

УДК 001.82:615.014.2:615.454.1:618.19 – 002

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.181>

С. С. Зуйкіна, Л. І. Вишневіська

Національний фармацевтичний університет, Україна

ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ БІГЕЛЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ В АСПЕКТІ МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

Мета: розробка методологічних підходів до створення бігелю та обґрунтування технології фракції гідрогелю як однієї зі складових бігелю для комплексної схеми терапії мастопатії та профілактики раку молочної залози.

Матеріали та методи: об'єктами дослідження стали гідрофільний гелеутворювач – гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) та активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ): індометацин, рідкий екстракт шишок хмелю (1 : 2), калію йодид та магнію сульфат. Були використані методи аналізу джерел інформації про переваги, технологію та методи аналізу бігелів; при розробці технології та дослідженні критичних параметрів гідрофільної фракції бігелю – методи фармакотехнологічних досліджень.

Результати. Протягом останніх десятиліть різні типи гелів були широко вивчені як потенційні носії для доставки ліків. Багато зарубіжних учених запропонували розробку складів шляхом змішування гідрогелю та олеогелю. Такі композиції розглядаються як бігелі. Оскільки гідрогелі полярні, а олеогелі неполярні, бігелі можна розглядати як емульсії, що мають внутрішні і зовнішні іммобілізовані фази. До переваг системи бігелів відносять можливість введення як гідрофільних, так і ліпофільних субстанцій, забезпечення місцевої дії або трансдермальної доставки лікарського засобу, поліпшення споживацьких властивостей лікарських препаратів. Крім того, у наукових працях Алмейда та ін. показано, що препарати на основі бігелів мають зволожувальний та охолоджувальний ефект. Беручи до уваги низку переваг бігель-систем перед моно- та емульгельями, можливість відтворення їх технології та методів дослідження, можемо зробити висновок про перспективність розробки цієї лікарської форми для лікування місцевих і системних захворювань. З огляду на відсутність на вітчизняному фармацевтичному ринку м'яких лікарських засобів у формі бігелів метою роботи стала розробка складу і технології бігелю для комплексної терапії мастопатії. Загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів (ЛП) стандартизований у керівництві ІСН Q8, з яким в Україні гармонізовано керівництво СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)». Враховуючи вищевикладене, ми запропонували алгоритм методологічного підходу до розробки складу бігелю для комплексної терапії мастопатії.

Висновки. Проаналізовано та систематизовано сучасні результати досліджень бігелів у світовій фармацевтичній практиці (переваги, принципи розробки та аналізу). Запропоновано методологічний підхід до розробки бігелю. Визначено технологічні параметри виготовлення фракції гідрогелю та раціонального шляху введення АФІ до складу гідрофільної гелевої основи.

Ключові слова: методологія; технологія; бігель; мастопатія.

S. S. ZUJIKINA, L. I. VYSHNEVSKA

National University of Pharmacy, Ukraine

THE SUBSTANTIATION OF THE TECHNOLOGY OF THE BIGEL HYDROPHILIC FACTION FOR THE COMPLEX THERAPY OF MASTOPATHY IN THE ASPECT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO DRUG CREATION

Aim. To develop methodological approaches to creation of a bigel and substantiate the technology of the hydrogel fraction as one of the components of the bigel for the complex therapy of mastopathy and prevention of breast cancer.

Materials and methods. The study objects were a hydrophilic gelling agent – hydroxyethyl cellulose (HEC) and active pharmaceutical ingredients (API) – indomethacin, a liquid extract of hop cones (1 : 2), potassium iodide and magnesium sulfate. The methods of analysis of electronic and paper sources of information on advantages, technology, and methods of analysis of bigels were used. The methods of pharmacotechnological studies were applied when developing the technology and studying the critical parameters of the hydrophilic fraction of the bigel.

Results. Over the last several decades, different types of gels have been widely studied as potential carriers for drug delivery. In recent years, many scientists proposed the development of formulations by mixing a hydrogel and an oleogel. These compositions are regarded as bigels. Since hydrogels are polar, while oleogels are non-polar, the bigel can be considered as emulsions with the internal and external immobilized phases. The advantages of the bigel system include the possibility of introducing both hydrophilic and lipophilic substances, providing the local action or transdermal drug delivery, improving the consumption properties of drugs. In addition, in the scientific papers of Almeida et al. it has been shown that

bigel-based preparations have a moisturizing and cooling effect. Considering the number of advantages of the bigel systems over mono- and emulsion gels, the possibility of reproduction of their technology and research methods we can conclude that the development of this dosage form for the treatment of local and systemic diseases is promising. Because of the lack of soft medicines in the form of bigels at the domestic pharmaceutical market the aim of the work was to develop the composition and technology of a bigel for the complex therapy of mastopathy. The general methodological approach to pharmaceutical drug development (LP) is standardized in the ICH Q8 guidance, with which the guidance of ST-N МОН 42-3.0:2011 "Medicines. Pharmaceutical development (ICH Q8)" is harmonized. Taking into account the above we have proposed the algorithm for the methodological approach to the development of the composition of the hydrogel fraction as a component of the bigel for the complex therapy of mastopathy.

Conclusions. The modern results of studying bigels in the world pharmaceutical practice (advantages, principles of development and analysis) have been analyzed and systematized. The methodological approach to the bigel development has been proposed. The technological parameters of the hydrogel fraction production and the rational way of introducing AFI to the composition of the hydrophilic gel base have been determined.

Key words: methodology; technology; bigel; mastopathy.

С. С. Зуйкина, Л. И. Вишневецкая

Национальный фармацевтический университет, Украина

ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ГИДРОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ БИГЕЛЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МАСТОПАТИИ В АСПЕКТЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Цель: разработка методологических подходов к созданию бигеля и обоснование технологии фракции гидрогеля как составляющей бигеля для комплексной схемы терапии мастопатии и профилактики рака молочной железы.

Материалы и методы: объектами исследования стали гидрофильный гелеобразователь – гидроксипропилцеллюлоза (ГЕЦ) и активные фармацевтические ингредиенты (АФИ): индометацин, жидкий экстракт шишек хмеля (1 : 2), калия йодид и магния сульфат. Были использованы методы анализа источников информации о преимуществах, технологии и методах анализа бигелей; при разработке технологии и исследовании критических параметров гидрофильной фракции бигеля – методы фармакоотехнологических исследований.

Результаты. В течение последних десятилетий различные типы гелей были широко изучены как потенциальные носители для доставки лекарств. Многие зарубежные ученые предложили разработку составов путем смешивания гидрогеля и олеогеля. Такие композиции рассматриваются как бигели. Так как гидрогели полярные, а олеогели неполярные, бигели можно рассматривать как эмульсии, имеющие внутренние и внешние иммобилизованные фазы. К преимуществам системы бигелей относят возможность введения как гидрофильных, так и липофильных субстанций, обеспечение местного действия или трансдермальной доставки лекарственного средства, улучшение потребительских свойств лекарственных препаратов. Кроме того, в научных трудах Алмейда и др. показано, что препараты на основе бигелей имеют увлажняющий и охлаждающий эффект. Принимая во внимание ряд преимуществ бигель-систем перед моно- и эмульсиями, возможность воспроизведения их технологии и методов исследования, можем сделать вывод о перспективности разработки данной лекарственной формы для лечения местных и системных заболеваний. С учетом отсутствия на отечественном фармацевтическом рынке мягких лекарственных средств в форме бигелей целью работы стала разработка состава и технологии бигеля для комплексной терапии мастопатии. Общий методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов (ЛП) стандартизирован в руководстве ICH Q8, с которым в Украине гармонизировано руководство СТ-Н МЗУ 42-3.0:2011 «Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка (ICH Q8)». Учитывая вышеизложенное, мы предложили алгоритм методологического подхода к разработке состава бигеля для комплексной терапии мастопатии.

Выводы. Проанализированы и систематизированы современные результаты исследований бигелей в мировой фармацевтической практике (преимущества, принципы разработки и анализа). Предложен методологический подход к разработке бигеля. Определены технологические параметры изготовления фракции гидрогеля и рационального пути введения АФИ в состав гидрофильной гелевой основы.

Ключевые слова: методология; технология; бигель; мастопатия.

Постанова проблеми. Протягом останніх десятиліть різні типи гелів були широко вивчені як потенційні носії для доставки ліків. Багато зарубіжних учених запропонували розробку складів шляхом змішування гідрогелю та олеогелю. Такі композиції розглядаються як бигелі. Оскільки гідрогелі

полярні, а олеогелі неполярні, бигелі можна розглядати як емульсії, що мають внутрішні і зовнішні іммобілізовані фази [1].

До переваг системи бигелів відносять можливість уведення як гідрофільних, так і ліпофільних субстанцій, забезпечення місцевої дії або трансдермальної доставки

лікарського засобу, поліпшення споживачьких властивостей лікарських препаратів. Крім того, у наукових працях Алмейда та ін. показано, що препарати на основі бігелів мають зволожувальний та охолоджувальний ефект. Збільшення кількісного вмісту органогелю в складі бігелю приводить до посилення зволожувального ефекту за рахунок більшої здатності системи одночасно до доставки й утримання води (Sagiri та ін.) [1, 2].

Бігелям притаманні оптимальні параметри розтікання, вища стабільність при кімнатній температурі, здатність коректувати властивості системи залежно від вмісту фракцій та структурного розподілу кожної з них [3].

З огляду на відсутність на вітчизняному фармацевтичному ринку м'яких лікарських засобів у формі бігелів і з урахуванням переваг інноваційної лікарської форми метою роботи стала розробка складу і технології бігелю для комплексної терапії мастопатії.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Проаналізовано та систематизовано сучасні результати досліджень бігелів у світовій фармацевтичній практиці. Досліджено основні принципи розробки та аналізу бігелів [1-3].

За результатами попередніх експериментальних досліджень було розроблено й обґрунтовано вибір гелеутворювача та досліджено текстурні властивості гідрогелю на основі гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ) [4].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. При розробці нових препаратів важливим є пошук перспективних лікарських форм, що зможуть забезпечити комплексний підхід до лікування мастопатії, технологія яких буде економічно обґрунтована та відтворена.

Для реалізації цієї мети виникла необхідність розробки загальних методологічних підходів до створення м'якого лікарського засобу у формі бігелю.

Формулювання цілей статті. Метою роботи стала розробка методологічних підходів до створення бігелю та розробка технології фракції гідрогелю як однієї зі складових бігелю для комплексної схеми терапії мастопатії та профілактики раку молочної залози.

Викладення основного матеріалу дослідження. Гелі являють собою м'які лікарські засоби, які в основному складаються з двох компонентів. Рідкий компонент – розчинник, твердий компонент – желеутворювальний агент, або гелеутворювач. За ДФУ, гелі складаються з рідин, в яких досягнуто желеутворення за допомогою підходящих желеутворювачів. На основі полярності розчинника гелі можна розділити на дві категорії: органогелі (олеогелі), в яких розчинником є неполярна рідина, і гідрогелі – розчинник полярний [2, 5].

Порівняно з кремами і мазями гелі забезпечують швидше вивільнення лікарських субстанцій незалежно від їх розчинності у воді [6].

У працях деяких учених як органогелеутворювачі були досліджені жирні кислоти і жирні спирти, лецитин, суміш фітостеролів, віск, стероїди та їх похідні, 12-гідроксистеаринова кислота, циклодекстрини та ін. Рідкою фазою для такої системи були бензол, гексан і жирні олії [2, 7].

На особливу увагу при розробці фармацевтичних препаратів для місцевого застосування заслуговують жирні олії (оливкова, мигдальна, кукурудзяна, соняшникова) через їх антиоксидантні, місцевозволожувальні властивості та широкий спектр наявних у складі цінних індивідуальних біологічно активних речовин (БАР). Багато з них протистоять старінню шкіри, виявляють протизапальні та заспокійливі властивості. До позитивних якостей органогелів також можна віднести здатність посилювати проникність гідрофільних лікарських речовин крізь роговий шар шкіри. Проте жирний характер систем органогелю є основною проблемою, яка створює труднощі при видаленні препарату після нанесення на шкіру [1, 2].

Гідрогель, як правило, формується у тривимірній мережі природного або синтетичного желеутворювача для іммобілізації водної фази. Препарати на основі гідрогелю легше видаляються після нанесення, виявляють охолоджувальний ефект. Але ці системи неефективні в доставлянні гідрофобних лікарських засобів крізь роговий шар через гіршу проникність їх крізь шкірні покриви. Подолання вказаних недоліків можливе шляхом розробки емульгелю [2, 8].

Емульгель зазвичай отримують шляхом диспергування рідкої фази в межах структурованого континууму. Ці препарати класифікують на два види: емульсії рубрикатора гідрогелю та емульсії органогелів. Емульгель включає характеристики як емульсії, так і гелю. Проте ці системи стикаються з проблемою меншої структурної стійкості через різні механічні властивості кожної з фаз [9].

Проблеми невідповідності між механічними властивостями обох фаз і меншої стабільності в емульсійних гелів були вирішені шляхом структуризації кожної з фаз. Це посприяло появі нової системи – бігелів. Завдяки структурованим фазам різної полярності (водної та олійної) бігелі мають переваги кожної з них [3].

До переваг системи бігелів відносять можливість уведення як гідрофільних, так і ліпофільних субстанцій, забезпечення місцевої дії або трансдермальної доставки лікарського засобу, поліпшення споживацьких властивостей лікарських препаратів. Крім того, у наукових працях Алмейда та ін. показано, що препарати на основі бігелів мають зволожувальний та охолоджувальний ефект. Збільшення кількісного вмісту органогелю у складі бігелю посилює зволожувальний ефект за рахунок більшої здатності системи одночасно до доставляння й утримання води [1, 2].

Бігелям притаманні оптимальні параметри розтікання, вища стабільність при кімнатній температурі, здатність коректувати властивості системи залежно від вмісту фракцій та структурного розподілу кожної з них [3].

Імобілізація зовнішньої фази затримує рух внутрішньої фази, а отже, ймовірність коагуляції внутрішньої фази повністю усунуто. Крім того, оскільки внутрішня фаза також іммобілізована, шанси на вилугування внутрішньої фази зведені до мінімуму (Satapathy та ін., 2015). Тому бігелям властива більша термодинамічна стабільність. Деякі науковці гідрогелі досліджували як системи трансдермального доставляння лікарських засобів. Sagiri, Singh, Pal, Banerjee і Basak (2015) повідомляли про поліпшені реологічні та мікроструктурні властивості бігелів, що використовуються при розробці косметичних засобів та фармацевтичних препаратів [1].

Численні моделювання та вивчення бігель-систем дають можливість стверджувати, що вони можуть переносити підвищене навантаження порівняно з однокомпонентними гелями [10].

Бігелі використовуються для лікування різних шкірних і системних захворювань. Вони допомагають уникнути ефекту подолання «першого печінкового бар'єра» діючими речовинами в процесі метаболізму. За необхідності довгострокової терапії в шкірі досягається висока концентрація лікарської речовини як ліпофільної, так і гідрофільної природи [2, 7].

Бігелі отримують шляхом змішування органогелю (олійна фаза) і гідрогелю (водна фаза). Найбільш важливими параметрами для отримання бігелів є температура, час та швидкість перемішування. Satapathy та інші учені повідомляли про підготовку бігелів шляхом змішування окремих систем при порівняно високій (50 °C) та кімнатній (25 ± 2 °C) температурах з безперервним перемішуванням двох фаз. Рехман та інші учені досліджували властивості бігелів, отриманих шляхом зберігання окремих систем (гідрогель і органогель) при певній температурі протягом певного періоду часу з подальшим змішуванням обох систем. Інша система бігелю була отримана шляхом змішування окремих гелів із подальшим зберіганням остаточної системи. L. N. Fasolin, A. Vincente (2017) у своїх працях вивчали вплив швидкості перемішування на реологічні і мікроструктурні властивості бігелів. Крім того, отримували експериментальні зразки бігелів шляхом змішування гідрогелю з фазою органогелю в різних співвідношеннях при кімнатній температурі [2, 7].

При розробці лікарських препаратів механічні, структурні, теплові, фізичні, реологічні та електричні властивості бігелів мають першорядне значення. На механічні властивості бігелів складу органогель/гідрогель впливає і структура (лінійна або розгалужена), і концентрація полімеру. Збільшення кількості фази органогелю має значний вплив на когезійні, адгезійні властивості, липкість, в'язкість, плинність та показники відновлення структури гелю [2].

При дослідженні бігелів учені спостерігали збільшення твердості бігелю зі

збільшенням вмісту кількості гідрогелю. Системи бігелю, що містять розгалужені поліцукри як структурувальний агент, характеризуються більш високою міцністю гелю і кращою стійкістю до деформації, проте мають гірші характеристики релаксації напруги зсуву порівняно із системами, що містять лінійні поліцукри. Концентрація гелеутворювача впливає на твердість, липкість, показник розтікання, відсоток релаксації напруги і залишкового стресу бігель-системи [3].

У працях деяких науковців наведені результати досліджень показників якості бігелів, які піддавали органолептичному аналізу, візуально оцінювали їх колір, однорідність, наявність поділу фаз. Перед вимірюванням реологічних властивостей бігелів витримували при кімнатній температурі протягом 24 год [7, 8].

Необхідною характеристикою бігель-систем є структурний аналіз. Кінцеві властивості бігель-системи залежать від структурного розподілу кожної фази в межах системи і розміру крапель частинок дисперсної фази. Фракція органогелю впливає на розмір і полідисперсність крапель дисперсної фази. Як правило, збільшення фракції органогелю призводить до збільшення розміру крапель [2, 8].

Отже, беручи до уваги низку переваг бігель-систем перед моно- та емульгельями, можливість відтворення їх технології та методів дослідження, можемо зробити висновок про перспективність розробки цієї лікарської форми для лікування місцевих та системних захворювань.

З огляду на відсутність на вітчизняному фармацевтичному ринку м'яких лікарських засобів у формі бігелів метою роботи стала розробка складу і технології бігелю для комплексної терапії мастопатії [11].

Загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів (ЛП) стандартизований у керівництві ІСН Q8 [1], з яким в Україні гармонізовано керівництво СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)» [12, 13].

Враховуючи вищевикладене, ми розробили алгоритм методологічного підходу до розробки складу бігелю для комплексної терапії мастопатії (табл. 1).

Відповідно до Керівництва ІСН Q10, що регламентує фармацевтичну систему якості, фармацевтична розробка є першим етапом життєвого циклу препаратів, а трансфер технології – другим, який передує промислому виробництву [12].

На першому етапі фармацевтичної розробки бігелю для лікування мастопатії необхідно було обґрунтувати технологію гідрогелю на основі гідроксіетилцелюлози та визначення критичних параметрів технологічного процесу для забезпечення якості, фармакологічної ефективності та стабільності створеного препарату [13].

Активними фармацевтичними інгредієнтами, що забезпечують дію на всі патогенетичні ланки мастопатії і за своїми фізико-хімічними властивостями мають входити до складу саме фракції гідрогелю, є нестероїдний протизапальний засіб індометацин, екстракт хмелю рідкий, компонент, що, зважаючи на гормонозалежну природу мастопатії, нормалізує гормональну регуляцію в тканинах молочної залози, калію йодид та магнію сульфат як компоненти, що виявляють розсмоктувальну та протинабрякову дію (табл. 2) [11].

Для виготовлення фракції гідрогелю використовували стандартне обладнання, необхідне при виробництві засобів м'якого лікарського засобу.

Технологія отримання гідрогелю гідроксіетилцелюлози полягала в такому: гідроксіетилцелюлозу заливали частиною води очищеної та залишали на 2 год для набухання, періодично перемішуючи. Після чого додавали решту води за рецептурою та нагрівали до $(80 \pm 5) ^\circ\text{C}$ до повного розчинення. Таким чином отримували однорідний, безбарвний, прозорий пластичний гель із необхідними реопараметрами.

За даними табл. 2 стосовно розчинності рідкого екстракту шишок хмелю (1 : 2), його змішували з частиною води очищеної. Магнію сульфат та калію йодид розчиняли в частині води очищеної згідно з показником розчинності за ДФУ. Індометацин, згідно з показниками розчинності за ДФУ, вводили до складу гідрогелю у вигляді спиртового розчину з концентрацією етанолу 96 %.

Через фізико-хімічні властивості жирної олії насіння петрушки доцільно вводити її до складу органо- (олео)гелю.

Таблиця 1

**МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ СКЛАДУ БІГЕЛЮ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ**

I блок. Інформаційно-пошуковий		
Методи аналізу		
Маркетингові та статистичні методи досліджень електронних і паперових джерел інформації		
(Державний реєстр лікарських засобів (ЛЗ), Державний формуляр ЛЗ, довідники ЛЗ України, інструкції для медичного застосування ЛЗ, електронні каталоги, наукові статті електронних каталогів і баз даних) Логічний, системно-аналітичний, структурно-функціональний та порівняльний методи аналізу		
I етап	II етап	III етап
Аналіз електронних і паперових джерел інформації, що описують, вивчають і аналізують етіологію, патогенез, класифікацію та механізми розвитку мастопатії, принципи її терапії	Маркетингові дослідження з вивчення наявності на фармацевтичному ринку лікарських засобів у формі бігелів, які можна розглянути як аналоги за складом і фармакотерапевтичним ефектом, що планується до дослідження	Вивчення літературних даних у зв'язку з пошуком лікарських засобів у формі бігелів із комплексною гормоноподібною, протизапальною, розсмоктувальною, гепатопротекторною, вітамінною дією, розробка критеріїв відбору речовин серед ЛПС, фітосубстанцій, протизапальних засобів
Мета		
I етап	II етап	III етап
Виявлення сучасних пріоритетних підходів до лікування мастопатії, використання ЛПС, фітосубстанцій для розробки лікарських препаратів	Оцінка ступеня заповнення і привабливості ринку для нового лікарського препарату у формі бігелю, обрання стратегії його розробки та складання проекту характеристик для нового лікарського засобу	Визначення перспектив використання лікарської рослинної сировини та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), що містять біологічно активні речовини (БАР), які діють на патогенетичні ланки захворювання. Можливість використання комбінованих ЛП у формі бігелю з різними механізмами дії
Результат I блоку		
Вирішення питання щодо розробки, вибору об'єкта дослідження; стратегії розробки; формування характеристик м'якого лікарського засобу у формі бігелю, що планується до розробки		
II блок. Дослідницький		
Розробка лікарських форм комбінованої дії для комплексної терапії мастопатії		
I етап	II етап	III етап
Вибір лікарської форми: органогель, гідрогель, бігель	Вибір оптимальної технології виготовлення	Створення лікарського препарату у формі бігелю та його біофармацевтична оцінка
Мета		
I етап	II етап	III етап
Вибір компонентів основи гідрогелю та органогелю (олеогелю). Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)	Уведення компонентів у гідрогель та олеогель, змішування фракцій та отримання бігелю	Оцінка якості розробленого бігелю
Стандартизація бігелю		
Методи досліджень		
Фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біологічні та статистичні		
Результат II блоку		
Розробка складу, технології, визначення показників якості, стабільності й установа термінів придатності бігелю: нормативної документації (технічних умов (ТУ), проектів методик контролю якості (МКЯ), технологічних регламентів)		
III блок. Біологічний		
Мета		
Доклінічні дослідження розробленого бігелю		
Токсикологічна характеристика	Специфічна активність	
Гостра та хронічна токсичність бігелю	Протизапальна, протинабрякова, розсмоктувальна, гормонорегулювальна	
Результат III блоку		
Розробка бігелю з визначеною фармакологічною активністю та відсутністю гострої, хронічної токсичності, місцевоподразливої та сенсibiliзувальної дії		

Таблиця 2

**ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМПОНЕНТІВ БІГЕЛЮ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ**

Активний фармацевтичний інгредієнт	Опис, фізико-хімічні властивості (розчинність)	Нормативні документи
Індометацин	Кристалічний порошок білого або жовтого кольору. Практично не розчиняється у воді, помірно розчиняється в етанолі 96 %	ДФУ, 2-е вид. Т. 2. С. 284-285 European Pharmacopoeia 6.0, Vol. 2.1. P. 2132
Жирна олія насіння петрушки	В'язка масляниста рідина жовто-зеленого кольору зі специфічним пряним ароматом	Нормативна документація відсутня
Рідкий екстракт хмелю шишок (1 : 2), отриманий шляхом екстракції 70 % етанолом методом реперколяції	Прозора рідина від жовто-зеленого до темно-зеленого кольору зі специфічним ароматним запахом. Легко розчиняється у воді, змішується з етанолом 96 %	Стаття на ЛРС ДФУ, 2-е вид. Т. 3. С. 478-479. European Pharmacopoeia 6.0, Vol. 2.1. P. 2056
Калію йодид	Порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчиняється у воді, легко розчиняється в гліцерині, розчиняється в етанолі 96 %	ДФУ, 2-е вид. Т. 2. С. 330
Магнію сульфат	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або блискучі безбарвні кристали. Легко розчиняється у воді, дуже легко розчиняється у киплячій воді, практично не розчиняється в етанолі 96 %	ДФУ, 2-е вид. Т. 2. С. 422-423 European Pharmacopoeia 8.0, Vol. 2. P. 2682

За результатами проведених фармако-технологічних досліджень із метою контролю якості технологічного процесу отримання

гідрогелю як складової бігелю були визначені контрольовані параметри та критерії прийнятності (табл. 3).

Таблиця 3

**КОНТРОЛЬОВАНІ ПАРАМЕТРИ ТА КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ
НА СТАДІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ГІДРОГЕЛЮ**

Стадія	Контрольований параметр	Критерій прийнятності	Метод вимірювання
Відважування компонентів гідрогелю	Кількість сировини, об'єм розчинника, концентрація етанолу	Кількість компонентів відповідає вимогам ТПР, концентрація етанолу 96 %	Ваговий, об'ємний, алкоголетричний
Отримання гелевої основи	Однорідність розчину, час набування, температура, швидкість перемішування	Однорідний прозорий гель, 2 год, (80 ± 5) °С, 100 об/хв	Хронометрично, візуальний контроль, індикатор температури
Отримання водних розчинів діючих речовин	Повнота розчинення, температура, швидкість обертання мішалок	Відсутність нерозчинних частинок, 15-25 °С, 45 об/хв	Візуальний контроль, індикатор температури, контроль об'єму
Отримання етанольного розчину індометацину	Повнота розчинення сухих речовин, концентрація етанолу, швидкість обертання мішалки	Відсутність нерозчинних частинок, 96 %, 100 об/хв	Візуальний контроль, алкоголетричний
Отримання гідрогелю	Температура перемішування, час перемішування, швидкість обертання мішалки	Однорідний прозорий гель, 15-25 °С, 30 хв, 45 об/хв	Хронометрично, візуальний контроль, індикатор температури

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проаналізовані та систематизовані сучасні результати досліджень бігелів у світовій фармацевтичній практиці (переваги, принципи розробки та аналізу). Визначені технологічні параметри виготовлення фракції гідрогелю, як складової бігелю, та раціонального шляху уведення АФІ до складу гідрофільної гелевої основи. Індометацин розчиняють в етанолі 96 %, екстракт шишок хмелю рідкий (1 : 2), магнію сульфат та калію йодид – у воді очищеній.

Розчинення гідроксіетилцелюлози має відбуватись у гарячій воді (80 ± 5) °C протягом 2 год при періодичному перемішуванні, режими перемішування та охолодження гідрогелю – 30 хв при 100 об/хв рамної мішалки у стандартних умовах при температурі 15-25 °C.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці технології фракції органогелю (олеогелю) як складової бігелю відповідно до запропонованого алгоритму методології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Development of bigels based on stearic acid–rice bran oil oleogels and tamarind gum hydrogels for controlled delivery applications / Paul S. R. et al. *J Surfact Deterg.* 2018. Vol 21, Issue 1. P. 17-29. doi: 10.1002/jsde.12022.
2. Key characteristics and modelling of bigels systems: A review / A. Shakeel et al. *Materials Science & Engineering C.* 2019. Vol. 97. P. 932–953. doi: 10.1016/j.msec.2018.12.075.
3. Fumed silica-based organogels and 'aqueous-organic' bigels / A. R. Patel et al. *RSC Advances.* 2015. Vol. 5, Issue 13. P. 9703–9708. doi: 10.1039/C4RA15437A.
4. Zuikina S., Vyshnevskaya L. Research on the development of the basis of combined gel for mastopathy treatment. *Science and Practice 2019* : Proceedings of the 10th International Pharmaceutical Conference, November 15th, 2019. Kaunas, Lithuania, 2019. P. 107.
5. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків, 2014. Т. 2. 724 с.
6. Topical antifungal bigels: Formulation, characterization and evaluation / A. Mazurkeviciute et al. *Acta Pharm.* 2018. Vol. 68 (2). P. 223–233. doi: 10.2478/acph-2018-0014.
7. Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels / V. Andonova et al. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2017. Vol. 16 (7). P. 1455–1463. doi: 10.4314/tjpr.v16i7.1.
8. Hybrid gels: Influence of oleogel/hydrogel ratio on rheological and textural properties / A. J. Martins et al. *Food Research International.* 2019. Vol. 116. P. 1298–1305. doi: 10.1016/j.foodres.2018.10.019.
9. Reversible formation of thermoresponsive binary particle gels with tunable structural and mechanical properties / J. N. Immink et al. *ACS Nano.* 2019. Vol. 13 (3). P. 3292–3300. doi: 10.1021/acsnano.8b09139.
10. Gönüllü Ü., Şaki D. Formulation and characterization of norethisterone transdermal patch as an alternative route to oral administration. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2017. Vol. 16 (12). P. 2785–2792. doi: 10.4314/tjpr.v16i12.1.
11. Потапов В. А. Мультицелестный подход к лечению фиброзно-кистозной мастопатии и профилактики рака молочной железы. *Здоровье женщины.* 2016. № 1 (107). С. 18–29. doi: 10.15574/HW.2016.107.18.
12. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии / Н. А. Ляпунов и др. *Фармацевтическая отрасль.* 2014. № 5 (46). С. 22–31.
13. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине. *Фармація.* 2013. № 7. С. 44–49.

References

1. Paul, S. R., Qureshi, D., Yogalakshmi, Y., Nayak, S. K., Singh, V. K., Syed, I., Sarkar, P., Pal, K. (2018). Development of bigels based on stearic acid-rice bran oil oleogels and tamarind gum hydrogels for controlled delivery applications. *J Surfact Deterg.*, 21 (1), 17-29. doi: 10.1002/jsde.12022.
2. Shakeel, A., Farooq, U., Iqbal, T., Yasin, S., Lupi, F. R., Gabriele, D. (2019). Key characteristics and modeling of bigels systems: A review. *Materials Science & Engineering C*, 97, 932–953. doi: 10.1016/j.msec.2018.12.075.
3. Patel, A. R. Manko, B., Bin Sintang, M. D., Lesaffer, A., Dewettinck, K. (2015). Fumed silica-based organogels and 'aquatic-organic' bigels. *RSC Adv.*, 5 (13), 9703-9708. doi: 10.1039/C4RA15437A.

4. Zuikina, S., Vyshnevskaya, L. (2019). Research on the development of the basis of combined gel for mastopathy treatment. Proceedings from Science and Practice 2019 : 10th International Pharmaceutical Conference (November 15th, 2019) (p. 107). Kaunas, Lithuania.
5. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2014). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (1st ed.). (Vol. 2). Kharkiv, 724.
6. Mazurkeviciute, A., Ramanauskiene, K., Ivaskiene, K. M., Grigonis, A., Briedis, V. (2018). Topical antifungal bigels: Formulation, characterization and evaluation. *Acta Pharm.*, 68 (2), 223–233. doi: 10.2478/acph-2018-0014.
7. Andonova, V., Peneva, P., Apostolova, E., Dimchev, T., Peychev, Zh., Kassarova, M. (2017). Carbopol hydrogel / sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16 (7), 1455–1463. doi: 10.4314/tjpr.v16i7.1.
8. Martins, A. J., Silvaa, P., Maciela, F., Pastranab, L. M., Cunhac, R. L., Cerqueirab, M. A., Vicente, A. A. (2019). Hybrid gels: Influence of oleogel / hydrogel ratio on rheological and textural properties. *Food Research International*, 116, 1298–1305. doi: 10.1016/j.foodres.2018.10.019.
9. Immink, J. N., Maris, J. J. E., Crassous, J. J., Stenhammar, J., Schurtenberger, P. (2019). Reversible formation of thermoresponsive binary particle gels with tunable structural and mechanical properties. *ACS Nano*, 13 (3), 3292–3300. doi: 10.1021/acsnano.8b09139.
10. Gönüllü, Ü., Şaki, D. (2017). Formulation and characterization of norethisterone transdermal patch as an alternative route to oral administration. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16 (12), 2785–2792. doi: 10.4314/tjpr.v16i12.1.
11. Potapov, V. A. (2016). Multitargetnyi podkhod k lecheniiu fibrozno-kistoznoi mastopatii i profilaktike raka molochnoi zhelezy. *Zdorove zhenshchiny*, 1 (107), 18–29. doi: 10.15574/HW.2016.107.18.
12. Liapunov, N. A., Bezuglaia, E. P., Zinchenko, I. A., Liapunov, A. N., Stolper, Yu. M. (2014). Miagkie lekarstvennye sredstva: farmatsevticheskaia razrabotka i transfer tekhnologii. *Farmatsevticheskaia otrasl*, 5 (46), 22–31.
13. Liapunov, N. A., Bezuglaia, E. P. (2013). Metodologiya farmatsevticheskoi razrabotki lekarstvennykh preparatov v Ukraine. *Farmatciia*, 7, 44–49.

Відомості про авторів:

Вишнеvska L. I., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>). E-mail: liliiavyshnevskaya@gmail.com
Zuikina S. S., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-7546-6062>). E-mail: zujkin.svetlana@gmail.com

Information about authors:

Vyshnevskaya L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>). E-mail: liliiavyshnevskaya@gmail.com
Zuikina S. S., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-7546-6062>). E-mail: zujkin.svetlana@gmail.com

Сведения об авторах:

Вишнеvская Л. И., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>). E-mail: liliiavyshnevskaya@gmail.com

Зуйкина С. С., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-7546-6062>). E-mail: zujkin.svetlana@gmail.com

Надійшла до редакції 28.01.2020 р.