

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Фармацевтичний факультет
Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
Наталія БЕЛЕЙ _____
(підпис)

« ___ » _____ 2024 р.

УДК 615.014:615.454.1:615.322:582.661

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ОСНОВІ ЗІРОЧНИКА СЕРЕДНЬОГО**

Виконала здобувачка вищої освіти V курсу
заочної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
Наталія БОСАК _____
(підпис)

Науковий керівник: канд. фарм. наук,
доц., завідувачка кафедри управління
та економіки фармації з технологією ліків
Наталія БЕЛЕЙ _____
(підпис)

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	3
ВСТУП	4
Розділ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Застосування м'яких лікарських форм із рослинними екстрактами з антимікробною активністю при захворюваннях шкіри	8
1.2 Перспективи місцевого застосування лікарських засобів зірочника середнього при різних захворюваннях шкіри	14
1.3 Сучасний стан створення і виробництва лікарських засобів у м'яких лікарських формах	16
Розділ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	19
2.1 Об'єкти дослідження	19
2.2 Методи дослідження	20
Розділ 3 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ЛІКАРСЬКИХ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ У М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАГОЄННІ РАН. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВИТЯЖКИ ЗІРОЧНИКА СЕРЕДНЬОГО І ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГЕЛЮ НА ЇЇ ОСНОВІ	26
3.1 Аналіз асортименту лікарських засобів і лікарських косметичних засобів у м'яких лікарських формах, що застосовуються при загоєнні ран	26
3.2 Дослідження антимікробних властивостей витяжок зірочника середнього	31
3.3 Дослідження гелю на основі зірочника середнього	37
3.3 Алгоритм розробки м'якої лікарської форми на основі екстракту зірочника середнього	40
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	43
Додаток 1	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

ВЗС – витяжка зірочника середнього

ГЛЗ – готові лікарські засоби

ДР – допоміжні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЗВЗС – згущена витяжки зірочника середнього

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МЛЗ – м'який лікарський засіб

МЛФ – м'яка лікарська форма

МО – мікроорганізми

ТН – торгова назва

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МБЧ – мікробіологічна чистота

ВСТУП

Актуальність теми. Тема захворювання шкіри залишається актуальною у сучасному світі, оскільки шкіра є найбільшим органом у людини і виконує ряд важливих функцій. Лікування захворювання шкіри вимагає правильного підходу. Зростання захворювання шкіри сприяють такі фактори, як бактерії: стафілококи, стрептококи, грибки; порізи, температурний вплив може виникнути опіки різного ступеня також може бути причина стреси або генетика. На сьогоднішній день мазі застосовуються у медичній практиці з лікувальною метою, для діагностики та для профілактики. Для лікування захворювання шкіри є зовнішнє застосування м'яких ЛЗ (МЛЗ), яке забезпечує безпосередній вплив у місці захворювання. В результаті аналізу фармацевтичного ринку України було встановлено, що частка імпортованих МЛЗ становить (58,53 %), які застосовуються при захворюванні шкіри, і переважає над вітчизняними виробниками (41,46 %). Тому потрібно розширити асортимент МЛЗ вітчизняного виробництва. Рослинні МЛЗ мають перевагу над синтетичними, оскільки вони менш викликають побічні ефекти, доступні в ціні, мають широкий спектр дії, можуть комплексно впливати на організм людини. Є ряд досліджень, в результаті яких доведено, що зірочник середній (*Stellaria media L.*) має протизапальні, антисептичні, протицинготні та антимікробні властивості, також загоює гнійні рани та розсмоктує пухлини різного походження [34-44], але на фармацевтичному ринку України не зареєстровано жодного ЛЗ на основі даної ЛРС [64, 65]. Тому, враховуючи цінні властивості зірочника середнього, розробка ЛЗ на його основі для місцевого застосування у формі гелю є перспективним і актуальним завданням фармацевтичної технології.

Мета дослідження – обґрунтувати доцільність створення м'якої лікарської форми на основі зірочника середнього.

Завдання дослідження:

- проаналізувати і систематизувати дані літературних джерел щодо застосування м'яких лікарських форм (МЛФ) із рослинними екстрактами з антимікробною активністю при захворюваннях шкіри і особливостей виробництва м'яких лікарських форм (МЛФ), а також опрацювати дані наукової літератури щодо застосування фітозасобів на основі зірочника середнього при різних ураженнях шкіри;
- провести аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) і БАДів, що застосовуються місцево для загоєння ран у МЛФ;
- отримати витяжку зірочника середнього і провести її мікробіологічні дослідження;
- отримати гель на основі зірочника середнього і дослідити його деякі показники;
- розробити алгоритм розробки ЛЗ у формі гелю на основі зірочника середнього.

Об'єкти дослідження: водно-спиртові витяжки зірочника середнього, гель на основі витяжки зірочника середнього.

Предмет дослідження: дослідження перспективи і актуальності створення м'якої лікарської форми у формі гелю на основі зірочника середнього для зовнішнього застосування.

Методи дослідження: фармако-технологічні, фізико-хімічні і мікробіологічні (визначення антимікробних властивостей витяжок зірочника середнього) методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проаналізовано і обґрунтовано доцільність створення м'якої лікарської форми на основі витяжки зірочника середнього для місцевого застосування для загоєння ран, отримано витяжку зірочника середнього і досліджено її антимікробні властивості, отримано і досліджено гель зірочника середнього, розроблено алгоритм створення ЛЗ у формі гелю на основі екстракту зірочника середнього.

Апробація результатів досліджень: Базуючись на результатах проведених досліджень у ході виконання кваліфікаційної роботи, було опубліковано тези у збірнику матеріалів LXVII науково-практичної конференції, присвяченій 170-літньому ювілею Івана Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», яка проходила 13-14 черв. 2024 р. на базі Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Публікації: За темою кваліфікаційної роботи опубліковано 1 тези у матеріалах конференції.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність створення м'якої лікарської форми на основі зірочника середнього з антимікробними властивостями, розроблено алгоритм отримання гелю на основі витяжки зірочника середнього для місцевого застосування для загоєння ран.

Особистий внесок здобувача. Кваліфікаційна робота є самостійною завершеною працею. Авторкою проведено пошук і зроблено аналіз літературних даних щодо проблеми терапії захворювань шкіри, які викликані або супроводжуються інфікуванням патогенними мікроорганізмами, здійснено аналіз асортименту ЛЗ і БАДів на основі рослинної сировини, що має антимікробні властивості, а також застосування фітозасобів на основі зірочника середнього у традиційній медицині, особливості виробництва МЛФ. Проаналізовано і обґрунтовано доцільність створення МЛФ на основі зірочника середнього у формі гелю з антимікробними властивостями, розроблено алгоритм отримання гелю на основі зірочника середнього, досліджено деякі його показники. Одержані результати експериментальних досліджень узагальнено і статистично опрацьовано.

Обсяг і структура кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 59 сторінках тексту, із яких 42 сторінки основного тексту, складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел і одного додатку. Робота ілюстрована 4 таблицями і 10 рисунками. Список

використаних джерел містить 65 найменування, з них 6 кирилицею і 59 латиницею.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Застосування м'яких лікарських форм із рослинними екстрактами з антимікробною активністю при захворюваннях шкіри

Шкіра є найбільшим органом людського тіла і є невід'ємною частиною імунної системи, служать першою лінією захисту від мікробних інфекцій. Інфекції шкіри та м'яких тканин є поширеною причиною консультацій в медичних закладах. Це клінічні захворювання з різними проявами, етіології та тяжкості, починаючи від легких до небезпечних для життя інфекцій. Вони включають мікробні інфекції шкіри і м'яких тканин, після чого відбувається процес, який призводить до клінічних ефектів у результаті взаємодії між мікроорганізмами (МО) та захисними силами організму. Крім того, патофізіологія інфекції шкіри та м'яких тканин є результатом складної взаємодії фізіологічні, імунологічні та екологічні ефекти, включаючи мікроорганізми, запалення, стрес і погіршення загоєння шкіри. Захворювання шкіри можуть бути викликані в основному бактеріями та грибами [1-3]. Найпоширенішими бактеріями є *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Переважно поверхневі грибкові інфекції спричинені дерматофітами і дріжджовими грибами.

Дерматофіти – це є група грибів, здатних вражати ороговілі структури (шкіра, волосся і нігті) за допомогою як кератиназ та протеаз. Основні дерматофіти, що викликають дерматомікози людини належать до *Trichophyton*, *Microsporum* і *Epidermophyton*, тоді як *Candida spp.* і *Malassezia spp.*, найпоширенішими дріждями. Ці дріжджі є визнаними представниками людини мікробіоти шкіри, але за певних умов вони можуть змінювати свій статус і діяти як патогени [2].

Через збільшення штамів, стійких до антимікробних агентів, шкірні інфекції стає все важче лікувати. Інфекції, спричинені резистентними

мікроорганізмами, пов'язані з високою захворюваністю та смертністю як наслідок, більші витрати на охорону здоров'я [4]. Отже, існує потреба знайти або розробити препарат з антимікробними властивостями, які є безпечні, ефективні та за меншу вартість.

Нанотехнології є важливою сучасною галуззю досліджень, яка займається синтезом матерії в нанометровому масштабі ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$) та вивчення їх властивостей і застосування. Наномедицина – наука, яка в собі поєднує декілька предметів, таких як: фізика, хімія, біологія та медицина для лікування захворювань людини. В даний час розробка препаратів на основі наночастинок зростає, багато вже є на ринку [5,6].

Багато рослин використовується в народній медицині вже декілька століть. Останні кілька століть зростає інтерес до вивчення лікарських рослин їх традиційне використання в різних частинах Індії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 65-80 % з світового населення країнах, що розвиваються [7]. Історично всі ЛЗ були отримані з рослин, може бути проста форма частин рослини або складніша форма сухих екстрактів, сумішей тощо. Первинна перевага використання ліків рослинного походження полягає у тому, що вони відносно безпечніші за синтетичні альтернативи, пропонують значні терапевтичні переваги та більш доступна сировина для їх виготовлення [8]. Близько 200 років тому у фармакопеї переважали ЛЗ рослинного походження і майже 25 % ЛЗ у всьому світі походить від рослин [8]. З 252 ЛЗ, які ВООЗ вважають основними і життєво необхідними, 11 % мають виключно рослинне походження, а значна кількість є синтетичними препаратами, отриманими з природніх речовин. Стійкість навколишнього середовища розглядається, як важливий показник розвитку рослин [9]. Рослинні матеріали, які використовуються в народній медицині, легко доступні в сільській місцевості, відносно дешевша ніж сучасна медицина. Речовини рослинного походження, які використовуються для приготування ЛЗ, можна знайти в різних частинах, таких як коріння, листя, пагони та кора рослини [10].

Терапія шкірних інфекцій можна застосовувати мазі з рослинними екстрактами, що пов'язано із широким спектром їх дії. Ці ЛЗ, містять цілі рослинні екстракти, ексудати рослин або окремі активні речовини. Рослинні екстракти, які беруть участь у процесі загоєння шкірних інфекцій, можуть бути задіяні різними механізмами та з різними результатами, включаючи антимікробну, антиоксидантну дію та протизапальну. Крім того, вони також можуть прискорити регенерацію пошкодженої шкіри. Також МЛФ з рослинними екстрактами може полегшити лікування шкірних інфекцій [10].

ЕС надає всю інформацію, необхідну для використання ЛЗ, що містить конкретну рослинну речовину або препарат, включаючи те для чого використовується рослинний екстракт, для кого призначений фітопрепарат, інформацію про безпеку, таку як інформація щодо небажаних ефектів, взаємодії з іншими ліками або тривалістю використання [10].

ЛЗ на рослинній основі, мають як антибактеріальну так і протизапальну дію, ефективні при бактеріальних інфекціях. Рослинні препарати, здебільшого, виявляють лише слабшу антибактеріальну дію, порівняно з антибіотиками, однак деякі з них можуть змінити стійкість бактеріальної клітини до антимікробних властивостей [11].

За даними Sychrova et al. (2020), антибактеріальні засоби розглядаються як натуральні препарати з МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) до 32 мкг/мл і як протизапальні засоби ІС50 (половина максимальної інгібуючої концентрації) до 15 МКМ [11].

Види рослин, які використовуються в медицині, коливаються від 35000 до 70000 із 422127 у всьому світі. У всьому світі лікарські рослини використовуються з давніх часів у тій чи іншій формі.

До загальнодоступних рослинних лікарських форм (ЛФ) відносяться відвари, трави, чаї, настоянки, таблетки, мазі та креми. Рослини і трав'яні екстракти відрізняються за розчинником, який використовується для екстракції, температурою та часом екстрагування, а також включають спиртові екстракти,

гарячу воду [12]. Визначення хімічної стабільності рослинного препарату є дуже складним процесом через те, що рослинний екстракт може містити багато різних сполук. Крім того рослинні екстракти відіграють важливу у розкладанні вторинних рослинних метаболітів [13].

Фітопрепарати можуть містити допоміжні речовини (ДР) доповнення до діючих речовин. Препарати, що містять рослинні матеріали, поєднані з хімічно визначеними активними речовинами, включаючи хімічно визначені, ізольовані складові рослин, не вважаються фітопрепаратами [13].

Готові рослинні лікарські засоби різноманітні і можуть бути різні розчинники використовується для їх екстракції, дистиляції, віджиму, очищення, концентрація. До них відносяться подрібнені або порошкоподібні рослинні препарати ,настойки, екстракти, ефірні олії.

Мазі на рослинній основі не повинні застосовуватись на глибокі рани [14]. Вони відносно стабільні порівняно з іншими рідкими ЛФ [14]. Проте, присутність рослинних матеріалів у трав'яній мазі може призвести до швидкого псування продукту[14].

Креми – це напівтверді емульсії, які являють собою суміш олії та води (гідрофільні) [15]. Зазвичай, трав'яні креми містять трави у тонко просіяному вигляді або включений у вигляді екстракту. Вони містять антимікробні консерванти через наявність води в основі і може мати відносно меншу від мазей термін зберігання [15]. Трав'яні креми – це ті, в яких гідрофільна основа. Якщо основа чисто гідрофобна, то препарат потрібно класифікувати, як мазь [16].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує вивчати стабільність, також необхідно надати дані для підтвердження терміну придатності, запропонованого для готової продукції фітопродукти за вставлених умов зберігання [17].

Часто не можливо визначити стабільність кожного активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) [18]. Рослинні біологічно активні речовини (БАР), зазвичай розглядаються , як активна діюча речовина і просто визначення

стабільності компонентів з відомою терапевтичною дією активності, зазвичай, недостатньо [18]. Складові для визначення стабільності в рослинних ЛЗ можна класифікувати, як : хімічні і аналітичні [19-22].

Атопічний дерматит – найпоширеніше запальне захворювання шкіри, що характеризується такими симптомами як: свербіж, лущення шкіри, почервоніння. У всьому світі має поширеність 2-3 % у дорослому населенні [23]. Етіологія багатофакторна, появляється результатом взаємодії генетичних та екологічних факторів. Патогенет атопічного дерматиту описує зміни шкіри, погіршується рогового шару шкіри та епідермального бар'єру, який він становить [23].

Шкіра, перша лінія захисту, легко піддається впливу фізичних агентів та різних патогенів, що призводить до різних інфекцій і ран [23]. Рана, призводить до втрати епітелію. Фізичні, хімічні, теплові, мікробні та імунологічні фактори можуть бути відповідальними за заподіяння ран людей [23].

Шкірні інфекції та місцеві рани вимагають особливої уваги, оскільки вони роблять людей та тварин схильними до бактеріальних, грибкових та вірусних забруднень, тим самим роблячи їх ще більш сприйнятливими до інших типів вторинних ускладнень [24]. Найпоширенішими патогенами, ізольованими з ран, є *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Candida*, *Fusobacterium* та *Aeromonas* [25]. Ці патогени можуть серйозно затримати процес загоєння ран, порушуючи нормальні механізми згортання крові та сприяючи невідповідній функції лейкоцитів та утворенню не якісної грануляційної тканини, зменшуючи міцність сполучної тканини на розрив та погіршення епітелію [26].

Різні типи шкірних інфекцій можуть мати різні специфічні етіологічні агенти, однак лідерами є два види бактерій - золотистий стафілокок і стрептокок. Бактеріальні види, що належать до групи грамнегативних неферментних бактерій, виділяється рідше, вони більш типові для госпіталізованих пацієнтів, які страждають різними внутрішньо лікарняними інфекціями [27].

Навіть, якщо патогенез вульгарних вугрів є багатофакторним і його не можна розглядати, як типову шкірну інфекцію, бактерії все ще впливають на клінічний перебіг цього стану шкіри.

Вульгарні вугри – це хронічне захворювання сальних залоз зі складним етіопатогенезом та генетичною схильністю. Гормональні фактори призводять до збільшення вироблення шкірного сала. Збільшення об'єму шкірного сала в навколишні тканини, що призводять до запальної реакції. Протеази порушують фолікулярні стінки, що ще більше стимулює імунні клітини, беручи участь у запальних та клітино-опосередкованих реакціях гіперчутливості [28].

Навіть, якщо золотистий стафілокок можна виділити з уражень вугрів деяких пацієнтів, його роль у патогенезі вугрів все ще не зрозуміло. Грамнегативні палички (такі як *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella spp.* та *Proteus mirabilis*) в основному є лише вторинними загарбниками, які колонізують після антимікробної терапії та перебільшують інтенсивність пошкодження [28].

Лікарські рослини ефективні при лікуванні інфекційних захворювань та інфекцій різних типів зовнішніх ран (хронічних, глибоких гнійних, відкритих, рваних, розрізаних і виразкових) і використовувалися для цих цілей у людей та різних видів тварин. Використання лікарських рослин має додаткову перевагу у зменшенні побічних ефектів, часто пов'язаних з синтетичними протимікробними ЛЗ [29].

В Ефіопському Сомалійському регіоні (східна Ефіопія) дослідники Alebie G., Mehamed A., Feyera T., Mekonnen E., Wakayo B.U., Assefa S., повідомили про діапазони лікарських рослин, що використовуються проти різних проблем традиційними цілителями. Більшість рослин дуже популярні, як відомо, використовуються і навіть продаються по всьому регіону для лікування інфекцій шкіри та відкритих ран. Доступні обмежені експериментальні докази, щодо антибактеріальної активності широко використовуваних рослинних препаратів

проти поширених бактеріальних патогенів, що беруть участь у інфекціях шкіри і ран [29].

Отже, ми з'ясували, що застосування МЛФ із рослинними екстрактами з антимікробною активністю є ефективні при захворюванні шкіри, тому що рослинні екстракти мають великий спектр дії і деколи антибактеріальні ЛЗ, не допомагають.

1.2 Перспективи місцевого застосування екстрактів зірочника середнього при різних захворюваннях шкіри

Лікарські трави вважаються основним і найбезпечнішим терапевтичним підходом у розвитку первинної медичної допомоги [31-33]. Вони є природними ресурсами, загально допустимими і передбачається, що вони мають менше побічних ефектів [33].

Лікарські рослини широко поширені по всьому світу і мають цілющі властивості при багатьох захворювань [33].

Зірочник середній (*Stellaria media* L), родина Гвоздичні (Caryophyllaceae) – це однорічна рослина або дворічна рослина, поширена в помірних або холодних областях. Завдяки своєму географічному поширенню, воно має багато загальних назв, проте всюди відомий, як мокриця. Ця родина налічує близько 120 квіткових видів. Рослини родина гвоздичних. Близько 23 види рослин, що зустрічаються в Індії, відомі своїми лікувальними властивостями [34]. Різні частини рослини використовували для лікування різних захворювань. Серед них, є зірочник середній має широкий лікувальний спектр. Традиційно використовується для лікування психологічних захворювань, напруги і запалення органів травлення, нирок, дихальні та репродуктивні шляхи. Рослина також має протипухлинну дію, жарознижуючу, протизапальну, антибактеріальну, протигрибкову. Також зменшує набряк і використовується, як пластир при переломах [35].

БАР з різних частин зірочника середнього виявили понад 80 вторинних речовин. Деякі з цих сполук є сапоніни, алкалоїди, серцеві глікозиди, жирні кислоти, дубильні речовини та терпеноїди [36-38].

Неочищені екстракти та виділені сполуки зірочника середнього показали значну фармакологічну дію, таку проти ожиріння, протизапальна, антимікробну [39].

Зірочник середній – проростає восени і цвіте весною в період з травня по жовтень. Він має характерні слабкі вербові стебла, овальне листя, маленькі білі квіти з глибокими пелюстками, за якими йдуть насінневі коробочки. Рослина виростає до 40 см у вологих родючих і багатих азотом ґрунтах, особливо на лугах та звалищах. Він широко поширений в Азії, Північній Америці, Африці та в Європі, має характерні тонкі волоски на одній стороні стебла [40].

Відвар листя зірочника середнього застосовується для лікування. В Азії та тропічній Африці відваром листя лікують гострі захворювання шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів. Крім того, сушене листя переробляють у таблетки, порошки або відвари та мазі для лікування шкірних інфекцій, набряків ніг, тиреотоксикозу та геморою. В Індії відвар листя використовують для перев'язки глибоких ран, зупинки кровотечі та зменшення пухлини, подрібнене листя, стебло та корінь використовують у формі лейкопластира при вивихах кісток та набрякі. Ціла рослина використовується для лікування астми, бронхіту, легневих захворювань та ожиріння. Відвар зірочника середнього має зволожуючі та заспокійливі властивості, які спонукають до його використання для полегшення шкірного свербіжу, менструального болю та корости. Крім того, суміш листя, стебла, квітів та кореня часто мацерують, вона ефективна при психологічних розладах, запалення при дихальних і репродуктивних шляхів [41].

Фіто-хімічні оцінки екстрактів різних частин зірочника середнього привели до ідентифікації близько 50 біоактивних метаболітів. Більшість біологічно активних метаболітів, про які повідомлялося до теперішнього часу, належать до фенольних сполук і сапонінів. Попереднє фіто хімічне дослідження

етанольного, етилацетатного, хлороформного та водних екстрактів виявило наявність алкалоїдів, сапонінів, серцевих глікозидів, жирних кислот, терпеноїди та фенольних сполук [42]. Газова хромато-мас-спектрометрія (ГХ-МС) оцінка очищеної фракції екстрактів листя виявила важливі біоактивні метаболіти, такі як лютеолін, флавоноли, віценін-2 і апігенін. Ці метаболіти показали дію проти ожиріння та протизапальну дію [43].

Вперше антибактеріальна активність зірочника середнього була оцінена на феноли і алкалоїди, водних і хлороформних екстрактах листя. Екстракти значно пригнічують ріст мікробів *S.aureus*, *E.coli*, *S.typhi*, *P.aureginosa*, *K.pneumonia* та *B.cereus*. Водні, метанольні та етанолові екстракти листя зірочника *E.coli*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.typhimurium*, *E.cloacea*, *P.vulgaris*, *S.aureus* і *P.aeruginosa*. Екстракти значно пригнічували мікробний ріст грампозитивних і негативних бактерій [44].

1.3 Сучасний стан створення і виробництва лікарських засобів у м'яких лікарських формах

Мазі – це найдавніша ЛФ, що з'явилась в Римі. Їх застосовували протягом багатьох століть, вони не втратили актуальність і до сьогодні. Посіли мазі почесне місце у медицині, косметології та в побуті. В медицині вони знайшли своє застосування в таких сферах, як дерматологія, гінекологія, проктологія, хірургія, стоматологія, отоларингологія, офтальмологія тощо. Поширеність мазей пов'язана з тим, що їх побічна дія значно менша за побічну дію твердих ЛФ або ін'єкційних препаратів, а також можливість їх місцевого застосування [45].

Мазі – МЛФ для місцевого застосування, дисперсне середовище яких при встановленій температурі зберігання має неньютонівську рідину та високе значення реологічних параметрів. Їх можна поділити на три групи за застосуванням: нашкірне застосування та через шкірне застосування, для нанесення на рани та опікові поверхні, для нанесення на слизові оболонки. За

призначенням розрізняють медичні та косметичні мазі. За складом поділяють на прості та складні мазі; за консистенцією є мазі, пасти, гелі, креми, лініменти; за характером та швидкістю впливу на організм- місцевої і загальної дії. Мазі також розрізняють за типом дисперсної системи: гомогенні (мазі-розчини, мазі-сплави, екстракційні та комбіновані мазі) та гетерогенні (комбіновані, емульсійні і суспензійні мазі) [46].

Через розвиток структурно-механічні та біофармацевтичні дослідження методи в останні роки, були пояснені деякі окремі заяви та загальні тенденції, що вказує на залежність біодоступності від діючої речовини, що вводяться у форму напівтвердих речовин, за низькими факторами [47]. Це наслідок змін у технологічному приміщенні, лабораторії та промислового обладнання, а також розширення допоміжних речовин, що відіграють активну роль у появі фармакологічних та фармакокінетичних властивостей мазі [48].

Реологічні методи дослідження дозволяють оцінити вплив ДР на структурні та механічні властивості, такі як: міцність, пружність, пластичність та в'язкості, які визначають споживчі властивості ліків [49]. Рецепт МЛЗ включають ДР з різних груп, одна з яких гідрофільна, розчинники такі як пропіленгліколь (1,2-пропіленгліколь), ПЕО-400, гліцерин, що має добру розчинну активність та широкий спектр активних фармацевтичних речовин [50].

Гель, іноді ще називають желе, відповідно до четвертого видання Фармакопеї Індонезії, складається з двох фаз, а саме водної фази та твердої речовини, диспергуються в рідині з утворенням напівтвердої системи. Декілька переваг гелевих препаратів порівняно з іншими місцевими препаратами полягає в тому, що його можна легко наносити та рівномірно розподілити при нанесенні. Це також забезпечує прохолодне відчуття на шкірі [51].

Гелеві форми складаються з діючих речовин, гелеутворювача та інших ДР [52]. Концентрація в гелеутворювач повинен бути обраний належним чином, як один із визначенням параметрів, які можуть впливати на характер і фізичну

стабільність гелю, оскільки він може впливати на всмоктування АФІ в шкіру [53].

В сучасній технології використовується набрякаюча основа – карбопол – це високомолекулярні полімери акрилової кислоти. Він нетоксичний та не викликає подразнення при тривалому застосуванні, так що він придатний для гелевих препаратів. Він сформує прозорий і біoadгезивний гель [54]. Переваги карбополової основи полягають у тому що, вона може набухати в кімнатній температурі, на відміну від гідроксипропілметилцелюлози, яку необхідно розчиняти в гарячій воді. Крім того, необхідний вибір карбополу 940 до його великого діапазону в'язкості 40000-60000 СП [55]. Карбопол безпосередньо впливає на в'язкість ЛЗ, яка також впливає на фізичні властивості гелю [56]. Іншим компонентом є АФІ. АФІ можуть впливати на фізичні властивості гелю та її стійкість. На фізичні властивості гелів з використанням карбополу, в яких велика концентрація екстракту, може збільшуватись здатність до розтікання та в'язкості [57]. Кожна інша речовина вимагає оптимізації концентрації емульгаторів. Тому дослідження повинні бути проведено спосіб впливу емульгаторів карбополу засіб для гелевих ЛЗ, щоб мати можливість робити правильно формулювання та отримання підготовки у фізичні властивості та вивільнення препарату. рН тест був спрямований на визначення кислотності препарату, щоб він не викликав подразнення шкіри. Стандарт рН для місцевих препаратів підходить для шкіри 4,5-6,5 [58].

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Для отримання і дослідження гелю на основі зірочника середнього використовувалися суха подрібнена рослинна сировина зірочника середнього (*Stellaria media L.*), яку подрібнювали на млині до розмірів частинок 3-5 мм і отримували з неї витяжку за допомогою екстрагування водним розчином етанолу.

Дана рослина має характерні вербоподібні стебла, листя овальної форми, маленькі білі квіти з глибокими лопатевими пелюстками за ними йдуть насінневі коробочки. Рослина виростає до 40 см у вологих ґрунтах, багатих азотом, особливо на луках. Поширена в Європі, в Азії, Північній Америці, Африці [59].



Рисунок 2.1 – Зірочник середній

Також у дослідженнях використовувалися ДР для отримання гелю на основі витяжки зірочника середнього: Карбопол марок 980 і 974, триетаноламін, вода очищена.

Карбопол 980 – це синтетичний гомополімер, білий сухий порошок, має діаметр 0,2 мкм. Це слабкий аніонний поліелектронолітний полімер, який необхідно нейтралізувати, щоб досягти високої в'язкості. Кожна частинка – це суміш щільно згорнутих лінійних полімерних ланцюгів, які розчиняються в полярних розчинниках. В'язкість розчинів карбополу не залежить від розміру частинок порошку. Цей полімер утворює колоїдну дисперсію при гідратації у воді при контрольованому рН і температурі. При нейтралізації полімер має здатність поглинати та утримувати воду. Під час гідратації ланцюги можуть збільшитись в 10 разів у свій початковий діаметр, а процес іонізації призводить до похресного зв'язку опухлих молекул, утворюючи мікрогелеву мережу з міцнішими зв'язками [60].

Карбопол 974 у формі порошку використовували для приготування полімерної дисперсії в поліетиленгліколі 400. Цей тип карбополу є високозшитим полімером акрилової кислоти, зшитої алілпентаеритритом [61].

Триетаноламін – це в'язка, безпартна або блідо-жовта рідина з слабким запахом аміаку. Триетаноламін використовують у виробництві МЛФ для нашкірного застосування з метою нейтралізації карбополу [62].

2.2 Методи дослідження

Фізико-хімічні методи дослідження

Визначення сухого залишку (ДФУ 2.0, п. 2.8.16) 5,0 мл рідкої витяжки поміщали у зважений з точністю до 0,0002 г фарфоровий бюкс, випаровували на водяній бані насухо і висушували при температурі 100-105 °С протягом 2 год. Потім бюкс охолоджували в ексікаторі протягом 30 хв і зважували після чого знову поміщають в сушильну шафу на 30 хв. Потім знову виймали із сушильної

шафи, охолоджували в ексікаторі і зважували. Операцію проводили декілька разів до постійної маси. Сухий залишок у відсотках, розраховували за формулою:

$$X = \frac{m_2 - m_1}{m} \times 100, \quad (2.1)$$

де X – сухий залишок, %

m_1 – маса пустого бюкса, г;

m_2 – маса бюкса із сухим залишком, г;

m – об'єм досліджуваної витяжки, мл.

Кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів в перерахунку на гіперозид.

Визначення проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій області (ДФУ*, 2.2.25).

Випробуваний розчин. 1,0 мл препарату (екстракту рідкого) поміщають у мірну колбу на 25 мл, додають 10 мл 70 % спирту Р і 50 г/л алюміній хлориду Р у 70 % спирті Р, перемішують, додають 0,1 М розчин соляної кислоти, доводять 70 % спиртом Р до мітки і перемішують.

Компенсаційний розчин. 1,0 мл розчину А поміщають в мірну колбу на 25 мл, додають 10 мл 70 % спирту Р, перемішують, додають 0,1 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної Р, доводять 70 % спиртом Р до мітки і перемішують.

Через 30 хв. досліджуваний розчин і розчин порівняння фільтрують через фільтрувальний папір, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Вимірюють оптичну густину отриманого випробовуваного розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи компенсаційний розчин.

Вміст суми флавоноїдів (X) у препараті в перерахунку на гіперозид, у %, розраховують за формулою:

$$X = (A \times 25) / (330 \times 1,0) \times 100 \%, \quad (2.2)$$

Де: А – оптична густина випробовуваного розчину;

330 – питомий показник поглинання гіперозидного комплексу з алюмінію хлориду в 70 % спирті *P* при довжині хвилі 410 нм.

Дослідження антимікробної активності витяжок зірочника середнього

Мікробіологічні дослідження отриманих витяжок зірочника середнього виконувалися у лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України спільно із доц. Привроцькою Іриною Богданівною під керівництвом доц. Олени Покришко.

Дослідження антимікробної активності отриманих витяжок і їх впливу на життєдіяльність МО визначали в умовах *in vitro* за допомогою таких методів: метод двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі і в дифузії в агар (метод «колодязів»). В експериментах використовували наступні тест-штами МО: *Staphylococcus aureus*, *Esherichia coli* і *Candida albicans*. Кожний дослід повторювали в 10-ти повторностях. Результати було оброблено методами варіаційної статистики.

Попередньо було проведено визначення антимікробної дії отриманих витяжок методом дифузії в агар. Стандартизація умов цього методу забезпечена однаковою товщиною середовища – 10 мм, і діаметром «колодязя» – 6 мм. На поживне середовище висівали стандартизовані добові суспензії тест-штамів МО, концентрація клітин в яких становила 0,5 McFarland. Після чого «колодязі» заповнювали спеціально підготовленими зразками згущених витяжок зірочника середнього (відповідні розведення у 0,9 %-му розчині натрію хлориду) отриманими за допомогою екстрагентів різних концентрацій: 75, 80, 85 і 90 %. Далі чашки Петрі поміщали в термостат при температурі 37 °С. Аналіз результатів дослідження проводили через 24 год. шляхом вимірювання діаметрів зон затримки росту МО, які чітко було видно навколо лунок – «колодязів». Враховуючи діаметр цих зон, високочутливими вважали тест-мікроорганізми,

якщо діаметр затримки їх росту перевищував 25 мм, чутливими – 15-25 мм, малочутливими – 11-15 мм, нечутливими – менше 11 мм.

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації зразків досліджуваних витяжок проводили методом серійних розведень, враховуючи дані попереднього методу. При вивченні антимікробної активності витяжок зірочника середнього використовували їх розведення у 0,9 %-му розчині натрію хлориду від 1:2 до 1:128 згідно методики. У спеціальні пробірки, які містили серійно розведену субстанцію, додавали по 0,2 мл зависі тест-культур МО. Для цього однодобові культури МО, вирощені на скошеному агарі, змивали 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду, доводили до густини 0,5 за McFarland. Досліди супроводжувалися контролем життєздатності культур. Результати оцінювались за ступенем пригнічення певним розведенням субстанції росту тієї чи іншої тест-культури МО.

Дослідження показників гелю

Опис

Визначення зовнішнього вигляду і однорідності проводили таким чином: одну пробу кожного зразка, розміщували на предметне скло і розтягували скляною паличкою і аналізували структуру гелю. Гель повинен мати однорідне забарвлення і консистенцію.

Прозорість гелю

Дослідження прозорості і зовнішнього вигляду гелю проводили таким чином: пробу кожного зразка поміщали в скляний мірний стакан на 50 мл (діаметром ≈ 35 мм) і розглядали неозброєним оком (на відстані близько 20-30 см від очей).

Визначення забарвлення і запаху. Зовнішній вигляд, забарвлення та запах визначали, переглядаючи мазки гелю, нанесені на предметне скельце шаром завтовшки 2-4 мм.

Визначення однорідності. Дослідження проводили за методикою, наведеною в монографії ДФУ 2.0., Т. 3 «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» (С. 713). По чотири проби досліджуваного зразка масою 20-30 мг, поміщали між двома предметними скельцями, притискаючи їх для утворення зон діаметром 2 см. Отримані проби розглядали на відстані 30 см від очей. Зразок гелю вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частинки, включення та ознаки фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, всі з яких повинні витримувати даний тест.

Визначення рН водних розчинів гелю. Значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ, 2.0., Т. 1, п. 2.2.3), з використанням потенціометра. Всі вимірювання проводились при кімнатній температурі. Прилад калібрували з використанням стандартних буферних розчинів.

Консистенція/твердість при нанесенні

Споживчі характеристики гелю оцінювали органолептично. Гель має легко наноситись на шкіру, не має бути надто в'язким/твердим або рідким (розтікаться), не повинна відчуватися липкість, після його нанесення і всмоктування/висихання має бути наявне відчуття легкої зволоженості і відсутня сухість шкіри.

Реологічні властивості (в'язкість гелю).

Реологічні властивості МЛФ мають забезпечувати рівномірний та легкий розподіл гелю і тривалий його контакт з поверхнею шкіри.

Дослідження реологічних характеристик гелю (в'язкості) проводиться на ротаційному віскозиметрі (TQC VR3000), на який встановлюють необхідний ротор PF (максимум вимірювання – 78108 мПа·с) з швидкість обертів 12 rpm. Дослідження здійснюють при температурі (25±0,5) °С. Термостатування зразків – за допомогою термостату. Наважку зразка близько 200,0 г поміщають в ємність приладу і вимірювали вимірювали в'язкість гелю (η) при встановлених

однакових параметрах. Отримані значення виражаються у мПа·с. Проводять 5 вимірювань і визначають середнє значення.

Значення в'язкості гелю має бути від 20000 до 40000 мПа·с. Гель не повинен бути надто рідким чи в'язким.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ЛІКАРСЬКИХ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ У М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАГОЄННІ РАН

3.1 Аналіз асортименту лікарських засобів і лікарських косметичних засобів у м'яких лікарських формах, що застосовуються при загоєнні ран

На сьогоднішній день фармацевтичний ринок України багатий на м'які лікарські форми (МЛФ), як іноземного виробництва, так і вітчизняного. Нами було проведено аналіз асортименту ЛЗ, які застосовуються для місцевого лікування ран, опіків, тріщин і ін. у МЛФ.

Згідно Анатомо-терапевтично-хімічній класифікації, (Anatomical Therapeutic Chemical – АВС), ці МЛЗ відносяться до груп D06AX і D03AX – препарати, що застосовуються при загоєнні ран. Маркетинговий аналіз МЛЗ фармацевтичного ринку України проводився, використовуючи дані Державного реєстру ЛЗ України [63] (табл. 3.1). Також наведено деякі біологічно-активні добавки (БАД) у МЛФ для місцевого лікування для загоєння ран (табл. 3.2).

Встановлено, що станом на квітень 2024 р. в Україні було зареєстровано 41 торгова назва (ТН) ЛЗ даних груп, з них: 17 ТН вітчизняного і 24 – закордонного виробництва.

На рис. 3.1 наведено діаграму співвідношення ЛЗ вітчизняного і закордонного виробництва у МЛФ для місцевого лікування ран шкіри, які зареєстровано на фармацевтичному ринку України.

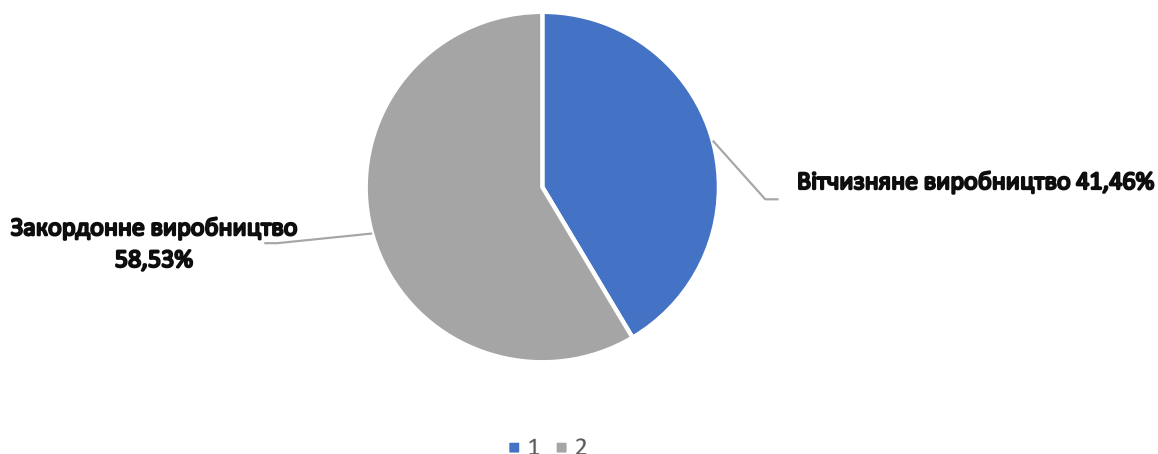


Рисунок 3.1 – Співвідношення МЛЗ вітчизняного і закордонного виробництва для місцевого лікування ран шкіри

В результаті дослідження було встановлено, що серед вітчизняних виробників ЛЗ, що застосовується для місцевого лікування ран шкіри, які зареєстровано на фармацевтичному ринку України, лідером є ТЗОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я» (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Порівняння вітчизняних фірм-виробників за обсягом збуту МЛЗ для лікування захворювань ран шкіри

На другому місці стоять ПрАТ «Фармацевтична фабрика», ПАТ Хімфармзавод «Червона зірка», ПрАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», АТ «Фармак», їм, в свою чергу, поступаються ПРАТ «Фітофарм», Євразія і ін.

Серед закордонних виробників позиції лідерів займають виробники таких країн: Німеччина, Індія, Хорватія, Італія, Велика Британія, їм поступаються такі країни, як Польща, Латвія, Австрія та ін. (рис. 3.3).

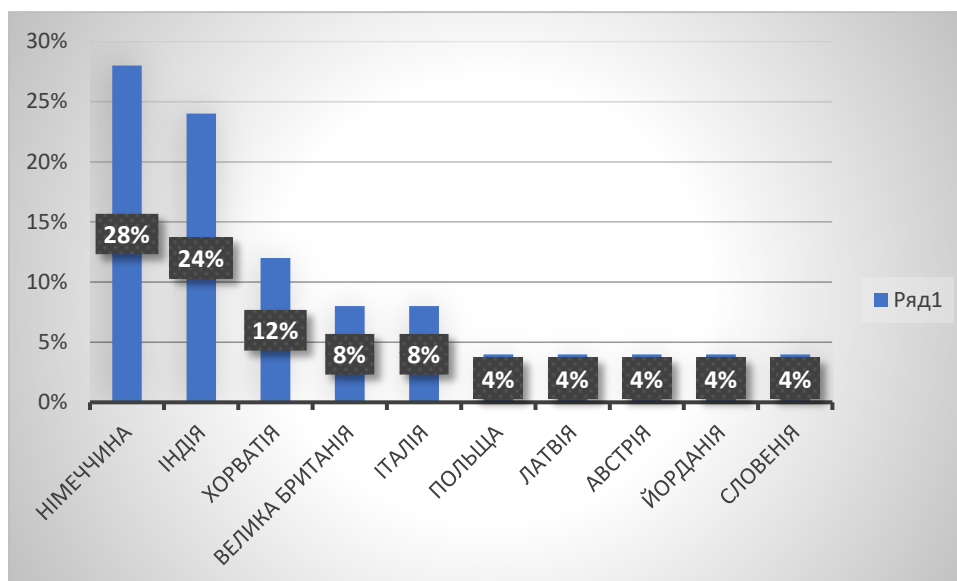


Рисунок 3.3 – Порівняння іноземних країн-виробників за обсягом збуту ЛЗ для місцевого лікування захворювань ран шкіри

Сучасний фармацевтичний ринок пропонує різні МЛФ для ЛЗ місцевого застосування для лікування ран шкіри (мазі, креми, гелі, лініменти, бальзами) (рис. 3.4). В результаті аналізу номенклатури ЛФ даної групи було встановлено, що ЛЗ у формі мазей і кремів більше, ніж у формі лініментів, бальзамів та ін.

Найбільшу частку ринку займають ЛЗ у формі мазей, вона становить 47 %; на другому місці стоять креми – 39 %; далі – гелі (11 %); лініменти займають найменшу частку – 3 % (рис. 3.4).

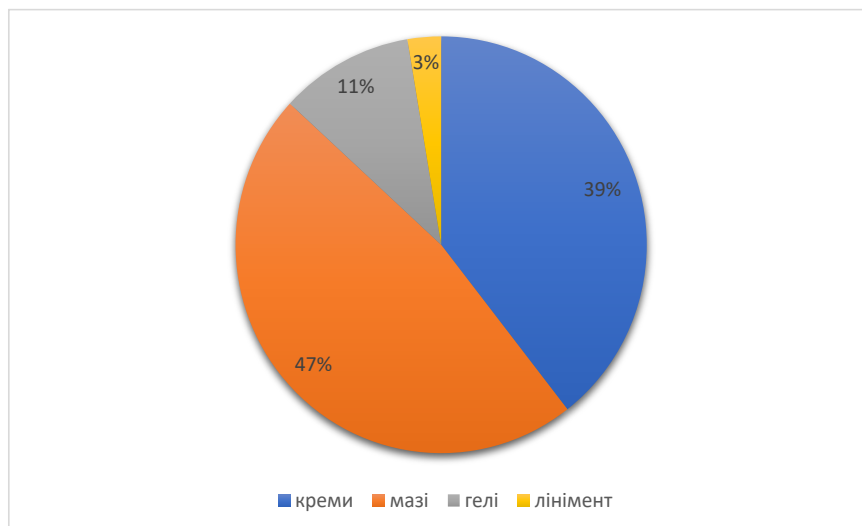


Рисунок 3.4 – Співвідношення ЛЗ у різних МЛФ для місцевого лікування ран шкіри, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України

Усі ЛЗ досліджуваних груп можуть бути однокомпонентними, комбінованими і на основі ЛРС. Як видно з діаграми на рис. 3.5, однокомпонентних ЛЗ є найбільше, їх частка становить 68 %.

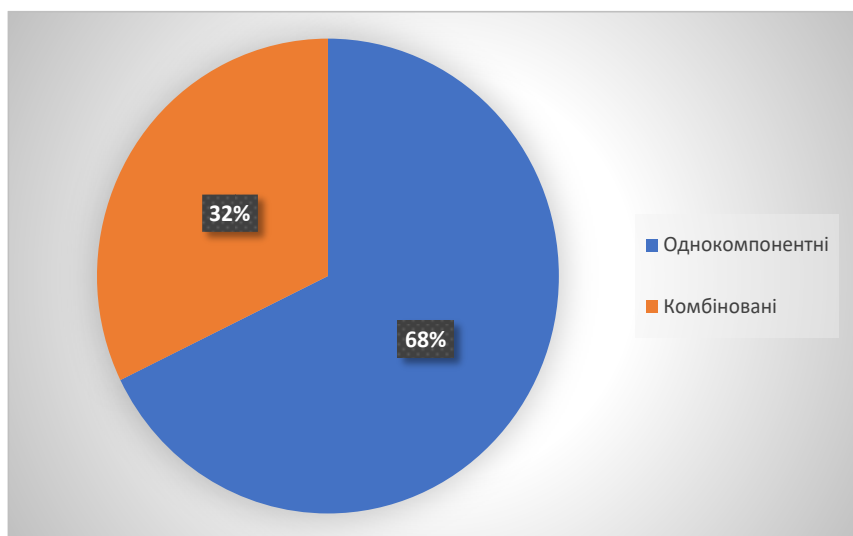


Рисунок 3.5 – Співвідношення комбінованих, однокомпонентних і рослинних МЛЗ для місцевого лікування ран шкіри

Встановлено, що косметичні засоби на основі ЛРС містять в собі такі фітосубстанції: імбирна лілія, алое вера, сандалове дерево, екстракт кореня солодки, а також ефірні олії: троянди, лаванди та чайного дерева.

Провели також аналіз асортименту косметичних засобів в аптечній мережі, для зовнішнього застосування при ушкодженнях шкіри. Встановлено, що серед м'яких форм мазі та креми становлять однакову частку – 40 %, а бальзам всього 1 %. (рис. 3.6)

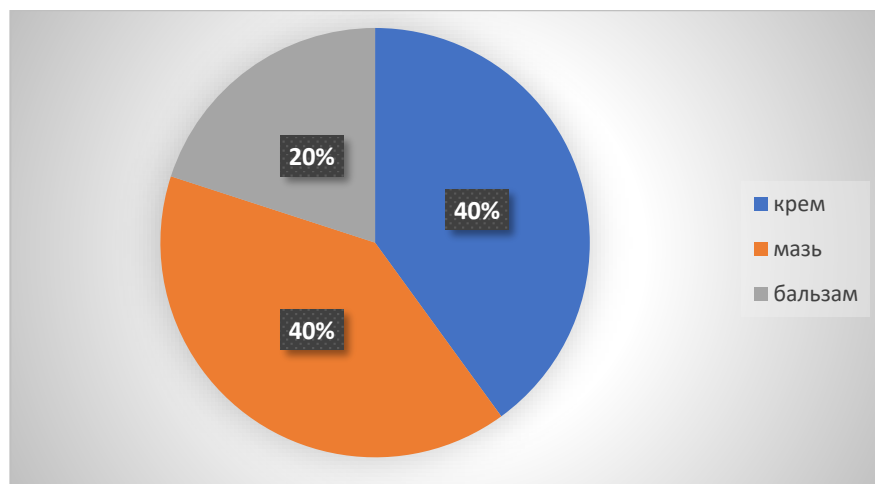


Рисунок 3.6 – Співвідношення лікарських косметичних засобів для лікування ран шкіри

Отже, на основі аналізу номенклатури ЛЗ для місцевого застосування для лікування шкіри, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України, можна зробити висновок, що більшість з них є закордонного виробництва і немає жодного ЛЗ на основі екстракту зірочника середнього у МЛФ. Враховуючи дані літератури щодо застосування ЛЗ на основі зірочника середнього у традиційній медицині, створення гелю на основі його витяжки є актуальним і перспективним завданням фармації, що дозволить використати корисні біологічні властивості даної лікарської рослини: ранозагоювальні, протизапальні і антимікробні, а також це дозволить розширити асортимент ЛЗ даної групи та збільшити їх доступність для населення. Результати досліджень висвітлено у тезах конференції [64].

3.2. Дослідження антимікробних властивостей витяжок зірочника середнього і деяких показників гелю на її основі

Для дослідження антимікробних властивостей витяжки зірочника середнього (ВЗС) ми її отримували згідно технології, яка була розроблена під керівництвом Наталії Белей на кафедрі управління та економіки фармації з технологією ліків. Екстрагування проводили методом мацерації з перемішуванням, при співвідношенні ЛРС і екстрагенту 1:10.

З метою встановлення оптимальної концентрації екстрагенту для прояву антимікробних властивостей ВЗС в якості екстрагенту ми використовували водні розчину спирту етилового 4-х концентрацій: 75, 80, 85 і 90 %. Даний діапазон концентрацій даних розчинів було обрано, виходячи із результатів мікробіологічних досліджень ВЗС із використанням 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 і 90 % розчинів етилового спирту, проведених науковцями Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України у лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень під керівництвом доц. Олени Покришко. Ними було встановлено, що серед усіх досліджених концентрацій, ВЗС, отримані із використанням водних розчинів етанолу в концентраціях 80 і 90 %, проявили найвищу антибактеріальну активність, а також найбільше пригнічували ріст золотистих стафілококів. Тому, для встановлення найбільш оптимальної концентрації спирту етилового було прийняте рішення дослідити вплив концентрації водних розчинів етанолу на антимікробні властивості ВЗС у вузких діапазонах: від 75 до 90 %. Для цього ми подрібнювали зірочника середнього траву за допомогою лабораторного млина до розмірів частинок 3-5 мм, поміщали її у мацераційний бак, заливали 10-ти кратною кількістю екстрагенту і залишали для настоювання при кімнатній температурі на 7 діб, періодично перемішуючи. Потім витяжку зливали, сировину відтискали і отримані витяжки об'єднували. Отримували 4 серії дослідів.

Для очищення витяжок їх залишали на дві доби у прохолодному місці (15-18 °С) для відстоювання. Після цього проводили декантацію і фільтрування через паперовий фільтр. Отримані ВЗС – це прозорі рідини, зеленого забарвлення із специфічним запахом. Визначали у витяжках сухий залишок, густину і вміст флавоноїдів в перерахунку на гіперозид (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Результати досліджень ВЗС, отриманих за допомогою водних розчинів спирту етилового різної концентрації

Показник	№ серії				
	1	2	3	4	5
Концентрація водного розчину спирту етилового, %	70	75	80	85	90
Сухий залишок, %	1,98	1,98	1,99	2,04	2,08
Вміст флавоноїдів в перерахунку на гіперозид, %	0,048	0,050	0,051	0,053	0,055
Густина витяжки, г/мл	0,8858	0,8858	0,8861	0,8863	0,8864

Отримані ВЗС згущували у вакуум-сушильній шафі при температурі 60 °С до вмісту води не більше 30 %. Вони являли собою в'язкі і густі маси із специфічним запахом і темно-зеленим забарвленням.

Дослідження антимікробних властивостей витяжок зірочника середнього

Дослідження антимікробної активності отриманих ВЗС і їх впливу на життєдіяльність МО визначали в умовах *in vitro* за допомогою таких методів: метод двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі і в дифузії в агар (метод «колодязів»). В експериментах використовували наступні тест-штами МО: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Candida albicans*. Кожний дослід повторювали в 10-ти повторностях. Результати було оброблено методами варіаційної статистики.

Попередньо було проведено визначення антимікробної дії отриманих ВЗС методом дифузії в агар. Стандартизація умов цього методу забезпечена однаковою товщиною середовища – 10 мм, і діаметром «колодязя» – 6 мм. На поживне середовище висівали стандартизовані добові суспензії тест-штамів МО, концентрація клітин в яких становила 0,5 McFarland. Після чого «колодязі» заповнювали спеціально підготовленими зразками згущених витяжок зірочника середнього (ЗВЗС) (відповідні розведення у 0,9 %-му розчині натрію хлориду) отриманих за допомогою екстрагентів різних концентрацій: 75, 80, 85 і 90 %. Далі чашки Петрі поміщали в термостат при температурі 37 °С. Результати дослідження затримки росту МО за методом колодязів при дослідженні ЗВЗС наведено на рис. 3.7.

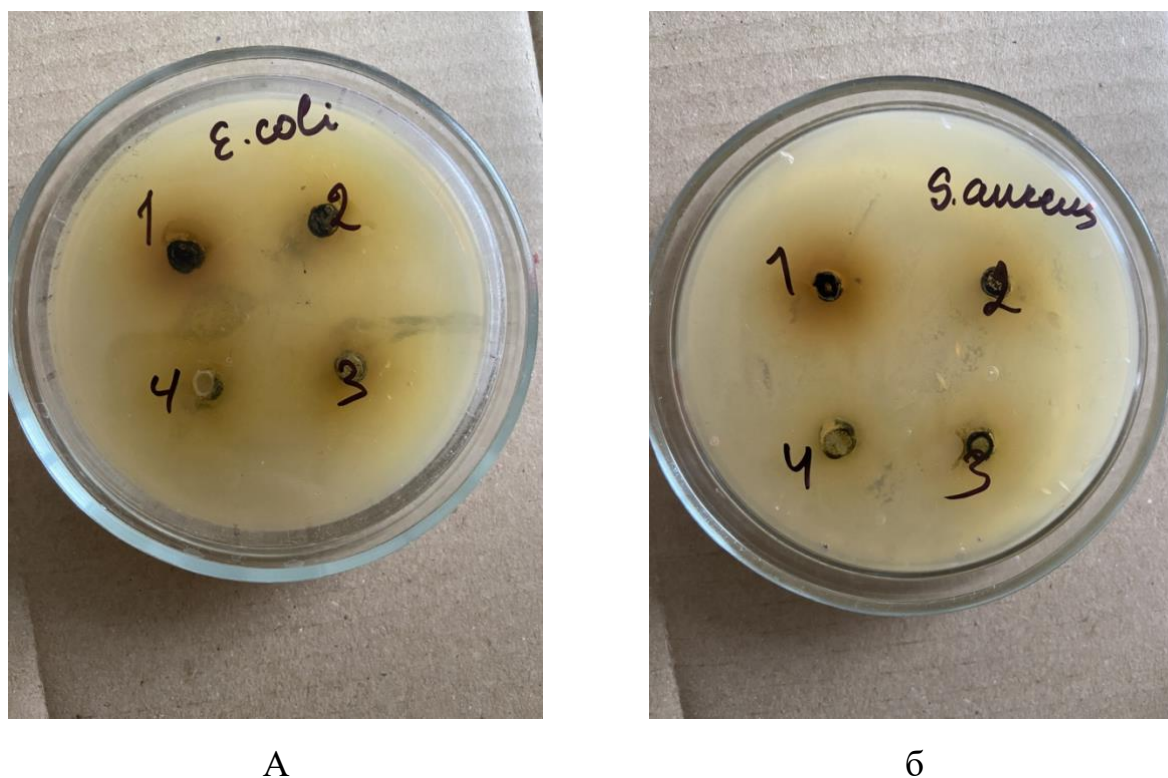


Рисунок 3.7 – Затримка росту МО (а – *E. Coli*, б – *S. Aureus*) за методом колодязів при дослідженні ВЗ, отриманих екстрагентами різної концентрації:
1 – 75 % , 2 – 80 % , 3 – 85 % , 4 – 90 %

Аналіз результатів дослідження проводили через 24 год шляхом вимірювання діаметрів зон затримки росту МО, які чітко було видно навколо лунок – «колодязів». Враховуючи діаметр цих зон, високочутливими вважали

тест-мікроорганізми, якщо діаметр затримки їх росту перевищував 25 мм, чутливими – 15-25 мм, малочутливими – 11-15 мм, нечутливими – менше 11 мм. Результати дослідження антимікробної активності згущеної витяжки зірочника середнього (ЗВЗС) методом «колодязів» наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Результати дослідження антимікробної активності ЗВЗС, отриманих за допомогою водного розчину етилового спирту різних концентрацій методом дифузії в агар

Діаметри зони затримки росту, мм				
Концентрація водного розчину спирту, %	етилового	Штами МО, що використовувалися для дослідження антимікробної активності		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
75		10±	–	10±
80		11±	11±	-
85		–	13±	13±
90		25±	25±	25±
Примітка: «-» – відсутність зони затримки росту МО				

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації зразків досліджуваних ЗВЗС проводили методом серійних розведень, враховуючи дані попереднього методу. При вивченні антимікробної активності ЗВЗС використовували їх розведення у 0,9 %-му розчині натрію хлориду від 1:2 до 1:128 згідно методики. У спеціальні пробірки, які містили серійно розведену субстанцію, додавали по 0,2 мл зависі тест-культур МО.

Для цього однодобові культури МО, вирощені на скошеному агарі, змивали 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду, доводили до густини 0,5 за McFarland. Досліди супроводжувалися контролем життєздатності культур (рис. 3.8).



Рисунок 3.8 – Ріст МО на м'ясо-пептонному агарі за методом серійних розведень з отриманих витяжок зірочника середнього

Результати оцінювались за ступенем пригнічення певним розведенням субстанції росту тієї чи іншої тест-культури МО (табл. 3.3).

Згідно даних проведеного дослідження, можна зробити висновок, що з усіх досліджуваних ЗВЗС середнього саме витяжка отримана на 90 %-му водному розчині етилового спирту мала найбільш виражені бактерицидні властивості. У розведенні 1:2 вона проявляла бактерицидну дію по відношенню до дріжджових грибів *C. albicans* і *S. Aureus*, а в розведенні 1:4 мала бактериостатичну дію, а також попереджувала ріст дріжджових грибів *C. Albicans*.

Встановлено, що досліджувані ЗВЗС не проявляли антибактеріальні властивості щодо грамнегативних паличок *E. coli*.

Отримані даним методом результати доводять антимікробну активність ВЗС, отриманої за допомогою 90 %-го водного розчину спирту етилового, як екстрагенту, відносно *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*.

Таблиця 3.3 – Результати дослідження антимікробної активності згущених витяжок зірочника середнього, отриманих за допомогою водних розчинів етилового спирту різних концентрацій методом серійних розведень

ВЗС, отримана за допомогою 75 % водного розчину спирту етилового					
Штам МО	Нативний розчин	1:2	1:4	1:8	Контроль
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-
ВЗС, отримана за допомогою 80 % водного розчину спирту етилового					
Штам МО	Нативний розчин	1:2	1:4	1:8	Контроль
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-
ВЗС, отримана за допомогою 85 % водного розчину спирту етилового					
Штам МО	Нативний розчин	1:2	1:4	1:8	Контроль
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-
ВЗС, отримана за допомогою 90 % водного розчину спирту етилового					
Штам МО	Нативний розчин	1:2	1:4	1:8	Контроль
<i>S. aureus</i>	+	+	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	++	++	+	+	-
Примітка: «++» – наявність бактерицидних властивостей, «+» – наявність бактеріостатичних властивостей, «-» – відсутність бактерицидних і бактеріостатичних властивостей.					

Тому, було вирішено отримати гель на основі ВЗС, отриманої за допомогою 90 %-го водного розчину спирту етилового, і дослідити деякі його показники.

3.3 Дослідження з вибору основи для отримання гелю зірочника середнього

Гель – це МЛФ в'язкої консистенції, здатна зберігати форму, яка має пружність і пластичність. Її перевагою є те, що вона має значення рН близьке до рН шкіри, не закупорює пори шкіри, швидко і рівномірно розподіляється при нанесенні, а також те, що технологія гелів є швидкою і простою [63].

Для вибору основи при отриманні гелю на основі ВЗС ми використовували гелеутворювачі – карбомери (карбополи) двох марок, які є найбільш популярними: 980 NF і 974.

Технологія гелю полягала в наступному: відважували компоненти, в мірний стакан поміщали 190 г води очищеної і на її поверхню насипали 2 г карбополу, залишали для набрякання на 12 год. Після набрякання карбополу суміш піддавали інтенсивному перемішуванню. Наступною стадією була нейтралізація карбополу за допомогою триетаноламіну (70 крапель), який додавали у співвідношенні 1:1,5, для забезпечення нейтрального значення рН. Отриманий гель знову піддавали інтенсивному перемішуванню. Після цього у гель вводили ЗВЗС у кількості 10 г (отримували 5 % гель).



Карбопол 974 Карбопол 980 NF

Рисунок 3.9 – Зразки гелю на основі ЗВЗС серії 1 і серії 2 перед вакуумуванням

Для видалення бульбашок повітря із гелевої маси її поміщали у вакуум на 30 хв. Отриманий гель був однорідним, зеленого кольору із специфічним запахом.



Карбопол 974 Карбопол 980 NF

Рисунок 3.10 – Зразки гелю на основі ЗВЗС серії 1 і серії 2 після вакуумування

Дослідження гелю на основі витяжки зірочника середнього

Обидві серії гелю досліджували за такими показниками: зовнішній вигляд (опис, забарвлення, прозорість), органолептичні показники, однорідність, значення рН, реологічні показники (відносна в'язкість), споживчі властивості (консистенція/твердість при нанесенні, липкість/клейкість після нанесення, сенсорні відчуття після нанесення (зволоженість/сухість шкіри)). Результати дослідження двох серій гелю на основі ЗВЗС наведено у табл. 3. 4.

При використанні карбополу 980 NF отримали гель з більшою в'язкістю і вищим значенням рН.

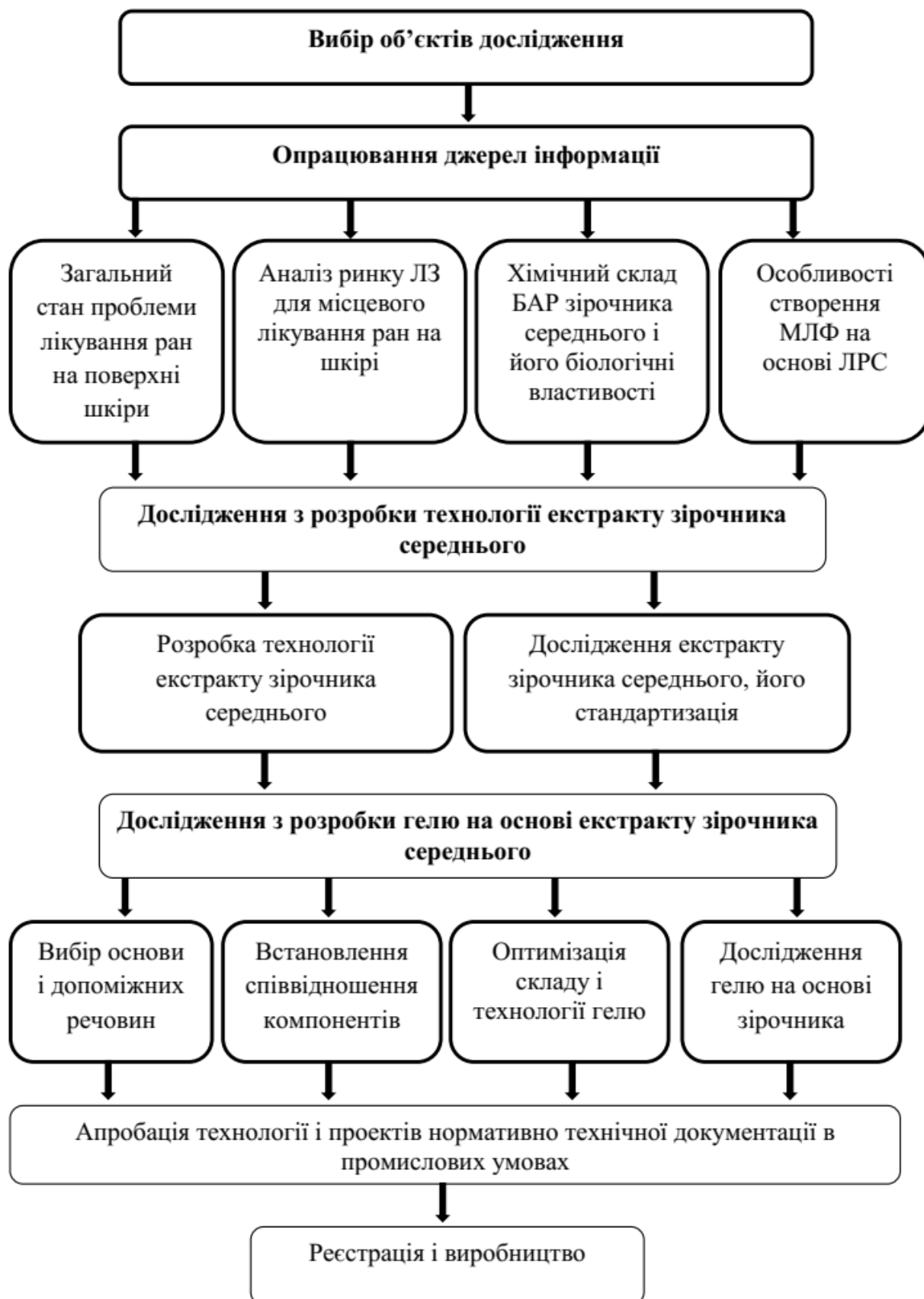
Таблиця 3.4 – Результати дослідження двох серій гелю, отриманих на різних гелеутворювачах

	№ серії	
	1	2
Показник	Гель на основі Карбомеру (карбополу) 980 NF	Гель на основі Карбомеру (карбополу) 974
Опис	Гомогенний гель однорідного забарвлення і консистенції, відсутні агрегати часток і розшарування	Гомогенний гель однорідного забарвлення і консистенції, відсутні агрегати часток і розшарування
Прозорість гелю	Прозорий	Прозорий
Забарвлення і запах	однорідне, темно зелене забарвлення	однорідне, зелене забарвлення
Однорідність	однорідний, відсутні агрегати часток	однорідний, відсутні агрегати часток
Значення рН	7,08	6,71
Споживчі характеристики	гель м'якої консистенції, легко наноситься на шкіру після нанесення та всмоктування/висихання гелю відсутня сухість шкіри, наявне відчуття легкої зволоженості	гель м'якої консистенції, легко наноситься на шкіру після нанесення та всмоктування/висихання гелю відсутня сухість шкіри, наявне відчуття легкої зволоженості
Реологічні властивості (в'язкість гелю), мПа·с	73956	45617

При використанні карбополу 980 NF отримали гель на основі ВЗС з більшою в'язкістю і вищим значенням рН. Гель на основі карбополу марки 974 легше наносився і мав м'якшу консистенцію, тому, на основі проведених досліджень, можна зробити висновок, що дана основа забезпечує кращі споживчі характеристики.

Також ми запропонували алгоритм розробки ЛЗ у формі гелю на основі зірочника середнього.

3.3 Алгоритм розробки ЛЗ у формі гелю на основі зірочника середнього



ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі було вперше обґрунтовано доцільність і актуальність розробки гелю на основі зірочника середнього для місцевого лікування ран шкіри на основі даних літератури про його застосування у традиційній медицині і результатів власних досліджень.

1. Проведено аналіз номенклатури МЛЗ, що застосовуються для місцевого лікування ран шкіри і встановлено, що станом на квітень 2024 р. була зареєстрована 41 торгова назва, з них: 17 – вітчизняного і 24 – закордонного виробництва; серед усіх виробників ЛЗ даної групи лідером є ТзОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я». При аналізі ЛФ встановлено, що найбільшу частку ринку займають ЛЗ у формі мазей (46,51 %), на другому місці стоять креми (39,53 %); серед них ЛЗ на рослинній основі займають частку ринку 12,19 % і жодного препарату немає на основі зірочника середнього.

2. Отримано витяжку зірочника середнього і досліджено її антимікробну активність двома методами: методом дифузії в агар і методом серійних розведень. Обґрунтовано концентрацію екстрагенту – водного розчину етанолу для отримання витяжки зірочника середнього для прояву найвищої антимікробної активності. Встановлено, що при використанні екстрагенту з концентрацією 90 %, витяжка мала найбільш виражені бактерицидні властивості відносно *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans* і відносно дріжджових грибів *C. albicans* і *S. Aureus* у розведенні 1:2 бактерицидну, а в розведенні 1:4 – бактериостатичну дію до цих грибів, також вона попереджувала ріст дріжджових грибів *C. Albicans*..

3. Отримано і дослідженогель на основі ЗВЗС. Встановлено, що при використанні Карбомеру (карбополу) 974, отриманийгель був прозорий, гомогенний, однорідного забарвлення і консистенції, в ньому були відсутні агрегати часток і розшарування, він мав однорідне, зелене забарвлення, із значенням рН – 6,71, значення в'язкості – 45617, після нанесення і

всмоктування/висихання гелю була відсутня сухість шкіри. Порівняно із гелем, отриманим із використанням карбополу 980 NF, він мав кращі споживчі характеристики: легше наносився і мав м'якшу консистенцію.

4. На основі опрацьованої інформації, наведеної у літературі, і результатів власних досліджень, нами розроблено алгоритм створення ЛЗ у формі гелю на основі зірочника середнього, який включає в себе опрацювання джерел інформації, дослідження з розробки екстракту зірочника середнього і його стандартизація, дослідження з розробки гелю на основі екстракту зірочника середнього і розробки методів контролю якості, апробація в промислових умовах, реєстрація і промислове виробництво гелю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mofarah, A. S., Mohajer, M., Al Hurwitz, B. L. & Armstrong, D. G. Skin and soft tissue infections. *Microbiol. Spectr* 2016; 4: 1–16.
2. Suaya, J. A. et al. Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. *BMC Infect. Dis* 2014; 14: 1–8.
3. Bansod, S. D., Bawaskar, M. S., Gade, A. K. & Rai, M. K. Development of shampoo, soap and ointment formulated by green synthesised silver nanoparticles functionalized with antimicrobial plants oils in veterinary dermatology: treatment and prevention strategies. *IET Nanobiotechnol* 2015; 9: 165–171.
4. Suaya, J. A. et al. Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. *BMC Infect. Dis* 2014;14:8.
5. Bansod, S. D., Bawaskar, M. S., Gade, A. K. & Rai, M. K. Development of shampoo, soap and ointment formulated by green synthesised silver nanoparticles functionalized with antimicrobial plants oils in veterinary dermatology: treatment and prevention strategies. *IET Nanobiotechnol* 2015; 9:165–171.
6. Aljufali, I., Huang, C.-H. & Fang, J.-Y. Nanomedical strategies for targeting skin microbiomes. *Curr. Drug Metab* 2015;16: 255–271.
7. Hoareau, L. and E.J. DaSilva, Medicinal plants: A re-emerging health aid. *Elect. J. Biotechnol* 2014;2:56-70.
8. S.R. Sinkar, V.D. Samarth. Medicinal plants used for the treatment of various skin disorders by a rural community in warud region of Maharashtra 2019; 8(5):791-794. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2019/vol8issue5/PartM/8-5-186-694.pdf>
9. Ernst E. The efficacy of herbal medicine An overview. *Fundamental and Clinical Pharmacol* 2013;19:405-409.

10. Kala C.R., Indigenous uses, population density and conservation of threatened medicinal plants in protected areas of the Indian Himalayas, *Conserv Biol.* 2013;2: 368-378.

11. Adriana Cruz, Eva Sanchez-Hernandez, Ana Teixeira, Rui Oliveira, Ana Cunha, Pablo Martin-Ramos. Phytoconstituents and Ergosterol Biosynthesis-Targeting Antimicrobial Activity of Nutmeg (*Myristica fragans* Houtt.) against Phytopathogenes 2024;29(2): 471.

12. S.R. Sinkar, V.D. Samanth. Medicinal plants used for the treatment of various skin disorders by a rural community in warud region of Maharashtra 2019; 8(5):791-794.

13. Montana Ranjbar, Mahmoud Kiani, Ali Nikpay. Antioxidant and scolicidal activities of four Iranian *Mentha* species (Lamiaceae) in relation to phenolic elements 2020; 9(3): 200-208

14. News posted in “The Telegraph” by Hannah Furness 2013;1-3. <http://www.telegraph.co.uk>.

15. Nagariya A.K., Meena A.K., Jain D., Gupta B.P., Yadav A.K., Gupta M.R., Pathak A.K., Neelam, Medicinal plants used in the healing of skin diseases in different regions of India: A Review, *International Journal of Chemical and Analytical Science*, 2013; 1(5): 110-113.

16. Medicinal plants used for the treatment of various skin disorders by a rural community in northern Maputaland, South Africa Helene De Wet, Sibongile Nciki and Sandy F van Vuuren. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine* 2013; 9:51.

17. Ethnomedicinal plants used to treat skin diseases by Tharu community of district Udham Singh Nagar, Uttarakhand, India Jyotsana Sharma, Sumeet Gairola, Yash Pal Sharma, R.D. Gaur. *Journal of Ethnopharmacology* 2014;140–206.

18. Рахман М., Саркер С.Д. Антимікробні натуральні продукти. У щорічних звітах з медичної хімії: лікарські натуральні продукти: підхід, орієнтований на захворювання, 1-е видання; 2020; ТОМ 55: с. 77-113.

19. De Oliveira, D.M.P.; Forde, B.M.; Kidd, T.J.; Harris, P.N.A.; Schembri, M.A.; Beatson, S.A.; Paterson, D.L.; Walker, M.J. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33:181-190.

20. Atanasov, A.G.; Waltenberger, B.; Pferschy-Wenzig, E.M.; Linder, T.; Wawrosch, C.; Uhrin, P.; Temml, V.; Wang, L.; Schwaiger, S.; Heiss, E.H.; et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol. Adv.* 2015; 33: 1582–1614.

21. Buchvald, D. Anatomy and histology of the skin. In *Dermatovenerology*, 1st ed.; Šimaljaková, M., Buchvald, D., Eds.; Publishing House of Comenius University: Bratislava, Slovakia, 2019; 21–24

22. I., V.; Rotstein, C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2013;19: 173–184.

23. Buchvald, D. Viral infections of skin and mucosae. In *Dermatovenerology*, 1st ed.; Šimaljaková, M., Buchvald, D., Eds.; Publishing House of Comenius University: Bratislava, Slovakia, 2019; 95–116.

24. Šimaljaková, M. Mycotic infections of skin and mucosae. In *Dermatovenerology*, 1st ed.; Šimaljaková, M., Buchvald, D., Eds.; Publishing House of Comenius University: Bratislava, Slovakia, 2019; 139–160.

25. Buchvald, D. Dermatoses caused by protozoa and worms. In *Dermatovenerology*, 1st ed.; Šimaljaková, M., Buchvald, D., Eds.; Publishing House of Comenius University: Bratislava, Slovakia, 2019;161–167.

26. Esposito, S.; Bassetti, M.; Concia, E.; De Simone, G.; De Rosa, F.G.; Grossi, P.; Novelli, A.; Menichetti, F.; Petrosillo, N.; Tinelli, M.; et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: An update. *J. Chemother* 2017;29: 197–214.

27. Foster, T.J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017; 41: 430–449.

28. Kampf, G. Acquired resistance to chlorhexidine—Is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative *J. Hosp. Infect.* 2016; 94: 213–227.
29. Dadashi, M.; Hajikhani, B.; Darban-Sarokhalil, D.; van Belkum, A.; Goudarzi, M. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 20: 238–247.
31. O.S. Oladeji, F.E. Adelowo, D.T. Ayodele, K.A. Odelade Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Cymbopogon citratus*: A Review *Scientific Afr* 2019;6:137. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00137>
32. O.S. Oladeji, K.A. Odelade, J. Oloke Phytochemical screening and antimicrobial investigation of *Moringa oleifera* leaf extracts 2019;79-84.
33. Rumana Yasmeen, Naomi K. Fukagawa, Thomas TY Wang. Establishing health benefits of bioactive food components: a basic research scientist’s perspective 2017;44:109-114.
34. Satish Chandra, D.S. Rawat. Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: a review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties 2015;4(3):123-131. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2015.06.004>
35. U.K.Sharma, R. Kumar, R. Ganguly, A.Gupta, A.K. Sharma, Cinnamaldehyde Pandey An active component of Cinnamon provides protection against food colour induced oxidative stress and hepatotoxicity in albino Wistar rats 2018; 123-129.
36. Marta Rogowska, Matgorzata Lenart, Sinisa Srecec, Maria Ziaja, Andrzej Parzonko, Agnieszka Bazylo. Chemical composition, antioxidative and enzyme inhibition activities of chickweed herb (*Stellaria media* L., Vill.) ethanolic and aqueous extracts 2017;448-45.
37. M.Iboroma, E.E.Orlu, N. Ebere, A. Obulor Androgenic and antioxidant activity of *Stellaria media* on rat following sub-chronic exposure to dichlorvos 2018; 38-46.
38. M.V. Melnyc, V.M. Vodoslavskyi, M.A. Obodianskyi Research of phenolic compounds of *Ruta graveolens* and *Stellaria media* (L.) Vill *Asian* 2018; 1-8.

39. N.A. Shah, M.R. Khan, A. Nadhman Antileishmanial, toxicity, and phytochemical evaluation of medicinal plants collected from Pakistan 2014; 20-23.
40. Y. Shan, Y. Zheng, F. Guan, J. Zhou, H. Zhao, B. Xia, X. Feng Purification and characterization of a novel anti-HSV-2 protein with antiproliferative and peroxidase activities from *Stellaria media* 2014; 649-655.
41. Ridhima Singh, Mansi Chaudhary, Ekta Singh Chauhan. *Stellaria media* Linn.: A comprehensive review highlights the nutritional, phytochemistry, and pharmacological activities 2022;11(3):330-338.
42. M. Rogowska, A. Parzonko, A. Bazylo In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity, and determination of chemical composition of aqueous and ethanolic extracts of *Stellaria media* herb 2015; 35.
43. M. Rogowska, M. Lenart, M. Ziaja, A. Parzonko, A. Bazylo Chemical composition, antioxidative and enzyme inhibition activities of chickweed herb (*Stellaria media* L., Vill.) ethanolic and aqueous extracts 2017; 448-454.
44. R.A. Komakhin, D.A. Vysotskii, R.R. Shukurov, V.D.Vobilkova, V.V. Komakhina, S.R. Strelnikova, E.M. Vetchinkina, A.V. Babakov Novel strong promoter of antimicrobial peptides genepro-SmAMP2from chickweed (*Stellaria media*). 2016; 43.
45. М.О. Хмельова, О.А. Євтіфєєва, В.М. Хоменко. Дослідження екстемпоральних мазей 2013; 39-40.
46. Tarun Gard, Goutam Rath, Amit K. Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery 2014; 969-987.
47. Gladukh IeV, Grubnik IM, Kukhtenko GP, Stepanenko SV. Rheological studies of waterethanol solutions of gel-formers. J Chem Pharm Res 2015;7:729.
48. Grubnyk I, Kuhtenko A, Omelchenko P, Iudina I, Kuhtenko G, Chueshov V, et al. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy. In: Novikov V, editor. Modern Trends in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology. Lviv: Lviv Polytechnic; 2015; 65-68.

49. Karaubayeva AA, Sakipova ZB, Ibragimova LN, Omarova RA, Gladuh EV, Kuhtenko GP. Farmatsevticheskaya razrabotka vulvosorbtsionnogogelyanaosnovekaolina [Pharmaceutical development of vulvosorbition gel based on kaolin]. J Almaty Technol Univ 2017;114:74-5.

50. Kukhtenko GP, Kukhtenko AS, Kapsalyamova EN, Ayupova RB, Sakipova ZB. Reologicheskie issledovaniya myagkih lekarstvennykh form [Rheological studies of soft drugs]. Medicine 2014;1:6-4.

51. Sanghi, D. K. and Tiwle, R. Formulation and Characterization of Herbal Face Wash/Scruber. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research 2016; 3(11): 274– 278.

52. M.N. Anurova, E. O. Bakhrushina, N.B. Demina. Review of Contemporary Gel-Forming Agents in the Technology of Dosage Forms 2015;627-634.

53. Bankar, A. M. and Dole, M. N. Formulation and evaluation of herbal antimicrobial gel containing musaacuminata leaves extract. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 2016; 5(1): 1–3.

54. Samala, M.L. and Sridevi, G. Role of Polymers as Gelling Agents in the Formulation of Emulgels. Polymer science 2016; 2(1): 1–8.

55. Shu, M. (2013). Formulasi sediaan gel. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya 2013; 2(1): 1–14.

56. Ningsi, S., Leboe, D. and Armaya, S. Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Daun Binahong (*Andrographis cordifolia*). Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar 2016; 4(1): 21–27

57. Dambur, M. et al. Formulasi Dan Pengujian Stabilitas Fisik Gel Antijerawat Liofilisat Limbah Kokon Asal Kabupaten Soppeng. Pharmacy Medical Journal 2019; 2(2): 70–74

58. Wibowo, S. A., Budiman, A. and Dwi, H. Formulasi dan Aktivitas Anti Jamur Sediaan Krim M/A Ekstrak Etanol Buah Takokak (*Solanum Torvum Swartz*) Terhadap *Candida Albicans*. Jurnal Riset Sains dan Teknologi 2017; 1(1):22–36.

59. O. S. Oladeji, A. K. Oyebamiji *Stellaria media* (L.) Vill. – A plant with immense therapeutic potentials: phytochemistry and pharmacology 2020; <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2820%2930994-4>

60. Priscilla R. Vargas, Camilla M. Costa, Bruno S. Fonseca, Monica F. and Paulo R. Rheological Characterization of Carbopol. Dispersions in Water and in Water/Glycerol Solutions 2019;4(1):3 <https://doi.org/10.3390/fluids4010003>

61. Ruiz- Rubio L., Alvarez V., Lizundia E., Vilas J.L., Rodriguez M., Leon L.M. Influence of a-methyl substitutions on interpolymer complexes formation between poly(meth)acrylic acidis and poly (N- isopropyl(meth) acrylamide)s. *Colloids Polym. Sci.* 2015; 293, 1447-1455.

62. Федоровська М. І., Ярема І. О. Біофармацевтичні дослідження дерматологічних засобів, призначених для застосування при андрогенній алопеції. Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.: матеріали Міжнар. Наук.-практ. Конф., м. Одеса, 17-18 квітня 2015р. Одеса, 2015 с.20-27

63. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&stype=8>

64. Босак Н., Белей Н., Белей С. Аналіз асортименту препаратів у м'яких лікарських формах, що застосовуються при загоєнні ран. Збірник матеріалів LXVII науково-практичної конференції, присвяченій 170-літньому ювілею Івана Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 13-14 черв. 2024 р. Тернопіль. 2024.

65. Тернопільська Н., Белей Н., Белей С. Аналіз асортименту рослинних ЛЗ у формі таблеток, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України. Збірник матеріалів LXVII науково-практичної конференції, присвяченій 170-літньому ювілею Івана Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 13-14 черв. 2024 р. Тернопіль. 2024.

Додаток 1

Аналіз асортименту ЛЗ у МЛФ, які застосовуються для місцевого лікування ран, на фармацевтичному ринку України

Назва ЛП	ЛФ	Склад	Покази до застосування	Фірма-виробник	Країна
1	2	3	4	5	6
Неоміцин плюс	мазь	Бацитрацин цинку, неоміцину сульфат	Місцеве лікування та профілактика бактеріальних інфекцій. Екземи, фурункули, карбункули, хірургічні рубці, інфіковані варикозні	Здоров'я	Україна
Банеоцин	мазь	Бацитрацин цинку, неоміцину сульфат	Місцеве лікування та профілактика бактеріальних інфекцій. Екземи, фурункули, карбункули, хірургічні рубці, після косметичної хірургії і пересадки шкіри	Сандоз	Словенія
Фузікутан	Крем, мазь	Кислота фузидивої (у вигляді фузидової кислоти гемігідрату)	При інфекційних захворювань шкіри, спричинених бактеріями	Мібе ГмбХ Арцнайміт тель	Німеччина
Бактафуз	крем	Кислота фузидивої	Як монотерапія або в комбінації зі системною терапією для лікування первинних або вторинних інфекцій шкіри, такими штамми <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	Енк'юб Етікалз Пвт.Лтд	Індія
Фузідерм	мазь	Кислота фузидивої	При фолікуліті, пароніхії, еритразма, вугрові висипання, інфіковані рани та опіки, екземоподібний дерматит	Фарма Інтернешен ал Компані	Йорданія

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Синтоміцин	лінімент	синтоміцин	Гнійничкові ураження шкіри, карбункули, гнійні рани, виразки, опіки, тріщини сосків	Червона зірка	Україна
Хітозан-гента	гель	Гентаміцин у сульфат	З метою та профілактики і лікування гнійних ускладнень, для лікування трофічних виразок, дерматити, акне	Євразія	Україна
Тирозур	гель	Тиротрицин	Лікув. Поверхневих ран з незначним виділенням ексудату і наявністю суперінфекцій, рвані рани, подряпини	Енгельгард Арцнайміттель	Німеччина
Бондерм	мазь	мупіроцин	При інфекціях шкіри, фолікуліти, фурункульозу	Белупо, ліки та косметика	Хорватія
Бактопик	мазь	мупіроцин	При інфекціях шкіри, фолікуліти, фурункульозу	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд	Індія
Бактіаліс	мазь	мупіроцин	При інфекціях шкіри, фолікуліти, фурункульозу	ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика»	Україна
Мупіроцин	Мазь, крем	мупіроцин	При інфекціях шкіри, фолікуліти, фурункульозу	Гленмарк Фармасьютика лз Лтд.,	Індія
Бактопик	Мазь назальна	мупіроцин	Місцеве лікування інфекцій носової порожнини, спричинених <i>Staphylococcus aureus</i> , включаючи метицилінрезистентні штами.	Кусум Хелтхкер Пвт Лтд	Індія

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Бактробан	мазь	мупіроцин	Місцеве лікування бактеріальних інфекцій шкіри, імпетиго, фолікуліту, фурункульоз	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед	Велика Британія
Левомеколь	мазь	Хлорамфенікол, метилурацил	Лікування гнійних ран, трофічні виразки, пролежні, карбункули, інфіковані опіки	АТ «Фармак»	Україна
Хепідерм плюс	крем	Декспантенолу, бензалконію, хлоргексидину	Лікування дрібних саден, подряпин, порізів, тріщин сосків у жінок, тріщини шкіри	ТЗОВ «Здоров'я»	Україна
Ацербін	мазь	Кислота яблучна, кислота бензойна, кислота саліцилова	При лікуванні загоєння ран, опіків, рани	Фармацевтише фабрік Монтавіт ГмБХ	Австрія
Пантестин	гель	Декспантенол, мірамістин	Післяопераційні рани, трофічні виразки, лікування сонячних опіків, порізи, подряпини, лікування ерозій шийки матки	ПрАТ Фармацевтична фірма «Дарниця»	Україна
Метилурацил з мірамістином	мазь	Метилурацил, мірамістин	Ускладені, тяжкозagoювальні рани, променеві та трофічні виразки, опіки ЛЗ чинить фотозахисну дію у хворих на фотодерматози	ПрАТ Фармацевтична фірма «Дарниця»	Україна

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Альтанова	мазь	Альтану,ди метилсуль фоксид	Піодермії,інфіковані стафілококом;трофічн і виразки,опіки легкого і середнього ступеня; гнійні рани, дерматози, ускладнені піоковою інфекцією; генералізовані пародити 1-2 ступеня.	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».	Україна
Календули	мазь	Настойка календули	Опіки,порізи,тріщини шкіри,гнійні рани	ТОВ ДКП «Фармацевтична фабрика»	Україна
Далмаксін	мазь	Тіотриазолін	Рани, які тривало загоюються, повільно гранулюються та епітелізуються, трофічні виразки та пролежні. Псоріаз, виразки ураження слизової ротової порожнини та ясен	ПАТ Хімфармзавод «Червона зірка»	Україна
Контрактубекс	гель	Рідкий екстракт цибулі, гепарин натрію, алантоїн	Гіпертрофічні, келоїдні рубці, ампутацій, опіки	Мерц Фарма ГмбХ і КО. КгаА	Німеччина
Вундехіл	мазь	Прополісу настойки, карофілену, софори японської настойки, перстачу настойки, деревію настойка	Рани різного походження, такі як: рани, що повільно загоюються (запелі та інфіковані, післяопераційні), виразки (варикозні та діабетичні), гематоми, опіки, пролежні, гінекологічні ерозії, псоріаз	ТОВ Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»	Україна

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Мефенат	мазь	Мефенамін у натрієва сіль, вінілін	Виразково-некротичні і запальні захворювання шкіри та слизових оболонок: ексfolіативний хейліт; тріщини, травматичні виразки губ, гострий та хронічний виразковий гінгвіт, карбункули, фурункули, трофічні виразки, екземи, опіки, ревматоїдний артрит	АТ «Фармак»	Україна
Пантекрем	крем	декспантен олу	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри пацієнтів під час та після місцевого застосування кортикостероїдів	ПРАТ «Фітофарм»	Україна
Хепідерм	Крем	Декспантен олу	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри пацієнтів під час та після місцевого застосування кортикостероїдів	ТзОВ Фармацевт ична компанія «Здоров'я»	Україна
Рекреол	крем	декспантен ол	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри	АТ «Гріндекс»	Латвія

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Пантенол	крем	декспантен ол	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри пацієнтів під час та після місцевого застосування кортикостероїдів	ТзОВ Фармацевтич на компанія «Здоров'я»	Україна
Бепантен	крем	декспантен ол	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри пацієнтів під час та після місцевого застосування кортикостероїдів	ГП Грензах Продуктіонс ГмБХ	Німеччин а
Бепантен	мазь	декспантен олу	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри пацієнтів під час та після місцевого застосування кортикостероїдів Для лікування пелюшкового дерматиту	ГП Грензах Продуктіонс ГмБХ	Німеччин а

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Бепантен плюс	крем	1 г крему містить декспантенолу 50 мг, хлоргексидину дигідрохлориду 5 мг;	Поверхневі ураження шкіри будь-якого походження, при яких існує ризик інфікування: подряпини, порізи, розчіси, тріщини шкіри, опіки, гнійники, дерматит. Хронічні ураження шкіри, такі як трофічні виразки ніг та пролежні. Інфекції шкіри, наприклад, вторинно-інфікована екзема та вторинно-інфікований нейродерміт. Лікування тріщин сосків у жінок, які годують груддю. Малоінвазивна хірургія: травми та хірургічні рани.	ГП Грензах Продуктiонс ГмБХ	Німеччина
Пантексол Ядран	крем	декспантенолу	профілактичне оброблення сухої, почервоної шкіри або шкіри з тріщинами; прискорення загоєння та епітелізації шкіри при мікроушкодженнях (нетяжкі опіки та подряпини); при подразненнях шкіри; пелюшковому дерматиті; при хронічних виразках шкіри та пролежнях; анальних тріщинах; ерозіях шийки матки та після пересадки шкіри; обробка шкіри пацієнтів	Ядран-Галенський Лабораторій д.д.	Хорватія

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
Пантенол-Тева	мазь	декспантен олу	Профілактичне оброблення сухої, почервонілої шкіри або шкіра з тріщинами, пелюшкові дерматити, анальні тріщини, ерозії шийки матки, обробка шкіри пацієнтів під час та після місцевого застосування кортикостероїдів Для лікування та профілактики пелюшкового дерматиту	Меркле Гмбх	Німеччина

Додаток 2

Аналіз асортименту БАДів, які застосовуються для місцевого лікування ран, на фармацевтичному ринку України

Назва	ЛФ	Склад	Покази до застосування	Виробник	Країна
Жеколь	мазь	Вазелін, риbachий жир, олія оливкова, ретинолу пальмітат, віск бджолиний, етанол	При сонячних опіках, пролежні, надзвичайно суха шкіра	Ядран-Галенський Лабораторій д.д.	Хорватія
Спасатель форте	бальзам	Олія обліпихи, масло пряжене, олія терпентинна, вітамін Е, бджолиний віск, нафталанська нафта, ефірні олії троянди, лаванди, чайного дерева	Травми поверхонь тіла, в тому числі рани (глибокі, поверхневі); гострі запалення, без рубців; гнійні процеси в ранах; опіки будь-якого ступеня; садна, гематоми	Dr.Retter ES	Польща
Боро плюс	крем	Імбирна лілія, куркума, алое вера, нім, сандалове дерево, екстракт кореня солодкий	При порізах і подряпинах, при опіках і обмороженні, при укусах комах, при утворенні мозолів, для догляду за губами	Emami Ltd.	Індія
Декспан плюс	крем	Декспантенол, алантоїн, масло Ши	Сприяє загоєнню, відновленню і активному зволоженню пошкодженої шкіри при дерматозах, тріщинах, ранах, опіках та попрілостях	Dr. Redday's Laboratories	Індія
Цикатридина	мазь	Натрієва сіль гіалуронової кислоти 0,2 %	Подразнення та почервоніння, після пілінгу, епіляції, та лазера; поверхневі рани: тріщини, подряпини, лущення,	Фарма-Дерма	Італія

			висипання, опіки, глибокі поранення		
--	--	--	--	--	--