професорка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [irynapestun.nuph@gmail.com](mailto:irynapestun.nuph@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4114-3564>

Мнущко З. М., докторка фармац. наук, професорка кафедри управління й економіки в сімейній медицині, Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [mnushkoz@gmail.com](mailto:mnushkoz@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2210-716X>

Бабічева Г. С., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [babicheva.ann5@gmail.com](mailto:babicheva.ann5@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-5239>

Рогуля О. Ю., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [rogulyaolga@gmail.com](mailto:rogulyaolga@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5065-4545>

Надійшла до редакції 18.11.2022 р.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

### *Загальні вимоги до публікації*

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім визначеним вимогам, зазначеним нижче, та які не були опубліковані раніше і не надсилалися до розгляду редакціям інших журналів.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редколегія залишає за собою право скорочувати та редагувати статті.

Для того, щоб надіслати статтю до журналу та перевірити поточний статус своєї статті, необхідно увійти на сайт (<http://nphj.nuph.edu.ua/>) та зареєструватись як користувач.

До друку приймаються статті українською та англійською мовами.

Обсяг статті – до 10-15 сторінок заданого формату.

### **Вимоги до змісту статті**

Редколегія приймає до розгляду актуальні оригінальні статті, що містять результати досліджень із синтезу та аналізу біологічно активних речовин; досліджень лікарських рослин як джерел лікарських сполук визначеної хімічної природи з доведеною терапевтичною дією; досліджень з обґрунтування складу, розробки технології, контролю якості природних, синтетичних і комбінованих лікарських засобів; формування асортименту, реалізації, зберігання, обігу та споживання лікарських засобів; з оптимізації фармацевтичного забезпечення населення, контингентів хворих відповідно до окремих нозологічних форм; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармацією, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

### **Вимоги до структури статті**

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті, яка містить визначені підрозділи, назви яких вказуються напівжирним шрифтом без крапки в кінці. Текст з нового рядка. Обов'язкові підрозділи:

**Вступ.** У вступі визначається постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Необхідно обов'язково зазначити аналіз останніх досліджень і публікацій. Потрібно проаналізувати літературні джерела, дотичні до теми статті, а також власні попередні публікації з цієї тематики, які окреслюють наукову проблему. У цьому підрозділі необхідно зазначити результати, які вдалося отримати авторам попередніх видань, та зазначити не вирішені проблеми.

**Мета** містить постановку завдання.

**Матеріали та методи** містять характеристику методів та методик, які повинні давати чітке уявлення про об'єктивність отриманих результатів.

**Результати та їх обговорення** містять результати досліджень, зроблених автором. Вони мають бути викладені чітко та вичерпно з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

**Висновки та перспективи подальших досліджень** містять основні висновки з певного дослідження, його подальшого застосування, критичну оцінку недоліків вивчення проблеми та перспективи подальших досліджень у певному напрямі.

**Конфлікт інтересів.** Будь-які потенційні конфлікти інтересів повинні бути розглянуті якомога раніше на ранній можливій стадії. Приклади потенційних конфліктів інтересів: оплачені дослідження, консультації, заявки на патент, гранти або інше фінансування, особисті відносини авторів з іншими людьми або організаціями. Редакція повинна застосовувати політику Elsevier щодо розкриття потенційних конфліктів інтересів між авторами і рецензентами, наприклад, керівні принципи ICMJE.

**Перелік використаних джерел інформації**, розташованих за згадуванням за текстом.

### *Подання статей*

До статті додаються відомості про авторів, які містять: прізвище, ім'я та по батькові (повністю), учене звання, учений ступінь; місце роботи та посаду, яку обіймає автор; назву країни, номери телефонів, E-mail для листування (без підкреслення), ORCID та Researcher ID (за наявності).

### **Вимоги до технічного оформлення статті**

Текст статті друкується кеглем № 14, гарнітура – Times New Roman через 1,5 інтервала на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).

2. Ініціали та прізвища авторів.

3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка. Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою нарядкового знака.

4. Назва статті (напівжирним шрифтом) має містити 10-12 слів, але не більше 95 символів разом із пропусками.

5. Анотація подається двома мовами (українською, англійською), але спочатку мовою статті, у якій наведено такі підрозділи: мета роботи, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, ключові слова. Усі підрозділи починаються з абзаців. Обсяг має бути не менше 1800 знаків. Рекомендовано будувати речення за зразком: “Виявлено...”, “Визначено...”, “З'ясовано...”, “Оцінено внесок/вплив/роль...”, “Схарактеризовано закономірності...”, “Розглянуто...” тощо.

6. Словосполучення “Ключові слова” подається з абзацу мовою статті курсивом (ключові слова необхідні для пошукових систем і класифікації статей за темами). Англійські ключові слова для статей бажано авторам обирати з рубрикатора MeSH Національної бібліотеки медицини США <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>. В інтересах автора зазначити кількість ключових слів, необхідних для збільшення шансів знаходження статті

через пошукові системи. Словосполучення вважаються одним ключовим словом. Кількість ключових слів – 5-8. У назвах, резюме та ключових словах використання торгових марок має бути максимально обмежене. Лікарські препарати за текстом мають згадуватись за їх міжнародними непатентованими назвами. У випадках, коли виробник лікарського препарату важливий у контексті дослідження, у дужках після непатентованої назви зазначається назва виробника.

7. Текст статті подається після анотації через інтервал, абзацний відступ – 1 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Посилання в тексті статті подаються у квадратних дужках із зазначенням порядкового номера в списку літератури. Номери джерел розділяють комою, напр.: [7, 8, 12]. Крапку в реченні ставлять після дужок посилань.

10. Рисунки і таблиці оформлюються відповідно до ДСТУ 3008-95 та розташовуються в тексті точно в межах друкованого поля книжкової орієнтації сторінок. Уся текстова інформація на рисунках повинна бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей (наприклад, на графіках не допускають “вторинних” відміток на координатних осях тощо). Кожен рисунок має підпис (не поєднаний з рисунком), а таблиця – заголовок (вирівнювання по центру). Всі рисунки і таблиці повинні бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами. Бажано додавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі JPG, TIFF, PCX та ін. у вигляді додаткових окремих файлів з назвами gys1, gys2. Формули повинні мати наскрізну нумерацію з правого поля і подаватись додатково окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром до 17,4 см. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватись.

11. Перелік використаних джерел інформації (напівжирні літери) подається через інтервал по центру, нумерація джерел за порядком згадування у тексті, без абзацного відступу. Перелік повинен містити публікації за останні 10 років. Оформлення списку використаних джерел інформації має відповідати стандарту ДСТУ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”. Для спрощення процедури оформлення списку літератури за вимогами ВАК рекомендується використовувати ресурс <http://vak.in.ua/>. На кожну роботу в списку літератури повинно бути зроблено посилання в тексті статті.

Основу джерельної бази мають складати наукові статті, опубліковані в престижних журналах галузі впродовж останніх кількох років. Цитування монографій та доповідей конференцій не повинно складати значного відсотка джерельної бази. Варто обмежити посилання на неавторитетні вебресурси, методичні рекомендації, підручники, посібники, тези конференцій. Посилання на URL-адреси мають обов’язково містити зазначення дати звернення до них. Автори повинні використовувати правила щодо скорочень назв видань у посиланнях за стандартами ISO/Medline/CAS. За наявності ідентифікатора DOI процитованих статей це потрібно зазначати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (завичай у всіх статтях присутній авторський переклад назви статті та анотації). Іноземні джерела, викладені латиницею, залишають без змін. Для транслітерації джерел українською мовою рекомендується скористатися Постановою Кабінету Міністрів “Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею” від 27.01.2010 № 55 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>), а також такими онлайн сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliteratsiia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються двома мовами, але спочатку мовою статті. Інформація має містити ПІБ автора, посаду, місце роботи, країну, електронну адресу (без підкреслення), ORCID та Researcher ID.

14. Статті, що не відповідають вимогам, не будуть прийняті редакцією та повертаються автору на доопрацювання. Статті, надіслані авторам на виправлення або доопрацювання, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 3 дні після отримання. В авторській коректурі допускається виправлення помилок набору та правильності інформації. Після узгодження оригінал-макета всіма авторами та редакцією претензії з боку авторів редакція не приймає.

15. Після остаточного узгодження статті авторам надсилається **Договір про надання послуг з редакційної підготовки наукової статті до публікації у журналі “Вісник фармації”**. Цей договір з квитанцією про оплату необхідно повернути до редакційно-видавничого відділу НФаУ.

## ЗМІСТ / CONTENTS

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

- С. В. Баюрка, С. А. Карпушина  
РОЗРОБЛЕННЯ УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ СЕРТРАЛІНУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ..... 3  
S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna / Development of conditions for sertraline isolation from biological fluids

- І. К. Власова, І. В. Боцула, І. В. Кіреєв, О. М. Кошовий  
ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТІВ СУХИХ  
З ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛОДОЇ ЛИСТЯ ..... 8  
I. K. Vlasova, I. V. Botsula, I. V. Kireyev, O. M. Koshovi / The study of the chemical composition  
and the anti-inflammatory activity of dry extracts from large cranberry leaves

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- Т. О. Пономаренко, Д. І. Дмитрієвський, І. О. Криклива, В. І. Гриценко  
ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК  
ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ..... 14  
T. O. Ponomarenko, D. I. Dmytrievsky, I. O. Kryklyva, V. I. Hrytsenko / Substantiation of the composition  
and technology for obtaining combined sustained-release tablets for the treatment of hypertension

- Є. М. Круглов, Г. І. Борщевський  
ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСУ ФІЛЬТРАЦІЇ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ  
ОЧНИХ КРАПЕЛЬ НА ОСНОВІ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ ..... 19  
Ye. M. Kruglov, G. I. Borshevskiy / Peculiarities of the filtration process of liposomal emulsion for the production  
of eye drops based on a peptide complex

- І. В. Гончаров, Л. І. Вишневська  
БІБЛІОСЕМАНТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ МИЛА У ФАРМАЦІЇ ТА СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ  
ЩОДО ЙОГО СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ..... 23  
I. V. Honcharov, L. I. Vyshnevskya / The bibliosemantic analysis of the soap application in pharmacy and current trends  
in its composition and manufacturing technology

- Л. А. Боднар, Н. П. Половко  
ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ САМОЕМУЛЬГУВАЛЬНИХ КОМПОЗИЦІЙ З СИМВАСТАТИНОМ ..... 32  
L. A. Bodnar, N. P. Polovko / The study on the development of self-emulsifying compositions with simvastatin

- О. В. Кутова, Р. В. Сагайдак-Нікітюк  
МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО БАГАТОКРИТЕРІАЛЬНОГО ВИБОРУ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ  
ДОСЛІДЖЕННЯХ З КІЛЬКІСНИМИ ФАКТОРАМИ ..... 38  
O. V. Kutova, R. V. Sahaidak-Nikitiuk / A methodical approach to the multi-criteria selection in the pharmaceutical  
technological research with quantitative factors

- О. І. Трембач, Н. В. Хохленкова  
МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ПРОЦЕСІ РОЗРОБКИ МАЗІ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ..... 44  
O. I. Trembach, N. V. Khokhlenkova / Microbiological studies in the development of a wound healing ointment

- О. Д. Мацюк, О. С. Калюжня, Л. І. Вишневська  
ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОПОЛІСКУВАЧА  
ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА ..... 48  
O. D. Matsiuk, O. S. Kaliuzhnaia, L. I. Vyshnevskya / The theoretical and experimental substantiation  
of the composition of a mouthwash

М. І. Веля, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська, М. В. Халавка, О. В. Геруш ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ .....	57
M. I. Velya, O. A. Ruban, I. V. Kovalevska, M. V. Khalavka, O. V. Gerush / The substantiation of the composition of a soft medicine for the therapy of inflammatory diseases of the musculoskeletal system	
А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, Л. Л. Давтян ВИЗНАЧЕННЯ ФІЗИКО-МЕХАНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПОЛІМЕРНОЇ ОСНОВИ ТА ОПТИМАЛЬНОГО СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДО СКЛАДУ ОСНОВИ .....	66
A. M. Solomennyi, A. O. Drozdova, L. L. Davtyan / Determination of the physical and mechanical indicators of the polymer base and the optimal method of introducing active pharmaceutical ingredients into the base composition	
О. А. Рубан, Д. С. Пуляєв, Н. В. Хохленкова, О. І. Іванюк ВИКОРИСТАННЯ ТРИВИМІРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПІД ЧАС СТВОРЕННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.....	73
O. A. Ruban, D. S. Puliaiev, N. V. Khokhlenkova, O. I. Ivanyuk / The use of three-dimensional technologies in the development of oral solid dosage forms	
<b>ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ</b>	
С. В. Жадько, І. В. Пестун, З. М. Мнушко, Г. С. Бабічева, О. Ю. Рогуля THE ASSESSMENT OF AWARENESS ABOUT THE RATIONAL USE OF MEDICINES AMONG UKRAINIAN PHARMACY STUDENTS .....	82
C. V. Zhadko, I. V. Pestun, Z. M. Mnushko, G. S. Babicheva, O. Yu. Rohulia / Оцінка обізнаності українських студентів-фармацевтів з проблемою раціонального використання ліків	
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" .....	93