Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

УДК 615.47:615.014:22:615.014.24:615.242
№ державної реєстрації 0114U000951, 0114U000945

Затверджую
Проректор з НР,
доц. Крутських Т.В.
_____
„___" _____2015 р.

ЗВІТ

з ініціативної (пошукової) тематики
кафедри товарознавства за темами:

«Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту та виробів медичного призначення»,

«Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини»

Керівник
завідувач кафедри товарознавства
д. фарм. н., професор І.І. Баранова

Харків – 2015

ЗМІСТ

1.	Список виконавців по темам	3
2.	Реферат	4
3.	Перелік умовних визначень, символів, одиниць та термінів	6
4.	Звіт по темі **«Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту та виробів медичного призначення»**	7
4.1	Дослідження споживчих аспектів виробів медичного призначення для діагностики вагітності. Висновки Література *Виконавець:* доц. Дядюн Т.В.	7
4.2.	Аналіз Українського ринку та споживчих властивостей дитячих підгузників. Висновки Література *Виконавець:* доц. Дядюн Т.В.	12
4.3.	Обґрунтування методик кількісного аналізу суцвіть липи. Висновки Література *Виконавець:* доц. Дем'яненко Д.В.	16
4.4.	Математичні методи планування експерименту у сучасній фармацевтичній розробці лікарських засобів рослинного походження Висновки Література *Виконавець:* аспірант Проскочило А.В.	22
5.	Звіт по темі: **«Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини»**	31
5.1.	Особливості розробки піномийних основ з натрієм лаурилетокси(2ЕО)сульфатом Висновки Література *Виконавець:* докторант Л. С. Петровська	31
5.2.	Розробка складу та технології дитячого піномийного засобу. Висновки Література *Виконавець:* аспірант Жук О.В.	39
5.3.	Розробка лікарських засобів для лікування гінгівітів. Висновки Література *Виконавець:* здобувач Кучеренко В.С.	47
5.4.	Розробка складу та технології препарату місцевої дії для лікування верхніх дихальних шляхів. Висновки Література *Виконавець:* аспірант Пуль-Лузан В.В.	58

1. СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

по темі: **«Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту та виробів медичного призначення»**

проф. Баранова І.І.
проф. Дем'яненко В.Г.
доц. Дядюн Т.В.
доц. Дем'яненко Д.В.
аспірант Проскочило А.В.

по темі: **«Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини»**

проф. Баранова І.І.
проф. Коваленко С.М.
докторант Петровська Л.С.
аспірант Жук О.В.
аспірант Пуль-Лузан В.В.
здобувач Кучеренко В.С.

2. РЕФЕРАТ

Ключові слова: товарознавчий аналіз, аналіз фармацевтичного ринку, пакування, маркування, вироби медичного призначення, технологія, стрипполоски, хоріонічний гонадотропін, тест на вагітність, споживчі аспекти, діагностування вагітності, дитячі одноразові підгузники, піномийні засоби, структурна в'язкість, технологічний процес, гелеутворювач, стоматологія, гінгівіт, захворювання ясен, гелева основа, стоматологічний гель, ефірні олії, суцвіття липи, флавоноїди, екстрактивні речовини,

За звітній період дослідження співробітників кафедри присвячені вивченню товарознавчих аспектів та аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту і виробів медичного призначення. Іншим науковим напрямком є розробка і удосконалення складів та технології лікарських засобів різноманітної дії, а також розробці документації для промислового виробництва.

При виконанні НДР використовувались органолептичні, хімічні, фізико-хімічні, технологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні, фармакологічні, фізико-механічні та реологічні методи дослідження.

Результати проведених НДР:

- ✓ розроблений дитячий шампунь володіє задовільними структурно-механічними, технологічними і споживчими показниками (стабільністю в технологічному процесі, екструзійною здатністю, зручністю в застосуванні);
- ✓ на підставі проведених фізико-хімічних, технологічних досліджень, доведено, що за допомогою комплексу ПАР (аніонних, неіоногенних, амфотерних) можна розробляти піномийні основи із задовільними очищувальними і споживчими властивостями. Виявлено, що при введенні у якості загущувача «Salcare SC-80» отримують піномийні основи з кращими споживчими властивостями, ніж при використанні електролітів (натрію хлориду);
- ✓ досліджено способи отримання стоматологічного гелю для лікування гінгівітів на основі різних варіантів уведення діючих речовин до гелевої основи та опрацьовано раціональну технологію лікарського засобу «Дентатригін»;
- ✓ на підставі проведених досліджень обрано зразок на основі карбомеру (нейтралізатор – трометамол), який мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості. Опрацьована технологія з наступною послідовністю компонентів: водна дисперсія карбомеру + нейтралізатор (трометамол) + розчин ефірних олій (ефірні олії імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева, ПЕГ-40 ГРО, етанол 96 %);
- ✓ за результатами аналізу фармацевтичного ринку України на якому представлені вироби медичного призначення у вигляді тестів на вагітність встановлено, що лідерами серед країн-виробників є Канада, Німеччина та США. Аналіз показників чутливості тестів на вагітність дозволив встановити, що найбільшу чутливість мають тести Sezam, HomeTest і ULTRA, які можна використовувати на 7-й день після запліднення;
- ✓ за результатами аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що на території України виробництвом дитячих підгузників займається лише приватне акціонерне товариство "ФАБРИКА "КОМБІ". Вся інша продукція даної ка-

тегорії являється імпортованою. Лідерами серед країн - імпортерів є Росія, Польща, Чехія, Германія та Японія;

- ✓ розроблено обґрунтовані методики стандартизації суцвіть липи. Проаналізовано 6 серій суцвіть липи, заготовлених в різних регіонах України у 2008 та 2009 рр. На основі кількісного аналізу основних груп БАР у дослідних серіях сировини пропонується в проекті АНД регламентувати такі показники: екстрактивні речовини, що витягаються метиленхлоридом - не менше 1,8%, ефірна олія - не менше 0,3 мл/кг, вміст суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин - не менше 0,3%;
- ✓ вперше було розроблено ефективний процес докритичної дифторхлорметанової екстракції ЛКТП із надземної частини підмаренника справжнього (Galium verum L.). Було застосовано чотирьох-факторний, трирівневий ПББ та МПВ для оптимізації параметрів екстракції. При знайдених оптимальних умовах, підтверджених експериментально, може бути досягнуто максимальний вихід ЛКТП - 3,45%. Розроблений процес було апробовано у промислових умовах.
- ✓ надруковано за 2015 рік: статей у фахових журналах – 17, тез доповідей – 25, одержано патентів – 2.

3. ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ВИЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

ВДШ – верхні дихальні шляхи
АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
ПЕГ-40 ГРО – ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія
ГЕЦ – гідроксиетилцелюлоза
Е.о. – ефірна олія
МС – механічна стабільність
ВООЗ – Всесвітньої організації охорони здоров'я
ЛЗ – лікарські засоби
ЛП – лікарські препарати
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
МС – механічна стабільність
ГХ – газова хроматографія
ПЕГ – поліетиленгіколь
ПАР – поверхнево активна речовина
ХГ – хоріонічний гонадотропін
ВМП – вироби медичного призначення
ФР – фармацевтичний ринок
ЛРС – лікарська рослинна сировина
EP 7 – European pharmacopoiea 7 ed.
BP 2009 – British pharmacopoiea 2009
ГФ РБ – Государственная фармакопея республики Беларусь
БАР – біологічно активна речовина
ДФУ – Державна фармакопея України
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ГФ XI – Государственная фармакопея СССР 11 изд.
АНД – аналітична нормативна документація
ЕР – екстрактивні речовини
МПВ – методологія поверхні відгуку
МПЕ – методи планування експерименту
QbD– qualitybydesign
ФЕ – факторний експеримент;
ДФЕ – дробовий факторний експеримент;
ППБ – план Пакетта-Бурмана;
ЦКП – центральний композиційний план;
ПББ – план Бокса-Бенкена;
ЗП – спрощений ґратчастий та спрощений центроїдний змішані плани.
БАР – біологічно активна речовина, біологічно активні речовини
ЛЗРП – ЛЗ рослинного походження
ЛКТП – ліпофільний комплекс трави підмаренника
ЛРС– лікарська рослинна сировина
МКЯ– методи контролю якості

4. Звіт по темі **«Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту та виробів медичного призначення»**

4.1. Дослідження споживчих аспектів виробів медичного призначення для діагностики вагітності.

Діагностувати вагітність – означає встановити факт вагітності та її термін. Своєчасний і точний діагноз вагітності та визначення її терміну необхідні для профілактики ускладнень, передчасних пологів і переношування.

На ринку представлено декілька видів тестів на вагітність: звичайні тест-смужки, планшетні, струминні та електронні тести. Вироби медичного призначення для діагностики вагітності користуються широкою популярністю серед жінок через свою високу ефективність та достовірність результатів. Лідерами серед країн-виробників є Канада, Німеччина та США.

Встановлено що пропонуються тести з різною чутливістю: 30, 25, 20 и 10 Mme/ml. Найменш чутливими є прості стрип-полоски (20-15 мМО/мл), а найбільшу чутливість мають струминні тести (10 мМО/мл).

Аналіз показника чутливості тестів проводився з використанням стандартів ВООЗ IS 75/537 та IRP 75/537. Встановлено, що найбільшу чутливість мають тести Sezam, HomeTest і ULTRA, які можна використовувати на 7-й день після запліднення

Ключові слова: хоріонічний гонадотропін, тест на вагітність, споживчі аспекти, діагностування вагітності.

Вступ. За даними Міністерства охорони здоров'я, Україна за чисельністю населення посідає п'яте місце серед європейських країн та друге місце серед країн СНД. Але нажаль прикрим фактом є те, що вже понад 20 років в Україні річна кількість померлих перевищує кількість народжених [4].

Тому існує гостра потреба ранньої діагностики вагітності, що дає змогу здійснювати конкретні рекомендації по її збереженню, відповідної корекції життєвих планів майбутніх батьків; режиму харчування, трудової діяльності, сексуальної активності та інших аспектів життя вагітної жінки.

Діагностувати вагітність – означає встановити сам факт вагітності та її термін. Своєчасне і точне визначення вагітності, а також її терміну необхідні для профілактики ускладнень, передчасних пологів і переношування. Крім цього, рання діагностика вагітності дозволяє усунути вплив шкідливих факторів в перші тижні вагітності [7].

На сьогоднішній день існує ряд методів діагностики вагітності для використання як у медичних закладах так і в домашніх умовах.

Дані методи вирізняються рядом особливостей, більшою чи меншою специфічністю і достовірністю. Найбільш широкого розповсюдження набули тести на вагітність.

Тест на вагітність - це швидкий якісний імунохроматографічний тест визначення хоріонічного гонадотропіну (ХГ) у зразках сечі [5, 6]. Хоріонічний гонадотропін є глікопротеїновим гормоном, який продукується з перших годин

вагітності [6, 9]. Аналіз літературних даних показує, що при нормальному перетіканні вагітності ХГ виявляється у сечі незабаром після запліднення та досягає рівня 5-50 мМо/мл протягом першого тижня вагітності [8, 11].

Впродовж наступних 10 тижнів рівень його концентрації швидко зростає та сягає 100000-200000 мМО/мл наприкінці першого триместру. Присутність ХГ в сечі відразу після запліднення та швидке збільшення його концентрації є показником розвитку вагітності [1, 2].

Відомо, що у жінок на ранніх термінах вагітності рівень ХГ приблизно однаковий, саме це і робить його ідеальним маркером для швидкого і точного визначення вагітності [9, 10].

На ринку представлено декілька видів тестів на вагітність: звичайні тест-смужки, планшетні, струминні та електронні тести.

Тест-смужки (стріп-тести) потрібно занурювати в ємність з сечею, тому певною незручністю їх використання є необхідність в окремій ємкості для забору сечі, а також вірогідність хибного результату тестування.

Планшетні тести являють собою пластмасову коробку з двома отворами. В один з них наносять кілька крапель сечі (в упаковці для цього додатково міститься піпетка), у другому отворі спостерігають результат тестування. Їх недоліком також є необхідність використання додаткової ємкості для забору сечі в піпетку.

Струминні тести третього покоління більш зручні та точні. Для тестування не потрібно збирати сечу, крім того їх можна використовувати в будь-який час доби [3].

Електронні тести, які дозволяють одержати однозначну відповідь щодо наявності або відсутності вагітності працюють за принципом попередніх виробів, але мають набагато вищу ціну.

Використання новітніх технології дозволило забезпечити жінку таким сучасним засобом, як багаторазовий тест на вагітність. Він гарантує майже стовідсоткову точність, здатний до повторного використання (до 20 разів), а також має додаткову функцію розрахунку ймовірної дати народження дитини.

Метою роботи стало дослідження асортименту та показників споживчих властивостей тестів на вагітність, представлених на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи

В ході роботи проаналізовано ринок виробів медичного призначення для діагностики вагітності, який представлений багатьма вітчизняними та закордонними фірмами-виробниками. Також було встановлено залежність чутливості тестів від терміну можливості визначення вагітності.

Результати та їх обговорення

Таблиця 1

Асортимент тестів на вагітність, представлених на ринку України

№	Торгова назва	Фірма-виробник	Країна-виробник
1	Frautest	Human Gesellschaft	Німеччина
2	Evitest	Helm	Німеччина
3	Будьте уверены	Прогресивные БИО МЕДТехнологии	Росія
4	Test FOR Best	Schonen	Швейцарія
5	BB Test	Иннотек (Innotech International)	Франція
6	Cameo	Pharmascience	Канада
7	Пани	World of Healh Biotech	Китай
8	Bona	Теспро	Україна
9	Будь Уверена	Инд Диагностик Инк (IND Diagnostic)	Канада
10	Clear Girl	ZER HITECH	Ізраїль
11	Babychek	Веда (VEDA-LAB	Франція
12	Evidence	ЛЕБ Интернешнл (LEB-International)	США
13	Answer	ЛЕБ Интернешнл (LEB-International),	США
14	My SECRET	Инд Диагностик Инк (IND Diagnostic),	Канада
15	My SECRET-Lux	Инд Диагностик Инк (IND Diagnostic)	Канада
16	Nouwelle	Инд Диагностик Инк (IND Diagnostic),	Канада
17	Secret	ACON LABS	США
18	Duet	Инд Диагностик Инк (IND Diagnostic)	Канада
19	Ультра	ACON BIOTECH	Китай
20	ITEST	AXIOM	Німеччина

Вироби медичного призначення для діагностики вагітності користуються широкою популярністю серед жінок через свою високу ефективність та достовірність результатів. Лідерами серед країн-виробників є Канада, Німеччина та США(рис. 1, табл. 1) [2, 3].

Рис. 1. Країни-виробники виробів діагностики вагітності, представлені на ринку України.

Одним із факторів при виборі тесту на вагітність є його чутливість, яка зазвичай вказується на упаковці, або в інструкції до виробу. Чим меншу концентрацію гормону в сечі тест здатний розпізнати, тим більшу чутливість він має. Встановлено що пропонуються тести з різною чутливістю: 30, 25, 20 и 10 Mme/ml. Найменш чутливими є прості стрип-полоски (20-15 мМО/мл), а найбільшу чутливість мають струминні тести (10 мМО/мл). Також нами з'ясована залежність між чутливістю тестів та терміном вагітності на якому вони можуть бути використані (табл.2).

Таблиця 2

Залежність чутливості тестів від терміну вагітності

Чутливість тесту, мМО/мл	Можливість визначення вагітності
10 мМО/мл	На 7 день після запліднення
20 мМО/мл	На 7-10 день після запліднення
25 мМО/мл	З 1 дня після затримки

Аналіз показника чутливості тестів проводився з використанням стандартів ВООЗ IS 75/537 та IRP 75/537. Встановлено, що найбільшу чутливість мають тести Sezam, HomeTest і ULTRA, які можна використовувати на 7-й день після запліднення (рис. 2).

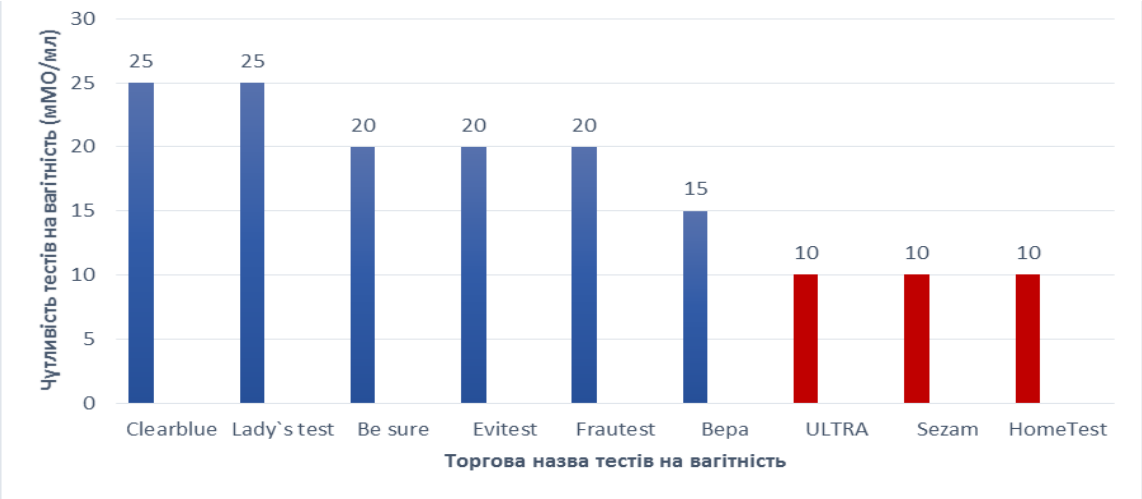

Рис. 2. Чутливість тестів на вагітність

Виходячи з даних літературних джерел було встановлено, що тести на вагітність можуть зберігатися як при низькій (холодильник), так і кімнатній температурі (від 2°С до 30°С). Їх стабільність зберігається до закінчення терміну придатності (24 місяця з дати виробництва). Ці дані свідчать про те, що зазначені вироби не потребують спеціальних умов зберігання, що є позитивною споживчою характеристикою.

Висновки:

За результатами аналізу фармацевтичного ринку України на якому представлені вироби медичного призначення у вигляді тестів на вагітність встановлено, що лідерами серед країн-виробників є Канада, Німеччина та США.

Аналіз показників чутливості тестів на вагітність дозволив встановити, що найбільшу чутливість мають тести Sezam, HomeTest і ULTRA, які можна використовувати на 7-й день після запліднення.

Література:

1. Агаджанян Н. А., Тель Л. З., Циркин В. И., Чеснокова С. А. Физиология человека. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2005. – 526 с.
2. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Учение о здоровье и проблемы адаптации. – М.: Изд-во РУДЫ, 2006. – 204 с.
3. Колипова Ю. В. // Фармацевтический вестник. – 2004. – №13(334) – 31 с.
4. Результати діяльності галузі охорони здоров'я України: 2013 р. – Київ, 2014. – 6 с.
5. Энциклопедия «Жизнь и здоровье женщины». – Т. 2. – изд. 2-е, испр. и доп. – М.: АНС, 2003. – 816 с.
6. Baird D.D., Weinberg C.R., McConnaughey D.R. et al. // Biol Reprod. – 2003. – № 68(2). – P. 448–456.
7. Fozan H.A., Tulandi T. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 375-379.
8. Johnson S.R., Miro F., Barrett S. et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – № 25. – P. 741–748.
9. Johnson S., Perry P., Alonzo T. et al. // Clin. Chem. – 2013. – S209. – B45.

10. Nepomnaschy P.A., Weinberg C.R., Wilcox A.J. et al. et al.// Hum. Reprod. – 2008. – № 23(2). – P. 271–277.
11. Vaitukaitis J.L. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2004. – № 1038. – P. 220-222.

4.2. Аналіз Українського ринку та споживчих властивостей дитячих підгузників

Важко переоцінити роль підгузників в житті сучасної сім'ї. Догляд за новонародженою і за дитиною перших років життя. Без належного нагляду дитина, що ще не може повністю забезпечити всі свої потреби, стає майже беззахисною перед будь-якими захворюваннями.

Тому не дивно, що одноразові дитячі підгузники відразу завоювали прихильність молодих батьків, а їх застосування обмежується в основному лише фінансово-економічним станом сім'ї. Зважаючи на широку популярність даної групи виробів медичного призначення, а також з огляду на те, що ці вироби безпосередньо контактують зі шкірою дитини, держава має забезпечити максимальну якість і безпечність даної продукції, тим самим інвестуючи в збереження здоров'я нації [3, 5, 10].

У догляді за маленькою дитиною дитячі підгузники – абсолютно незамінна річ. Якщо ще раніше медики сперечалися, шкідливо ними користуватися чи ні, то з часом споживачі самі оцінили всі їхні переваги й недоліки, а виробники вдосконалили технології випуску. Асортимент дитячих підгузників в торговій мережі настільки широкий, що розібратися в різноманітті моделей і відомих марок часом буває непросто.

Метою роботи було дослідження асортименту дитячих одноразових підгузків на фармацевтичному ринку України, виявлення лідерів серед країн-виробників, а також аналіз споживчих властивостей вказаних виробів медичного призначення.

Матеріали та методи

Відповідно даних Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення (ВМП), проведений аналіз українського фармацевтичного ринку дитячих одноразових підгузників за складом, фірмою-виробником. Споживчі властивості досліджувались за такими критеріями, як зручність, ефективність використання, практична корисність, безпечність та нешкідливість, естетичність, а також пакування та маркування виробів.

У даному досліджені були розглянуті основні класи та групи дитячих одноразових підгузників.

Результати та їх обговорення

Підгузники дитячі одноразові – вироб з шаром з суміші целюлози та кристалів суперабсорбенту одноразового використання для поглинання і утримання сечі дитини. В залежності від віку дітей групи підгузників розподіляють наступним чином (табл.) [1]:

Таблиця

Групи підгузників в залежності від віку дітей

Назва групи підгузників	Діапазон маси дитини (рекомендований), кг	Умовне позначення групи підгузників
Для новонароджених	До 5	«Нью Бебі»
Для ясельного і дошкільного віку:		
малих розмірів	До 6	«Міні»
середніх розмірів	До 9	«Міді»
великих розмірів	До 20	«Максі», «Максі +»
надвеликих розмірів	Понад 20	«Юніор»

За даними Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення, на території України виробництвом дитячих підгузників займається лише приватне акціонерне товариство "ФАБРИКА "КОМБІ". Вся інша продукція даної категорії являється імпортованою. Лідерами серед країн - імпортерів є Росія, Польща, Чехія, Германія та Японія. Також на ринку представлені підгузники виробництва Турції, Германії, Білорусії та інших країн [1].

На даний момент в Україні зареєстровано 76 видів дитячих підгузників, з яких більшу частину ринку займають торгові марки Pampers, Huggies і Libero (рис.) [2, 4].

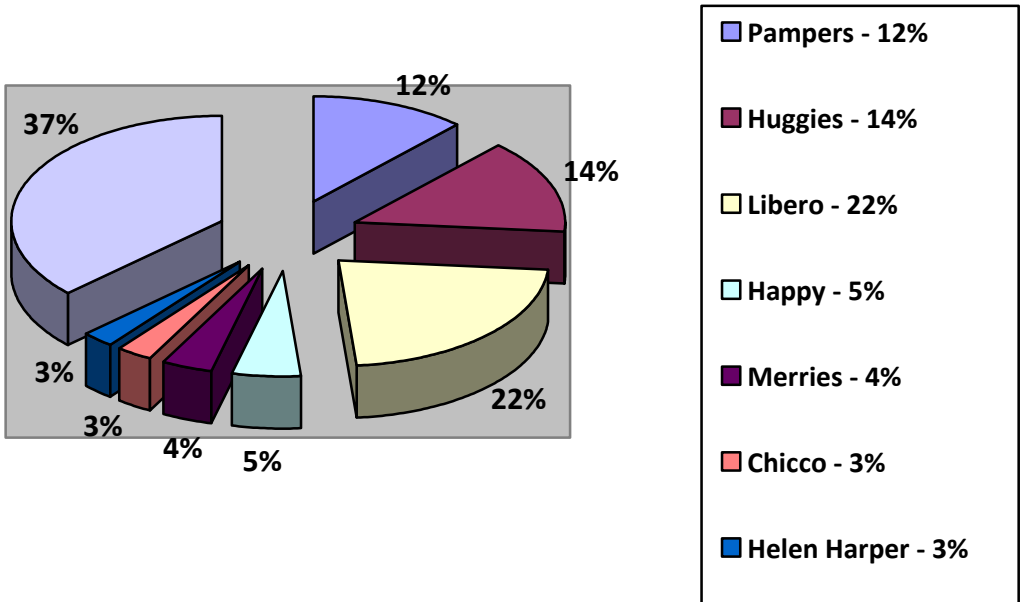

Рис. Структуризація дитячих одноразових підгузників за фірмами - виробниками.

Пакування. Дослідженні торгові марки підгузників упаковані в поліетиленові пакети, що дозволяє захистити їх від надмірної вологості. Наявні ручки для зручного транспортування у всіх марок підгузників, окрім деяких ліній ТМ Libero. На упаковках нанесені спеціальні насічки для легкого відкривання. В упаковці ТМ Happy містяться додаткові поліетиленові пакети для використаних підгузників [1, 4].

Маркування. На упаковці зазначається умовне позначення групи підгузника, діапазон ваги дитини, товарна марка, кількість виробів в упаковці, країна-виробник, назва підприємства-виробника, товарний знак та адреса, відмінні характеристики підгузників відповідно їх технічним вимогам, дата (місяць) виготовлення, гарантійний термін придатності, штрих-код, показання з утилізації «Не кидати в каналізацію», правила використання. Широко розповсюджені нанесені графічні символи і малюнки, що пояснюють споживчі властивості, застосування виробів тощо [1, 4].

Усі виробники інформацію не рекламного характеру наносять малим шрифтом, суцільним текстом, не розбиваючи на абзаци, декількома мовами підряд, що утруднює читання [4].

На підгузниках торгової марки Huggies вказаний склад бальзаму, а також коротко склад самого підгузника. На відміну від них підгузки ТМ Happy взагалі не містять відомостей про склад. ТМ Pampers і Libero вказали на своїй продукції лише склад бальзаму [4, 8].

Ефективність використання є одним з основних критеріїв оцінки споживчих властивостей товару. Головним критерієм ефективності дитячих підгузників є здатність поглинати і утримувати вологу. За цю характеристику відповідають відразу декілька шарів підгузника. Більшість підгузників високої якості складаються з шести шарів. Внутрішній шар, що безпосередньо контактує зі шкірою дитини, має бути м’яким і гладким, щоб не визивати подразнення під час тертя, і при цьому добре проводити вологу і не пропускати її назад з середніх шарів. Далі знаходиться розподільний шар — це найтонший шар підгузника, який поглинає рідину і розподіляє її рівномірно по всій поверхні так, щоб вона не накопичувалась в одному місці. Поглинаючий шар, утримує вологу за рахунок хімічної реакції перетворення рідини в гель. Саме в цьому шарі міститься суперабсорбент, поліакриловий полімер з високою молекулярною масою, який має здатність поглинати 50-разову кількість рідини відносно його маси [1, 4, 6, 8, 9, 11].

Іншим важливим критерієм споживчих властивостей є зручність використання. Особливо це стосується дітей, адже будь які незручності мають великий вплив на самопочуття дитини. Окрім якості підгузників вони мають бути підібрані відповідно до маси дитини. Необхідним чинником являються внутрішні бар’єри, що не дозволяють витікати рідині збоку підгузника, навкруги ніг. Так само важливим є здатність дитячих одноразових трусиків розтягуватись. Більшість підгузників мають багаторазові застібки-липучки, що дає можливість у разі потреби неодноразово перестібати один і той самий підгузок [1, 4, 6, 9, 10, 11].

Естетична складова, безпечність та нешкідливість.

На деяких видах підгузників нанесені різноманітні дитячі малюнки, що позитивно впливає на сприйняття дитиною цих виробів. При цьому виробники дбають про безпеку, тому, всі малюнки нанесені фарбою, що не стирається і є безпечною для дітей [3, 4]. Усі дитячі одноразові підгузники відповідають нормам безпеки, що є надзвичайно важливим для збереження здоров'я дитини.

Виходячи з даних літературних джерел, при проведенні аналізу на вміст формальдегіду якій повинний не перевищувати мг/л (не більш ніж 0,1) та інших токсичних речовин всі торгові марки потрапили в межі норми [1, 3, 4, 5, 7, 10].

Окремо можна відзначити здатність підгузників пропускати повітря, що має дозволити шкірі дитини дихати. Саме на цю властивість роблять акцент виробники дитячих одноразових підгузників. Але нажаль при дослідженні зразків відомих марок підгузників виявилось, що всі вони пропускають повітря приблизно в 52 рази гірше, ніж марля, складена в 12 шарів [4].

Висновки

За результатами аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що на території України виробництвом дитячих підгузників займається лише приватне акціонерне товариство "ФАБРИКА "КОМБІ". Вся інша продукція даної категорії являється імпортованою. Лідерами серед країн - імпортерів є Росія, Польща, Чехія, Германія та Японія.

На даний момент в Україні зареєстровано 76 видів дитячих підгузників, з яких більшу частину ринку займають торгові марки Pampers, Huggies і Libero.

Виходячи з даних літературних джерел, при проведенні аналізу на вміст формальдегіду та інших токсичних речовин всі торгові марки потрапили в межі норми. При дослідженні зразків відомих марок підгузників встановлено, що всі вони пропускають повітря приблизно в 52 рази гірше, ніж марля, складена в 12 шарів.

Відібрані зразки продукції в цілому показали гарні результати при проведені аналізу споживчих властивостей і відповідали всім нормам, які використовувались в цьому досліджені. Головним недоліком представленої продукції є недостатньо якісне маркування, що не дає повної інформації про виріб медичного призначення, зокрема про його склад.

Література

1. ГОСТ Р 52557-2006 Подгузники детские бумажные. Общие технические условия; Введ. 17.07.2006. – М.: Стандартинформ, 2006. – 15 с.

2. Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://portal.diklz.gov.ua/publicsite/pub/vmlist.aspx

3. Кешишян Е. С. // Лечащий врач. – 2007. – №1. – С. 28-33.

4. Науково-дослідницький Центр Незалежних Споживчих Експертиз «Тест», «Довідник споживача» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://test.org.ua/

5. Honig A. S. // Scholastic Parent and Child Magazine. – 2008. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журналу: http://www.scholastic.com/browse/article.jsp?id=10163

6. How Products Are Made. – 2014. – Vol. 3. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до журналу: http: //www.madehow.com/Volume-3/Disposable-Diaper.html.

7. Larkin P. // The Cincinnati Post (EW Scripps Company). – 1998. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://web.archive.org/web/20060508020904/http:/www.cincypost.com/business/1998/pg072298.html.

8. Leverich L. S. Cooper D. C. // Prior Art Database. – 2011. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://priorart.ip.com/IPCOM/000209419

9. US Patent 3710797. Disposable diaper / Marsan M. S.; Appl. No.: 119420; Filed: February 26, 1971; Issued January 16, 1973. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ptodirect.com/Patents/3710797.

10. Paul P. // Time. – 2008. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://content.time.com/time/magazine/article/0,9171,1702357,00.html.

11. Diaper Industry Source. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://web.archive.org/web/20110723094916/http:/www.disposablediaper.net/faq.asp

4.3. Обґрунтування методик кількісного аналізу суцвіть липи

Вступ.

В даний час квітки липи (Tiliae flos) є одним із шести видів ЛРС, для яких відсутній розділ „Кількісне визначення” у монографіях ДФУ, ЕР7 та ВР 2009 [4]. Тільки в ГФ РБ, с. 370 [3] мається відповідна методика, згідно якої квітки липи стандартизують за вмістом флавоноїдів, який повинен бути не менше 0,5% від маси абсолютно сухої сировини у перерахунку на кверцетин.

Якісний та кількісний склад ліпофільних сполук, зокрема ефірної олії, а також вміст суми полісахаридів зовсім не нормуються в жодній монографії, хоча вказані фракції БАР є фармакологічно активними і тому служать об’єктами наших досліджень.

Автори [2] аналізували 3 серії суцвіть липи, зібрані в Тернопільській, Вінницькій та Харківській обл. у 2003-2004 рр., та встановили їх відповідність ГФ XI і ЕР7 за всіма показниками.

В наших попередніх дослідженнях [5, 6, 8] було встановлено, що вихід ліпофільного комплексу при екстрагуванні зрідженим дифторхлорметаном за умов максимального ступеню витягання коливався в межах 1,66-2,78 % в перерахунку на абсолютно суху сировину в залежності від серії.

Екстрагування суцвіть липи зрідженим тетрафторетаном (фреоном-134а) давало в результаті летку фракцію з виходом близько 0,3% [5]. Автори [7] також одержували із виходом 0,13% аналогічну фракцію з іншого виду липи – Tilia tomentosa, яка містила переважно компоненти ефірної олії.

Мета роботи.

Метою роботи було обґрунтування методик кількісного аналізу суцвіть липи з урахуванням наявності в них різних груп БАР а також з огляду на те, що

дана сировина підлягає комплексній переробці.

Об'єкти та методи досліджень.

Об'єктами даних досліджень були 6 серій суцвіть липи, заготовлені в 2008-2009 рр. у Харківській (Х0608, Х0609 відповідно), Рівненській (Р0608, Р0609 відповідно) та Житомирській (Ж0608, Ж0609 відповідно) областях. Якість ЛРС оцінювалася на відповідність вимогам як ГФ XI, так і ДФУ 1.2.

Для розробки методики визначення ліпофільних сполук потрібно було обґрунтувати масу тип розчинника, наважку сировини та тривалість екстракції до повного витягання вказаних БАР.

Враховуючи, що за екстрагувальною здатністю найбільш близьким до зрідженого дифторхлорметану є метиленхлорид, то для аналітичних цілей був обраний цей розчинник, який виділяє із суцвіть липи комплекс ліпофільних сполук, схожий за складом до дифторхлорметанового екстракту, та має низьку температуру кипіння (38-40°С).

З метою обґрунтування маси наважки від серії сировини Р0608, подрібненої до розміру часток не більше 0,355 мм, відбирали по 5 зразків масою 1, 5, 7 та 10 г та екстрагували метиленхлоридом в апараті Сокслета при температурі 45-50°С протягом 4 годин, потім витяги охолоджували, фільтрували через безводний натрію сульфат у попередньо зважені бюкси. Розчинник відганяли під вакуумом при кімнатній температурі до постійної ваги бюксу, після чого їх зважували.

Вміст ліпофільних екстрактивних речовин (ЕР), що витягаються метиленхлоридом, *X,%* у перерахунку на абсолютно суху сировину розраховували за формулою:

$$X,\% = \frac{m_e \cdot 100}{m_н \cdot (100 - W)} \cdot 100, \qquad (1)$$

де m_e – маса одержаних ЕР, г;

$m_н$ – маса наважки рослинної сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні досліджуваної серії сировини, %.

Тривалість методики визначали шляхом екстрагування наважок сировини масою 10 г, як описано вище, протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6 годин, після чого гравіметрично визначали вміст ліпофільних ЕР.

Далі за цією методикою були проаналізовані досліджувані серії суцвіть липи: Х0608, Х0609, Р0608, Р0609, Ж0608, Ж0609.

Кількісне визначення ефірної олії, що переганяється з водяною парою, проводили, як описано в ДФУ 1.1, розд. 2.8.12.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у сировині та фенольних екстрактах, одержаних при комплексній переробці суцвіть липи проводили, як описано в роботах [1, 9].

Точну наважку близько 0,5 г рослинної сировини, подрібненої до розміру

часток 0,355 мм, або 0,3 г сухого екстракту поміщали в колбу для гідролізу, додавали туди суміш з 20 мл ацетону, 2 мл 25% HCl і 1 мл 0,5% гексаметилентетраміну, екстрагували на киплячій водяній бані 60 хвилин.

Екстракт фільтрували, шрот кип'ятили ще три рази по 10 хвилин з порціями по 20 мл ацетону. Після охолодження і фільтрації екстракти об'єднували і доводили до 100,0 мл ацетоном (розчин А).

20,0 мл розчину А поміщали в ділильну лійку, додавали 20 мл води і потім екстрагували етилацетатом (порціями 15, 10, 10 мл). Етилацетатні витяги промивали двічі водою, потім фільтрували через безводний сульфат натрію і доводили до 50,0 мл етилацетатом (розчин 1).

До 10,0 мл розчину 1 додавали 0,5 мл розчину 0,5 % цитрату натрію і 2 мл розчину $AlCl_3$ (2 г $AlCl_3$ в 100 мл 5%-ного метанольного розчину оцтової кислоти), потім доводили до 25,0 мл 5 % метанольним розчином оцтової кислоти (дослідний розчин).

Розчин порівняння готували аналогічним чином (з розчину 1), але без додавання реактиву $AlCl_3$.

Через 45 хвилин обидва розчини фільтрували і вимірювали оптичну густину при 425±2 нм.

Вміст суми флавоноїдів X,% розраховували в перерахунку на кверцетин у відсотках від наважки сировини (або екстракту) за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 0{,}772 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}, \qquad (2)$$

де A - оптична густина дослідного розчину відносно розчину порівняння;
m – маса зразка, взятого для аналізу, г;
W – вологість зразка, %.

Результати кількісних визначень – середні з п’яти дослідів.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили за допомогою пакету аналізу, інтегрованого у програмне забезпечення Microsoft Excel®.

Результати та їх обговорення.

При обґрунтуванні маси наважок було встановлено (табл. 1), що при використанні наважок не менше 7 г забезпечується достатня точність аналізу – відносна похибка не перевищує 2 %.

Результати, які наведені на рис. 1, показують, що протягом 4 годин ліпофільні ЕР, розчинні в метиленхлориді, витягуються практично кількісно.

Вміст ліпофільних ЕР, розчинних у метиленхлориді (табл. 2), у вищевказаних серіях коливався в незначних межах – 1,86-2,26 %, що свідчить про досить стабільне накопичення даної групи БАР у різних кліматичних умовах на території України.

Таблиця 1.

Статистичний аналіз даних кількісного вмісту ліпофільних ЕР липи, що витягаються метиленхлоридом, в залежності від наважки зразку (сировина серії Р0608, вологість 7,26%)

Номінальна наважка ЛРС, г	1	5	7	10
Вміст ліпофільних ЕР, що витягаються метиленхлоридом у 5 зразках, %	1,947	1,983	2,080	2,276
	1,857	1,934	2,233	2,221
	2,582	2,407	2,308	2,294
	2,768	2,371	2,186	2,265
	1,918	2,203	2,291	2,230
Метрологічні показники				
Середнє значення	2,2143	2,1796	2,2196	2,2572
Стандартна похибка	0,1909	0,0970	0,0411	0,0139
Стандартне відхилення	0,4269	0,2168	0,0919	0,0311
Дисперсія вибірки	0,1822	0,0470	0,0084	0,0010
Відносна похибка, %	**8,62**	**4,45**	**1,85**	**0,62**

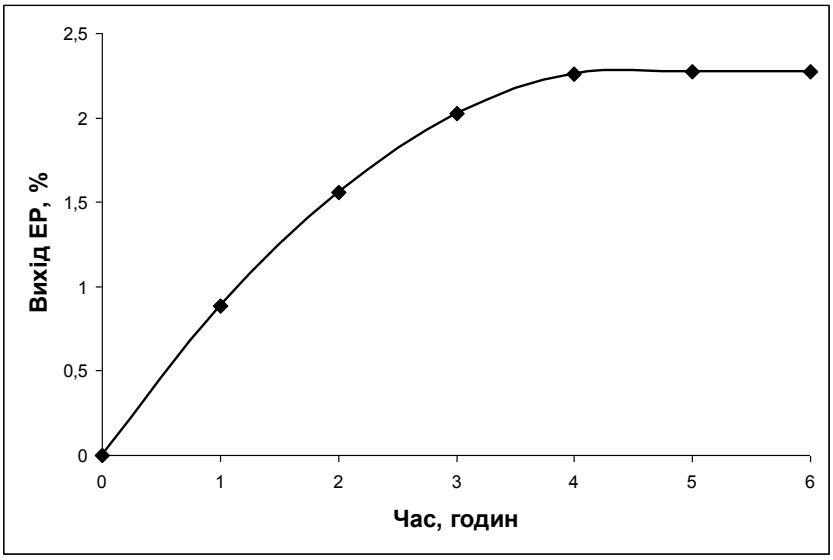

Рис. 1. Вихід ліпофільних ЕР суцвіть липи, що витягаються метиленхлоридом, в залежності від тривалості екстракції.

Таблиця 2.

Кількісний вміст ліпофільних ЕР суцвіть липи,
що витягаються метиленхлоридом, в дослідних серіях сировини

Серія	Х0608	Х0609	Р0608	Р0609	Ж0608	Ж0609
Вміст ліпофільних ЕР, що витягаються метиленхлоридом, у 5 зразках з кожної серії, %	2,103	1,998	2,276	1,864	1,925	1,839
	2,043	1,973	2,221	1,927	1,889	1,880
	2,070	1,990	2,294	1,941	1,916	1,873
	2,134	1,988	2,265	1,877	1,889	1,850
	2,103	2,043	2,230	1,877	1,927	1,888
Метрологічні показники						
Середнє значення	2,0906	1,9983	2,2572	1,8971	1,9091	1,8661
Стандартна похибка	0,0156	0,0117	0,0139	0,0153	0,0084	0,0092
Стандартне відхилення	0,0349	0,0263	0,0311	0,0343	0,0189	0,0207
Дисперсія вибірки	0,0012	0,0007	0,0010	0,0012	0,0004	0,0004
Відносна похибка, %	0,75	0,59	0,62	0,81	0,44	0,50

З даних табл. 3 видно, що вміст ефірної олії знаходився в досить широких межах – 0,34-0,55 мл/кг сировини та помітно залежав від місця заготівлі сировини: на північному-заході Україні він був меншим, ніж на Сході. Рік збору мав менший вплив на кількість ефірної олії в суцвіттях липи.

Враховуючи, що шрот суцвіть липи після видалення ліпофільного комплексу використовується для одержання спиртового екстракту, який містить БАР фенольної природи, нами був проведений кількісний аналіз суми флавоноїдів в дослідних серіях.

Було встановлено (табл. 4), що вміст флавоноїдів у проаналізованих зразках значно коливався (від 0,3 до 0,52%) і залежав переважно від місця збору, причому кращі показники виявлялися в сировині з Рівненської обл. Аналогічні результати були одержані й в роботі [1]. Крім того, якщо орієнтуватися на нижню межу, регламентовану монографією ГФ РБ, с. 370 [3], тоді лише одна серія відповідає нормі (не менше 0,5%).

Тому в проект АНД рекомендується внести нижню межу вмісту суми флавоноїдів – 0,3%.

Таблиця 3.

Визначення ефірної олії в дослідних серіях суцвіть липи

Серія	Х0608	Х0609	Р0608	Р0609	Ж0608	Ж0609
Вміст ефірної олії, що переганяється з водяною парою, мл/кг сировини	0,592	0,606	0,327	0,275	0,442	0,491
	0,535	0,496	0,381	0,384	0,439	0,382
	0,652	0,384	0,271	0,382	0,330	0,441
	0,479	0,437	0,376	0,327	0,333	0,443
	0,484	0,439	0,377	0,324	0,446	0,434
Метрологічні показники						
Середнє значення	0,5483	0,4724	0,3464	0,3385	0,3980	0,4381
Стандартна похибка	0,0329	0,0379	0,0213	0,0203	0,0273	0,0173
Стандартне відхилення	0,0736	0,0848	0,0477	0,0454	0,0609	0,0387
Дисперсія вибірки	0,0054	0,0072	0,0023	0,0021	0,0037	0,0015
Відносна похибка, %	6,00	8,03	6,16	5,99	6,85	3,95

Таблиця 4.

Кількісний вміст суми флавоноїдів в дослідних серіях суцвіть липи

Серія	Х0608	Х0609	Р0608	Р0609	Ж0608	Ж0609
Вміст суми флавоноїдів у сировині в перерахунку на кверцетин, %	0,363	0,323	0,516	0,454	0,297	0,324
	0,359	0,358	0,470	0,494	0,285	0,360
	0,381	0,366	0,521	0,459	0,306	0,350
	0,364	0,313	0,546	0,467	0,303	0,348
	0,389	0,358	0,533	0,475	0,311	0,341
Метрологічні показники						
Середнє значення	0,3710	0,3437	0,5173	0,4697	0,3002	0,3446
Стандартна похибка	0,0058	0,0106	0,0128	0,0070	0,0044	0,0060
Стандартне відхилення	0,0131	0,0238	0,0286	0,0157	0,0098	0,0135
Дисперсія вибірки	0,00017	0,00057	0,00082	0,00025	0,00009	0,00018
Відносна похибка, %	1,58	3,10	2,48	1,49	1,46	1,75

Висновки.

Розроблено обґрунтовані методики стандартизації суцвіть липи. Проаналізовано 6 серій суцвіть липи, заготовлених в різних регіонах України у 2008 та 2009 рр. На основі кількісного аналізу основних груп БАР у дослідних серіях сировини пропонується в проекті АНД регламентувати такі показники: екстрактивні речовини, що витягаються метиленхлоридом - не менше 1,8%, ефірна

олія - не менше 0,3 мл/кг, вміст суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин - не менше 0,3%.

Література.

1. Бреусова С.В. Розробка складу та технології сиропу на основі фенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої : дис. канд. фармац. наук: 15.00.01 / Бреусова Світлана Вікторівна. – Х., 2009.- 167 с. Т1

2. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии „Липы цветки” / А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Т.М. Тихоненко, В.Г. Воловик // Фармаком.- 2005.- № 1.- С. 54-59. Ф11

3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 2. Общие и частные фармакопейные статьи / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. - Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. - 471 с. Ф2

4. Гризодуб А.И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А.И. Гризодуб, О.А. Евтифеева, К.И. Проскурина // Фармаком.- 2012.-№ 3.- С.7-30. Ф18

5. Дем’яненко Д.В. Використання зріджених газів при екстрагуванні біологічно активних речовин із суцвіть липи / Д.В. Дем’яненко, Д.І. Дмитрієвський // Фармація України. Погляд у майбутнє: матер. VII Нац. з’їзду фармацевтів України (м. Харків, 15-17 верес. 2010 р.). У 2 т. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 248. Я5

6. Дем’яненко Д.В. Дослідження динаміки процесу екстракції ліпофільного комплексу із суцвіть Tilia cordata / Д.В. Дем’яненко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2011.- Вип. XXIV, №2.- С. 18-22. И16

7. Марчишин С.М. Дослідження елементного та ефіроолійного складу листків та суцвіття липи серцелистої / С.М. Марчишин, М.І. Драпак // Фармац. журн.- 2009.- № 1.- С. 123-126. У1

8. Патент № 93003 (Україна), МПК 2006.01 C07C 29/70. Спосіб комплексної переробки суцвіть липи / В.Г. Дем’яненко, Д.В. Дем’яненко, С.В. Бреусова (Україна); Національний фармацевтичний університет (Україна). - Заявл. 21.05.08; Опубл. 27.12.10, Бюл. № 24.- 6 с. Е16

9. Flavonoid content assay: Prevalidation and application on Plantago L. species/ R.Jurisic Grubesic, J. Vukovic, D. Kremer, S. Vladimir-Knezevic // Acta - him. Slov.- 2007.- Vol.54.- P. 397–406. С141

4.4. Математичні методи планування експерименту у сучасній фармацевтичній розробці лікарських засобів рослинного походження

Вступ.

Для успішного впровадження ЛЗРП у медичну практику, одним із важливих етапів є обґрунтування їх складу із дотриманням концепції «Якість шляхом розробки» (QbD) [9, 19] з метою мінімізації подальших ризиків, пов’язаних із їхнім виробництвом та застосуванням. Враховуючи вимоги до сучасної фарма-

цевтичної розробки, закладеної у вищеназваній концепції використання МПЕ є досить обґрунтованим і актуальним [3, 9, 18, 19, 23, 26].

Традиційні методи досліджень ґрунтуються на почерговому варіюванні лише однієї змінної в умовах, коли інші залишаються незмінними.

Такий підхід дозволяє з достатньою вірогідністю підібрати фактори, що впливають на параметри процесу та характеристики продукту.

З урахуванням багатофакторності, підбір оптимальних умов проведення технологічного процесу є складним і трудомістким, що не підлягає раціональному експериментальному обґрунтуванню в розумні терміни.

Однак, із розвитком комп'ютерних технологій, методи планування експерименту вийшли на новий якісний рівень.

З'явилося програмне забезпечення, яке дозволяє не тільки спланувати експеримент з урахуванням багатьох факторів, а також інтерпретувати результати з можливістю прогнозування оптимальних умов.

Серед найбільш популярних комп'ютерних програм, які з успіхом використовуються у наш час для МПЕ можна перелічити наступні: DesignExpert®, JMP®, Minitab®, Statgraphics, STATISTICA®, Systat, MODDE - Desig-?ofExperiments, DOE++ та багато інших. На наш погляд, кожна з перелічених програм має свої переваги та недоліки.

Якщо розглядати в цілому, то для вирішення питання МПЕ дуже зручно використовувати модуль «Планування експерименту» програми STATISTICA, який пропонує вичерпний набір процедур для побудови та аналізу експериментальних планів.

Порівняльна характеристика МПЕ, які включені практично до усіх комп'ютерних програм, наведена у табл. 1.1. Теоретичні основи сучасних МПЕ викладені в [8, 13].

Як видно із даних, наведених у табл. 1.1, в принципі не існує ідеального МПЕ, оскільки кожен з них має сферу свого застосування. Однак, при розробці нових ЛЗРП, досить зручним і надійним є ПББ у поєднанні із МПВ, які використовується для оптимізації умов проведення процесів з урахуванням взаємодії між факторами [6].

МПВ являє собою набір математичних та статистичних методів, які корисні для моделювання та аналізу задач, у яких результат залежить від декількох змінних [22].

Найбільш широке застосування МПВ можна знайти в плануванні експериментів, у ситуаціях, коли кількість вхідних змінних впливає на результати, звані відгуками, які не так просто або недоцільно зобразити за допомогою суворої математичної залежності [7, 12,14, 20, 24, 25].

ПББ, по суті, є модифікованим ЦКП, що не має дробових факторних точок. У такому плануванні, комбінації змінних знаходяться у центрі та серединних точках ребер простору змінних [10].

Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика МПЕ*

Характеристика	МПЕ						
	2^kФЕ	X^kФЕ	ДФЕ	ППБ	ЦКП	ПББ	ЗП
Мета експерименту							
Скринінг	+	+	+	+	-	-	-
Оптимізація	-	+	+	-	+	+	+
Можливість застосування							
Розробка складу	+	+	+	+	+	+	+
Розробка технології	-	+	+	+	+	+	-
Кількість факторів							
Не більше 3	+	+	+	-	+	+	+
Від 4 до 6	+	+	+	+	+	+	-
Більше 6	-	-	-	+	-	-	-
Кількість рівнів							
Не більше 2	+	-	+	+	-	-	+
3 та більше	-	+	-	-	+	+	+
Запропонована модель							
Лінійна модель	+	+	+	+	-	-	-
Модель взаємодії	+	+	+	+	+	+	+
Квадратична модель	-	+	-	-	+	+	-
Змішана модель	-	-	-	-	-	-	+

* «+» та «-» вказують на можливість застосування в кожному конкретному випадку [6, 8, 13].

Численні дослідження підтверджують успішне застосування ПББ у сучасній фармацевтичній розробці нових ЛЗРП. [7, 12, 15,17, 20,21].

Мета роботи.

Метою роботи було практичне застосування МПЕ, а саме трирівневого ПББ із використанням МПВ, для оптимізації процесу одержання ЛКТП.

Об’єкти та методи досліджень.

Об’єктами дослідження були зразки подрібненої висушеної трави підмаренника справжнього заготовленої у період цвітіння [16].

Всі реактиви були аналітичної чистоти.

Експерименти здійснювалися на розробленій нами дослідній установці, яка забезпечує екстракцію у замкнутому циклі та були успішно апробовані на промисловому обладнанні. Як екстрагент застосовували зріджений дифторхлорметан (фреон-22). Екстракції піддавали траву підмаренника справжнього (Galium verum L.) подрібненої до розміру часток 0,25-1,75 мм з вологістю 4-10 %, при співвідношенні сировина:екстрагент 1:2-1:14, при температурі 20-50°С, протя-

гом 2 годин, із яких перші 40 хв питома витрата екстрагенту становила 100 мл/хв на 1 кг сировини, а решту часу питома витрата екстрагенту скорочувалася вдвічі [4]. Після закінчення екстракції відганяли залишковий розчинник, отримані витяги видаляли із збірника, промивали хлористим метиленом, об'єднували змиви з екстрактами та висушували до постійної ваги у вакуум-сушильній шафі при 40ºС, а потім в ексикаторі над оксидом фосфору (V).

Вихід ЛК Y,% у перерахунку на абсолютно суху вихідну сировину розраховували за формулою:

$$Y,\% = \frac{m_e \cdot 100}{m_н \cdot (100 - W)} \cdot 100,$$

де m_e – маса одержаного ЛК, г;

$m_н$ – маса наважки рослинної сировини, завантаженої в екстрактор(и), г;

W – вологість досліджуваної наважки сировини, %.

Аналіз даних та побудову графіків проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA, (Version 10.0 Trial). Після дисперсійного аналізу було встановлено придатність поліноміальної моделі через коефіцієнт кореляції R^2. Його статистична значимість була перевірена за допомогою F-тесту при ймовірності (P) 0,001, 0,01 або 0,05.

Результати та їх обговорення.

Для визначення оптимальних факторів докритичної дифторхлорметанової екстракції ЛКТП із надземної частини підмаренника справжнього був використаний чотирьох-факторний, трирівневий ППБ. Подібні плани володіють високими статистичними характеристиками оптимальності та забезпечують однакову точність моделі у всіх напрямках гіперпростору при мінімальній кількості дослідів [10]. Апріорна інформація показала, що лінійні моделі неадекватні стосовно вказаного процесу екстракції, тому було поставлено завдання розробки моделі другого порядку у вигляді повного квадратичного полінома:

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^{k} \beta_i x_i + \sum_{i=1}^{k} \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{k} \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon,$$

де Y - цільова функція;

β_i, β_{ii}, β_{ij}- розрахункові коефіцієнти моделі;

k - число факторів;

ε - невизначеність між значеннями, що спостерігаються та прогнозованими значеннями, відповідно.

Були вибрані чотири незалежні змінні, а саме температура екстракції – X_1, співвідношення об'єму екстрагенту (мл) і маси сировини (г) – X_2, вологість сировини –X_3 та середній розмір частинок сировини – X_4. Кодовані значення не-

залежних змінних вказано у табл. 1.2. Було проведено 27 експериментальних досліджень із трьома повторами у центрі плану, щоб оцінити чисту похибку суми квадратів. Кожен експеримент дублювався і середнє значення виходу ЛКТП було прийнято у якості відгуку, Y. На основі попередніх експериментальних результатів та значень, доступних у відкритій літературі, було обрано незалежні змінні та їх критичні експериментальні рівні, як показано в табл. 1.2.

Таблиця 1.2

Незалежні змінні та їх рівні в побудові ППБ.

		Рівні факторів		
Незалежні змінні	Символ	-1	0	1
Температура екстракції, °С	X_1	20	35	50
Співвідношення об'єму екстрагенту (мл) і маси сировини (г)	X_2	2	8	14
Вологість сировини, %	X_3	4	7	10
Середній розмір частинок сировини, мм	X_4	0,25	1	1,75

Результати (табл. 1.3) вказують, що параметри процесу суттєво впливають на вихід ЛКТП. Значення відгуку (вихід екстракту Y, %) при різних експериментальних комбінаціях для кодованих змінних наведені у табл. 1.3. Вихід становив від 2,16 % до 3,48%.

Таблиця 1.3

Чотирьох-факторний ППБ для МПВ та спостережувані відгуки

№ досліду	X_1	X_2	X_3	X_4	Вихід екстракту Y, %
1	-1	-1	0	0	2,16
2	-1	1	0	0	2,52
3	1	-1	0	0	3,24
4	1	1	0	0	3,48
5	0	0	-1	-1	2,68
6	0	0	-1	1	2,88
7	0	0	1	-1	2,99
8	0	0	1	1	3,35
9	-1	0	0	-1	2,83
10	-1	0	0	1	2,78
11	1	0	0	-1	3,45
12	1	0	0	1	3,47
13	0	-1	-1	0	2,47
14	0	-1	1	0	2,88
15	0	1	-1	0	2,78
16	0	1	1	0	3,24
17	-1	0	-1	0	2,73

Продовження табл. 1.3.

18	-1	0	1	0	2,63
19	1	0	-1	0	3,30
20	1	0	1	0	3,48
21	0	-1	0	-1	2,99
22	0	-1	0	1	3,19
23	0	1	0	-1	3,35
24	0	1	0	1	3,33
25	0	0	0	0	3,45
26	0	0	0	0	3,45
27	0	0	0	0	3,44

Застосовуючи множинний регресійний аналіз експериментальних даних, відгук та фактори пов'язані наступним поліноміальним рівнянням другого порядку:

$$Y, \% = 1{,}4695 + 0{,}029233X_1 + 0{,}0547X_2 + 0{,}17495X_3 - 0{,}08393X_4 - 0{,}00025X_1^2 - -0{,}00075X_2^2 - 0{,}0117X_3^2 + 0{,}0557X_4^2 - 0{,}0003X_1X_2 + 0{,}0016X_1X_3 + 0{,}0016X_1X_4 + +0{,}0007X_2X_3 - 0{,}0126X_2X_4 + 0{,}0172X_3X_4$$

де Y, % – вихід ліпофільного комплексу,

X_1, X_2, X_3, та X_4 - кодовані значення температури екстракції, співвідношення об'єму екстрагенту (мл) і маси сировини (г), вологості сировини та середнього розміру частинок сировини, відповідно.

Дисперсійний аналіз квадратичної регресійної моделі показав, що значення коефіцієнта кореляції R^2 становить 0,9347. Водночас, низьке значення коефіцієнта варіації свідчить про високий ступінь точності і достатньої надійності експериментальних значень[1].

Значимість критерію Фішера використовуються як інструмент, для перевірки значимості кожного коефіцієнта, який, у свою чергу, може вказувати на схему взаємодій між змінними.

Результати дослідження показали, що температура екстракції була найбільш значимим параметром, який впливає на вихід ЛКТП. Менш значимими факторами виявилися співвідношення об'єму екстрагенту (мл) і маси сировини (г) та вологість сировини. Середній розмір частинок сировини статистично не впливає на вихід екстракту.

Отримане рівняння дає можливість прогнозування наслідків чотирьох параметрів на вихід ЛКТП. Шість незалежних поверхонь відгуку показані на рис. 1.1.

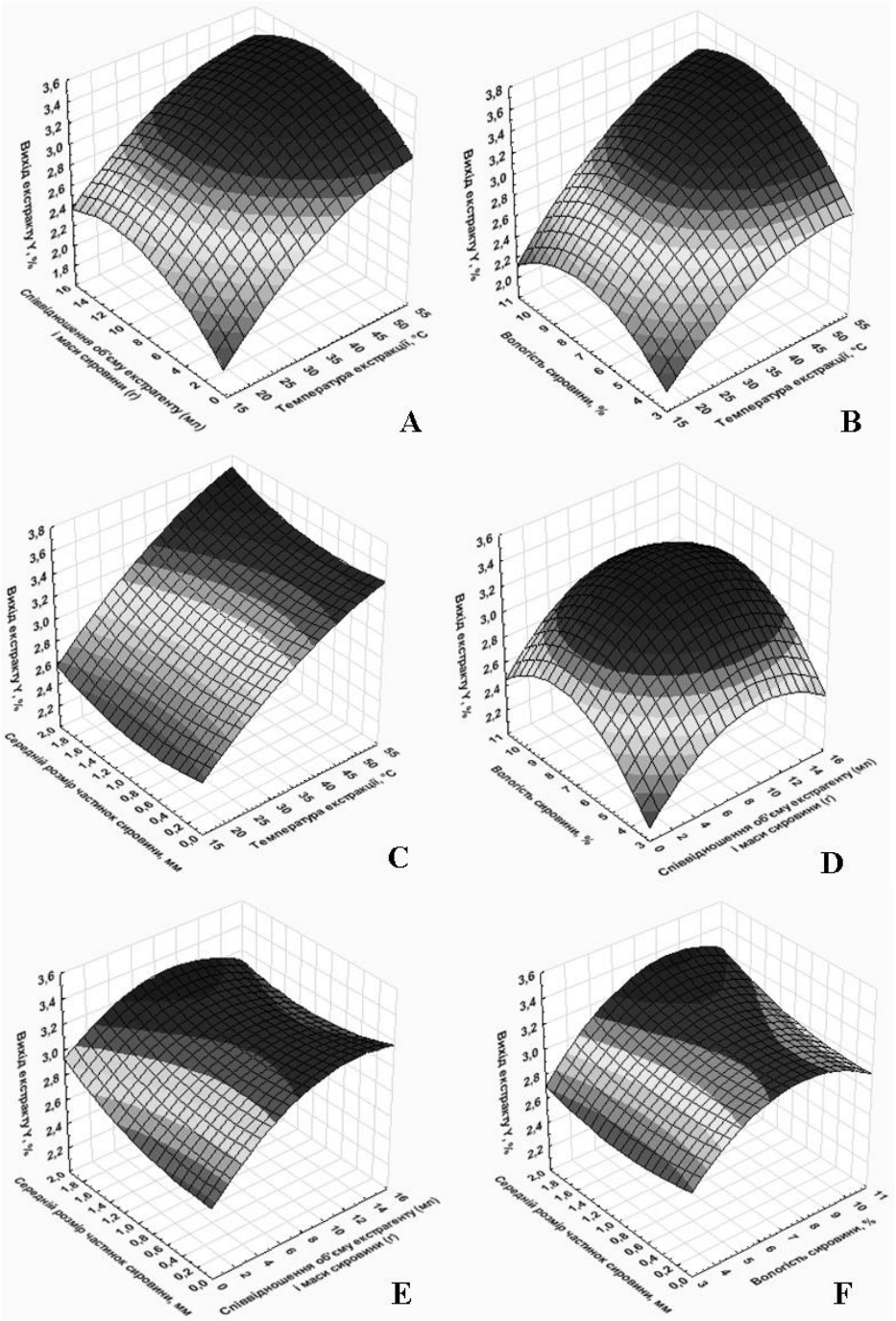

Рис. 1.1. Поверхні відгуку для ефектів впливу факторів (A) X_1 та X_2; (B) X_1 та X_3; (C) X_1 та X_4; (D) X_2 та X_3; (E) X_2 та X_4; і (F) X_3 та X_4 на вихід ЛКТП.

Дві змінні в межах експериментального діапазону були зображені в одну 3D- поверхневу ділянку, у той час як дві інші змінні залишалися постійними на нульовому рівні. Кругові або еліптичні форми контурних ділянок вказують, чи були взаємодії між змінними істотними або ні [14].

У випадку зрідженогазової екстракції надземної частини підмаренника справжнього, середній розмір частинок сировини надає негативний вплив на вихід ЛКТП. Спостерігалося незначне зменшення виходу ЛКТП із зменшенням розміру частинок X_4 до нижнього порогового рівня (рис. 1.1C). Тим часом, підвищення температури екстракції (X_1) до центрального рівня призвело до збільшення виходу ЛКТП, як показано на рис. 1.1A, 1.1B і 1.1C. При температурі

вище цього рівня вихід ЛКТП практично не зростає, що пов'язано із повним виснаженням сировини. При температурі нижнього рівня вихід ЛКТП досить низький, що може бути пов'язане із незадовільними для досліджуваного процесу характеристиками екстрагенту. Було помічено, що достатньо бережливим температурним режимом може вважатися той, що перебуває у центральному діапазоні. Враховуючи отримані результати, підігрівання екстрагенту є недоцільним через підвищення енерговитрат і перегрівання сировини, що може спричинити деструкцію термолабільних БАР.

Несуттєве зростання виходу ЛКТП відбувається, навіть коли співвідношення об'єму екстрагенту (мл) і маси сировини (X_2) було збільшене у діапазоні від 8 до 14 (рис. 1.1A і 1.1D). При зменшенні співвідношення об'єму екстрагенту (мл) і маси сировини вихід ЛКТП знижується, що вказує на необхідність використання додаткових порцій екстрагента, що є енергетично не вигідним, враховуючи принцип роботи установки для екстракції зрідженими газами.

Рис. 1.1B, 1.1D і 1.1F також показують, що вихід ЛКТП збільшується при дотриманні вологості сировини в серединному діапазоні. Експериментально було встановлено, що при збільшенні вмісту вологи, вихід ЛКТП значно знижується, що може бути пояснене із обмеженим вологопоглинанням дифторхлорметану. У той же час недостатня зволоженість сировини також впливає на вихід ЛКТП. Таку залежність спостерігали дослідники [2, 5, 11].

Отже, на підставі вищевикладеного можна стверджувати, що оптимальними процесом є екстракція трави підмаренника справжнього (Galium verum L.) подрібненої до розміру часток 1 мм із вологістю 7%, при співвідношенні сировина:екстрагент 1:8, при температурі 35°С, протягом 2 годин, із яких перші 40 хв питома витрата екстрагенту має становити 100 мл/хв на 1 кг сировини, а решту часу питома витрата екстрагенту скорочується вдвічі.

Висновки.

Вперше було розроблено ефективний процес докритичної дифторхлорметанової екстракції ЛКТП із надземної частини підмаренника справжнього (Galium verum L.). Було застосовано чотирьох-факторний, трирівневий ПББ та МПВ для оптимізації параметрів екстракції. При знайдених оптимальних умовах, підтверджених експериментально, може бути досягнуто максимальний вихід ЛКТП - 3,45%. Розроблений процес було апробовано у промислових умовах.

Література.

1. Боровиков В. П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – [2-е изд.]. –С.-П.: Питер, 2003. - 688 с.

2. Зилфикаров И.Н. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами / И.Н. Зилфикаров, В.А. Челомбитько, А.М Алиев; под редакцией проф. В.А. Челомбитько.–Пятигорск.–2007.–136 с.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников [та ін.].–Київ, МОЗ України, 2011.– 42 с.

4. Проскочило А.В., Дем’яненко В.Г., Дем’яненко Д.В. Спосіб одержання екстракту із трави підмаренника справжнього. МПК (2012) А61К36/74 А61К135/00 // Патент України на винахід №105231, опубл. 25.04.2014, Бюл.№8.

5. A comparison study on microwave-assisted extraction of Potentillaanserina L. polysaccharides with conventional method: Molecule weight and antioxidant activities evaluation / JunlongWang, JiZhang, BaotangZhao [etal.] // Carbohydr. Polym.–2010.–Vol.80.–№1.–P. 84–93.

6. Anderson M. RSM simplified:Optimizing processes using Response Surface Methods for Design of Experiments / M.Anderson.–New York, N.Y.: Productivity Press, 2005.–304 p.

7. Annadurai G. Statistical optimization of medium component sandgrowth-
?owthconditions-
?onditions-
?ions-
?yresponsesurfacemethodologytoenhancephenoldegradationbyPseudomonasputida / GurusamyAnnadurai, LaiYiLing, Jiunn-Fwu Lee // J. Hazard. Mater.–2008.–Vol.151.–P. 171–178.

8. Antony J. Design of experiments for engineers and scientists / J.Antony.–Oxford: Butterworth-Heinemann, 2003.–190 p.

9. Application of Quality by Design to the process development of botanical drug products: A case study / L. Zhang, B. Yan, X. Gong [et al.] // AAPS PharmSciTech.–2013.–Vol.14.–№1.–P. 277–286.

10. Box-Behnkendesign: Analternativefortheoptimizationofanalyticalmethods / S.L.C. Ferreira, R.E. Bruns, H.S. Ferreira [etal.] // Anal. Chim. Acta.–2007.–Vol.597.–№2.–P. 179–186.

11. Kinetic model in gand optimization of macerationand ultrasound-extraction of resinoid from theaerialpartsofwhitelady’sbedstraw (Galium mollugo L.) / [Petar S. Milić, Katarina M. Rajković, Olivera S. Stamenković, Vlada B. Veljković].–Ultrason. Sonochem.–2013.–Vol.20.–№1.–P. 525–534.

12. Moghaddam M.G. Comparisonof Response Surface Methodology and Artificial Neural Networkinpredictingthe microwave-assisted extraction procedure todeterminezincinfishmuscles / M.G. Moghaddam, M. Khajeh // FoodandNutrition Sci.–2011.–Vol.2.–P. 803–808.

13. Montgomery D. Design and analysis of experiments / D.Montgomery.–New York: Wiley, 1991.–752 p.

14. Optimizationof MAE ofFlavonoidsfrom C. japonica H. using-
?esponseSurfaceMethodology / JunLu, ChiZhou, OuRong [etal.] // Adv. J. ofFood Sci.Tech.–2013.–Vol.5.– №3.–P. 310–317.

15. Optmization for cuttingprocedureof Astragali Radixwith Box-Behnkendesignandresponsesurfacemethod [ArticleinChinese] / X.J. Shen, Q. Zhou, L.L. Sun [etal.] // ZhongguoZhongYaoZaZhi.–2014.–Vol.39.–№13.– P. 2498–2503.

16. Proskochilo A.V. Technological characteristics researchofaerialpartsof Yellow Bedstraw / A.V. Proskochilo, V.G. Demianenko, D.V. Demianenko, S.V. Breusova // J. Chem. Pharm. Res. – 2014. - Vol.6(2). – P. 765-771.

17. Proskochilo A.V. The parameters optimization of liquefied gas extraction of the Yellow Bedstraw over ground part by the Response Surface Methodology/ A.V.Proskochilo, V.G.Demianenko, D.V.Demianenko// Pharmacy News.–2014.–№3(10).–P 10–15.

18. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development / J. Huang, G. Kaul, C. Cai [et al.] // International Journal of Pharmaceutics.–2009.– Vol.382.–№1–2.–P. 23.–32.

19. Quality by Design for herbal drugs: a feedforward control strategy and an approach to define the acceptable ranges of Critical Quality Attributes / Binjun Yan, Yao Li, ZhengtaiGuo, HaibinQu // Phytochem. Anal. 2014.–Vol.25.–№1.–P. 59–65.

20. Response Surface Optimizationof Ultrasonic-Assisted Oxyresveratrol Extraction from the Barkof Cultured Black Mulberry (Morusnigra L.) / Li Xua, Jing Liua, Chao Liua [etal.] // Sep. Sci. Technol.–2013.–Vol.48.–№18.– P. 2779–2785.

21. SeoC. Optimization of the extraction process for the sevenbioactivecompoundsin Yukmijihwang-tang, anherbalformula, usingresponsesurfacemethodology / C. Seo, J. Kim, H. Shin // Pharmacognosy Magazine.–2014.–Vol.10.–№39.–P.606–613.

22. ShaibuA. B. Anotherviewofdualresponsesurface model in gand optimiza - ion in robust parameterdesign / A.B. Shaibu, B.R. Cho // Int. J. Adv. Manuf. Technol.–2009.–Vol.41.–P. 631–641.

23. Wu H. Quality-by-Design (QbD): An integrated process analytical technology (PAT) approach for a dynamic pharmaceutical co-precipitation process characterization and process design space development / H. Wu, M. White, M. Khan // International Journal of Pharmaceutics.–2011.–Vol.405.–№1–2.– P. 63–78.

24. Yang L.Optimum extraction Process of polyphenols from the barkof Phyllanthusemblica L. basedontheresponsesurfacemethodology / L. Yang, J.G. Jiang // J. Sep. Sci.–2009.–Vol.32.–№9.–P. 1437–1444.

25. Yin G. Extraction optimization of water-extracted mycelial polysaccharide fromendophyticfungus Fusariumoxysporumbyresponsesurfacemethodology / G. Yin, Y. Dang // Carbohydr. Polym.–2008.–Vol.74.–№5.–P. 603–610.

26. Yu L. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control / L.Yu // Pharm Res.–2008.–Vol.25.–№4.–P. 781–791.

5. Звіт по темі «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах»

5.1. Особливості розробки піномийних основ з натрієм лаурилетокси (2ЕО)сульфатом.

Основними детергентами при розробці «класичних» піномійних засобів є поверхнево активні речовини (ПАР) аніонної природи. Дані речовини виконують функцію видалення бруду з волосся і шкіри голови, а також часток секрету сальних залоз. Найбільш відомими є натрію лаурилсульфат, натрію лауретсульфат, амоній лаурилсульфат, амоній лауретсульфат та інші. Натрію лаурилсу-

льфат представляє собою суміш алкілсульфатів, що містить від 55 до 85 % натрію додецилсульфату. Необхідно відмітити, що перспективним є використання натрію лаурилсульфату та натрію лауреатсульфату, тому що ці речовини є одночасно ефективними та відносно інших речовин (наприклад амфотерних ПАР) недорогими. Натрію лауретсульфат отримують у вигляді водного розчину з концентрацією активної речовини не більше 70 %. При подальшому випарюванні він стає гелем, але таку концентрацію речовини в гігієнічних піномійних засобах не використовують: рекомендована концентрація натрія лауретсульфата від 5,0 % до 15,0 % .

Важливим фактором є використання синергетичних ефектів, що призводить до значного поліпшення певних характеристик ПАР в сукупності з іншими продуктами, оскільки досягти одночасно задовільних споживчих і дерматологічних властивостей продукту при використанні лише одного со -ПАР неможливо.

Метою нашої роботи була розробка та дослідження піномийних основ з натрієм лаурилетокси(2ЕО)сульфатом з високими споживчими властивостями (утворення кремоподібної густої піни, гарний розподіл на волоссі, легка вимиваємість та ін.)

В якості основних ПАР, які забезпечують безпечне очищення шкіри обрано: натрію лаурилетоксі (2ЕО) сульфат **(**SLES 70 (Spolapones 70, натрію лауретсульфат 70 %.ЄФ с. 1525-1527, монографія Sodium Laureth Sulfate); кокамідопропілбетаїн 35 % (Cocamidopropyl Betaine), «KAO», Японія; натрія кокоамфоацетат; кокамід ДЕА. Загусником обрано неіногенний ПАР «Neopal LIS 80» (PEG-7 Glyceryl Cocoate, PEG-200 Glyceryl Palmate), «Industria Chimica Panzeri», Італія. Модифікатор в’язкості - натрію хлорид (Natrii chloridum) (ДФУ 1.1, с. 422) та цетеарет-10 аліловий ефір/акриловий сополімер **(«**Salcare SC 80» («Ciba», Німеччина). Розчин натрію гідроксиду 10 % (нейтралізуючий агент). Для приготування розчину використовували натрію гідроксид (ДФУ 1.1, с. 411-412), який у кількості 10,0 г розчиняли в 50 мл води очищеної, доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл і відстоювали.

Прозорий розчин відділяли від можливого осаду. Використовували для нейтралізації «Salcare SC 80» при виготовленні гелевих основ. Використовували воду очищену, яку отримували за допомогою чотириступінчатої системи очищення (фізичний фільтр та іонообмінні смоли (установка механічної фільтрації та знезалізнення HT-FS.2469/WS1.5 США, установка пом’якшення безперервної дії HT-ST.1354/900 MR - США), осмотична мембрана (зворотно осматична машина RO/HT 8,0 BW 1,0, згідно ТУ У 29.2-30095510-001-2004, Україна-США), УФ-опромінювання (установка для знезараження води серії «PR-UV 12 GPMHV - США).

Піноутворюючу здатність визначали за методикою, наведеною у ГОСТ 22567.1-77 «Засоби миючі синтетичні. Метод визначення піноутворюючої здатності». Для проведення тесту використовували прилад Росс-Майлса за температури (37 ± 2) ºС, ультратермостат УТ-15, секундомір, резинову грушу, терези лабораторні загального призначення 3-го класу точності, піпетки 1-2-50, піпетки 1-2-1-2(10), колби 1-1000-2, стакани В-1-100(500)(1000) ТС [11]. Структур-

но-механічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II+PRO з ротаційним шпинделем SC4-21 (США). Структурна в'язкість (мПа·с) та напруга зсуву τ_r (Па) вимірювалися при різних швидкостях зсуву Dr або γ (c^{-1}). Рівень значення pH досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3) за допомогою приладу "pH Meter Metrohm 744" (Німеччина).

В якості вихідної бази піномийного засобу була обрана широко поширена комбінація - основного ПАР / со -ПАР - натрію лаурилетоксисульфату(далі «SLES 70»): кокоамідопропіл бетаїну : кокамід ДЕА в співвідношенні 3:1:1 (основа № 1). Дану основу готували таким чином: у воду очищену (65-70) °С) при постійному перемішуванні (зі швидкістю 20-40 об/хв) вводили розраховану кількість «SLES 70», після його повного розчинення вводили необхідну кількість кокоамідопропілбетаіну і після охолодження до температури (35-40) °С - кокоамід ДЕА. Приготовлена основа являє собою прозорий безбарвний гель (за рахунок створення змішаних міцел первинного та вторинного ПАР).

При утворенні піни відзначена її висока щільність і дрібнозернистість. Необхідно відзначити, що загальний обсяг піни був нижче на 70 мл (15 %) в порівнянні з 100 % натрію сульфоетоксілатом (еталон порівняння) (рис.1).

Перевагою отриманої системи є високий показник структурної в'язкості, який досягається введенням амфотерного ПАР- кокамідопропілбетаїну (η - 5500 мПа·с) без введення додаткових загущуючих агентів. Необхідно відзначити, що собівартість цієї рецептури досить висока, тому наступним етапом було зниження концентрації кокоаміда ДЕА до мінімальної рекомендованої концентрації - 2 %.

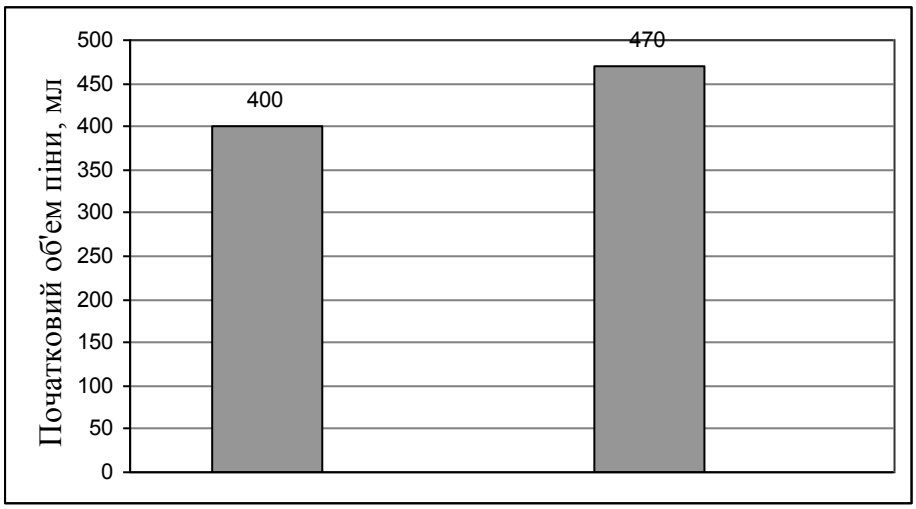

Рис. 1 Порівняння початкового об'єму піни розчину натрію сульфоетоксілата з основою № 1

Як загусник був обраний електроліт - натрію хлорид, концентрацію якого варіювали в рамках, дозволених нормативною документацією [4,13]. З метою вибору оптимальної концентрації обраного загущувача, нами були проведені реологічні дослідження експериментальних зразків з різною концентрацією натрію хлориду (див. табл. 1).

Таблиця 1

Склад піномийної основи № 2

Назва компонента	Концентрація компонентів, %					
	№ 2.1	№ 2.2	№ 2.3	№ 2.4	№ 2.5	№ 2.6
«SLES 70»	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Кокоаміда ДЕА	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Кокоамідопропілбетаін	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Натрія хлорид	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
Вода	до 100,0					
Структурна в’язкість, η, мПа·с (при 20 об/хв)	180	1000	1700	2150	3700	1200

Дані основи готували за вишенаведеною технологією, а на останній стадії разом з кокоамід ДЕА при температурі (35-40)°С вводили 25 % розчин натрію хлориду. Як видно з рис. 2 структурна в'язкість основи при додаванні обраного загущувача (натрію хлориду) різко підвищується, що пов'язано з наступним механізмом: взаємодія солі з довгими ланцюжками ПАР приводить до зростання щільності «упаковки» іонів. Введення солі збільшує в'язкість до досягнення певного максимуму. ПАР утворює циліндричну міцелярну структуру, яка сприяє стабілізації або регулювання консистенції [10]. Таким чином, для досягнення оптимального рівня в'язкості, рекомендується варіювати концентрацію натрію хлориду в межах від 2,7 % до 3,2 %. У даному діапазоні основа має рекомендовані показники структурної в'язкості для піномийних систем (3000 мПа·с до 5000 мПа·с).

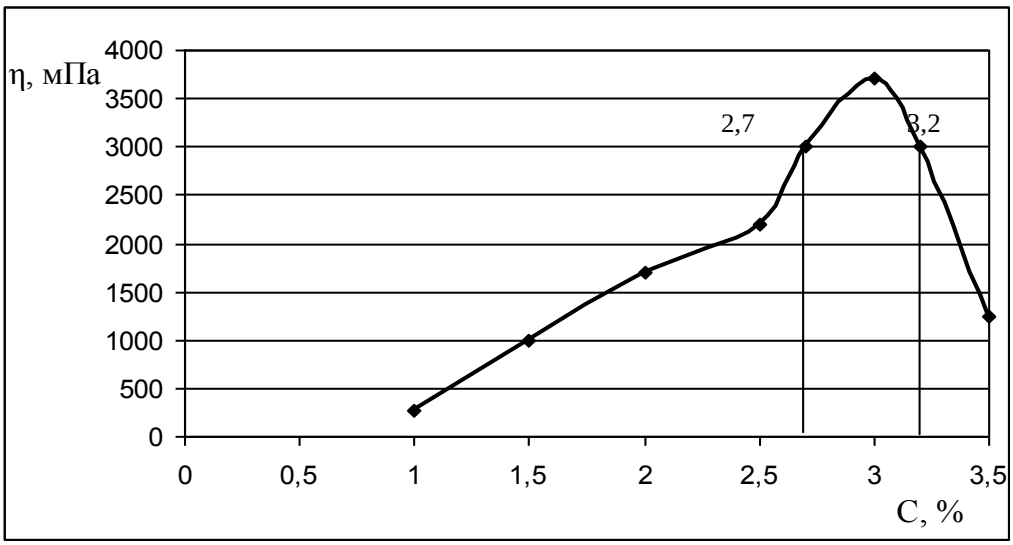

Рис. 2. Залежність структурної в'язкості піномийної основи № 2 від концентрації натрію хлориду

Як видно з рис. 3 первинний об'єм піни даної рецептури зменшився всього на 20 мл в порівнянні з розчином базової рецептури № 1. Необхідно відзначити, що піна не втратила свої споживчі характеристики.

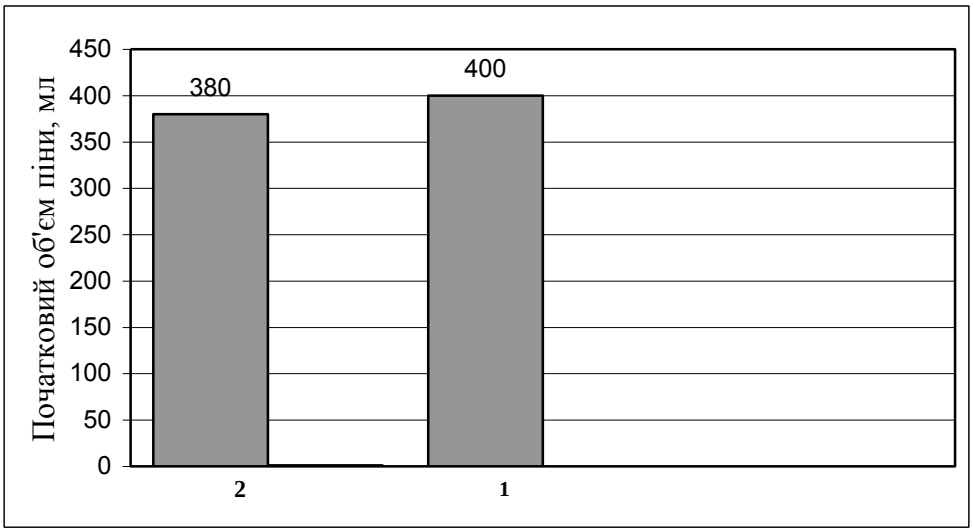

Рис. 3. Порівняльна характеристика початкового об'єму піни основи № 2 з розчином основи № 1

Таким чином, виходячи з проведеного дослідження, нами була обрана, рецептура № 2.5, так як вона володіла оптимальними фізико-хімічними та споживчими властивостями.

З метою поліпшення дерматологічних властивостей і «пом'якшення» розробленої основи нами було знижена концентрація речовини з відомими подразнюючими властивостями кокамідопропілбетаїна в два рази, а також введений більш м'який амфотерний ПАР - натрію кокоамфоацетат (див. табл. 2).

Таблиця 2

Склад піномийної основи № 3

Назва компонента	Концентрація компонентів, %			
	№ 3.1	№ 3.2	№ 3.3	№ 3.4

«SLES 70»	30,0	30,0	30,0	30,0
Кокоаміду ДЕА	2,0	2,0	2,0	2,0
Натрію кокоамфоацетат	5,0	5,0	5,0	5,0
Кокоамидопропил бетаін	5,0	5,0	5,0	5,0
Натрію хлорид	1,0	2,0	3,0	4,0
Вода очищена	до 100,0			
Структурна в'язкість, η, мПа·с (при 20 об/хв)	1320	3500	9300	1800

Технологія: у воду (65-70) °С, при постійному перемішуванні (зі швидкістю 20 об / хв) вводимо розраховану кількість «SLES 70», після повного його розчинення вводимо розраховану кількість кокоамідопропілбетаіну і після охолодження до температури (35-40) °С вводимо кокоаміду ДЕА і натрію кокоамфоацетат. Потім після повного розчинення усіх ПАР додавали натрію хлорид (рис. 4).

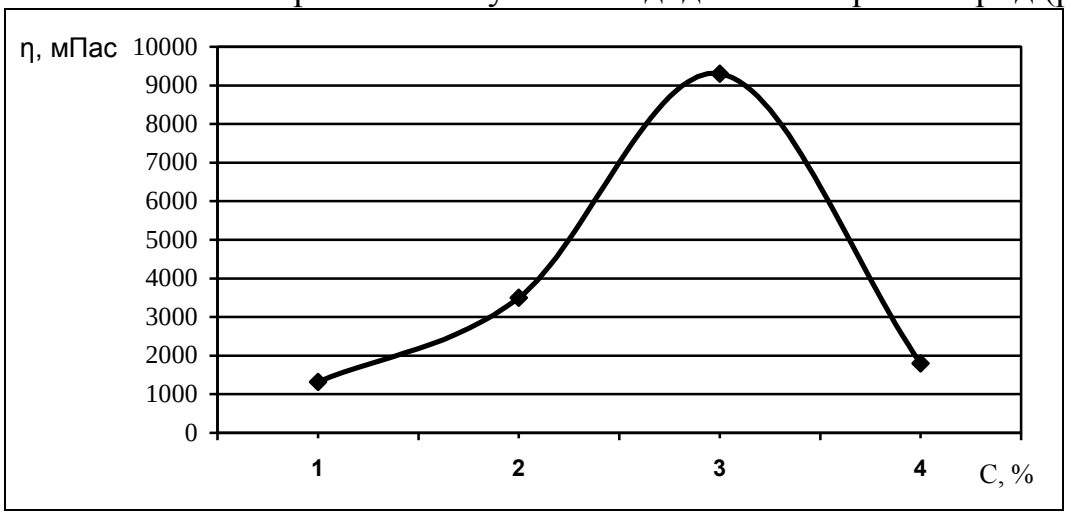

Рис. 4. Залежність в'язкості системи від концентрації натрію хлориду

Як видно з рис. 4 завдяки синергетичним властивостям кокоамфоацетату і кокаміду ДЕА система стала набагато краще загущуватися: концентрація солі знизилася до 1,7 % і її можна варіювати залежно від бажаного результату. Обсяг піни практично не змінився - 378 мл.

З метою зниження подразнюючого ефекту аніонного ПАР на наступному етапі знизили концентрацію натрію «SLES 70» до 15 %, також варіювали концентрацію солі з метою досягнення оптимальної в'язкості (див. табл. 3, рис. 5).

Як видно з рис. 5 обсяг піни від первісного (320мл) зменшився на 20 %, проте структурна в'язкість даної основи зменшилася, що передбачує заміну згущувача.

Таблиця 3

Склад піномийної основи № 4

Назва компонента	Концентрація компонентів, %

	№ 4.1	№ 4.2	№ 4.3	№ 4.4
«SLES 70»	15,0	15,0	15,0	15,0
Кокоамід ДЕА	2,0	2,0	2,0	2,0
Натрію кокоамфоацетат	5,0	5,0	5,0	5,0
Кокоамідопропіл бетаїн	5,0	5,0	5,0	5,0
Натрію хлорид	2,0	4,0	6,0	8,0
Води очищеної	до 100,0			
Структурна в’язкість, η, мПа·с (при 20 об/хв)	120	240	1680	1000

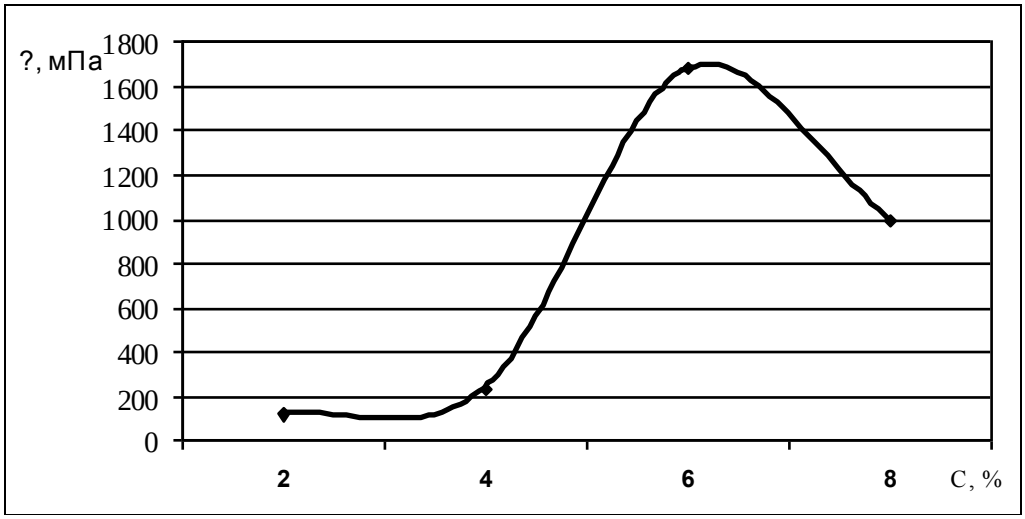

Рис. 5 Залежність в’язкості системи від концентрації натрию хлориду

Як загущувач нами був обраний сучасний модифікований акриловий сополімер « Salcare 80» (див. табл. 4) в концентрації 3 % (дана концентрація пропонується фірмою - постачальником). В якості нейтралізатора - NaOH в різних концентраціях, тому що відомо, що таким чином можна варіювати значення pH і в'язкості розроблюваної основи.

Технологія: у воду (65-70) °С при постійному перемішуванні (20 об / хв) вводили необхідну кількість «SLES 70» після повного його розчинення вводили необхідну кількість кокоамідопропілбетаіну і при температурі (35-40) °С вводили кокоамід ДЕА і необхідну кількість натрію кокоамфоацетату. Потім при постійному перемішуванні вводили розраховану кількість гелеутворювача «Salcare 80». Після гомогенізації протягом 10 хвилин вводили нейтралізуючий агент до необхідного значення pH.

Таблиця 4

Склад піномийної основи № 5

Назва компонента	*Концентрація компонентів, %*					
	№ 5.1	№ 5.2	№ 5.3	№ 5.4	№ 5.5	№ 5.6
«SLES 70»	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0

Кокоамід ДЕА	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Натрія кокоамфоа-цетат	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Кокоамідопропіл бетаїн	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
«Salcare 80”	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
NaOH	до pH 6,0±,03	до pH 7,0±0,4	до pH 8,0±0,2	до pH 9,0±,02	до pH 10,0±0,2	до pH 11,0±0,1
Вода очищенная	до 100,0					
Структурна в’язкість, η, мПа·с (при 20 об/хв)	1200	3080	4500	8000	10000	13000

На рис. 6 видно, що обраний гелеутворювач володіє великою загущувальною здатністю, особливо при pH вище 9,0. За необхідним рівнем pH – 7,0-8,0 система володіла також гарною здатністю до загущування (3000 -45000Па·с). Тому даний гелеутворювач рекомендується використовувати при розробці піномийних рецептур.

Необхідно відзначити, що рецептура № 5.2 володіла задовільною піномийною здатністю, піна утворювалася рясна, густа і дрібнозерниста. Як видно з рис. 7 обсяг піни був вище, ніж у монорозчину аніонного ПАР.

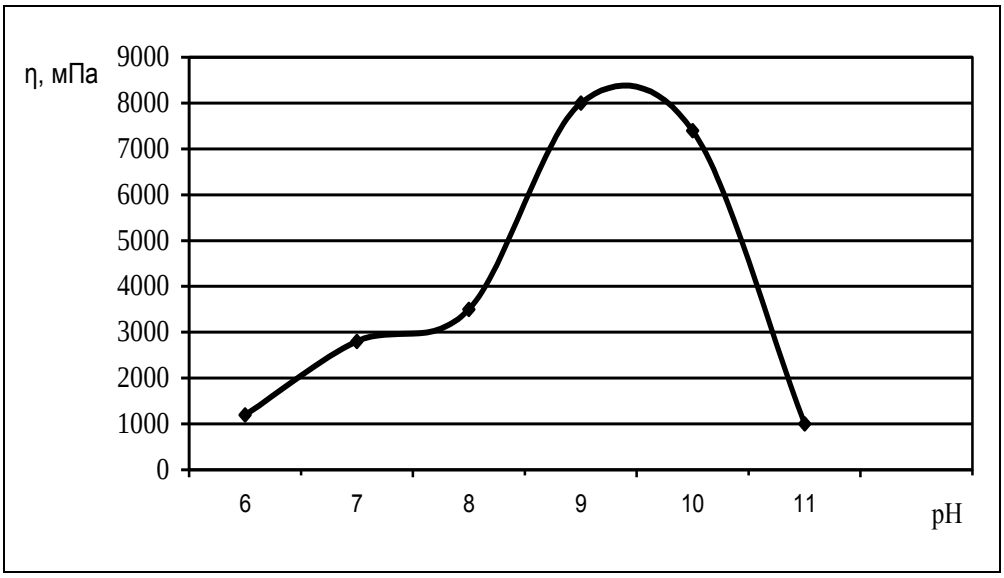

Рис.6 Залежність структурної в'язкості піномиючої основи № 5 від концентрації Salcare SC-80

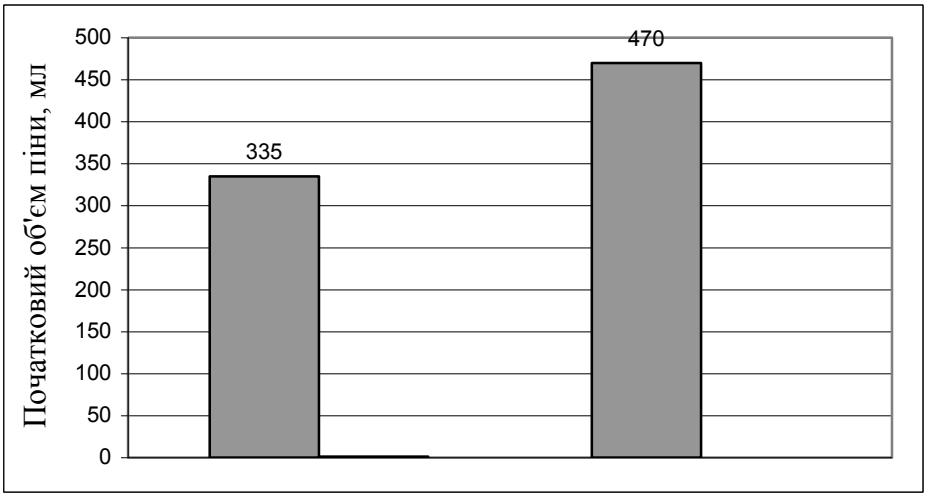

Рис. 7. Порівняння початкового об'єму піни розчину «SLES 70» з основою № 5

Таким чином, нами запропонована рецептура піномийної основи наступного складу, %: лаурилетокси-(2ЕО) сульфат натрію, кокоамід ДЕА, кокоамфоацетат натрію, кокоамідопропілбетаїн, «Salcare 80», NaOH, вода очищена до 100,0.

Висновки. На підставі проведених фізико-хімічних, технологічних досліджень, доведено, що за допомогою комплексу ПАР (аніонних, неіоногенних, амфотерних) можна розробляти піномийні основи із задовільними очищувальними і споживчими властивостями. Виявлено, що при введенні у якості загущувача «Salcare SC-80» отримують піномийні основи з кращими споживчими властивостями, ніж при використанні електролітів (натрію хлориду).

Література

1. Артамонова В. А. Шампуни: химия и биология в одном флаконе / В. А. Артамонова // Химия и жизнь – XXI век. – 2001. – № 4. – С. 36-41.

2. Горлов И. Подходы к разработке пеномоющих средств / И. Горлов // SÖFW journal (русская версия). -2000. -№ 1. – С. 44-52.

3. Державна Фармакопея України / Держ. П-во «Науково–експертний фармакопейний центр».– 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001.– 556с.

4. Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови : ДСТУ 4315:2004 – Вперше. – [Чинний від 2005-07-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2005. – 8 с.

5. Избирательное очищение кожи / Л.Ригано, Р.Тренти, Р.Гуала [и др.] // SÖFW-Journal (русская версия). – 2003. – № 2. – С. 46-52

6. Изделия косметические. Метод определения водородного показателя pH : ГОСТ 29188.2-91.– Введ. 01.01.98. – М.: Издательство стандартов, 1992. – 3 с.

7. Лейдрейтер Г.И. Использование синергизма в смесях сурфактантов / Г.И.Лейдрейтер, У.Мацкевич, М. Шмідт // Косметика & Медицина. – 1998. – № 1. – С. 21-26

8. Пашук Л.К. Что нужно знать о шампунях / Л.К. Пашук, Л.В. Симонова, Л.А. Тарасова -2002. М. : «Косметика и медицина». – 56 с.

9. Поверхностно-активные вещества и композиции/ [под ред. Плетнева М. Ю.] – 2004. – М.: Косметика и медицина. – 780 с.

10. Роїк О.М. Розробка складу та технології детоксикуючого гелю : дис. канд. фармац. наук: 15.00.01 /О.М. Роїк. – Харків, 2012. – 151 с.

11. Средства моющие синтетические. Метод определения пенообразующей способности: ГОСТ 22567.1-77 (СТ СЭВ 4155-83).–[Взамен ГОСТ 22567.1-77]. – Введ.01.05.86. – М. : Изд-во стандартов, 1986. – С.1-6.

12. Тихомиров В. К. Пены. Теория и практика их получения и разрушения. – 2-е изд., перераб. – М.: Химия, 1983. – 264 с., ил.

13. Шампуни для ухода за волосами и для ванн. Метод определения содержания хлоридов : ГОСТ 26878-96. – Введ.24.04.1986. – М.:Издательство стандартов, 1986. – 3 с.

14. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2009. –P. 1525-1527.

5.2. Розробка складу та технології дитячого піномийного засобу

На підставі проведеного літературного пошуку, було встановлено, що волосся і шкіра голови малюків мають свої особливості. Шкіра голови у дитини дуже ніжна, тонка і ранима. Шкіра і волосся дитини повністю формуються тільки до 7 років тобто вони вимагають особливого догляду. Тому при розробці сучасних дитячих шампунів висувають жорсткі вимоги, такі як: м'яка миюча основа; збалансований pH; відсутність запаху або присутність не різкого запаху; відсутність барвників, небезпечних консервантів, неперевірених активних речовин; відсутність подразнюючої дії для очей та інші.

З метою розробки вітчизняного піномийні засоби (шампуню) для дітей, який би відповідав сучасним вимогам нами був обраний ряд сучасних детергентів аніонного, амфотерного і неіоногенного характеру, а саме динатрію лаурет-сульфосукцинат 28 % («Euronaat LS3», Disodium Laureth-3-Sulfosuccinate, «EOC», Бельгія), кокамідопропілбетаїн 35% («Cocamidopropyl Betain»,« KAO », Японія), кокоглюкозид і гліцерил олеат («Lamesoft PO 65», Coco Glucoside (and) Glyceryl Oleate,« ASF (ex-Cognis) »Німеччина), гліцерет кокоат («Levenol H & B», Glycereth-2 Cocoate, «KAO», Японія), ПЕГ-7 гліцерил кокоат і ПЕГ-7 гліцерил пальміат («Neopal LIS 80», PEG-7 Glyceryl Cocoate and PEG-7 Glyceryl Palmate, «Industria Chimica Panzeri», Італія), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПЦ) («METHOCEL 40-0100», Hydroxypropyl Methylcellulose, «Dow», Німеччина).

В якості регулятора значення pH піномийного засобу використовували молочну кислоту, яка входить до складу кислотної мантії шкіри, а також зволожує, покращує стан і товщину епідермісу. Молочна кислота діє головним чином проти бактерій, особливо анаеробних. На основі цих речовин були приготовлені піномийні основи з різними концентраціями детергентів і обрана раціональна основа відповідна фізико-хімічними показниками згідно з прийнятою нормативної документації України.

Якість підготовлених основ оцінювали за такими показниками: зовнішній

вигляд, органолептичні показники (колір, запах), визначення показника pH, піноутворюючу здатність: (пінне число не менше ніж - 145,0 мм, стійкість піни не менше як - 0,8 - 1,0 ум.од). Ці показники враховувалися для якісної оцінки сучасних пеномоющих коштів згідно ДСТУ4315: 2004 «Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся» і ТУ У 24.5-31640335-002: 2007 «Засоби для догляду та очищення поверхні шкіри». На підставі отриманих даних був обраний оптимальний склад піномийної основи: динатрію лауретсульфосукцинат 28% - 10,0 %, кокамідопропілбетаїн 35 % - 8,0 %, кокоглюкозид і гліцерил олеата - 1,0 %, гліцерет кокоат - 1,0 %, ПЕГ- 7 гліцерил кокоат і ПЕГ-7 гліцерил пальміата - 0,5 %, ГПЦ - 0,3 % (пінне число - 151,0 мм, стійкість піни не менше ніж - 0,95 ум.од).

На підставі проведених мікробіологічних, біологічних і токсико-гігієнічних досліджень обґрунтована концентрація активних речовин - Д-пантенола - 0,5 %, алантоїну - 0,05 %, гідроксіетил сечовини - 0,5 %, консерванту «Rokonsal ND» 0,1 % і антимікробної комплексу «Acti Care» - 0,6 %.

Відомо, що активні компоненти здатні значно змінювати значення реологічних параметрів, а також впливати на інші показники (pH, колоїдна стабільність, термостабільність), що слід враховувати при розробці косметичних засобів. Вивчення структурно-механічних параметрів є одним з важливих етапів, тому що дає можливість прогнозувати поведінку шампуню під час технологічних операцій, при екструзії з контейнера (флакон), нанесенні на поверхню шкіри голови і волосся [15 - 17].

Метою даного дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей розроблених однокомпонентних піномийних основ з активними речовинами (Д-пантенолу, алантоїну, гідроксіетил сечовини, консерванту «Rokonsal ND», антимікробної комплексу «Acti Care»), а також готового шампуню для дитей віком від 3 до 7 років.

Об'єктами дослідження були однокомпонентні зразки шампунів з активними речовинами: Д-пантенола, ((Panthenol), «BASF», Німеччина) - компонент який сприяє зменшенню дратівної дії поверхосно-активних речовин (ПАР), алантоїну ((Allantoin), «Clariant», Німеччина) - репаративний, протизапальний компонент, гідроксіетил сечовини («Hydrovance», Hydroxyethyl Urea, «Akzo Nobel», США) - зволожувач, консерванту «Roconsal ND» ((Phenoxyethanol / Benzoic Acid / Dehydroacetic Acid), «ISP», Німеччина) і антимікробної комплексу «Acti care» ((Silver Chloride (and) Titanium Dioxide (and) Diethylhexyl Sodium Sulfosuccinate (and) Propylene Glycol), «Clariant», Німеччина).Під час роботи були проведені технологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні дослідження.

Реологічні параметри (структурну в'язкість, напруга зсуву та інші реологічні показники) вимірювали за допомогою віскозиметра Brookfield DV-II + PRO (США), шпиндель SC 4-21. Користувалися наступною методикою: приблизно 8,0 - 8,5 г зразка поміщали в камеру, опускали в нього шпиндель, який приводили під обертальні рухи (20, 30, 35, 40, 50, 60, 80, 100 об / хв.), починаючи з малих швидкостей деформації і потім у зворотному порядку. При цьому фіксували показники (швидкості зсуву (Dr, c^{-1}: 18,6; 27,9; 32,5; 37,2; 46,5; 55,8; 74,4; 93), напруги зсуву (τ, Па), структурної в'язкості (η, мПа • с) на дисплеї віскози-

метра.

Значення pH досліджуваних зразків визначали потенціометричним методом на іонометрі «pH Meter Metrohm 744» (Німеччина).

З метою вивчення типу перебігу і наявність тиксотропних властивостей нами були побудовані реограми досліджуваних основ з активними речовинами (Д-пантенола, алонтоіна, гідрокіетіл сечовини, консерванту «Rokonsal», антимікробної комплексу «Acti Care»), які показують залежність напруги зсуву (τ, Па) від градієнта швидкості (Dr, с-1) (рис. 1).

Дані реопараметрів отримували методом безперервного всевозрастающего руйнування структури, як функції напруги зсуву. Визначення були проведені при збільшенні числа обертів шпинделя з 20 до 100 об / хв, досягаючи постійної напруги зсуву при максимальному числі обертів і подальшого зменшення числа обертів шпинделя.

Як видно з рис. 1 зразки № 1 (основа шампуню), № 2 (піномиюча основа + антимікробний комплекс «Acti care» - 0,6%), № 3 (піномиюча основа + Д-пантенол - 0,5%) і № 6 (готова рецептура) характеризуються наявністю нижньої межі текучості і псевдопластичних типом течії (у досліджуваному діапазоні градієнтів швидкості зсуву).

При вивченні зразків № 4 (піномийна основа + алантоін - 0,05%), №5 (піномийна основа + консервант «Rokonsal ND» - 0,1%) та № 6 (піномийна основа + гідроксил сечовина - 0,05%) спостерігали збільшення значень реопараметрів (структурної в'язкості і нижньої межі текучості), появу пластичних властивостей та незначних тиксотропних властивостей, про які свідчать про наявність петлі гістерезису на реограмм (рис. 1).

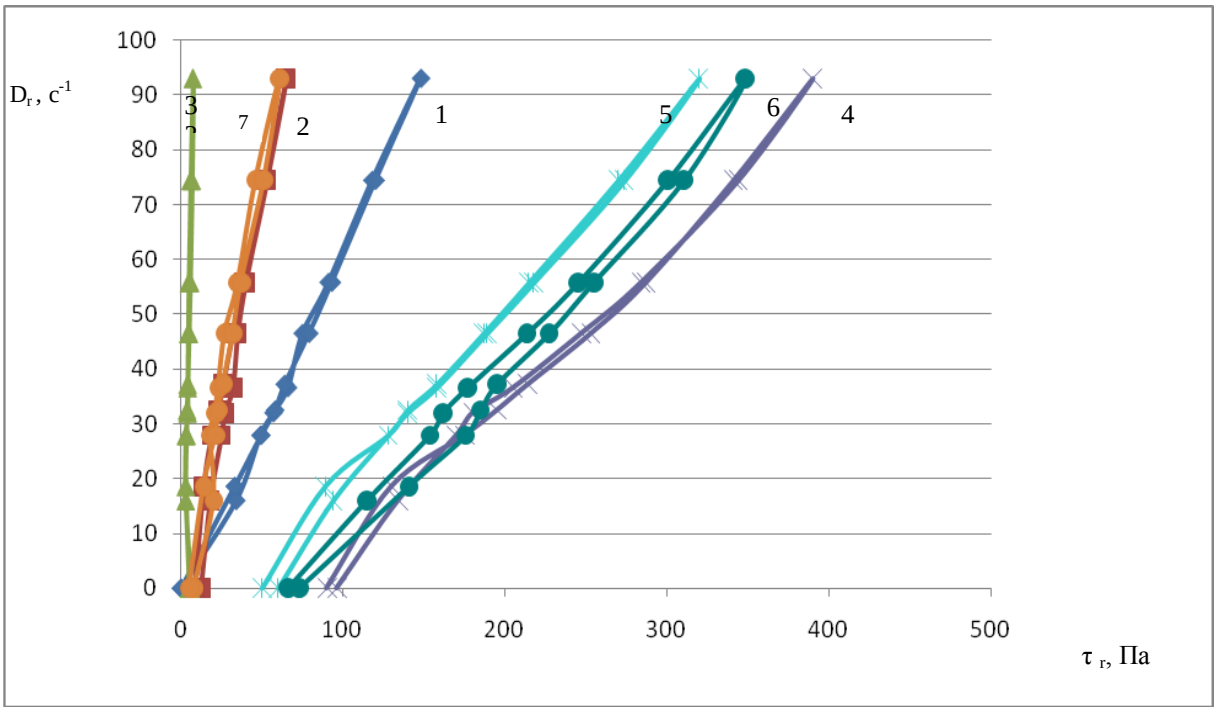

Рис. 1 Реограми піномийних основ: 1 - основа шампуню, 2 - піномийна основа з антимікробним комплексом «Acti care», 3 - піномийна основа з Д-пантенолом, 4 - піномийна основа з алантоїном, 5 - піномийна основа з консер-

вантом «Rokonsal ND», 6 – піномийна основа з гідроксил сечовиною, 7 - готова рецептура

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву розроблених зразків показало, що структурна в'язкість зразків № 4 (піномийна основа з алантоїном - 0,05 %), № 5 (піномийна основа шампуню з консервантом «Rokonsal ND» - 0,1 %) № 6 (піномийна основа + гідроксил сечовина - 0,05%) поступово зменшувалася з збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис 2), але особливо інтенсивно структурна в'язкість зменшується в діапазоні збільшення деформації від 20 до 34 $с^{-1}$. Далі структурна в'язкість змінюється не так інтенсивно і при швидкості деформації від 60 $с^{-1}$ описується прямолінійною залежністю.

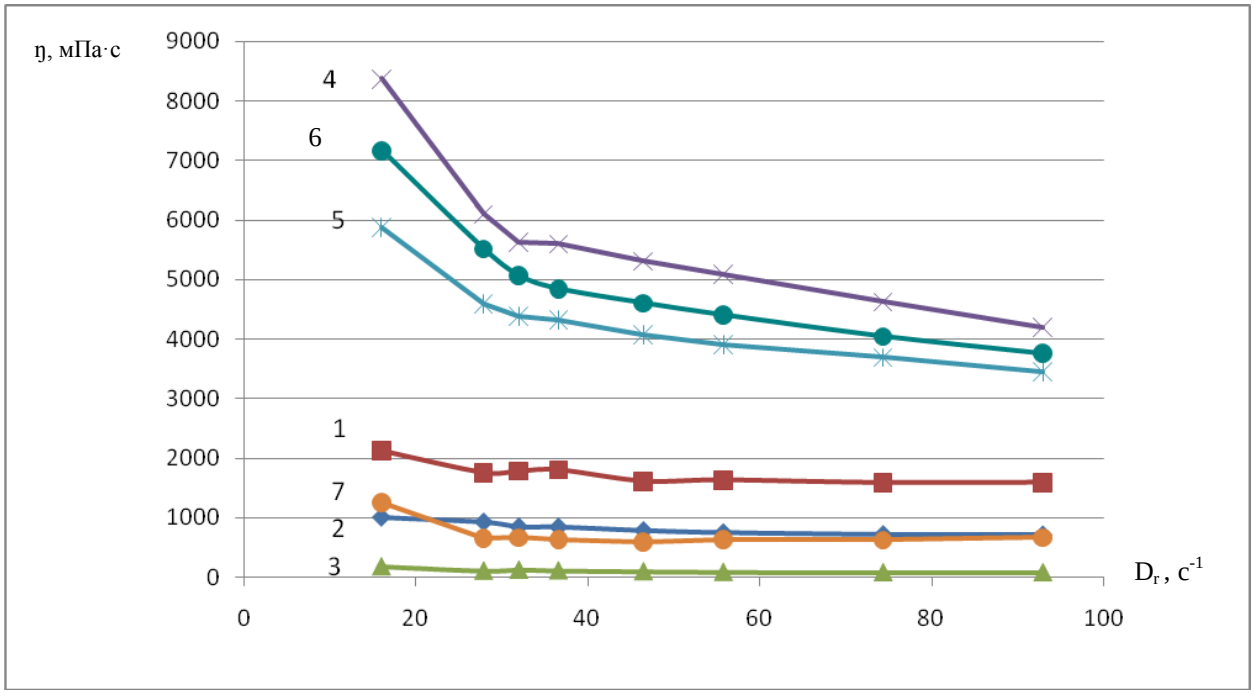

Рис. 2 Залежність структурної в’язкості піномийних зразків від швидкості зсуву: 1 - основа шампуню, 2 - піномийна основа з антимікробний комплекс «Acti care», 3 - піномийна основа з Д-пантенолом, 4 - піномийна основа з алантоїну, 5 - піномийна основа з консервантом «Rokonsal ND», 6 – піномийна основа з гідроксил сечовиною, 7 - готова рецептура

При вивченні даної залежності зразків № 1 (піномиюча основа), № 2 (піномиюча основа з антимікробний комплекс «Acti care» - 0,6%) та № 3 (пеномиюча основа з Д-пантенолом - 0,5%) встановлено, що їх в'язкість практично не залежала від градієнта швидкості зсуву.

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву зразка № 7 (готова рецептура), можна зробити висновок, що структурна в'язкість зменшувалася незначно, а саме в діапазоні збільшення деформації від 20 до 30 $с^{-1}$. Далі структурна в'язкість шампуню так само як зразків №№ 4 і 5 змінюється не так інтенсивно, а при швидкості деформації від 60 $с^{-1}$ описується прямолінійною залежністю.

Встановлені залежності величини структурної в'язкості від швидкості зсу-

ву свідчать про більш легкий і рівномірний розподіл шампуню на поверхні шкіри голови і волосся. Введення активних компонентів вплинуло на значення структурної в'язкості, однак на характер зменшення в'язкості (форму кривих) від градієнта швидкості зсуву відзначилось незначно.

Відомо, що на якість препарату його терапевтичну активність і хороші споживчі властивості впливає також технологія виробництва. Технологічний процес починається з приготування піномиючої основи за класичною схемою: в усій кількості води очищеної розчиняли послідовно поверхнево-активні речовини (ПАР): динатрію лауретсульфосукцинат 28 %, кокамідопропілбетаїн 35 %, кокоглюкозид і гліцерил олеат, гліцерет кокоат, ПЕГ-7 гліцерил кокоат і ПЕГ - 200 ліцерілпальмат (при температурі 35 - 40 °С, перемішували протягом 20 хв, швидкість мішалки 40 об/хв). Температуру води контролювали за допомогою рідинного термометра, який вставляли в термогільзу апарату. Паралельно диспергували гліцерин з порошком ГПЦ при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім при температурі 25 °С - 35 °С послідовно вводили в реактор: Д-пантенол, алантоїн, гідроксіетил сечовину, антимікробний комплекс «JM Acti Care». Компоненти гомогенізували за допомогою якірної мішалки протягом 35 хв до отримання однорідного прозорого розчину. Потім відбирали пробу з апарата за допомогою пробовідбірника для визначення рівня pH за допомогою pH-метра. Попереджаючи утворенню піни в реакторі знижували обертів мішалки до 30 об/хв і вводили розчин молочної кислоти до необхідного рівня pH (5,2-5,8). Після додавали комплексний консервант «Roconsal ND» при оборотах мішалки до 30 об/хв. Перемішували протягом 2-3 хв. Даний консервант необхідно вводити тільки після регулювання рівня pH, так як при pH нижче 6,2 це консервант може інактивуватися. У результаті було отримано прозору гелеву основу.

Технологічний процес виробництва даного засобу проводиться з дотриманням необхідних санітарних правил і вимог, викладених у стандарті підприємства санітарних вимог щодо виробництва «Санітарна підготовка виробництва піномийні засобів».

Виробництво розробленого засобу складається з шести стадій основного технологічного процесу і двох стадій паковання, короткий опис яких наведено далі.

Стадія 1. Відважування компонентів

Після проходження вхідного контролю, на вагах AD 200 (Німеччина) в окремих промаркованих чистих ємностях відважують необхідну кількість компонентів, зазначених у рецептурі, які доставляють на ділянку за допомогою транспортних візків.

Стадія 2. Приготування розчину ПАР

На стадії виготовлення піномиючої основи за допомогою відцентрового насоса (LEO7752923, Україна) в ємність (нержавіюча сталь, об'ємом 1200 л, виробник «ЮжмолПром» Україна) завантажують розраховану кількість очищеної води (35 °С - 40 °С). Потім, через трубопровід вода закачується в одностінний з нержавіючої сталі реактор, з паровим контуром місткістю 1500 кг, без вакуумного устаткування (НПП Інтермаш, Україна) з двома типами мішалок: якірною (40 об / хв), і пропелерною (80-100 об / хв), які забезпечують ефективність про-

цесу перемішування компонентів. Вручну через верхній завантажувальний люк завантажують компоненти (динатрію лауретсульфосукцинат 28 %, кокамідопропілбетаїн, кокоглюкозид і глицерил олеат, гліцерет кокоат, ПЕГ-7 гліцерил кокоат і ПЕГ-200 глицерил пальмат) в реактор. Перемішують до повного розчинення протягом 20 хв зі швидкість рамної мішалки 40 об / хв. Потім за допомогою циркуляційного контуру отриманий розчин, для усереднення маси проганяють через пропелерну мішалку при 80-100 об \ хв. протягом 5-7 хв.

Стадія 3. Диспергація ГПЦ в гліцерині

Відважену кількість ГПЦ в окремій ємності (нержавіюча сталь, 25 л «Україна») змішують з відваженою кількістю гліцерину. Змішування відбувається вручну за допомогою міксера протягом 2 - 5 хв (Stark HM-1350 PRO, Німеччина) до отримання однорідної напівпрозорої суспензійний маси, без видимих згустків.

Стадія 4. Розчинення суспензії в розчині ПАР

Через верхній завантажувальний люк в отриманий розчин ПАР при працюючій рамній мішалці (30-40 об / хв) дуже повільно вводять гліцеринову суспензію ГПЦ і перемішують протягом 15-20 хв, а потім протягом 10 хв перемішують за допомогою пропелерної мішалки зі швидкість 80- 100 об \ хв до отримання однорідної прозорої маси.

Стадія 5. Введення активних компонентів

За допомогою рамної мішалки реактора при 40 об / хв і температурі (25-35) °С послідовно відважені (стадія 1) компоненти вводять в реактор через завантажувальний люк: Д-пантенол, алантоїн, гідроксиетил сечовину, антимікробний комплекс «JM Acti Care». Потім за допомогою циркуляційного контуру з пропелерної мішалкою гомогенізують протягом 10 хв зі швидкість 80-100 об \ хв.

Стадія 6. Корегування значення pH і введення консерванту

Відбирають зразки маси з двох місць реактора (верх і низ), по 50 мл з метою перевірки необхідних фізико-хімічних показників якості, у тому числі pH. Після отримання результатів лабораторного дослідження зразків, рівень pH корегують за допомогою молочної кислоти. Молочну кислоту вводять в необхідній кількості безпосередньо у реактор і розмішують за допомогою рамної мішалки (35-40 об / хв) протягом 5-7 хв. Додатково відбирають зразки для повторної перевірки значення pH. У разі отримання необхідного значення pH від 5,2 до 5,7 вводять консервант і гомогенізують за допомогою рамної мішалки (35-40 об / хв) протягом 5-7 хв. Контролюють однорідність отриманого розчину. Маса повинна бути прозорою однорідної без сторонніх включень. Виготовлений засіб відстоюють протягом 2 год.

Стадія 7. Фасування готового засобу в первинну тару

Отриманий засіб фасують у флакони з поліетилентерефталату («ФАРМА» ф. 250 / 24-410 / арт.01) (білий) по 250 мл, з дозатором (білий IC CG-07-2A 24 | 410). Масу завантажують за допомогою пневматичного мембранного насоса (DDA50C, Польща).

У завантажувальну воронку, за допомогою напівавтоматичного дозатора (ТОВ - Технологія-Бізнес, Україна), фасують масу у флакони, вручну накручують кришки, потім за допомогою транспортера стрічкового (НПП Інтермаш,

Україна,) на флакон автоматично приклеюється етикетка. За допомогою лазерного маркератора (Linx SL501-09-9678, Словаччина) автоматично проставляється дата на звороті флакона.

Стадія 8. Пакування флаконів у ящики та формування піддонів

Флакони із засобом вручну укладають в ящики, за допомогою ваг, перевірять комплектність кожного ящика. Кожен ящик проходить автоматичне заклеювання на лінії (пакувальник коробів SIAT FAMSB-S 53345 -180W, Італія). Заклеєними ящики вручну складають по 5 рядів на піддони, для групової транспортування.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження показали, що обрані активні компоненти шампуню для дітей у віці від 3 до 7 років можуть істотно впливати на основні характеристики піномийної основи. При додаванні Д-пантенола і антимікробної комплексу «JM Acti Care» спостерігалося зниження в'язкість розроблених основ шампуню (ньютонівські рідини). А при додаванні алантоїну, гідроксіетил сечовини і консерванту «Rokonsal ND» навпаки спостерігалося підвищення в'язкості, що свідчить про наявність пластичних властивостей.

Розроблена й обґрунтована раціональна технологія дитячого шампуню. Також на підставі цього складений проект технологічного регламенту на виробництво шампуню. Даний шампунь апробований в промислових умовах на базі фармацевтичного науково-дослідного центру «Альянс Краси» (м. Київ, Україна).

Таким чином, розроблений нами дитячий шампунь володіє задовільними структурно-механічними, технологічними і споживчими показниками (стабільністю в технологічному процесі, екструзійною здатністю, зручністю в застосуванні)

Література

1. Romanowski P. Thickening Agents for Cosmetic Formulations / P. Romanowski // J. of the University of Chemical Technology and Metallurgy. – 2011. – Vol. 57, №3. – P. 54-56.

2. Hollis A. Humectants and What They Do For Hair / A. Hollis // J. of the University of Chemical Technology and Metallurgy. – 2010. – Vol. 42, №2. – P. 39-44.

3. Louis Ho Tan Tai / Formulating Detergents and Personal Care Products. A Guide to Product Development. – 2000. – P. 44141–3247.

4. Технология косметических и парфюмерных средств / Башура А.Г., Половко Н.П., Гладух Е.В. и др.; под ред. Башуры А.Г. – Х.: Изд-во НФАУ: Золотые страницы, 2002. – 272с.

5. Robbins C. R. The physical properties and cosmetic behavior of hair. In: Robbins C. R., editor. Chemical and Physical Behavior of Human Hair. 5th ed. New York: Springer-Verlag. – 2012.

6. Van Hamme J. D Physiological aspects. Part 1 in a series of papers devoted to surfactants in microbiology and biotechnology / J. D. Van Hamme, A. Singh, O.P. Ward // Biotechnol. – 2006. – № 24. – P. 604–620.

7. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение / К.Р. Ланге; под науч. ред. Л.П. Зайченко. – СПб.: Профессия, 2007. – 240 с.

8. Поверхностно-активные вещества и композиции. Справочник./ Под ред. М. Ю. Плетнева. – М.: ООО «Фирма Клавель», 2002, – 768 с.

9. Поверхностно-активные вещества: Справочник/ Абрамзон А. А., Бочаров В. В., Гаевой Г. М. и др.; под ред. А. А. Абрамзона и Г. М. Гаевого. – Л.: Химия, 1979. — 376 с., ил.

10. Phyllis C Assessmeonft the preservative capacity of shampoos / C. Phyllis, S. A Flawn, C. S. Woodroffe // J. Soc.C osmetC. Hem. – 1999. – Vol. 42, №2. – P. 187-194.

11. Кешишян Е. С. Анатомо-физиологические особенности строения кожи в детском возрасте/ Е. С. Кешишян // Журнал медицинский совет. – 2008. – №1. – С. 57–60.

12. Fernanda Maria Reis Gavazzoni Dias The Shampoo pH can Affect the Hair: Myth or Reality? / M. F. Reis, A. M. de Almeida, P.M. Rezende // Int J Trichology. – 2014. – № 6(3). – P. 95–99. Шампунь pH может повлиять на волосы: миф или реальность

13. Trüeb R. M. Shampoos: ingredients, efficacy and adverse effects / R. M. Trüeb // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2007. – № 5. – P. 356-65. Шампуни: ингредиенты, эффективность и побочные эффекты

14. Matthew Z. Shampoos / Z. Matthew, M. Jessica // Dermatitis. – 2009. – № 20 (2). – P. 106-110. Шампунь

15. Жук О. В. Розробка складу шампуня для дітей / О. В. Жук, Л. С. Петровська // Вісник фармації . – 2014. – № 1 (77). – С. 12–16.

16. Жук О.В. Розроблення технології сучасного антимікробного піномийного засобу / О.В. Жук, І.І. Баранова // Фармацевтичний журнал. – 2014. – с. 49-55.

17. Ґудзь О.В. Сучасні вимоги до споживчих властивостей та безпеки консервантів для косметичної продукції // Вісник Вінницького національного університету. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 409-413.

18. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York : Marcel Dekker, 2002. – Vol. 3. – P. 3005 – 3019.

19. Picout David R. Rheology of Biopolymer Solutions and Gels / D. R. Picout, S. B. Ross-Murphy // The Scientific World Journal. – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 105–121.

20. Malkin A. Ya. Rheology Concepts, Methods, and Applications / A. Ya. Malkin. – London : Applied Science Publishers, 2006. – 474 p.

21. Жук О. В. Обґрунтування вибору консерванта у розробленому піномійному засобі для дітей / О. В. Жук, І. І. Баранова // Біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 1 (136). – С. 9-12.

22. Жук О.В. Мікробіологічне обґрунтування вибору концентрації компоненту «JM ACTI CARE» у розробленому піномийному засобі / О. В. Жук, І. І. Баранова, О. П. Стрілець // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – № 6 (120). – С. 222–228.

23. Жук Е. В. Разработка состава пеномоющего средства для дитей / Е. В. Жук, Л. С. Петровская, И. И. Баранова и др. // Вестник Таджикского национального университета. – 2015. – № 1/1 (156). – С. 263-266.

24. Philip L. Rosen Surfactants in the management of rhinopathologies / Rosen L. Philip, Palme r N. James, Cohen A. Noam // Am J Rhinol Allergy. – 2013. – 33 № 27 (3). – P. 177–180

5.3. Розробка лікарських засобів для лікування гінгівітів

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), гінгівіт є найбільш поширеним захворюванням ротової порожнини. Найбільш високий показник захворюваності на гінгівіт виявляється у віці від 30 до 45 років, він складає 64–98 % від загальної кількості захворювань пародонта.

Причиною зростання захворюваності на різні види гінгівітів є запізніла діагностика, рефрактерний перебіг процесів, значні труднощі для стійкої ремісії через наявність тісного зв'язку запальних захворювань пародонта. Запальні процеси в яснах і тканинах пародонта призводять до втрати зубів і появи в порожнині рота осередків хронічної інфекції, зниження реактивності організму, мікробної сенсибілізації і розвитку алергічних розладів.

Слід зазначити, що ці хронічні запальні процеси не лише є причиною локальних запалень, а й впливають на загальний стан організму. Профілактика та лікування захворювань ясен і зараз залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини.

Тому актуальність проблеми виявлення, діагностики і терапії гінгівітів є першочерговою й потребує уважного вивчення разом з пошуком ефективних методів і стоматологічних лікарських препаратів, необхідних для надання якісної медичної допомоги.

Оскільки при гінгівіті запалені тільки поверхневі, добре доступні для лікувальних втручань тканини, терапія цього захворювання лікарськими засобами місцевої дії є дуже ефективною.

Створення засобів місцевої дії для лікування запальних захворювань ясен є перспективним напрямком сучасної фармації. Місцева терапія різних видів гінгівітів полягає в зменшенні набряку, знеболюванні слизової оболонки ясен та запобіганні вторинної інфекції.

Номенклатура існуючих лікарських засобів (ЛЗ) для профілактики і лікування різних видів гінгівітів досить обмежена та представлена здебільшого препаратами закордонного виробництва.

Отже, враховуючи розповсюдженість і частоту захворюваності на гінгівіти, тяжкість перебігу та необхідність комплексного підходу до фармакотерапії, сутність якої полягає в зменшенні набряку, знеболюванні слизової оболонки ясен, запобіганні вторинній інфекції, зміцненні судин ясен та припиненні їх кровотечі, актуальним і своєчасним є створення комбінованих лікарських препаратів (ЛП) місцевої дії з антимікробною, протизапальною, судинозміцнювальною та гемостатичною активністю.

Першим етапом дослідження був вибір основного допоміжного компонента – гелеутворювача. Основа стоматологічного гелю повинна забезпечувати надійну аплікацію препарату на яснах і підвищувати проникну здатність активних речовин.

З метою вибору гелеутворювача нами була проведена низка структурно-механічних досліджень експериментальних зразків на основі гелеутворювачів, які часто застосовуються при розробці стоматологічних засобів місцевої дії, а саме: карбомеру марки 934 Р, натрію альгінату та гідроксіетилцеллюлози (ГЕЦ).

Ці гелеутворювачі відповідають вимогам до лікарських препаратів місцевої дії, вони мають помірну осмотичну активність, добрі адгезивні властивості та ін. Гелеві основи готували за загальноприйнятими технологіями. Дані досліджень наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика фізико-хімічних показників зразків з різними гелеутворювачами

Зразок №	Гелеутворювач та його концентрація	Структурна в'язкість, η, мПа·с при 20 об/хв	МС	pH
1	Гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) – 2,0 %	13000	1,94	7,60 ± 0,11
2	Карбомер марки 934 Р – 0,5 %	4600	1,00	6,55 ± 0,10
3	Натрію альгінат – 2,0 %	600	1,15	8,10 ± 0,08

За отриманими експериментальним даними з подальших досліджень були вилучені зразки № 1 і 3.

Зразок № 1 (на основі ГЕЦ), незважаючи на високі значення структурної в’язкості, у подальшому, може розшаруватися, тому що розраховане значення МС практично вдвічі вище за норму (1,0).

Зразок № 3 (на основі натрію альгінату) мав надто рідку консистенцію й, відповідно, незадовільні споживчі властивості (підвищення концентрації гелеутворювача не раціонально).

Відмічено, що зразки на основі карбомеру мали задовільні споживчі, фізико-хімічні, структурно-механічні властивості.

Також з літературних джерел відомо, що карбомер марки 934 Р відрізняється стабільністю властивостей, високою чистотою, здатністю утворювати прозорі гелі, що робить його перспективною речовиною в складі стоматологічних гелів для місцевого застосування.

На наступному етапі нами було виготовлено зразки з різною концентрацією обраного гелеутворювача – карбомеру марки 934 Р, дані наведені у табл. 2. Для нейтралізації гідрогелів на основі карбомерів найчастіше використовують розчини гідроксидів натрію або калію і триетаноламін.

Встановлено, що введення розчину гідроксиду призводить до зниження структурної в’язкості, а триетаноламін досить токсичний, тому як нейтралізатор карбомеру марки 934 Р нами обрано 10 % розчин натрію гідроксиду.

З літературних даних відомо, що для нейтралізації карбомерів натрію гідроксид використовується у співвідношенні 1 : 1,2.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика фізико-хімічних показників зразків на основі карбомеру марки 934 Р

Зразок №	Концентрація карбомеру марки 934 Р, %	Структурна в'язкість, η, мПа·с при 20 об/хв	МС	pH
1	0,4	700	1,06	6,75 ± 0,06
2	0,5	4600	1,00	6,55 ± 0,10
3	0,6	5500	1,01	6,75 ± 0,12
4	0,7	6400	1,02	6,70 ± 0,09
5	0,8	7600	1,05	6,75 ± 0,11
6	0,9	8300	1,18	6,80 ± 0,10

Для подальших досліджень (опрацювання технології, вивчення стабільності) було обрано зразок з концентрацією карбомеру марки 934 Р 0,8 %. Саме цей зразок мав задовільні структурно-механічні, фізико-хімічні та споживчі властивості (напівпрозора, однорідна гелеподібна маса без домішок зі специфічним запахом).

Наступним етапом нашого дослідження був вибір концентрації діючих компонентів (триклозану та лавандової олії) у складі гелю для профілактики й лікування гінгівітів. Дослідження проводилися на базі кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом докт. фарм. наук, доц. О. П. Стрілець.

У табл. 3 наведено результати вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків гелів (основа + триклозан) із різним вмістом триклозану. Отримані результати дослідів показали, що усі зразки гелів володіють антимікробною активністю по відношенню до грампозитивних (*S. aureus, Str. pyogenes, B. subtilis*), грамнегативних (*E. coli, Kl. pneumoniae*) бактеріальних культур мікроорганізмів і фунгіцидною активністю по відношенню до дріжджоподібного гриба *C. albicans*.

На підставі проведених досліджень встановлено, що перспективними для подальших досліджень зі створення нової лікарської форми є зразки № 2 і 3.

Таблиця 3

Результати антимікробної активності зразків гелів з триклозаном

Зразок №	Культури мікроорганізмів					
	S. aureus	*Str. pyogenes*	*B. subtilis*	*E. coli*	*Kl. pneumoniae*	*C. albicans*
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
№ 1 (триклозан 0,3 %)	63,4±0,5	24,2±0,4	18,4±0,5	39,4±0,5	30,4±0,5	18,0±0,7
№ 2 (триклозан 0,5 %)	68,8±0,8	25,8±0,4	22,4±0,8	42,4±0,8	32,6±0,8	19,6±0,5
№ 3 (триклозан 0,7 %)	69,6±1,1	26,2±0,8	22,6±0,5	42,8±0,4	32,2±0,5	20,2±0,8

Примітка. n + 5, $p \leq 0,05$.

Подальшим етапом наших досліджень було вивчення антимікробної активності гелів з лавандовою олією і зразків гелів, які містять обрані дози триклозану і лавандової олії (табл. 4).

Таблиця 4

Антимікробна дія експериментальних зразків гелів з лавандовою олією і триклозаном

Зразок 3	Культури мікроорганізмів			
	S. aureus	*B. subtilis*	*E. coli*	*C. albicans*
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
Гель з лавандовою олією				
№ 1 (лавандова олія 0,3 %)	20,6±0,8	11,6±0,5	11,4±0,5	17,4±0,5
№ 2 (лавандова олія 0,5 %)	25,4±0,5	12,8±0,8	13,6±0,5	21,6±0,5
№ 3 (лавандова олія 0,7 %)	25,6±0,5	12,2±0,8	12,8±0,4	21,2±0,8
Гель з триклозаном і лавандовою олією				
№ 1 (триклозан 0,5 % + лавандова олія 0,5 %)	77,4±0,5	31,2±0,8	48,6±0,5	27,8±0,8
№ 2 (триклозан 0,7 % + лавандова олія 0,5 %)	76,8±0,8	31,8±0,4	47,8±0,4	26,4±0,5

Примітка. n + 5, $p \leq 0,05$.

На підставі досліджень встановлено, що зразок гелю № 2 з концентрацією лавандової олії 0,5 % є найбільш активним і перспективним для подальшої роботи зі створення м'якої лікарської форми – гелю для лікування та профілактики гінгівітів. У табл. 4 також наведено дані, які містять обрані дози триклозану (0,5 та 0,7 %) й лавандової олії (0,5 %). Отримані експериментальні дані (табл. 4) свідчать про те, що усі зразки гелів з триклозаном і лавандовою олією володіють протимікробною дією різного ступеня по відношенню до бактеріальних культур і дріжджоподібного гриба роду Candida, що вказує на широкий спектр антимікробної активності.

Отже, для подальших досліджень з розробки складу гелю для лікування та профілактики гінгівітів нами на підставі мікробіологічних досліджень обрано концентрацію триклозану – 0,5 % та лавандової олії – 0,5 %. Фармакологічними дослідженнями обґрунтовано концентрацію амінокапронової кислоти – 5,0 %. Експериментально обрано розчинник для введення у гелеву основу триклозану та лавандової олії – етанол (1: 10).

Нами було проведено вивчення впливу обраних діючих речовин у певних концентраціях на структурно-механічні властивості експериментальних зразків гелів, що є важливим з погляду споживчих і технологічних характеристик (рис. 1). Як видно з рис. 1, усі зразки гелів мали пластичний тип течії, тобто уведення активних і допоміжних речовин не впливало на зміну типу течії. Зразки №№ 1–3 мали найменші значення реопараметрів. Відомо, що гелеві основи на базі співполімерів акрилової кислоти мають найкращі структурно-механічні властивості при нейтральному та слабколужному значенні pH. Оскільки ефірні олії мають кисле значення pH, відповідно зразки №№ 1 та 3 виявляють низькі значення реопараметрів.

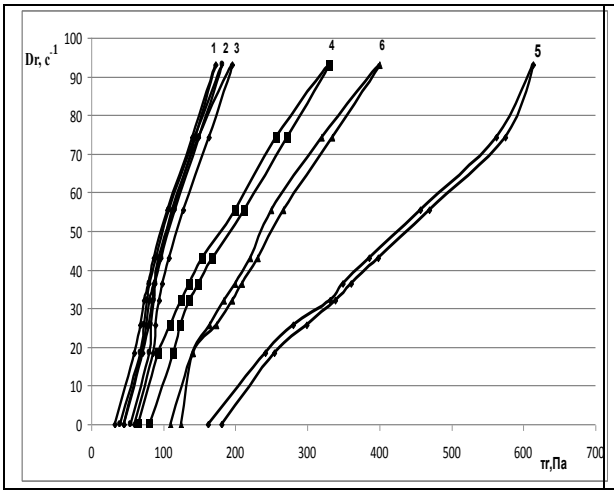

Рис. 1. Реограми зразків гелів:
1 – основа + лавандова олія;
2 – основа + амінокапронова кислота; 3 – основа + триклозан + лавандова олія; 4 – гель для лікування гінгівітів; 5 – основа + триклозан; 6 – основа

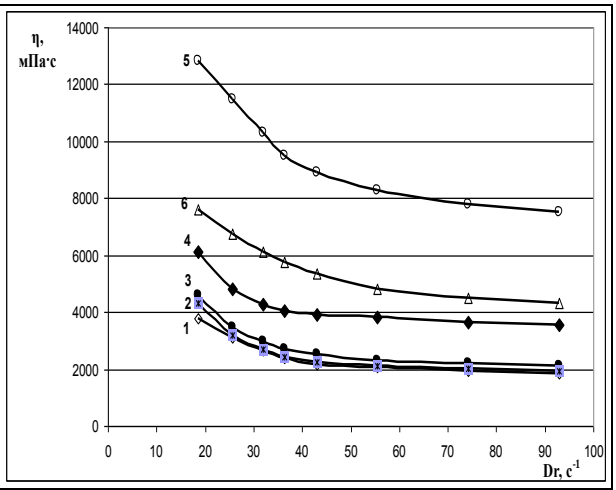

Рис. 2. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву:
1 – основа + лавандова олія; 2 – основа + амінокапронова кислота; 3 – основа + триклозан + лавандова олія; 4 – гель для лікування гінгівітів; 5 – основа + триклозан; 6 – основа

Також на зниження реопараметрів впливав розчинник лавандової олії і триклозану – етанол (завдяки його діелектричної проникності). Що стосується зразка № 2, відомо, що хімічна будова амінокапронової кислоти дозволяє їй виступати в ролі додаткового нейтралізувального агента (наявність аміногрупи). Однак у цьому випадку спостерігалася перенейтралізація, що призвело до розгортання ланцюгів макромолекул полімера та зниження реопараметрів. Реограма розробленого гелю займає проміжне положення між реограмами інших досліджуваних зразків гелю, що припускає стабільність зразка гелю при зберіганні.

Нами вивчено залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву й доведено, що структурна в'язкість розробленого гелю з триклозаном, амінокапроновою кислотою і лавандовою олією (зразок № 4) поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 2). Отримані значення припускають більш якісне нанесення готового лікарського засобу на шкіру при розтиранні, а також забезпечують краще розрідження під час гомогенізації в реакторі.

Отже, проведені експерименти свідчать про наявність позитивних екструзійних і консистентних властивостей розробленого лікарського засобу з триклозаном, амінокапроновою кислотою і лавандовою олією.

Встановлена залежність спостерігається у систем із пластичним типом течії і доводить, що обрана гелева основа є структурованою дисперсною системою

Нами були виготовлені зразки гелю «Дентатригін» за двома технологіями (табл. 5), тобто з різними способами введення діючих речовин до гелевої основи. Зразки гелів готували при кімнатній температурі.

Таблиця 5

Дослідження фізико-хімічних властивостей
зразків гелю «Дентатригін», які були виготовлені за різними технологіями

Назва	Технологія № 1	Технологія № 2
Зовнішній вигляд	Однорідна напівпрозора гелеподібна маса без сторонніх домішок	Однорідна напівпрозора гелеподібна маса без сторонніх домішок
pH (10 % р-ну)	6,75 ± 0,01	6,55 ± 0,01
Структурна в'язкість, мПа·с при 20 об/хв	6100	5600
МС	1,05	1,12
Кількісний вміст триклозану (0,475–0,525), г	0,482 ± 0,002	0,478 ± 0,002
Кількісний вміст амінокапронової кислоти (4,750–5,250), г	4,905 ± 0,003	4,752 ± 0,001

Примітка. n = 5.

Технологія № 1. За класичною схемою готували гелеву основу з карбомером марки 934 Р. У розрахованій кількості очищеної води розчиняли необхідну кількість амінокапронової кислоти та вводили до гелевої основи. Потім розчиняли в етанолі триклозан і лавандову олію, отриманий прозорий спиртовий розчин додавали до гелевої основи з амінокапроновою кислотою.

Технологія № 2. Відрізняється тим, що до отриманої гелевої основи з карбомером марки 934 Р спочатку додавали спиртовий розчин триклозану та лавандової олії, а потім уводили водний розчин амінокапронової кислоти.

Як видно з даних табл. 5, зразок, виготовлений за технологією № 1, має більш лужне значення pH, що забезпечує створення більш стабільної гелевої системи, це пояснюється утворенням міжмолекулярних зв'язків, унаслідок чого формується тимчасова сітчаста структура, яка запобігає деструкції зразку.

Механічна міцність зразка, виготовленого за технологією № 2, більша, ніж у зразка, виготовленого за технологією № 1, що може створювати труднощі при введені технологічного процесу виробництва та незадовільні споживчі властивості. За визначенням кількісного вмісту діючих речовин (триклозану та амінокапронової кислоти): у зразку, виготовленому за технологією № 1, кількісний вміст триклозану та амінокапронової кислоти відповідає вимогам проекту МКЯ, а в зразку, виготовленому за технологією № 2, показники кількісного вмісту триклозану та амінокапронової кислоти знаходяться на критичній межі.

Отже, на основі проведених дослідів та вивчених структурно-механічних властивостей була обрана технологія № 1, тому що зразок, виготовлений за нею, мав кращі структурно-механічні (МС близько до ідеального – 1,0, кращі екструзійні властивості) і технологічні властивості (здатність краще намазуватися і зручність у застосуванні).

До складу розроблюваного гелю для лікування гінгівітів як коригент смаку нами був обраний сорбітол. Він має приємний солодкий присмак у порівнянні пропіленгліколем та гліцерином, більшу спорідненість до слизової оболонки рота, не викликає її зневоднення. Для обґрунтування концентрації сорбітолу нами застосовувався метод органолептичної оцінки коригентів за А. І. Тенцовою.

На підставі проведеного експерименту встановлено, що гель з концентрацією сорбітолу 1 % мав кислий смак, маскувальна здатність сорбітолу підвищувалася при концентрації 5 %, але не мала достатнього коригувального ефекту. Встановлено, що досліджуваний зразок гелю з концентрацією сорбітолу 10 % мав найбільш високу характеристику коригувальної дії, тому що мав однакові значення числових індексів смаку й основного смаку, тобто гель в обраній концентрації мав найбільш приємний смак. Гель з концентрацією сорбітолу 15 % був дуже солодким і мав незадовільні споживчі властивості.

Експериментально доведено, що розроблений гель місцевої дії з триклозаном, амінокапроновою кислотою та лавандовою олією потребує додаткового введення до його складу консерванта. На підставі проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано введення як консерванта ніпагіну в концентрації 0,1 % (табл. 6)

Таблиця 6

Дослідження антимікробної ефективності консерванта ніпагін 0,1 % у дослідних зразках гелю

Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
		2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
S. aureus ATCC 6538	5,7	2,0/2,98	3,0/НВ	НВ	НЗ/НВ
P. aeruginosa ATCC 9027	5,8	2,0/3,0	3,0/3,92	НВ	НЗ/НВ
C. albicans ATCC 885-653	5,7	3,50	4,09	2,0/НВ	НЗ/НВ
Aspergillus brasi-?iensis ATCC 16404	5,9	3,1	4,0	2,0/НВ	НЗ/НВ

Примітка. НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

За результатами проведених комплексних фармакотехнологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних досліджень, теоретично й експериментально обґрунтовано склад гелю, %: триклозану – 0,5; амінокапронової кислоти – 5,0; лавандової олії – 0,5; карбомеру марки 934 Р – 0,8; натрію гідроксиду (10 % розчин) – 0,9; ніпагіну – 0,1; етанолу – 5,0; сорбітолу (70 % розчин) – 10,0; води очищеної – до 100,00.

Розроблений гель був названий нами «Дентатригін». На рис. 3 наведена блок-схема технологічного процесу виробництва гелю «Дентатригін».

Новизна гелю з трикозаном, амінокапроновою кислотою та лавандовою олією для профілактики і лікування гінгівітів захищена патентом України на корисну модель № 88587 від 25.03.2014 р.

З метою розробки технологічної схеми гелю для профілактики та лікування гінгівітів застосовані результати експериментальних досліджень. До основних етапів отримання гелю «Дентатригін» відповідно до вимог GMP належать: отримання гелевої основи, приготування розчинів діючих компонентів та уведення їх до основи, гомогенізація, фасування одержаного гелю у туби, пакування, маркування і транспортування. Промислова технологія гелю «Дентатригін» була апробована і повністю відтворювалася в умовах мазевого цеху ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 16.12.2014 р.).

Розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих та допоміжних речовин (консерванту і розчинника) гелю «Дентатригін»: триклозану, амінокапронової кислоти та ніпагіну (консерванту) – методом високоефективної рідинної хроматограми (ВЕРХ) і лавандової олії та розчинника етанолу – методом газової хроматографії (ГХ). Доведено відсутність впливу інших ком-

понентів лікарської форми на валідаційні критерії методик.

Розроблено проект МКЯ на гель «Дентатригін», до якого увійшли такі показники: опис, однорідність, мікробіологічна чистота, pH, ідентифікація та кількісний вміст фармацевтичних активних і допоміжних інгредієнтів, маса, вмісту туби. Апробацію проекту МКЯ гелю «Дентатригін» проведено в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків (акт апробації від 16.12.2014 р.).

Також у процесі зберігання зразків стоматологічного гелю нами вивчалися структурно-механічні властивості як основна характеристика м'яких лікарських засобів. На підставі експериментальних даних були побудовані повні реограми течії зразків гелю «Дентатригін» через 6, 12, 18, 24, 27 місяців (рис.4).

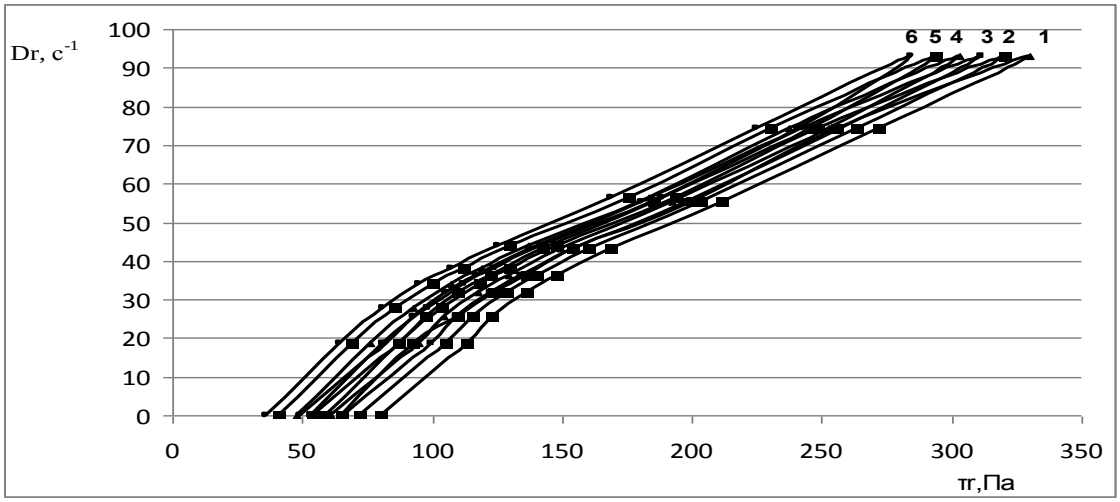

Рис. 4. Реограми зразків гелю: 1 – після приготування; 2 – через 6 місяців; 3 – через 12 місяців; 4 – через 18 місяців; 5 – через 24 місяці; 6 – через 27 місяців

За даними рис. 4, видно, що реологічні властивості зразків гелю у досліджуваному діапазоні мали стабільні значення, тип течії залишався пластичним, площа петлі гістерезису практично не змінювалась.

Вивчення стабільності гелю «Дентатригін» проводили протягом 30 місяців на трьох серіях гелю, розфасованого у туби алюмінієві по 30 г. Показники якості у процесі зберіганні вивчали при кімнатній температурі відразу після приготування і кожні півроку зберігання. Встановлено, що термін зберігання гелю «Дентатригін» в алюмінієвих тубах при температурі не вище 25 °С становить 2 роки.

На підставі мікробіологічних досліджень підтверджено антибактеріальну активність гелю «Дентатригін» при лікуванні та профілактики гінгівітів.

За допомогою фармакологічних досліджень на моделі карагенінового набряку доведено протизапальну дію стоматологічного гелю «Дентатригін». Експериментально доведено, що гель «Дентатригін» виявляє судинозміцнювальну активність. Проведено експериментальне вивчення впливу гелю «Дентатригін» на систему крові в досліді in vitro за методом Альтгаузена, встановлено його

вплив на зсідання крові. Досліджуваний лікарський засіб достовірно виявляв гемостатичну активність.

Визначені показники гострої токсичності гелю «Дентатригін» дозволяють віднести його за класифікацією К. К. Сидорова до IV класу токсичності – практично нетоксичні речовини (LD_{50} > 5000 мг/кг).

Висновки. За допомогою структурно-механічних досліджень вивчено властивості гелевих основ з різними гелеутворювачами (ГЕЦ, натрію альгінат, карбомер марки 934 Р). Встановлено, що тільки гель на основі карбомеру марки 934 Р (як нейтралізатор обрано 10 % розчин натрію гідроксиду) являє собою стабільну систему із задовільними реологічними та споживчими характеристиками.

Уперше на підставі технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень обґрунтовано тип основи-носія та її склад: карбомеру марки 934 Р – 0,8 %, натрію гідроксиду (10 % розчин) – 0,9 %, сорбітолу (70 % розчин) – 10,0 %, ніпагіну – 0,1 %, води очищеної – до 100,0 %.

За допомогою біологічних та мікробіологічних досліджень обрано концентрації діючих речовин гелю: триклозану – 0,5 % (антимікробна дія), амінокапронової кислоти – 5,0 % (судинозміцнювальна та кровоспинна дія) та лавандової олії – 0,5 % (протизапальна дія).

У результаті досліджень коригувальної дії сорбітолу встановлено, основну формулу смаку комбінованого гелю для лікування гінгівітів. Доведено, що гель з концентрацією сорбітолу 10 % мав порівнянні значення числових індексів смаку й основного смаку і надавав лікарському засобу приємний смак. Також сорбітол в обраній концентрації забезпечує помірну осмотичну активність у гелі.

Досліджено способи отримання стоматологічного гелю для лікування гінгівітів на основі різних варіантів уведення діючих речовин до гелевої основи та опрацьовано раціональну технологію лікарського засобу «Дентатригін». Технологію стоматологічного гелю апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ Червона зірка», м. Харків.

Із використанням сучасних методів дослідження (ВЕРХ та ГХ) розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих і допоміжних речовин у складі гелю «Дентатригін». Розроблено проект методів контролю якості на гель «Дентатригін». Експериментально доведено стабільність розробленого препарату при зберіганні у тубах алюмінієвих протягом двох років при температурі не вище 25 ° С.

Мікробіологічними та фармакологічними дослідженнями встановлено, що гель «Дентатригін» виявляє антимікробну, протизапальну, судинозміцнювальну і гемостатичну дію та є біологічно нешкідливим.

Література

1. Руденко В. В. До проблеми запальних захворювань порожнини рота / В. В. Руденко // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 110–111.

2. Мащенко И. С. Клинико-микробиологический и иммунологический статус генерализованного катарального гингивита и его коррекция / И. С.

Мащенко, А. В. Самойленко, Т. А. Пиндус // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 62–64.

3. Герасимович Л. М. Профилактика и лечение гингивита у подростков – воспитанников детских домов : метод. реком. / Л. М. Герасимович. – Екатеринбург: УГМА, 2003. – 13 с.

4. Юсупова Л. Ш. Основы критериев качества диагностики и лечения гингивита / Л. Ш. Юсупова // Казанский медицинский журнал. – 2006.– Т. 87, № 5.– С. 393–394.

5. Воспалительные заболевания слизистой оболочки рта, глотки и пародонта // Сб. науч. тр. – К., 2005. – 94 с.

6. Національний план дій на виконання Указу Президента України «Про невідкладні заходи щодо реформування системи охорони здоров'я населення» (Дорожня карта України) // Ваше здоров'я. – 2006. – № 4. – С. 4 – 5.

7. Linden G. J. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / G. J. Linden, M. C. Herzberg // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84, № 4. – P. 20–23.

8. Кузьмина И. Н. Профилактическая стоматология : учеб. пособие / И. Н. Кузьмина. – М., 2009. – 188 с.

9. Тимофеев А.А. Применение Холисала для лечения гингивитов, возникших при использовании брекет – систем / А. А. Тимофеев, А. Г. Круть // Современная стоматология. – 2010. – № 1 (50) – С. 136–137.

10. Барер Г. М. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3 ч. / Г. М. Барер, Т. И. Лемецкая – М., 2008. – Ч. 2: Болезни пародонта. – 224 с.

11. Van Dyke T. E. Infection and inflammatory mechanisms / T. E. Van Dyke, A. J. van Winkelhoff // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40, № 14. – P. 1–7.

12. Offenbacher S. Rethinking Periodontal Inflammation / S. Offenbacher, S. P. Barros, J. D. Beck // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1577–1584.

13. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology / L. Reyes, D. Herrera, E. Kozarov et al. // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40, № 14. – P. 30–50.

14. Williams R. C. Understanding and Managing Periodontal Diseases: A Notable Past, a Promising Future / R. C. Williams // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1552–1559.

5.4. Розробка складу та технології препарату місцевої дії для лікування верхніх дихальних шляхів

Захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ) є найбільш частим захворюванням серед людей різного віку. За даними епідеміологічних досліджень і соціологічних опитувань, проведених у різних країнах Європи, саме простудні захворювання є найбільш частою причиною звернення за лікарською допомогою в аптеку і придбання безрецептурних лікарських засобів. Одним з симптомів захворювання є риніт. Для ефективного лікування ринітів велике значення має вибір лікарської форми та шлях введення препарату в організм. М'які лі-

карські форми дозволяють суттєво підвищити концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) безпосередньо в місці аплікації (на область грудної клітки та на слизову оболонку носа).

На наш погляд, раціональною є гелева форма випуску (яка володіє пролонгованою дією, здійснює пом'якшувальну та зволожувальну дію на слизову оболонку носа та на шкірні покрови).

За допомогою біологічних і мікробіологічних досліджень була обґрунтована необхідна концентрація обраних АФІ розроблюємого препарату, а саме ефірних олій імбиру (1 %), шавлії мускатної (1 %), майорану (0,5 %) та чайного дерева (0,5 %). У якості солюбілізатора обрано ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію (ПЕГ-40 ГРО) та розчинник етанол 96 %.

Дана технологія найчастіше використовується при введенні гідрофобних речовин у гідрофільні среди. Доведено, що комплекс ефірних олій з обраними концентраціями мають виражений терапевтичний ефект, а саме протизапальний та антимікробний. За допомогою мікробіологічних досліджень був обран комплекс консервантів натрію бензоату та ніпагіну з концентрацією 0,25 % та 0,1 % відповідно. Дана концентрація забезпечує мікробіологічну чистоту протягом 24 місяців у обраній тарі – туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям типу Paclac з бушоном.

Метою даного дослідження є обгрунтування вибору оптимального гелеутворювача, а також обґрунтування раціональної технології ведення АФІ та допоміжних речовин у гелеву основу.

Для розробки стабільного гелю з комплексом обраних ефірних олій нами були проведені комплексні дослідження гідрофільних основ, де в якості гелеутворювачів використовували гідроксиетилцелюлозу (ГЕЦ), ксантанову камідь, модифікований крохмаль марки «Structura XL», карбомер марки Ultrez-10 NF. При нейтралізації гелів на основі карбомеру при pH від 6,0 до 11,0 перевагу мають органічні основи, тому нами було обрано трометамол.

Необхідно відмітити, що ці гелеутворювачі найчастіше використовуються при розробці засобів місцевої дії для лікування захворювань ВДШ та відповідають основним вимогам, які висуваються до цих засобів.

Зразки досліджуваних гелів були приготовані по загальноприйнятим технологіям: гомогенізували при кімнатній температурі при середніх обертах мішалки (40-60 об/хв). У приготовані гелеві зразки додавали розчин ефірних олій.

Дані составів наведені у табл. 1. Результати отриманих даних представлені в табл. 2. У якості препарату порівняння (зразок № 5) обрано «Піносол» у формі мазі виробництва АТ «Санека Фармасьютікалз», Словацька Республіка, до складу якого входять соснова олія, евкаліптова олія, ментол, тимол та токоферолу ацетат.

Таблиця 1

Досліджені зразки гелів з комплексом ефірних олій (n=5)

№	Склад гелю / Назва компоненту	Зразки			
		№1	№2	№3	№4
1.	Гідроксиетилцелюлоза	1,0	-	-	-
2.	Ксантанова камідь	-	1,0	-	-
3.	«Structura XL»	-	-	7,0	-
4.	Карбомер Ultrez-10 NF	-	-	-	1,0
5.	Трометамол	-	-	-	1,0
6.	Ніпагін	0,1	0,1	0,1	0,1
7.	Натрія бензоат	0,5	0,5	0,5	0,5
8.	Е. о. шавлії мускатної	1,00	1,00	1,00	1,00
9.	Е. о. імбиру	1,00	1,00	1,00	1,00
10.	Е. 0. майорану	0,5	0,5	0,5	0,5
11.	Е. 0. чайного дерева	0,5	0,5	0,5	0,5
12.	Етанол 96 %	5,0	5,0	5,0	5,0
13.	ПЕГ – 40 ГРО	1,0	1,0	1,0	1,0
14.	Вода очищена	До 100,0			

Таблиця 2

Результати досліджень зразків гелів з комплексом ефірних олій (n=5)

№	Показники	Номер зразка				
		№1	№2	№3	№4	№5
1.	Зовнішній вигляд	Гель напів-прозорий білого кольору	Гель напів-прозорий білого кольору	Гель напів-прозорий білого кольору	Гель напів-прозорий білого кольору	Мазь напів-прозора білого кольору
2.	pH 10 % р-на	7,6±0,2	7,5±0,3	6,5±0,2	6,5±0,2	5,1±0,1
3.	Структурна в'язкість, η (мПа·с)	7000	1800	3800	13000	3300
4.	Колоїдна стабільність, (при 6000 об/ хв)	-	-	+	+	+
5.	Механічна стабільність (МС)	1,66	1,52	1,32	1,17	1,27

За експериментальними даними було виключено з подальших досліджень зразки №№ 1, 2 на основі гідроксиетилцелюлози та ксантану, тому що через 10-15 хв під впливом розчину ефірних олій руйнувалася гелева структура. Зразок № 3 на основі «Structura XL» за реологічними показниками не відповідав вимогам гелів,

тому що через 15-20 хв після введення до нього розчину ефірних олій відбувалося руйнування гелевої системи. А при збільшенні концентрації гелеутворювача, гель мав незадовільні споживчі властивості. Зразок № 5 (препарат порівняння «Піносол») має задовільні реологічні показники. Значення МС обраного зразка (№ 4) близьке до оптимального значення. Препарат порівняння «Піносол» має значення механічної стабільності (МС) 1,27 у зв'язку з іншою дисперсною системою – мазь.

Таким чином, для подальшого дослідження було відібрано зразок № 4 на основі карбомеру (нейтралізатор – трометамол), який мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості.

Додавання комплексу ефірних олій розчинених спочатку у етанолі 96 %, потім у ПЕГ-40 ГРО у зразку № 4.3 знизило реопараметри гелевой системи (показники структурної в'язкості – 10600, значення механічної стабільності – 1,22). На відміну від зразка № 4.4: розчинення ефірних олій спочатку у ПЕГ-40 ГРО, потім у етанолі 96 %, у якому додавання розчину не значно вплинуло на реопараметри гелевої системи (показники структурної в'язкості – 13000, значення МС – 1,17). Його система є більш структурованою, що пов'язано з додаванням у першу чергу солюбілізатора. Відповідно технологія введення зразка № 4.4 є раціональною та обрана нами для подальших досліджень. Ці дані підтверджені у цифровому форматі та наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Результати досліджень обраного гелю (n=5)

Номер зразка	Компоненти / Технологія	η, мПа·с	Kd	Колоїдна стабільність	МС
№ 4.3	гелева основа + + комплекс ефірних олій + етанол 96 % + ПЕГ-40 ГРО	10600	64,15	+	1,22
№ 4.4	гелева основа + комплекс ефірних олій + ПЕГ-40 ГРО+ етанол 96 %	13000	77,69	+	1,17

З даних таблиці можна зробити висновок, що два зразка мають задовільні показники як для гелевої системи. Колоїдна стабільність обох обраних зразків була стабільна, а значення коефіцієнту динамічного розрідження (Kd) є 77,69 та 64,15 відповідно, що свідчить про задовільні екструзійні властивості. Однак для подальших досліджень обрано саме зразок № 4.4, який мав вищі показники в'язкості та кращі значення МС, а саме 13000 мПа·с та 1,17 відповідно. При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву видно, що структурна в'язкість досліджуваних гелів поступово зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву (рис. 1).

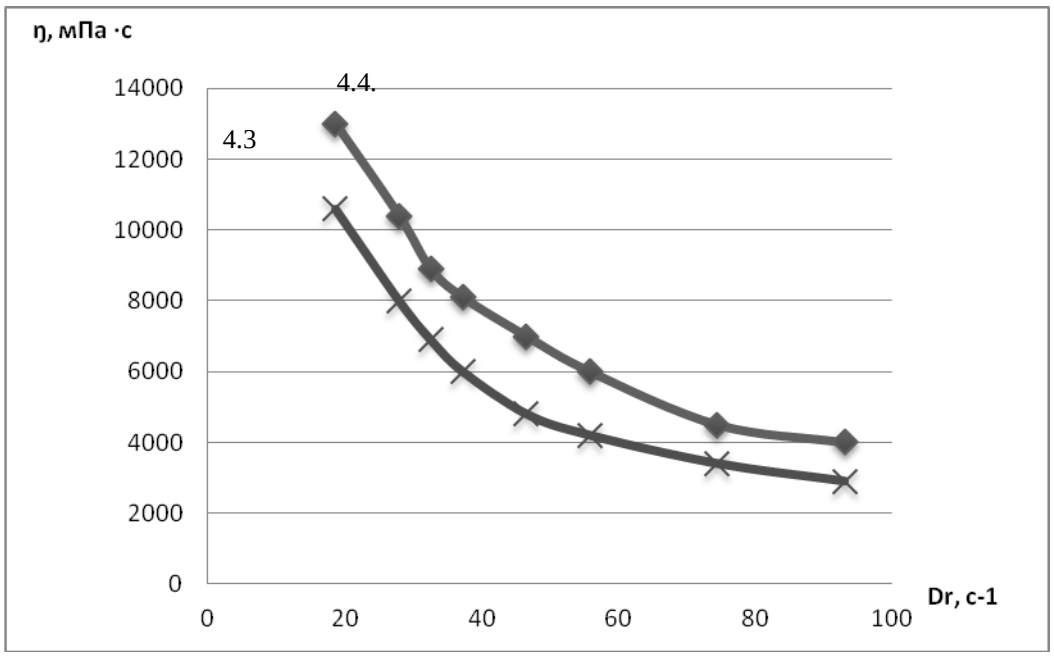

Рис. 1. Залежність структурної в'язкості гелів від швидкості зсуву: зразок № 4.3, зразок № 4.4.

Дана залежність також характерна для систем із пластичним типом течії і характеризує досліджувані гелі як структуровані дисперсні системи, в яких при додаванні АФІ та допоміжних речовин не відбувається взаємодії з розробленою гелевою основою, і передбачає рівномірне та поступове нанесення як на шкіру, так і на слизову оболонку носа.

З метою вибору раціональної технології гелю нами було проведено додаткове дослідження двох варіантів гелю. У першому варіанті (зразок № 1) до водної дисперсії карбомеру додавали нейтралізатор, та після отримання гелевої основи розчин ефірних олій. У другому – (зразок № 2) до водної дисперсії карбомеру додавали розчин ефірних олій, потім нейтралізатор та отримували гель. Консерванти у обох випадках розчиняли у воді очищеній до диспергування гелеутворювача. У обох випадках гель був напівпрозорий білого кольору та мав задовільні споживчі властивості. Для обраних зразків також визначали структурну в'язкість (η, мПа·с), МС, Kd та колоїдну стабільність. Результати наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Результати досліджень технології гелю (n=5)

Номер зразка	Компоненти / Технологія	η, мПа·с	Kd	Колоїдна стабільність	МС
№ 1	водна дисперсія карбомеру + нейтралізатор + розчин ефірних олій	13000	77,69	+	1,17
№ 2	водна дисперсія карбомеру + розчин ефірних олій+ нейтралізатор	11000	65,45	+	1,25

За результатами, які наведені у таблиці можна зробити висновок, що два зразка мають задовільні показники як для гелевої системи. Однак у зразку № 2 значення механічної стабільності вище (1,25) ніж у зразка № 1 (1,17). Саме тому для подальших досліджень, а саме для опрацювання технології гелю обрано зразок № 1 з наступною послідовністю компонентів: водна дисперсія карбомеру + нейтралізатор + розчин ефірних олій.

Висновки.

На підставі проведених досліджень обрано зразок на основі карбомеру (нейтралізатор – трометамол), який мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості. Опрацьована технологія з наступною послідовністю компонентів: водна дисперсія карбомеру + нейтралізатор (трометамол) + розчин ефірних олій (ефірні олії імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева, ПЕГ-40 ГРО, етанол 96 %).

Література:

1. Jambaninj D. Technological study of preparing gel from semi-solid extract of Cacalia hastate L. / D. Jambaninj, S. A. Sulaiman, S. W. Gillani // J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2012. – 3 (1). – P. 25-29.
2. Zoppi A. Studies of pilocarpine: carbomer intermolecular interactions. / A. Zoppi, Y. G. Linck et al. // Int. J. Pharm. – 2012. – 427 (2). – P. 252-259.
3. Zheng X. Preparation and pharmacodynamics studies on anti – inflammatory effect of catechu gel. / X. Zheng, C. Zheng // Zhonqquo Zhong Yao Za Zhi. – 2011. – 36(18). – P. 2493-2497.
4. Wang I. J. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. / I. J. Wang, I. C. Lin, Y. C. Hou et al. // Eur. J. Ophthalmol. – 2007. – 17 (2). – P. 151-159.
5. Singh S. Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review. / S. Singh et al. // Int. J. Pharm. – 2012. – № 2 (3). – P. 548-556.
6. Jug M. Development of a cyclodextrin-based nasal delivery system for lorazepam. / M. Jug, M. Bećirević-Laćan. // Drug. Dev. Ind. Pharm. – 2008. - 34(8). – P. 817-26.
7. Patel A. B. Design and evaluation of mucoadhesive gel of glimeriride for nasal delivery. / A. Patel, S. B. Gondkar, R. B. Saudagar. // American journal of pharmacy and health research. – 2013. – № 1 (5). – P. 67-77.
8. Shah R. A. Design and evaluation of ph dependent mucoadhesive in situ gel of sodium cromoglycate for nasal delivery. / R. Shah et al. // Int. J. Advances Pharma Res. – 2011. – № 2 (1). – P. 64-77.
9. Anjan De. Development and in-vitro characterization of mucoadhesive in situ Nasal Gel of Ondansetron. / Anjan De, S. Chakraborty, S. Ghatak. // American journal of pharmacy and health research. – 2013. – № 1 (5). – P. 103-120.
10. Баранова И. И. Изучение физико-химических , реологических и технологических свойств гелевых основ / И. И. Баранова, // Сьогодення та майбутне фармації: тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харків, 16-19 квіт. 2008 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 74.

11. Bregni C. Release study of diclofenac from new carbomer gels. / C. Brengi, D. Chiappetta, N. Faiden et. al. // Pak. J. Pharm. Sci. – 2008. – 21 (1). – P. 12-16.

12. Kabanova T. V. Characterization of Eudragit E100/Carbomer 940P interpolyelectrolyte complexes using swellability measurements. / T. V. Kabanova, E. R. Zhdanova, R. I. Moustafine. // J. Control Release. – 2006. – 116(2). – P. 33-35.

13. Dragicevic-Curic N. Stability evaluation of temoporfin-loaded liposomal gels for topical application. / N. Dragicevic-Curic N, S. Winter, Krajisnik D. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Krajisnik%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19558347 et al. // J Liposome Res. – 2010. – 20(1). – P. 38-48.

14. Dragicevic-Curic N. Temoporfin-loaded liposomal gels: viscoelastic properties and in vitro skin penetration. / Dragicevic-Curic N, S. Winter, Krajisnik D. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Krajisnik%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19558347 et al // In.t J. Pharm. – 2009. - 373(1-2). – P. 77-84.

15. Esteban S. L. Azithromycin loaded on hydrogels of carbomer: chemical stability and delivery properties. / S. L. Esteban, R. H. Manzo, F. L. Alovero. // Int. J. Pharm. – 2009. - 366(1-2). – P. 53-57.