

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Кафедра аптечної та промислової технології ліків

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему:
«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ
З ЕКСТРАКТОМ VERBENAE OFFICINALIS L.»**

Виконала: здобувач вищої освіти 6 курсу групи 881 (1А)
спеціальності 226 «Фармація.

Промислова фармація»

Горпинюк Єлізавета Юріївна

Керівник: к. фарм. н., доцент Глущенко О. М.

Рецензент: канд. біол. наук, асистент кафедри хімії ліків
та лікарської токсикології Виноградова К.Г.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
РЕЧОВИН *VERBENAE OFFICINALIS L.*

1.1 Аналіз сучасного стану досліджень біологічно активних речовин *Verbenae officinalis L.*

1.2 Використання вербени лікарської у медицині та фармації

1.3 Аналіз асортименту лікарських засобів на основі біологічно активних речовин *Verbenae officinalis L.*

Висновки до розділу 1

РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ
ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

2.2 Методи дослідження

Висновки до розділу 2

РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ НА
ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *VERBENAE OFFICINALIS L.*

3.1 Теоретичне обґрунтування оптимального складу крему з екстрактом *Verbenae officinalis L.*

3.2 Обґрунтування технології крему на основі біологічно активних речовин *Verbenae officinalis L.*

3.3 Визначення фізико-хімічних показників крему з екстрактом *Verbenae officinalis L.*

Висновки до розділу 3

ВИСНОВКИ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

РЕЗЮМЕ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – Активні фармацевтичні інгредієнти;

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical Classification System;

АФК – Активні форми кисню;

БАР – Біологічно активні речовини;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГЛБ – Гідрофільно-ліпофільний баланс;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЛЗ – Лікарські засоби;

ЛП – Лікарські препарати;

ЛРС – Лікарська рослинна сировина;

МЛФ – М'яка лікарська форма;

о/в – олія/вода;

в/о – вода/олія;

ово – олія/вода/ олія;

вов – вода/олія/ вода;

ПАР – Поверхнево-активні речовини.

ВСТУП

Актуальність теми. Дерматози – захворювання, що характеризуються патологічними змінами в стані шкіри та її придатків (волосся, нігті) або слизових оболонок, на які страждає кожен двадцятий мешканець України [1]. Вони відрізняються за симптомами та ступенем важкості, можуть мати тимчасовий або хронічний характер, бути безболісними чи призводити до відчутного дискомфорту та суттєво знижують якість життя людини. Існує різна міра тяжкості захворювань шкіри – від невеликих проблем до ситуацій, що погіршують життя пацієнта, тому розробка нового лікарського засобу для лікування дерматологічних захворювань зумовлена потребою в розширенні асортименту м'яких лікарських засобів, що містять компоненти рослинного походження, що мають сталий терапевтичний ефект зумовлений комплексом біологічно активних речовин та мінімізацією побічних ефектів, що потребує проведення розлогіх досліджень та співпраці між фармацевтичними компаніями та науковцями [2].

При розробці м'яких лікарських засобів для нашкірного нанесення лікарська рослинна сировина завдяки вибору оптимальної технології виготовлення м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування та раціональній комбінації її з допоміжними речовинами – перспективне джерело активних фармацевтичних інгредієнтів,.

Сьогодні у косметичі та дерматології зростає інтерес до натуральних і органічних інгредієнтів. Серед лікарських форм, які заслуговують на увагу при лікуванні дерматологічних захворювань – креми, які є ефективними через свою здатність впливати безпосередньо на пошкоджену або проблемну область шкіри, що дозволяє активним інгредієнтам проникати безпосередньо в уражені ділянки шкіри.

Розробка лікарських засобів для терапії дерматологічних захворювань з використанням природних компонентів стає актуальною та популярною. Вербена лікарська відома своїми антисептичними, протизапальними та

заспокійливими властивостями. Вона володіє антиоксидантним ефектом, здатна заспокоювати подразнену шкіру, сприяти загоєнню ран. Серед лікарських препаратів місцевого застосування, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, відсутні препарати з вербеною лікарською. Тому проведення наукового пошуку із розробки складу та технології крему із вербеною лікарською є актуальним та перспективним науковим напрямком фармацевтичної науки і продовжує привертати увагу дослідників і виробників лікарських засобів.

Мета дослідження: розробка складу та технології крему з екстрактом *Verbenaе officinalis L.*

Завдання дослідження:

- огляд літературних джерел щодо сучасних тенденцій у лікуванні та ключових аспектів фармакотерапії дерматологічних захворювань;
- аналіз асортименту фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються для лікування дерматологічних захворювань;
- обґрунтування складу і технології крему з сухим та рідким екстрактами вербени лікарської;
- обґрунтування стадій технологічного процесу виготовлення крему з екстрактом сухим та рідким вербени лікарської в умовах аптечного закладу.

Об'єкт дослідження – допоміжні речовини, емульсійні основи, експериментальні зразки (креми з екстрактом сухим та рідким вербени лікарської).

Предмет дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології крему на основі екстрактів вербени лікарської.

Методи дослідження: інформаційний пошук (аналіз даних наукових праць зарубіжних і вітчизняних учених, що присвячені проблемам фармакотерапії хворих із дерматологічними захворюваннями, Державного Реєстру ЛЗ України та Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України №762 від 20.11.2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-

технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при псоріазі, включаючи псоріатичні артропатії» та №670 від 04.07.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при атопічному дерматиті», аналіз асортименту ЛЗ із вербеною лікарською, фізико-хімічні (визначення розміру частинок, однорідності, змішування), фармако-технологічні (визначення стійкості крему, середньої маси).

Практичне значення отриманих результатів

Результати досліджень за темою: «Розробка складу та технології крему з екстрактом *Verbena Officinalis L.*» були оприлюднені на наступних конференціях та можуть бути використані при виробництві м'яких лікарських засобів дрібносерійного виробництва в умовах аптек.

Тези доповідей

1. Горпинюк Є.Ю., Глуценко О.М., Полова Ж.М. Аналіз використання *Verbena Officinalis* у фармацевтичних препаратах. Матеріали *Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023»*. 23-24 листопада 2023 року. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. С. 37.
2. Горпинюк Є.Ю., Глуценко О.М., Полова Ж.М. Дослідження вибору оптимальної основи крему з Вербеною лікарською для лікування дерматологічних захворювань. Матеріали *науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*, 19-20 грудня 2023 року. м. Київ. С. 329.

Елементи наукової новизни: Вперше обґрунтовано склад та розроблено технологію крему емульсійного першого роду із сухим та рідким екстрактами вербени лікарської, відпрацьовано склад активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин та підібрано і експериментально відтворено технологію виробництва крему на основі емульсії першого роду в умовах аптек.

Структура випускної кваліфікаційної роботи: розміщена на _46__ сторінках, складається із змісту, переліку умовних позначень, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, ілюстрована __3_ таблицями та _10__ рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *VERBENA*
OFFICINALIS L.1.1 Аналіз сучасного стану досліджень біологічно активних речовин *Verbena officinalis* L.

Вербена лікарська (*Verbena officinalis* L.) – багаторічна трав'яниста рослина сімейства вербенових має переважно розгалужене стебло чотиригранне, пряме або висхідне, 25-100 см заввишки. Листки короткочерешкові, яйцевиднодовгасті або довгасті, з перистонадрізними краями, завдовжки 2-10 см, центральні – перистонадрізані або трироздільні, зубчасті, верхні – довгасті, перистонадрізані. Квітки неправильні, зібрані в довгі колосовидні суцвіття, двостатеві, зрослопелюсткові. Цвіте від квітня до жовтня. Квітковий віночок лійковидний, фіолетовий. Плоди – горішки [3].

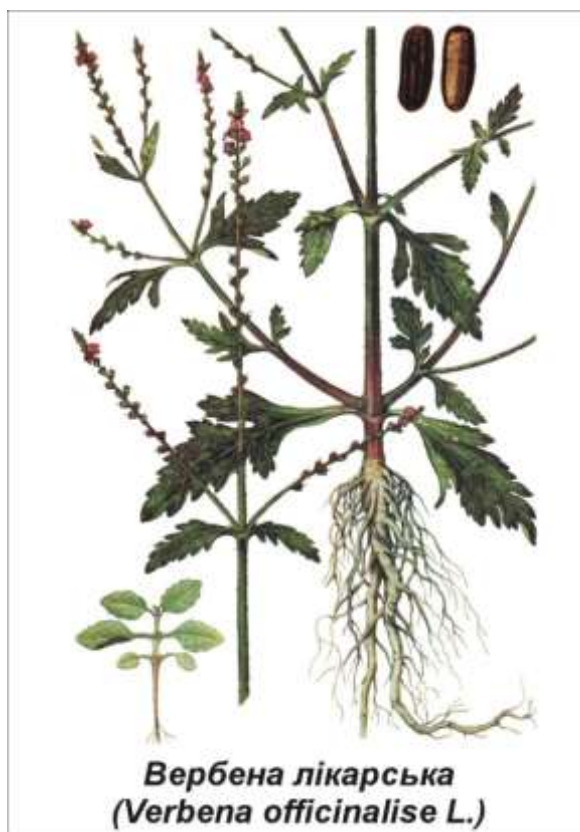


Рисунок 1.1 – Зовнішній вигляд Вербени лікарської

Батьківщина рослини – Європа. Ростає на забур'янених місцях, вологих пісках, узбіччях доріг по всій території України. Завезена в Азію, Африку, Австралію, Північну і Центральну Америку, збирають траву під час цвітіння.

Трава Вербени лікарської містить вербеналін, кислоту ферулову, вербенін, слиз, гіркоти, таніни, ефірну олію, силіцієву кислоту, флавоноїди, актеоцид, сапоніни [4,5].

Вербеналін і Вербенін – це алкалоїди, що містяться в рослині та мають протизапальні, антисептичні та заспокійливі властивості, що може бути корисним при лікуванні захворювань, пов'язаних із запаленням, такими як дерматити, акне, псоріаз, рожевий лишай і т. інше [6].

Слиз виконує різні функції, такі як захист шкіри від подразнень, зменшення тертя, утримання вологи, а також утворення захисного шару в деяких слизових оболонках. Слиз (комплекс полімерного полісахариду) в основному складається з вуглеводів сильно розгалуженої структури (мономерних одиниць L-арабінози, D-ксилози, D-галактози, L-рамнози та галактуронової кислоти) [7].

Гіркі речовини, а саме ірідіоїди, можуть впливати на травлення і шлунковий стан, і використовуються для полегшення різних шлунково-кишкових захворювань. Крім того, їх антиоксидантні властивості можуть мати певний захисний ефект для клітин організму [8].

Таніни проявляють антиоксидантні властивості, запобігають захворюванням, пов'язаним з окислювальним стресом: серцево-судинні, рак та остеопороз. Завдяки хімічній активності, високій доступності сировини, простоті та безпеці екстракції таніни широко використовуються в харчовій, шкіряній та хімічній промисловості. Таніни регулюють вироблення шкірного сала, що корисно для людей із схильністю до жирної шкіри та акне. Також вони є потужними антиоксидантами, які можуть захищати клітини шкіри від вільних радикалів і запобігати передчасному старінню [9].

Ефірні олії отримують із різних рослин і можуть використовуватися в ароматерапії та для покращення психоемоційного стану, складаються з дуже

маленьких молекул, які можуть проникати в клітини, а деякі сполуки ефірних олій можуть навіть долати гематоенцефалічний бар'єр, володіють антидепресивними, стимулюючими, детоксикаційними, антибактеріальними, протівірусними та заспокійливими властивостями, що робить їх природним, безпечним та економічно ефективним засобом лікування багатьох захворювань.

В огляді, опублікованому в журналі Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, йдеться про те, що «щонайменше 90 ефірних олій можуть бути ідентифіковані як рекомендовані для дерматологічного використання принаймні з 1500 комбінаціями», що дає можливість використовувати їх для лікування шкіри: боротися з патогенами, що викликають дерматологічні інфекції, такі як дерматит, екзема та вовчак, покращити загальний стан шкіри і сприяти загоєнню ран [10-11].

Флавоноїди – це природні речовини, що синтезуються в деяких частинах рослин і мають високу антиоксидантну біологічну активність. Вони приймають участь у метаболічних процесах: позитивно впливають на стан капілярів, мають діуретичну активність, кардіотонічну, гіпотензивну та спазмолітичну дію на гладенькі м'язи кровоносних судин. Флавоноїди проявляють протівирозковий, ранозагоювальний, протипухлинний ефекти, контролюють накопичення активних форм кисню (АФК) за допомогою АФК-поглиначів при їх утворенні, відіграють важливу роль у стійкості рослин до стресу і через їх протизапальні та протимікробні властивості мають велике значення для здоров'я людини [12-13].

Сапоніни – це природні рослинні глікозиди із складною структурою, що взаємодіють з організмом людини в широкому спектрі залежно від їхнього складу. Назва групи походить від латинського «sapo», що означає «мило», через їхню здатність утворювати стійку піну при струшуванні водних розчинів. Залежно від хімічної будови аглікону (сапогеніну), сапоніни поділяють на тритерпенові (тетрациклічні та пентациклічні) і стероїдні (спіростанолові та фураностанолові). Екстракти, що містять сапоніни,

використовують для лікування різних захворювань: стероїдні сапоніни застосовують при гіпертонії та атеросклерозі, тритерпенові сапоніни впливають на гормональний статус, активізують секреторну діяльність залоз [14-16].

Кремнієва кислота (або силікати) часто використовується в косметології через свої корисні властивості для шкіри. Вона має здатність зволожувати шкіру, утримуючи вологу та покращуючи її гідrataцію. Це особливо корисно для сухої або зневодненої шкіри. Також кремнієва кислота допомагає утримувати еластичність і пружність шкіри, взаємодіє з надлишком себуму (шкірного жиру), вбирає зайве шкірне сало, а також має відбілювальний ефект, допомагає зменшити пігментацію та покращити стан шкіри [17-18].

Вербена лікарська широко використовується в традиційній китайській медицині та народній медицині різних країн світу. Недавні наукові дослідження біологічної активності екстрактів трави вербени лікарської проведені в наукових лабораторіях Німеччини, Австрії, Іспанії, Туреччини, Єгипту, Ефіопії, Пакистану, Індії, Японії, Китаю і Польщі підтверджують її використання в фітотерапії, враховуючи антиоксидантні, протимікробні, протизапальні, нейропротекторні, протиракові, анксиолітичні та анти конвульсивні властивості. Інтерес до вербени лікарської обумовлений її хімічним складом: наявністю іридоїдів, танінів, флавоноїдів, сапонінів та ефірної олії, що визначають її лікувальні властивості [19-21].

1.2 Використання *Verbenae officinalis* L. у медицині та фармації

Багаточисельні доклінічні та клінічні дослідження фармакологічної активності трави вербени лікарської підтверджують її антибактеріальну, протизапальну, протипухлинну, антигельмінтозну, протисудомну, гастропротекторну, нейро- і кардіопротекторну фармакологічну дію. Монографії на траву вербени лікарської входять Американської, Європейської, Британської трав'яних та Китайської фармакопей.

У народній медицині різних країн вербена лікарська використовується у вигляді оральних форм як загальнозміцнюючий, відхаркувальний, потогінний, кардіотонічний, лактогенний засіб, також її широко використовують при шлункових коліках, хворобах печінки, селезінки, анемії, порушенні обміну речовин, тромбозах, в лікарських формах для зовнішнього застосування – при шкірних захворюваннях в якості ранозагоювального засобу [22], а також як потужний антибактеріальний та протизапальний засіб при стоматиті, гінгівіті, фарингіті [23].

У середні віки вербена була справжньою панацеєю: нею лікували епілепсію, лихоманки, ангіну, золотуху, хвороби шкіри, проказу, забиті місця, вона оберігала також від будь-якого зараження, що робило її воістину дорогоцінним засобом під час епідемій, настільки частих у ті часи [24].

Як лікарська сировина використовується надземна частина вербени під час цвітіння. В цей період у рослині міститься максимально високий відсоток ефірної олії із запахом камфори, яка є джерелом цитралю, спиртовий розчин якого використовують при деяких формах кон'юктивіту, а також як гіпотензивний, резерпіноподібний засіб.

Вербена з давніх часів використовувалася у народній медицині як засіб для розслаблення та зміцнення нервової системи. Експерименти на тваринах, проведені Векара (2020) продемонстрували зниження тривоги, що можна порівняти із дією діазепаму. Науковці пов'язують цей ефект з вмістом у

вербені алкалоїдів, флавоноїдів і дубильних речовин, які відомі своїми протизапальними та заспокійливими властивостями [25].

Дослідження довели, що екстракт вербени може допомогти контролювати конвульсії або судоми у людей з неврологічними захворюваннями, такими як епілепсія, затягуючи їх початок і скорочуючи тривалість. Цей ефект приписують вербеніну, ключовому компоненту вербени, який виявився більш ефективним за броміди, що зазвичай використовується для лікування епілепсії [26].

Стійкість до антибіотиків є зростаючою глобальною загрозою. Перспективні наукові дослідження свідчать про можливість захисту від антибіотико-резистентних бактерій і грибків за допомогою вербени лікарської.

У науковому експерименті, проведеному Samuel, Metadel, Subramanian (2015) та опублікованому в журналі *International Journal of Pure and Applied Bioscience*, ефірне масло вербени було протестовано на активність щодо на двої видів грибів і семи видів бактерій. Воно сповільнювало ріст всіх мікроорганізмів [6].

Дослідження проведене Ahmed, Ahmed Qasim, Ashraf, Maab (2017) вказувало на антибактеріальні властивості екстракту вербени відносно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і *Salmonella typhi*, які спричиняють різноманітні інфекційні захворювання [27].

Відомо, що сполуки, такі як цитраль, знаходяться в ефірному маслі вербени і мають антимікробні властивості. Крім того, інші корисні речовини, такі як флавоноїди, присутні в рослині, можуть потенціювати ці ефекти [19].

Дослідження Lu, Sastre, Kumar, Pandrey (2013) показують, що флавоноїди можуть унеможливити прикріплення бактерій до організму і зменшувати їхню токсичність для клітин людини. Проте для підтвердження цих відкриттів потрібні додаткові клінічні дослідження на людях [13].

Екстракт вербени може бути корисним при конкретних неврологічних або мозкових захворюваннях. Наукові дослідження, проведені Kou, Yang,

Yang, Wang, Wang, Xu, i Liu (2013), на тваринах показали, що вербеновий глікозид, відомий також як корнін або вербеналін, може суттєво знизити враження головного мозку тварин після інсульту [28]. Дослідження Lim, Kim, Lee, Park, Yang, i Yook (2022) показало, що це сприяє розвитку нових кровоносних судин у мозку, які постачають його киснем, і покращує мітохондріальну функцію мозку [29].

Отже, вербеналін забезпечує необхідний рівень енергії та кровопостачання мозку, покращуючи його функціональність після інсульту, та в комплексній терапії хвороби Альцгеймера.

Дослідження Kou, Yang, Yang, Wang, Wang, Xu, i Liu (2013) вказують на потенційну користь глікозидів, тритерпеноїдів і ефірних масел вербени в тому, як вони пригнічують ріст пухлин [28]. Проведені дослідження на тваринах були використані високі дози екстракту вербени (40 грамів на кілограм маси тіла), довели що ріст пухлини був інгібований порівняно з контрольною групою, більш ніж на 30% та зумовлений присутністю вербенозидів А і В та тритерпеноїдів.

Ефірні олії, що містяться у вербені мають встановлені протиракові властивості, які призводять до програмованої гибелі ракових клітин [19].

У проведеному дослідженні Nisar, Adhikary, Ahmad, & Alam (2022) виявлено, що концентрація 0,01% ефірного масла вербени призвела до збільшення загибелі імунних клітин отриманих від клітин з хронічним лімфолейкозом на 15–52% [30].

Багато корисних властивостей вербени лікарської досліджені, але рослина також знаходить застосування в народній медицині для лікування інших захворювань, незважаючи на відсутність клінічних доказів, що підтверджують її ефективність.

Наприклад, в Ефіопії використовують листя вербени для лікування вушних інфекцій, а корінь – для боротьби з запаленням мигдалин і аскаридозом, хворобою, викликаною паразитом *Ascaris lumbricoides* [31].

Вербена лікарська завдяки вербеналіну має в'язучий, тонізуючий, спазмолітичний та антисептичний ефекти. Цей рослинний препарат корисний при гіпотонії, занепаді сил, анемії, мізерних менструаціях у жінок астеничної статури. Вербена також стимулює лактацію та скорочення матки, покращує апетит та травлення, збільшує секрецію шлункового соку і нормалізує обмін речовин в організмі [3, 29].

У китайській, корейській і медицині Тибету вербена застосовується як протипухлинний засіб при пухлинах статевих органів та як потогінний при вірусних захворюваннях.

Препарати вербени використовують для лікування гострих захворювань дихальних шляхів, ревматизму, зубного та головного болю, гіпотонії, атеросклерозу, анемії та інших станів. Цей рослинний засіб також має кардіотонічну, діуретичну та загальнозміцнюючу дію. Припарки із свіжої рослини використовують для лікування гематом. Чай із вербени корисний при лихоманці, викликаній застудою чи грипом [32].

Настій трави вербени застосовується при різних хворобах шкіри, таких як висипки, золотуха, короста. Також настій трави вербени лікарської використовують для лікування розладів шлунково-кишкового тракту, як болезаспокійливий засіб при запаленнях глотки, ротової порожнини, зіва, зубному болі, золотусі, гепатиті.

Настій трави вербени використовують при запальних захворюваннях шкіри, висипах, фурункульозі та ранах у вигляді компресів, примочок та обмивань. Також товчене листя вербени застосовують для лікування незаживаючих ран і забитих місць. Корінь використовується як пластир для лікування золотухи, свинки та наривів. Ефірне масло вербени призначають при виснаженні, анемії та інших станах для покращення енергії та здоров'я.

За даними наукових досліджень було визначено, що *Verbena officinalis* L. має широкий спектр фармакологічних властивостей, а саме:

- Вербена може використовуватися для полегшення стресу та тривожності.

- Рослина має потенційно протизапальний ефект, що може бути корисним при запаленнях різних органів та систем.
- Вербена може виступати як антисептик, допомагаючи у боротьбі з бактеріальними інфекціями.
- Використання вербени може допомогти підвищити тонус організму, збільшити енергію та витривалість.
- Вербена може мати благотворний вплив на шлунково-кишковий тракт, полегшуючи травлення та поліпшуючи апетит.
- Рослина може бути використана для полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, таких як кашель і застуда.

1.3 Аналіз асортименту лікарських засобів на основі біологічно активних речовин *Verbenae Officinalis L.*

На фармацевтичному ринку України зареєстровано шість торгових назв лікарських засобів, які містять у своєму складі вербену лікарську та екстракт рідкий (субстанція) для фармацевтичного застосування (табл. 1.1) [42, 44].

Таблиця 1.1

Аналіз асортименту ЛЗ із *Verbenae officinalis L.*, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України

Фармакотерапевтична група	Діюча речовина	Торгова назва ЛЗ, підприємство-виробник
R05X ІНШІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ КАШЛЮ ТА ЗАСТУДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ		
активні фармацевтичні речовини: сухого екстракту (3–6:1) з кореня горечавки (<i>Radix Gentianae</i>), квіток первоцвіту з чашечкою (<i>Flores Primulae cum Calycibus</i>), трави щавлю (<i>Herba Rumicis</i>), квіток бузини (<i>Flores Sambuci</i>), трави вербени (<i>Herba Verbenae</i>) (1:3:3:3), (екстрагент етанол 51% (м/м));		Синупрет екстракт таблетки, ТОВ «Біонорика», Німеччина
висушені лікарські рослини у вигляді порошку: кореню горечавки (<i>Radix Gentianae</i>), квіток первоцвіту з чашечками (<i>Flores Primulae cum Calycibus</i>), трави щавлю (<i>Herba Rumicis</i>), квіток бузини (<i>Flores Sambuci</i>), трави вербени (<i>Herba Verbenae</i>)		Синупрет таблетки, ТОВ «Біонорика», Німеччина
1 таблетка містить висушені лікарські рослини у вигляді порошку: трави щавлю (<i>Herba Rumicis</i>) 36 мг; трави вербени (<i>Herba Verbenae</i>) 36 мг; кореня горечавки (<i>Radix Gentianae</i>) 12 мг; квіток бузини (<i>Flores Sambuci</i>) 36 мг; квіток первоцвіту з чашечкою (<i>Flores Primulae cum Calycibus</i>) 36 мг.		Синупрет форте таблетки, ТОВ «Біонорика», Німеччина
активні фармацевтичні речовини: 100 г крапель містять 29 г екстракту (1:11) з кореня горечавки (<i>Radix Gentianae</i>); квіток первоцвіту з чашечкою (<i>Flores Primulae cum Calycibus</i>); трави щавлю (<i>Herba Rumicis</i>); квіток бузини (<i>Flores Sambuci</i>); трави вербени (<i>Herba Verbenae</i>) (1:3:3:3), екстрагент етанол 59%;		Синупрет краплі оральні, ТОВ «Біонорика», Німеччина
екстракту (1:11) з кореня горечавки (<i>Radix Gentianae</i>), квіток первоцвіту з чашечкою (<i>Flores Primulae cum Calycibus</i>), трави вербени (<i>Herba Verbenae</i>), щавлю (<i>Herba Rumicis</i>), квіток бузини (<i>Flores Sambuci</i>) (1:3:3:3), (екстрагент етанол 59%);		Синупрет сироп, ТОВ «Біонорика», Німеччина
екстракту рідкого (1:11) з суміші ЛРС: тирличу коренів (<i>Gentianae Radix</i>), первоцвіту квіток з чашечкою (<i>Primulae Flores cum Calycibus</i>), щавлю трави (<i>Rumicis Herba</i>), бузини квіток (<i>Sambuci Flores</i>), вербени трави (<i>Verbenae Herba</i>) (1:3:3:3) [екстрагент – етанол 59 % (об/об)];		Фринол краплі оральні, ПАТ «Галичфарм», Україна
Фринол екстракт рідкий (субстанція) для фармацевтичного застосування		ПАТ «Галичфарм», Україна

За результатами проведених досліджень нами було встановлено, що за АТХ класифікацією всі зареєстровані лікарські препарати, що містять траву вербени лікарської відносяться до групи R05X інші препарати, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань і відпускаються без рецепта лікаря [42, 44].

Наступним етапом наших досліджень був аналіз зареєстрованих лікарських препаратів, що містять у своєму складі *Verbenae officinalis L.* за формою випуску: доведено, що найбільше ЛЗ представлено у формі таблеток – 37 %, крапель оральних та фіточаю – по 25 %, а сиропи займають лише 13 % асортименту (рис. 1.2).

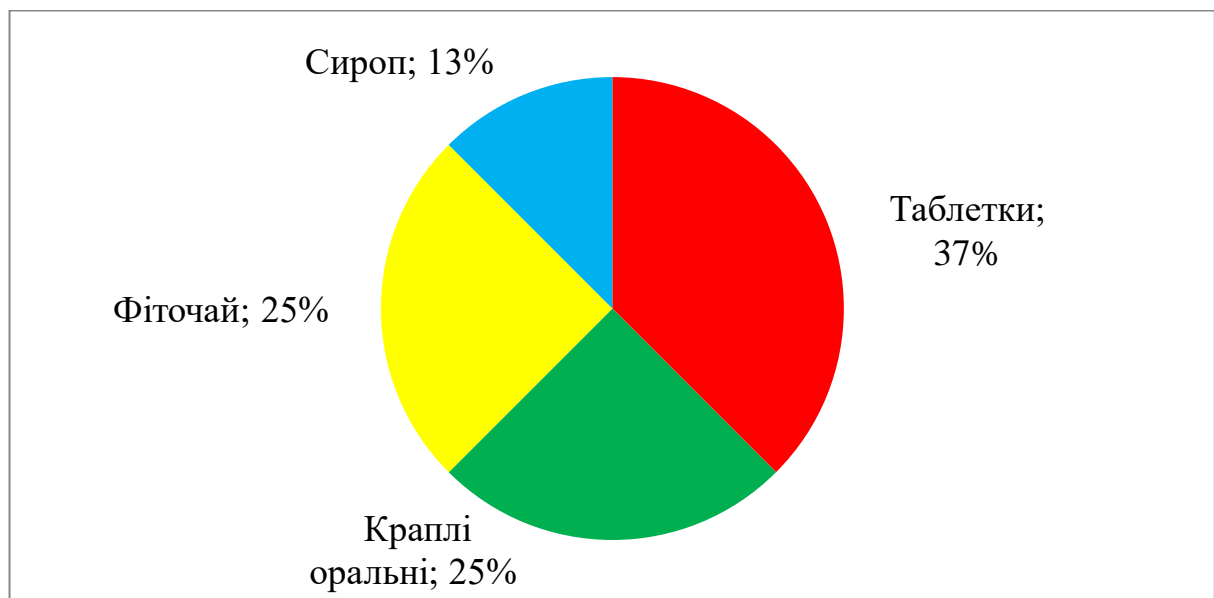


Рис. 1.2 Розподіл лікарських засобів, що містять у своєму складі *Verbenae officinalis L.* за формою випуску.

Аналізуючи дані проведеного аналізу нами встановлено, що на фармацевтичному ринку України є також три найменування дієтичних добавок, що використовуються для підтримання функції серцево-судинної системи, нормалізації периферичного кровообігу, в тому числі венозного, при запальних процесах органів дихання та покращення процесів травлення: «Вербена краплі», «Фіточай «Вербена» (підприємство-виробник ТОВ

«Ботаніка», Україна, ТОВ «НВО Фітобіотехнології», Україна) (табл. 1.2), вироблені у вигляді крапель оральних двох фірм-виробників (66,7 %) та лікарської рослинної сировини – фіточаю (33,3 %) [42,45].

Таблиця 1.2

Аналіз асортименту дієтичних добавок із *Verbenaе officinalis L.*

Фармакотерапевтична група	Діюча речовина	Торгова назва ЛЗ, підприємство-виробник	Лікарська форма
6.1. Дієтичні добавки для підтримання функції серцево-судинної системи 6.3. Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації периферичного кровообігу, в тому числі венозного 6.3. Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації периферичного кровообігу, в тому числі венозного 7.3. Дієтичні добавки, що застосовують при запальних процесах органів дихання 8.1. Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення та функціональний стан ШКТ			
Екстракт водно-спиртовий трави вербени лікарської (<i>Verbena officinalis L.</i>) – 80%, вода очищена – до 100%.		Вербена краплі, Ботаніка, ТОВ «НВО Фітобіотехнології», Україна	Трава вербени лікарської
Дрібноподрібнене листя вербени (<i>Verbena officinalis L.</i>) 100%.		Фіточай «Вербена», ТОВ «НВО Фітобіотехнології», Україна	Листя вербени лікарської

Результати аналізу літературних джерел дозволяють стверджувати, що вербена лікарська проявляє широкий спектр фармакологічної активності і є перспективною для розробки нових лікарських препаратів у вигляді різних лікарських форм зокрема, мазей, кремів, супозиторіїв, крапель тощо.

Згідно даних аналізу асортименту лікарських засобів та дієтичних добавок на основі біологічно активних речовин *Verbenaе Officinalis L.* встановлено, що на фармацевтичному ринку України не зареєстровано жодного м'якого лікарського засобу, тому розробка м'яких лікарських форм із вербеною лікарською є актуальним та перспективним науковим напрямком.

Висновки до розділу 1:

1. Трава Вербени лікарської містить вербенін, вербеналін, кислоту ферулову, слиз, гіркоти, таніни, ефірну олію, силіцієву кислоту, флавоноїди, актеоцид, сапоніни.
2. Дослідивши зареєстровані лікарські засоби з вербеною лікарською встановлено, що вона є перспективною лікарською сировиною завдяки її антибактеріальній та протизапальній діям.
3. Розробка м'яких лікарських форм для місцевого застосування, що містять біологічно активні речовини вербени лікарської є актуальним науковим напрямком.

РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Розробка нових препаратів на основі *Verbenae officinalis* L. є перспективним науковим напрямом у фармацевтичній галузі та спрямовані на створенні більш ефективних і безпечних м'яких лікарських форм для лікування дерматологічних захворювань.

Креми (лат. *cremores*) – гетерогенні дисперсні системи на основі емульсій, які володіють ньютонівським типом течії та характеризуються низькими значеннями реологічних параметрів. Широкий спектр їх застосування в медичній сфері обумовлений можливістю комбінування несумісних рідин, регулювання біологічної доступності речовин, а також усуненням подразливого впливу на шкіру і слизову оболонку окремих компонентів. Вербена має протизапальний ефект, що є корисним при лікуванні захворювань, пов'язаних із запаленням шкіри, таких як екзема, дерматит, псоріаз, акне. Також вона має антисептичні властивості, які можуть допомагати у боротьбі з бактеріальними інфекціями шкіри та попереджувати їх поширення. Креми з вербени можуть мати легку текстуру, яка легко вбирається в шкіру, забезпечуючи зручність використання та можливість швидкої дії [33].

У ході експериментальних досліджень з розробки крему для лікування дерматологічних захворювань в якості активних компонентів використовували екстракт вербени рідкий, гідролати селери, деревію, конюшини, що забезпечують заспокійливу, зволожуючу, антисептичну дію на шкіру, знімають свербіж, а також в якості допоміжних речовин брали: полісорбати 60, 80, Lanette SX, моностеарат гліцерину, гліцерин, воду очищену.

При розробці м'якого лікарського засобу в якості мазевих основ нами були використані гідрофобні, гідрофільні, емульсійні, та дифільні основи. На підставі проведених фармако-технологічних досліджень була обрана емульсійна основа першого роду, При виготовленні крему для лікування дерматологічних захворювань в якості олійної фази взяті олії персикова та мигдальна, масло Ши та масла какао; водної – гідролати трави деревію, кореня селери, воду очищену. У ході експериментальних досліджень п'яти композицій найбільш стабільною, була композиція №4.

Даний експериментальний зразок крему був виготовлений на основі емульсії першого роду о/в у співвідношенні 35:65, однорідний на зовнішній вигляд, бежевого кольору, характерного запаху, на шкіру наносився легко, добре змивався водою.

Допоміжні речовини:

Масло какао, виробник Casa Luker S.A. Колумбія.

Опис. Густа однорідна крихка при кімнатній температурі маса жовтого кольору з характерним запахом какао. Т плавлення = 34°C. Вміст вільних жирних кислот в маслі 4,0 мл, число омилення = 190,6. За вказаними характеристиками відповідає вимогам ДФУ 2 видання.

Масло Ши

Масло каріте – твердий жир (нутрієнт) кремового, жовтуватого або білого кольору, з характерним горіховим запахом. Т плавлення = 25° С.

Олія персикова

Рідина світло-жовтого кольору отримана методом холодного віджиму, олійного смаку, що залишається рідкою при температурі -10°C. густина = 0,914–0,920, кислотне число не $\geq 2,5$, число омилення = 185–195, йодне число становить 96–103.

Олія мигдальна

Прозора, масляниста рідина блідо-жовтого кольору, своєрідного запаху, приємного олійного смаку, Т пл = 18 °С, густина = 0,910–0,915 г/см³, кислотне число не $\geq 2,0$, йодне число ≈ 95 –105, число омилення = 190–200.

Полісорбат-60

В'язка, масляниста рідина без запаху світло жовтого кольору, розчинний у воді та спирті, густина = 1,04 - 1,08 г / мл, ГЛБ = 14,9.

Полісорбат-80 Tween 80 (E-433)

В'язка рідина, від жовтого до янтарного кольору без запаху. Точка кипіння: > 100 ° С. Щільність 1,08 г / мл при Т 20 °С. Розчинний у воді та спирті.

Lanette SX

Дрібні білі лусочки зі специфічним запахом. Робочий рН =6.5-8.0, гідроксильне число – 180-200.

Гліцерину моностеарат 40%

Гліцерин моностеарат – порошок від білого до світло-жовтого, своєрідного запаху, містить 40% моно гліцеридів – суміш моноефірів жирних кислот стеаринової і пальмітинової кислот та гліцерину, створює стабільні емульсії з поверхнево-активними речовинами.

Кислотне число, мг КОН / г 1,3

Число омилення 160,8

Т плавлення, 59° С

Йодне число, мг I₂ / 100г, не більше 0,6

Гліцерин фармацевтичний 99% Ph. Eur.

Прозора, безбарвна або із злегка жовтуватим відтінком гігроскопічна рідина липка на дотик, солодка на смак, без запаху, у всіх співвідношеннях зміщується з водою і етанолом 96%, вміст води до 10%, густина = 1,2607 г/куб. см, кислотність або лужність (ml 0,11 М NAOH).

Вода очищена – Aqua purificata «in bulk».

Прозора безбарвна рідина отримана методом дистиляції або іонного обміну рідина без запаху, кольору і смаку, рН = 5,0-7,0.

Екстракт вербени рідкий.

Має рідку консистенцію, колір від жовтого до зеленого, приємний на запах, виготовлений на пропіленгліколі.

Екстракт вербени лікарської сухий: сухий аморфний порошок зеленого кольору, специфічного запаху, дуже гігроскопічний.

2.2 Методи досліджень

Для перевірки якості вироблених кремів використовували методи, вказані у другому виданні ДФУ. Креми виготовлені в аптеках, мають відповідати вимогам Закону України «Про лікарські засоби», статей «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Лікарські засоби», «М'які лікарські засоби для наскірнього застосування» та Наказам МОЗ України [34-40].

Згідно з вимогами ДФУ другого видання, проводять контроль якості лікарських засобів для місцевого застосування за такими показниками: опис, визначення розміру частинок, однорідності, змішування, стійкості крему та мікробіологічної чистоти.

Контроль якості розроблених зразків проводили згідно з ДФУ за органолептичними та фізичними методами: ідентифікували експериментальні зразки за кольором, запахом, консистенцією та однорідністю маси.

Креми, згідно ДФУ, повинні відповідати вимогам ДФУ за органолептичними характеристиками: колір, запах, консистенція, рН, температурою плавлення, вмістом вологи, стабільністю, а також вимогам щодо мікробіологічної чистоти, пакування та маркування.

Визначення розміру частинок (ДФУ *метод 2.9.31*).

Визначали розмір частинок методом оптичної мікроскопії за допомогою світла. Зразок крему повинен був добре розподілений на підготовленому предметному склі для мікроскопії. Обирали відповідну об'єктивну лінзу та налаштовували освітлення. За допомогою мікроскопа оцінювали розмір частинок.

Однорідність (ДФУ *2.9.40*).

Однорідність крему є критично важливою, оскільки вона забезпечує рівномірний розподіл активних фармацевтичних інгредієнтів по всій масі

лікарського засобу, забезпечуючи стабільність складу, тиксотропний ефект, зручність використання та естетичний вигляд.

Змішування вирівнює розподіл усіх компонентів по всьому об'єму крему, що важливо для однорідного забезпечення активних інгредієнтів та допоміжних речовин у кожній дозі м'якого лікарського засобу. Цей процес сприяє стабільності крему, уникаючи розділення фаз і забезпечуючи тривалий термін придатності лікарського засобу.

Стійкість кремів – це здатність лікарського засобу зберігати стабільність протягом терміну придатності. Вона залежить від складу, впливу зовнішніх факторів: підвищеної температури, впливу світла, що є важливим для забезпечення ефективності лікарського засобу.

Мікробіологічна чистота.

Дослідження проводять відповідно до вимог методик ДФУ, 5.14. та 2.6.12 N.

Дослідження дозволяють зазначити «кількісне визначення мезофільних бактерій та грибів, здатних зростати за аеробних умов» [1]. Для визначення кількості мікроорганізмів застосовують метод «мембранної фільтрації» або «метод підрахунку» у чашках Петрі. При виборі методу необхідно враховувати природу ЛЗ та встановлений рівень мікробного забруднення.

У випробуваних зразках кремів кількість загальних аеробних мікроорганізмів в 1 г (мл) не повинна перевищувати 10^2 , а загальне число дріжджових та плісневих грибів має бути не більше $1 \cdot 10^2$ 1 г (мл).

Висновки до розділу 2

1. Наведені та описані об'єкти досліджень випускної кваліфікаційної роботи.
2. Перераховані методики досліджень.

РОЗДІЛ 3.

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КРЕМУ НА ОСНОВІ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН VERBENA OFFICINALIS L.3.1 Теоретичне обґрунтування оптимального складу крему з екстрактом
Verbenae officinalis L.

За даними літературних джерел, існує декілька причин виникнення дерматологічних захворювань:

- інфекційні: викликані бактеріями, вірусами та іншими мікроорганізмами, включаючи паразитів: найпростіших, гельмінтів, членистоногих тощо;
- екзогенні: обумовлені зовнішніми факторами: хімічні чи фізичні впливи;
- ендогенні: спричинені внутрішніми факторами: порушення метаболізму, розлади ендокринної або нервової системи і т. і.;

Терапія дерматологічних захворювань полягає у використанні фізіотерапії, призначенні фармацевтичних препаратів, хірургічних втручань.

Креми (лат. *cremores*) – гетерогенні дисперсні системи, яким характерним ньютонівський тип течії, утворюються за емульсійним типом, із-за можливості комбінації незмішуваних рідин мають низькі значення реологічних параметрів. Креми широко використовуються в медичній практиці, не повинні мати подразливу дію на шкіру і слизові оболонки. Розрізняють креми, утворені на основі емульсій першого роду (типу о/в) та другого роду (типу в/о), а також множинні о/в/о та в/о/в.

В якості лікарської форми нами був обраний емульсійний крем на основі БАР вербени лікарської 30/70 типу олія/вода, який легко наноситься на шкіру, зволожує її, сприяє проникненню лікарських речовин [43].

При розробці крему емульсійного в якості емоментів нами було використано олії персикову та мигдальну, які одержують методом холодного пресування та масло Ши.

Олія персикових кісточок завдяки вмісту ліноленової, пальмітоолеїнової, арахідонової, пальмітинової жирних кислот, фосфоліпідів і каротиноїдів, вітамінів А, Е, також кислоти аскорбінової, вітамінів групи В, РР, кальцію, заліза, фосфору, калію проявляє антиоксидантні і протизапальні властивості.



Рис. 3.1 Олія персикових кісточок

В ядрі мигдальної кісточки міститься від 40 до 60 % жирної олії, це прозора масляниста рідина без осаду, з ніжно-горіховим характерним солодкуватим смаком.



Рис. 3.2 Олія мигдальна

Олія мигдальна багата на ненасичену олеїнову, поліненасичену лінолеву кислоти, фітостероли; жиророзчинні вітаміни групи Е, К; холін, мікро- та макро- елементи: магній, залізо, фосфор, цинк, із-за такого багатого складу вона зволожує та підвищує еластичність шкіри.

До складу олії Ши входять тригліцериди та жирні кислоти: олеїнова (від 40 до 55 %), стеаринова (від 35 до 45 %), пальмітинова (від 3 до 7 %), лінолева (від 3 до 8 %) і ліноленова (1 %). Завдяки комбінованому складу має протизапальну та регенеруючу дії.

Перший етап дослідження – створення оптимальної мазевої основи для лікарського засобу, яка б сприяла максимально швидко вивільняти активні фармацевтичні речовини, не створювала «парниковий ефект». Базуючись на дані літератури, обрано лікарську форму – крем на емульсійній основі, до

складу якої можна ввести діючі речовини з гідрофільними та гідрофобними властивостями.

Наступний етап розробки м'якого лікарського засобу екстемпорального виготовлення – підбір компонентів емульсійної основи: олій, емульгаторів та розчинників. Проаналізувавши асортимент жирних олій, що використовуються в м'яких лікарських дерматологічних засобах, нами було обрано олію персикову і олію мигдальну, оскільки вони активно звожують, живлять, відновлюють і підвищують еластичність шкіри.

Таблиця 3.1

Склад експериментальних зразків кремів з екстрактами вербени лікарської

Найменування активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин	Експериментальні зразки, №				
	1	2	3	4	5
Екстракт вербени лікарської сухий	+	-	-	-	+
Екстракт вербени лікарської рідкий	+	+	+	+	-
Гідролат селери	+	+	-	+	+
Гідролат деревію	-	-	+	+	+
Полісорбат 80	+	+	+	+	+
Масло Ши	-	+	+	+	-
Масло какао	+	-	-	-	+
Ланолін безводний	+	-	-	+	-
Олія мигдальна	+	+	-	-	+
Олія персикова	-	-	+	+	-
Емульгатор Моностеарат гліцерину	-	+	-	-	+
Емульгатор Lanette	+	-	+	+	-
Вода очищена	+	+	+	+	+

Для отримання стабільних кремів на емульсійній основі першого роду ми використовували суміш поверхнево-активних речовин: неіоногенні поверхнево-активні речовини (ПАР) полісорбат 80, в якого значення ГЛБ = 14,9, моностеарат гліцерину ГЛБ = 3,5, емульгатор Lanette ГЛБ = 38 та дифільний емульгатор ланолін безводний ГЛБ = 12 відповідно.

На підставі проведених досліджень було встановлено, що оптимальною основою для крему при лікуванні дерматологічних захворювань є емульсія першого роду олія/вода, до складу якої ввійшли олія персикова, масло Ши, полісорбат 80, моностеарат гліцерину, гліцерин, вода очищена, гідролати з трави деревію та кореня селери.

Вперше на підставі структурно-механічних, фізико-хімічних та технологічних досліджень обґрунтовано оптимальний склад крему на емульсійній основі складу:

- персикової олії – 10-15 %,
- олії Ши – 3-10 %,
- емульгатора моностеарату гліцерину – 7-10 %,
- полісорбату 80 5-12 %,
- води очищеної до 100,0.

Для отримання крему необхідної консистенції в склад крему може бути введений дифільний емульгатор – ланолін безводний, який має протизапальну дію.

Емульсійна основа мала задовільні споживчі та технологічні властивості та споживчі характеристики, крем за умов зберігання в прохолодному, захищеному від світла місці ($T = 8-12\text{ }^{\circ}\text{C}$) був стабільним протягом 45 днів.

3.2 Обґрунтування технології крему на основі біологічно активних речовин *Verbena officinalis* L.

Завдяки наявності комплексу біологічно активних речовин крем на основі екстрактів *Verbena officinalis* L., має антиоксидантні, протизапальні та заспокійливі властивості. Вербена лікарська сприяє захисту шкіри від вільних радикалів, зменшує запалення, має заспокійливий та тонізуючий ефект.

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України видання 2, процес виготовлення екстемпоральних лікарських форм у аптеках базується на вимогах монографій ДФУ «Unguenta ex tempore» та виготовляється з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та їх концентрацій.



Рис. 3.3. Алгоритм виробництва крему емульсійного з екстрактом вербени лікарської в умовах аптеки

Виробництво кремів гетерогенних здійснюється в умовах аптек згідно вимог ДФУ, Наказу МОЗ України від 17.10.2012 № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» та

стандарту «Вимоги до виготовлення нестерильних ЛЗ в умовах аптек» і залежно від їх типу дисперсної системи, може включати всі перераховані технологічні стадії або лише деякі з них:

1. розплавлення, розчинення, екстрагування, диспергування, емульгування, та гомогенізацію готового лікарського засобу;
2. пакування та маркування (оформлення);
3. контроль якості при відпуску.

АФІ, допоміжні речовини, матеріали	Технологічні стадії виробництва м'якої лікарської форми	Контроль у процесі виробництва
Масло Ши, моностеарат гліцерину, олія персикова	Стадія 1 Виготовлення олійної фази: відважування та розплавлення терези електронні, фарфорова чашка, водяна баня	Кількість компонентів, температура, час, повнота розплавлення, швидкість змішування
Полісорбат-80, вода очищена, гліцерин	Стадія 2 Виготовлення водної фази: відважування та змішування мірний циліндр, терези електронні, ступка та товкачика	Кількість компонентів, температура, час, швидкість змішування
Суміш допоміжних речовин зі стадій 1 - 2	Стадія 3 Отримання емульсійної основи мірний циліндр, ступка та товкачик, водяна баня	Кількість компонентів, температура, час, швидкість змішування
Екстракт вербени лікарської рідкий, гідролати деревію та селери	Стадія 4: Введення АФІ: мірний посуд, ступка та товкачик, водяна баня	Кількість компонентів, якість диспергування
Суміш АФІ зі стадії 3-4	Стадія 5 Виготовлення емульсійної мазі: ступка та товкачик, водяна баня	Температура, час, швидкість змішування, однорідність
Контейнер для відпуску з етикеткою	Стадія 6 Фасування, пакування, маркування мазі	Маса мазі в упаковці, якість маркування
	Готова продукція	Контроль якості готової продукції

Рис. 3.4. Технологічна схема виробництва крему емульсійного з екстрактом вербени лікарської в умовах аптеки

Виробництво екстемпоральних мазей (кремів) включає наступні підготовчі та технологічні стадії:

1 і обов'язкова стадія: перевірка сумісності компонентів рецептури крему з екстрактом вербени лікарської рідким – компоненти сумісні;

2 стадія – розрахунок кількостей компонентів, заповнення зворотнього боку ППК

ППК (зворотній бік):

Екстракту вербени лікарської рідкого 3-10,0

Олії персикової – 10-15 %,

Олії Ши – 3-10 %,

Моностеарату гліцерину – 7-10 %,

Полісорбату 80 5-12 %,

Гідролату кореня Селери

Гідролату трави деревію порівно по 10-15 мл

Води очищеної до 100,0.

3 *підготовку обладнання, персоналу, дозування АФІ та допоміжних речовин*

Спочатку проводили підготовку обладнання: робочого столу – дезінфікуючим розчином, підбирали ступку необхідного розміру та широкогорлий контейнер з темного скла для відпуску, циліндр та мірний пальчик для вимірювання інгредієнтів.

4 Потім за допомогою електронних ваг зважували масло Ши, моностеарат гліцерину температура плавлення якого 56 °С, олію персикову, відміряли воду очищену, зважували полісорбат 80, гліцерин.

5 Виготовлення крему емульсійного першого роду здійснюється в асистентській кімнаті за температури 70 – 80°С в декілька етапів:

I) Виготовлення олійної фази:

в фарфоровій чашці на водяній бані – розплавляють моностеарат гліцерину (Т плавлення якого 56 °С), далі додають масло Ши (температура плавлення якого 25 °С), вводять зважену олію персикову.

II) Виготовляють *гідрофільну частину крему*:

в ступці зважений полісорбат 80 змішують з рівною кількістю води очищеної і зваженим гліцерином.

III) *Отримання емульсійної основи*:

Потім до водної фази додавали жирну фазу і гомогенізували до отримання однорідної пластичної маси кімнатної температури.

Основа мала однорідний вигляд, густа, блідо-бежевого кольору. Після зберігання в холодильнику свої властивостей не змінила (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Зовнішній вигляд основи емульсійної першого роду о/в

IV) *Отримання емульсійного крему*:

Наступний етап – *Введення АФІ*: до отриманої основи вводять за температури 50 °С екстракт вербени лікарської рідкий, гідролат деревію та гідролат кореня селери та продовжують змішування для отримання однорідної пластичної маси. Після отримання готового продукту, емульсійний крем перевіряли на зовнішній вигляд і переносимо в широкогорлі контейнери для відпуску з темного скла.

При проведенні контролю якості досліджували консистенцію, проводили ідентифікацію запаху та кольору. Для зберігання готового крему використовували стерильні контейнери.

В результаті експериментальних досліджень було виготовлено крем бежевого кольору характерного запаху з вираженими протизапальними, зволожувальними та живильними властивостями, на шкіру наносився легко та добре змивався водою (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Зовнішній вигляд крему на емульсійній основі з рідким екстрактом вербени лікарської

Крем оформляють до відпуску етикеткою «Зовнішне», «Зберігати в прохолодному захищеному від світла місці», «Берегти від дітей». Креми зберігають в прохолодному, захищеному від світла місці в умовах холодильника при температурі 2 – 8° С. Не допускається заморожування, зберігають 10 днів чи протягом терміну, який не перевищує 6 місяців [41].

ППК (лицьовий бік)

Дата № рецепта

Glyceroli Monostearati – 20,0

Batter – 3-10,0

Olei Persicori 10,0

Polysorbate 80 7-10

Aquae purificatae g.s.

Glycerini 5-10,0

Hydrolati Devii – 10,0-15,0

Hydrolati Apium Graveolens 10,0-15,0

Extracti herbae Verbenae 5-10,0

Aquae purificatae ad 100,0

М заг. = 100,0

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Відпустив: (підпис)

3.3 Визначення фізико-хімічних показників крему з екстрактом *Verbenae officinalis* L.

З метою вибору оптимального складу крему з екстрактом вербени лікарської були приготовлені експериментальні зразки крему на емульсійній основі типу олія/вода з різних співвідношенням олійної фази та водного дисперсійного середовища.

Експериментальні зразки, згідно ДФУ «М'які лікарські форми виготовлені в аптеках» підлягали випробуванням на колір, запах, консистенцію, однорідність, визначали загальну масу отриманих кремів. Однорідність проводилась за методикою ДФУ 2.0 «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках».

Визначення зовнішнього вигляду та кольору: визначали аналізом проби товщиною ≈ 1 см, визначення проводили на фоні білого паперу на світлі який відбивається, або проходить через пробу.

Визначення запаху: проводили дослідження зразків органолептичним методом.

Однорідність крему: Брали чотири проби зразків по 20-30 мг кожна, поміщали по дві проби на предметне скло, накривали зверху іншим і міцно притискували, до утворення плям діаметром близько 2 см. Дивилися проби неозброєним оком на відстані 30 см від очей. Якщо одна з проб не витримувала випробування, то проводили повторне дослідження ще на восьми пробах.

Визначення загальної маси крему: Відважували порожній флакон для відпуску перед роботою, фіксували його масу. Далі, за технологією приготування ми зробили експериментальний зразок крему і перенесли у контейнер для відпуску, і відважували вже з засобом. Відхилення у масі не повинно перевищувати $\pm 3\%$.

Висновки до розділу 3

1. Обґрунтовано оптимальний склад крему з екстрактом *Verbenaе officinalis* L.
2. Обґрунтована технологія крему на основі біологічно активних речовин *Verbenaе officinalis* L.
3. Визначено фізико-хімічних показники крему з екстрактом *Verbenaе officinalis* L.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено актуальні джерела літератури щодо сучасних тенденцій у лікуванні та основних аспектів фармакотерапії дерматологічних захворювань, розробки та контролю якості кремів у умовах аптек.
2. Досліджено фармацевтичний ринок України щодо лікарських засобів, використовуваних для лікування дерматологічних захворювань, зокрема за АТС-класифікацією, ЛФ та фірмами виробниками, проаналізовано склад діючих та допоміжних речовин кремів, що використовуються в комплексній терапії дерматологічних захворювань.
3. Обґрунтовано склад та технологію виготовлення крему з вербеною лікарською.
4. На основі результатів фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень розроблено технологічну схему виробництва та процес виготовлення кремів з вербеною лікарською в умовах аптек.
5. Перевірено, що креми з вербеною лікарською екстемпорального виготовлення відповідають вимогам ДФУ 2 видання за показниками: зовнішній вигляд, однорідність, запах та середня маса.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дерматологія і венерологія: підручник / В.І. Степаненко, А.І. Чоботарь, С.О. Бондарь та ін. 2-е вид. стер. К.: ВСВ. Медицина. 2020. 336 с.
2. Кошова О. Ю., Миргород В. С., Башура О. Г., Бобро С. Г., Єрємін О. П. (2021) Фармакологічне дослідження комбінованого гелю на основі екстрактів лікарських рослин для лікування дерматозів. *Фармацевтичний часопис*. 3. 57-63 DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12438>.
3. Гродзінський А. М. Лікарські рослини, Енциклопедичний довідник [Електронний ресурс] / Андрій Михайлович Гродзінський // «Українська енциклопедія» імені М. П. Бажана. 1992.
4. Tobyn, G., Denham, A., & Whitelegg, M. (2016). *The Western Herbal Tradition: 2000 Years of Medicinal Plant Knowledge*. London, UK: Singing Dragon. (Reprint of 1st ed. 2011).
5. Kubica, P., Szopa, A., Dominiak, J., Luczkiewicz, M., & Ekiert, H. (2020). *Verbena officinalis* (Common Vervain) – A Review on the Investigations of This Medicinally Important Plant Species. *Planta Medica*, 86(17), 1241–1257. <https://doi.org/10.1055/a-1232-5758>.
6. Samuel, S., Metadel, H., & Subramanian, C. (2015). Antibacterial Activity of *Verbena officinalis* (Linn) Crude Extract against Some Human Pathogens. *International Journal of Pure and Applied Bioscience*, 3(6), 34–41. <http://dx.doi.org/10.18782/2320-7051.2171>.
7. Tosif, M. M., Najda, A., Bains, A., Kaushik, R., Dhull, S. B., Chawla, P., & Walasek–Janusz, M. (2021). A Comprehensive Review on Plant–Derived Mucilage: Characterization, Functional Properties, Applications, and Its Utilization for Nanocarrier Fabrication. *Polymers*, 13(7), 1066. <https://doi.org/10.3390/polym13071066>.
8. Beltrán, L. R., Sterneder, S., Hasural, A., Paetz, S., Hans, J., Ley, J. P., & Somoza, V. (2022). Reducing the Bitter Taste of Pharmaceuticals Using Cell–Based Identification of Bitter–Masking Compounds. *Pharmaceuticals*, 15(3), 317. <https://doi.org/10.3390/ph15030317>.
9. Szczurek, A. (2021). Perspectives on Tannins. *Biomolecules*, 11(3), 442. <https://doi.org/10.3390/biom11030442>.

10. Axe, J. D., DC, DNM, CN. (2023). Essential Oils: 11 Main Benefits and 101 Uses. Dr. Josh Axe. <https://draxe.com/essential-oils/essential-oil-uses-benefits>.
11. Avato, P., Orchard, A., & van Vuuren, S. (2017). Commercial Essential Oils as Potential Antimicrobials to Treat Skin Diseases. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017, 4517971. <https://doi.org/10.1155/2017/4517971>
12. Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. Molecules, 26(17), 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>.
13. Lu, K. P., Sastre, J., Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. The Scientific World Journal, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>.
14. Badal, S., & Delgoda, R. (2017). Index. In Simone Badal & Rupika Delgoda (Eds.), Pharmacognosy (pp. 687–716). Academic Press. ISBN 9780128021040. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00051-2>.
15. Güçlü-Üstündağ, Ö., & Mazza, G. (2007). Saponins: Properties, Applications and Processing. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 47(3), 231–258. <https://doi.org/10.1080/10408390600698197>.
16. Osbourn, A., Goss, R. J. M., & Field, R. A. (2011). The saponins – polar isoprenoids with important and diverse biological activities. Natural Product Reports, 28(7), 1261–1268. <https://doi.org/10.1039/C1NP00015B>.
17. Exley, C., Guerriero, G., & Lopez, X. (2019). Silicic acid: The omniscient molecule. Science of The Total Environment, 665, 432–437. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.197>.
18. Weber, F., Barrantes, A., & Tiainen, H. (2019). Silicic Acid-Mediated Formation of Tannic Acid Nanocoatings. Langmuir, 35(9), 3327–3336. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04208>.
19. De Martino, L., D’Arena, G., & De Feo, V. (2009). Verbena Officinalis Essential Oil and its Component Citral as Apoptotic-Inducing Agent in Chronic Lymphocytic Leukemia. Sage Journals. <https://doi.org/10.1177/039463200902200426>.
20. Speroni, E., Cervellati, R., Costa, S., Guerra, M. C., Utan, A., Govoni, P., Berger, A., Müller, A., & Stuppner, H. (2007). Effects of Differential Extraction of Verbena officinalis on Rat Models of Inflammation, Cicatrization, and Gastric Damage. Planta

Medica, 73(3), 227–235. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-967116>.

21. Casanova, E., García-Mina, J. M., & Calvo, M. I. (2008). Antioxidant and Antifungal Activity of *Verbena officinalis* L. Leaves. *Plant Foods for Human Nutrition*, 63(2), 93–97. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0073-0>.

22. Смик Г. К. Корисні та рідкісні рослини України / Г. К. Смик. – Київ: «Українська Радянська Енциклопедія» імені М. П. Бажана, 1991. 416 с.

23. Вербена лікарська: корисні властивості та протипоказання [Електронний ресурс] // Усі здорові. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <http://vsi-zdorovi.com.ua/trava-verbeni-korisn-vlastivost-ta-protipokazannya-zastosuvannya/>.

24. Енциклопедія символів, знаків, емблем. Мідгард, 2005. 526 с. (Terra Fantastica).

25. Bekara, A., Amazouz, A., & Douma, T. B. (2020). Evaluating the Antidepressant Effect of *Verbena officinalis* L. (Vervain) Aqueous Extract in Adult Rats. *Basic and Clinical Neuroscience*, 11(1), 91–98. <https://doi.org/10.32598/bcn.11.1.3>.

26. Солодовниченко Н. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин / Н. М. Солодовниченко, М. С. Журавльов, В. М. Ковальов. – Харків: НФАУ «Золоті сторінки», 2001. – 408 с.

27. Ahmed, D., Ahmed Qasim, K., Ashraf, C. M., & Maab, H. (2017). *Verbena officinalis*: a herb with promising broad spectrum antimicrobial potential. *Cogent Chemistry*, 3(1), 1363342. <https://doi.org/10.1080/23312009.2017.1363342>.

28. W-Z Kou, J. Yang, Q-H Yang, Y. Wang, Z-F Wang, S-L Xu, & J. Liu. (2013). Study on In-Vivo Anti-Tumor Activity of *Verbena Officinalis* Extract. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v10i3.19>.

29. Lim, J., Kim, S., Lee, C., Park, J., Yang, G., & Yook, T. (2022). Verbenalin Reduces Amyloid-Beta Peptide Generation in Cellular and Animal Models of Alzheimer's Disease. *Molecules*, 27(24), 8678. <https://doi.org/10.3390/molecules27248678>.

30. Nisar, R., Adhikary, S., Ahmad, S., & Alam, M.A. (2022). In Vitro Antimelanoma Properties of Verbena officinalis Fractions. *Molecules*, 27(19), 6329. <https://doi.org/10.3390/molecules27196329>.
31. Sisay, M., Bussa, N., & Gashaw, T. (2019). Evaluation of the Antispasmodic and Antisecretory Activities of the 80% Methanol Extracts of Verbena officinalis L: Evidence From In Vivo Antidiarrheal Study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 24. <https://doi.org/10.1177/2515690X19853264>.
32. Verbena officinalis корисні властивості [Електронний ресурс] // Автодром. 2021. Режим доступу до ресурсу: <https://avtodrom.kiev.ua/chaj-verveine-poleznye-svoystva/>.
33. Перцев І.М., Котенко О.М., Чуєшов О.В. та ін. Фармацевтичні та біологічні аспекти мазей. - Х., 2003.
34. Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек: наказ МОЗ України від 01.07.2015 №398.
35. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. – Т.1. – 1128 с.
36. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. – Т.3. – 732 с.
37. Державна Фармакопея України: В 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. – Т.2. – 724 с.
38. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
39. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів: наказ МОЗГ України від 15.05.2006 р. №275 // Офіційний вісник України від 2006. № 47.

40. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і медичні вироби, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їхніх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків: наказ МОЗ України від 19.07.2005р. № 360 [Електронний ресурс]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>.
41. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812 //Офіційний вісник України від 23.11.2012 №87.
42. Горпинюк Є.Ю., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Аналіз використання *Verbenaе officinalis* у фармацевтичних препаратах. Матеріали *Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023»*. 23-24 листопада 2023 року. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. С. 37.
43. Горпинюк Є.Ю., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Дослідження вибору оптимальної основи крему з вербеною лікарською для лікування дерматологічних захворювань. Матеріали *науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*, 19-20 грудня 2023 року. м. Київ. С. 329.
44. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlz.com.ua>. (дата звернення 10 листопада 2023 року).
45. Компендіум [Електронний ресурс] - Режим доступу до ресурсу: <http://compendium.com.ua/>. (дата звернення 17.10.2023).

SUMMARY

Horpinyuk Yelyzaveta
DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF
CREAM WITH VERBENAE OFFICINALIS L. EXTRACT

Department of Pharmaceutical and Industrial Drug Technology

Scientific supervisor: Ph.D., Associate Professor Glushchenko O.M.

Keywords: verbena officinalis L., extract, dermatological diseases, emulsion cream.

Introduction. Dermatoses are diseases characterized by pathological changes in the condition of the skin and its appendages (hair, nails) or mucous membranes, affecting every twentieth resident of Ukraine. They vary in symptoms and severity, can be temporary or chronic, painless or lead to noticeable discomfort, significantly reducing the quality of life. The severity of skin diseases ranges from minor issues to situations that worsen the patient's life. Therefore, the development of a new medicinal product for the treatment of dermatological diseases arises from the lack of effective drugs, the need to expand therapeutic possibilities, and minimize side effects, requiring intensive research and collaboration between pharmaceutical companies and scientists. Medicinal plant raw materials are a promising source of active pharmaceutical ingredients in the development of new topical drugs for cutaneous application, thanks to the rational combination with auxiliary substances and the selection of an optimal technology for the production of soft medicinal forms for external use.

Materials and Methods. Generalization and bibliographic analysis methods were employed, utilizing information from literary sources, studying the State Register of Medicinal Products of Ukraine, and the ATC classification system of the Compendium. Organoleptic, physicochemical, and technological analyses were conducted. Experimental samples and emulsion bases of two types, oil/water and water/oil, were the subjects of the study.

Results. In conditions of poor hygiene, dermatological skin diseases caused by parasites can occur, while the development of the chemical industry leads to occupational skin diseases. According to literature data, several causes contribute to the occurrence of dermatological diseases:

– infectious: caused by bacteria, viruses, and other microorganisms, including parasitic forms such as protozoa, helminths, arthropods, etc.;

- exogenous: influenced by external factors such as chemical or physical impacts;
- endogenous: induced by internal factors such as metabolic disorders, disruptions in the endocrine or nervous system, skin development disorders, etc.

The treatment of dermatological diseases includes the use of pharmaceuticals, physiotherapy, surgical interventions, and therapeutic procedures. In the course of experimental studies for the development of a cream for the treatment of dermatological diseases, the active components used included extracts of verbena officinalis, hydrosols of celery, dill, and clover, providing a soothing, moisturizing, and antiseptic effect on the skin, promoting its improvement, relieving itching. Auxiliary substances included polysorbates 60, 80, Lanette SX, glyceryl monostearate, glycerin, and purified water. In the development of a soft medicinal product, hydrophobic, emulsion, hydrophilic, and diffil bases were used as ointment bases. When preparing a cream for the treatment of dermatological diseases, based on conducted pharmacotechnological studies, an emulsion base of the first type was chosen, where peach and almond oils, shea butter, and cocoa butter were used as the oil phase, and hydrosols from dill and celery herbs, purified water - as the water phase. During the studies of five compositions to select the optimal base identified as the most effective, composition No. 4 was chosen. This cream, made on the basis of an oil-in-water emulsion in a ratio of 35:65, is homogeneous in appearance, beige in color, has a delicate aroma, applies easily to the skin, and washes off well with water.

Conclusions. Based on the conducted research, it was established that the optimal base for a cream for the treatment of dermatological diseases is an oil-in-water emulsion of the first type, comprising peach oil, shea butter, polysorbate 80, glyceryl monostearate, glycerin, purified water, hydrosols from dill and celery herbs.