

С. Г. БОБРО, О. І. ТИХОНОВ, О. С. ШПИЧАК

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ «ПРОПОЛІС-АК» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

У сучасних умовах промислового виробництва лікарських засобів фармацевтична розробка, яка впливає на якість та ефективність одержаних препаратів, насамперед залежить від ретельно спрогнозованого проведення технологічного процесу з урахуванням контрольних параметрів (умов приготування, послідовності змішування компонентів, температурного режиму тощо) та критеріїв оцінки якості, що відображаються у відповідних нормативних документах.

Метою роботи є експериментальна розробка технології гелю під умовною назвою «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби.

Об'єктами дослідження були модельні зразки гелю «Прополіс-АК», до складу якого входять активні фармацевтичні інгредієнти: фенольний гідрофобний препарат прополісу та кислота азелаїнова, а також допоміжні речовини: гелеутворювач (карбомер Ultrez-10 NF), нейтралізатор (триметамол), неводні гідрофільні розчинники (пропіленгліколь та гліцерин) та вода очищена.

Результати. На підставі проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено технологію виготовлення як в аптечних, так і в умовах промислового виробництва гелю «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби.

Висновки. Результати експериментальних досліджень були використані при розробці блок-схем технологічного процесу виготовлення гелю «Прополіс-АК» в аптечних умовах та технологічної інструкції на досліджуваній препарат. З урахуванням фізико-хімічних властивостей та за результатами вивчення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу лікарського засобу, було розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва гелю в промислових умовах та проект технологічного регламенту, обґрунтовані технологічні параметри його виготовлення, розраховано оптимальну кількість розчинників, необхідних для проведення кожної технологічної стадії з урахуванням розчинності компонентів гелю, послідовності і поетапності їх змішування, температурних та інших параметрів, що впливають на якість та стабільність препарату, а технологія гелю «Прополіс-АК» апробована в аптечних та промислових умовах.

Ключові слова: вугрова хвороба; фенольний гідрофобний препарат прополісу; кислота азелаїнова; технологія виготовлення; гель

S. G. BOBRO, O. I. TYKHONOV, O. S. SHPYCHAK

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY FOR «PROPOLIS-AK» GEL FOR TREATING ACNE

In modern conditions of industrial production of drugs pharmaceutical development, which affects the quality and efficiency of the obtained drugs, primarily depends on carefully predicted realization of the technological process taking into account given control parameters (conditions of preparation, consistency, components mixing, temperature regime, etc.) and evaluation criteria that are shown in the relevant regulations.

Aim. To develop an experimental gel technology under conditional name "Propolis-AK" for acne treatment.

Materials and methods. The objects of study were model examples of gel "Propolis-AK", which contain the following active pharmaceutical ingredients: phenolic hydrophobic propolis product and azelaic acid, and excipients: gel former (Carbomer Ultrez-10 NF), neutralizer (trimetamol), non-aqueous hydrophilic solvents (propylene glycol and glycerin) and purified water.

Results. Based on the results of pharmaco-technological and physico-chemical studies, technology of pharmaceutical compounding and industrial production of gel "Propolis-AK" for the treatment of acne was theoretically grounded and experimentally proved.

Conclusions. The results of experimental studies were used to develop flow charts of the manufacturing process of gel "Propolis-AK" in pharmaceutical conditions and technological instructions for the studied drug. Taking into consideration the physical and chemical properties and the results of the study of solubility of active pharmaceutical ingredients, which are included in the drug, flowchart of

the production process of the gel in industrial conditions and the project of technological regulation were developed, technological parameters of the production were grounded, the optimal quantity of solvents was calculated, required for each technological stage in view of solubility of gel components, consistency and the gradual implementation of the mixing rate and other parameters that affect the quality and stability of the product, and gel technology "Propolis-AK" was tested in pharmaceutical and industrial environments.

Key words: acne; phenolic hydrophobic propolis product; azelaic acid; technology of preparation; gel

C. Г. БОБРО, А. И. ТИХОНОВ, О. С. ШПИЧАК

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ «ПРОПОЛИС-АК» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

В современных условиях промышленного производства лекарственных средств фармацевтическая разработка, которая влияет на качество и эффективность полученных препаратов, прежде всего зависит от тщательного спланированного проведения технологического процесса с учетом контрольных параметров (условий приготовления, последовательности смешивания компонентов, температурного режима и т. д.) и критериев оценки качества, отражаемых в соответствующих нормативных документах.

Целью работы является экспериментальная разработка технологии геля под условным названием «Прополис-АК» для лечения угревой болезни.

Объектами исследования были модельные образцы геля «Прополис-АК», в состав которого входят активные фармацевтические ингредиенты: фенольный гидрофобный препарат прополиса и кислота азелаиновая, а также вспомогательные вещества: гелеобразователь (карбомер Ultrez-10 NF), нейтрализатор (триметамол), неводные гидрофильные растворители (пропиленгликоль и глицерин), вода очищенная.

Результаты. На основании проведенных фармакотехнологических и физико-химических исследований теоретически обоснована и экспериментально разработана технология изготовления в аптечных и промышленных условиях производства геля «Прополис-АК» для лечения угревой болезни.

Выводы. Результаты экспериментальных исследований были использованы при разработке блок-схемы технологического процесса изготовления геля «Прополис-АК» в аптечных условиях и технологической инструкции на исследуемый препарат. С учетом физико-химических свойств и по результатам изучения растворимости активных фармацевтических ингредиентов, входящих в состав лекарственного средства, была разработана блок-схема технологического процесса производства геля в промышленных условиях и проект технологического регламента, обоснованы технологические параметры его изготовления, рассчитано оптимальное количество растворителей, необходимых для проведения каждой технологической стадии с учетом растворимости компонентов геля, последовательности и поэтапности их смешивания, температурных и других параметров, влияющих на качество и стабильность препарата, а технология геля «Прополис-АК» апробирована в аптечных и промышленных условиях.

Ключевые слова: угревая болезнь; фенольный гидрофобный препарат прополиса; кислота азелаиновая; технология изготовления; гель

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Вугрова хвороба представляє собою поліморфне мультифакторне захворювання сальних залоз та відноситься до особливої групи шкірних захворювань – психосоматичних дерматозів [1-3]. Ця патологія характеризується хронічним, часто рецидивуючим перебігом дерматозу, складністю етіопатогенезу, а також необхідністю застосування комплексного підходу до фармакотерапії [2, 4]. Виникнення вказаних порушень зазвичай розділяють на внутрішні і зовнішні.

До ендогенних причин відносять генетичну схильність і гормональний дисбаланс, що призводить до збільшення чоловічих статевих гормонів. Крім того, може відбуватись зниження імунітету, пов'язане з наявними осередками

хронічної інфекції. Зовнішні фактори проявляються за рахунок підвищеної інсоляції, надмірного використання спиртотмісних лосьйонів, комедогенних препаратів, самостійного видалення запальних елементів тощо [2].

Вибір індивідуальної програми лікування ґрунтується на критичному аналізі анамнезу, об'єктивних і лабораторних даних. Враховуються спадкова схильність, зв'язок з порушеннями менструального циклу, супутні захворювання, досвід попереднього лікування і його ефективність, стан, локалізація, глибина і поширеність шкірних проявів, наявність рубців або стійкої пігментації, результати загальноклінічного, біохімічного, бактеріологічного, бактеріоскопічного, ендокринологічного аналізів і, в разі необхідності, інструментального дослідження [1, 3, 4].

Рівень захворюваності на акне на сьогоднішній день має тенденції до істотного збільшення. З огляду на локалізацію висипів на обличчі практично у всіх пацієнтів не викликає сумніву факт впливу акне на їх психоемоційний стан. Таким чином, виражений вплив захворювання на психоемоційну сферу і соціальну адаптацію хворих обумовлюють актуальність вирішення даної проблеми та необхідність розробки і впровадження у промислове виробництво нових високоефективних лікарських препаратів для лікування вищезазначеної патології.

Згідно з даними сучасних літературних джерел перспективними у цьому відношенні є стандартизована субстанція природного походження – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), яка проявляє антимікробні, протизапальні, репаративні, анальгезуючі та інші властивості, знижує відчуття болю на уражених ділянках тканини, сприяє росту грануляцій, прискоренню процесів регенерації та епітелізації ранової поверхні, а також є ефективною як на ранніх стадіях лікування патологічних процесів, так і при розвинутих некротичних формах [5-10].

Необхідно відзначити, що для лікування акне також застосовуються антибактеріальні засоби, які пригнічують ріст бактерій на шкірі і в сальних залозах. Здебільшого до таких засобів досить часто входить кислота азелаїнова (КА), яка впливає на ДНК кератиноцитів, уповільнює їх ріст і поділ, що призводить до зменшення надлишкової кератинізації клітин шкірного епітелію [11, 12]. Ця речовина проявляє комедонолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізує ліпідний бар'єр шкіри, а також виконує важливі функції в обміні речовин організму людини та є незамінною при лікуванні захворювань шкіри лица, зокрема акне та розацеа.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сучасні дані літературних джерел свідчать про достатньо широкий діапазон наукових досліджень, присвячених фармакотерапії дерматологічних захворювань, зокрема вугрової хвороби. Так, вирішення проблеми лікування акне займалися видатні вітчизняні вчені та провідні науковці Національного фармацевтичного університету та інших вищих медичних навчальних та науково-дослідних закладів України, а саме: проф. Башура О. Г., проф. Тихонов О. І., проф. Гладішев В. В., проф. Баранова І. І., Нікітіна М. В., Шкода С. А., Янець О. Є. та ін.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Результати аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування

вугрової хвороби свідчать про імпортозалежність асортименту даного сегменту ринку та домінування препаратів синтетичного походження, а також нерівномірності розподілу торгових найменувань за міжнародними непатентованими назвами [13]. Все це зумовлює актуальність створення препаратів даної направленості дії, що дозволило сформулювати основні положення та напрямки наукових досліджень.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З огляду на вищезазначене значний інтерес викликає створення комбінованих лікарських засобів на основі субстанцій природного походження, зокрема ФГПП та КА, які б при сумісному використанні синергічно впливали на їх фармакологічні властивості та забезпечували тривалу та ефективну терапевтичну дію з мінімальними проявами побічних ефектів.

Метою досліджень є теоретичне обґрунтування та експериментальна розробка промислової технології гелю «Прополіс-АК» на основі вищезазначених субстанцій для лікування вугрової хвороби.

У ході проведення фармацевтичної розробки нових лікарських засобів важливим етапом є раціональний підбір активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин та здійснення технологічного процесу з послідовним викладенням усіх технологічних операцій та визначенням критичних параметрів їх виробництва, здатних впливати на якість та ефективність одержаних препаратів [14, 15].

Нами було обґрунтовано склад лікарського засобу у формі гелю із вмістом фенольного гідрофобного препарату прополіс (ФГПП) 2 % та кислоти азелаїнової (КА) 8 %, призначеного для лікування вугрової хвороби. Проведеними доклінічними фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями було доведено високу терапевтичну активність гелю «Прополіс-АК» [16].

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гелі належать до структурованих систем, при виробництві яких під одночасним впливом механічної, теплової, та інших дій такі системи зазнають декількох видів деструкції, що може призвести до зміни вихідних реологічних параметрів [17-20]. Відповідно до методології управління ризиками якості лікарських засобів необхідним та першочерговим є ідентифікація критичних параметрів процесу виготовлення та встановлення рівня їх критичності [15].

При виробництві гелю «Прополіс-АК» критичними параметрами є: температура, швидкість перемішування та час перемішування. Ступінь впливу різних факторів на якість м'яких

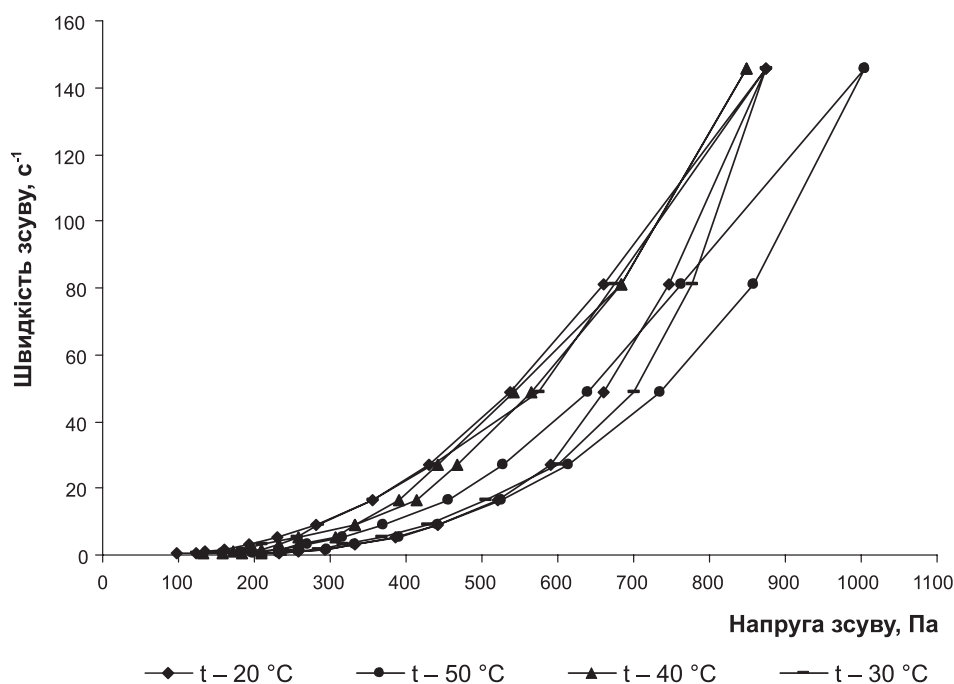


Рис. 1. Реограми зразків гелю «Прополіс-АК», виготовлених при різних температурних режимах введення розчинів ФГПП

лікарських засобів можна оцінити за допомогою проведених всебічних реологічних досліджень експериментальних зразків з різними за природою гелеутворювачами.

При проведенні експериментальних досліджень було встановлено, що виробництво гелю на основі карбомеру не потребує використання теплоносіїв, оскільки його диспергування у воді очищеній відбувається при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після диспергування карбомера проводили його нейтралізацію розчином тротетамолу до рН 5,5-6,0. Потім у приготовлену гелеву основу вводили розчини ФГПП та КА, температура введення яких значно відрізняється.

Розчинення ФГПП у пропіленгліколі відбувається при температурі 45-50 °С, а КА – близько 70-75 °С. Тому в ході проведення розробки технології гелю вважалось доцільним дослідити вплив температури при введенні розчинів діючих речовин у гелеву основу на її фізико-хімічні та структурно-механічні властивості. Під час експерименту спершу в гелеву основу додавали розчин ФГПП у пропіленгліколі при різних температурах (20 °С, 30 °С, 40 °С, 50 °С) та ретельно перемішували. Отримані зразки піддавали реологічним дослідженням. Результати досліджень наведені на рис. 1 та 2.

Як видно з рис. 1 та 2, усі зразки гелю із вмістом ФГПП зберігають пластичний тип течії геле-

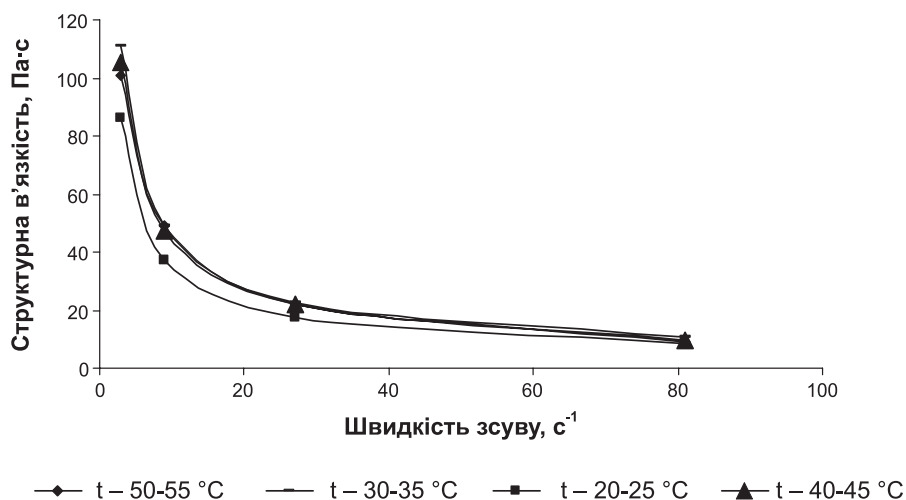


Рис. 2. Структурна в'язкість зразків гелю «Прополіс-АК», виготовлених при різних температурних режимах введення розчинів ФГПП

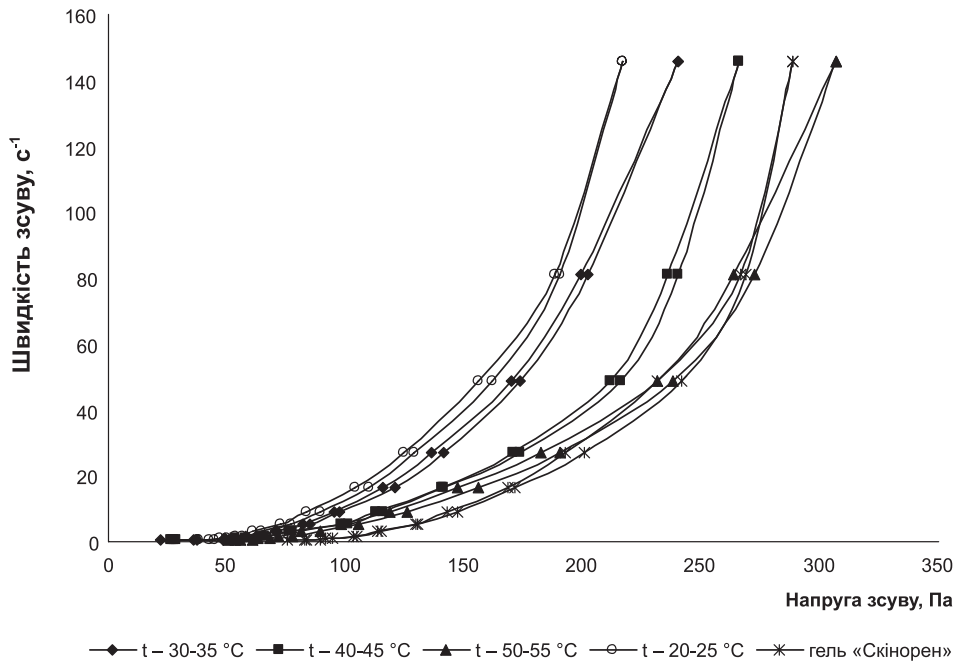


Рис. 3. Реограми зразків гелю «Прополіс-АК», виготовлених при різних температурних режимах введення розчинів КА

вої основи, висхідні та низхідні криві течії утворюють петлі гістерезису, що мають певні площі, величина яких є вищою по відношенню до досліджуваних нами гелевих основ. Це підтверджується відповідним запізненням відновлення структури зразків (верхня крива петлі гістерезису) після руйнування (нижня крива петлі гістерезису) за допомогою внутрішнього циліндру реовіскометра. Результати експерименту свідчать про те, що температура введення розчину ФГПП в цілому вірогідно не впливає на зміну реологічних властивостей гелів.

На другому етапі після додавання до гелевої основи розчину ФГПП та гомогенізації вводили

КА, розчинену у змішаному розчиннику пропіленгліколь – гліцерин при різних температурних режимах – 20 °С, 30 °С, 40 °С, 50 °С. Виготовлені зразки піддавали реологічним дослідженням у порівнянні з референс-препаратом гелем «Скінорен». Результати експерименту наведені на рис. 3 та 4.

Дані, представлені на рис. 3 та 4, свідчать про те, що при введенні до експериментальних зразків розчину КА відбувається різке зменшення площі петель гістерезису, що є характерним явищем для класичних гелів і призводить до зниження структурної в'язкості приблизно у 2 рази. При цьому зразки гелів зберігають пластичний

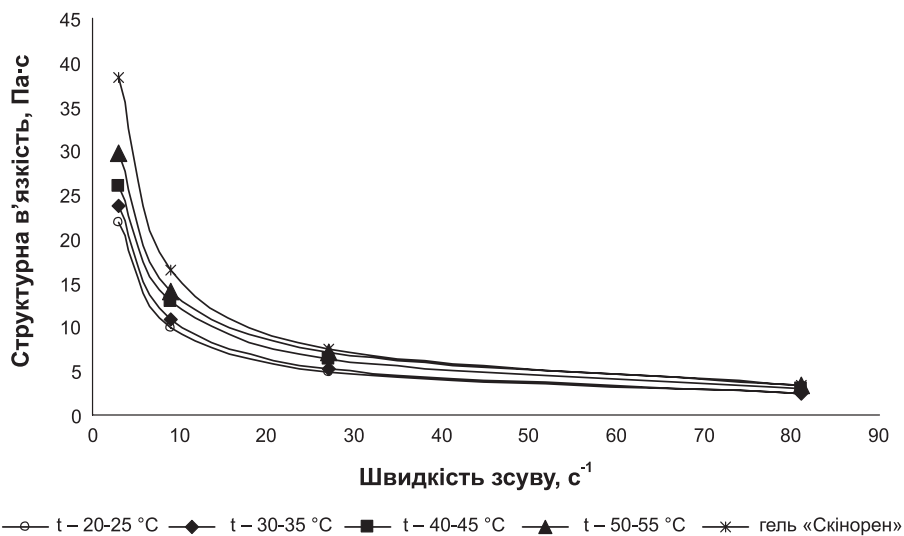


Рис. 4. Структурна в'язкість зразків гелю «Прополіс-АК», виготовлених при різних температурних режимах введення розчинів КА

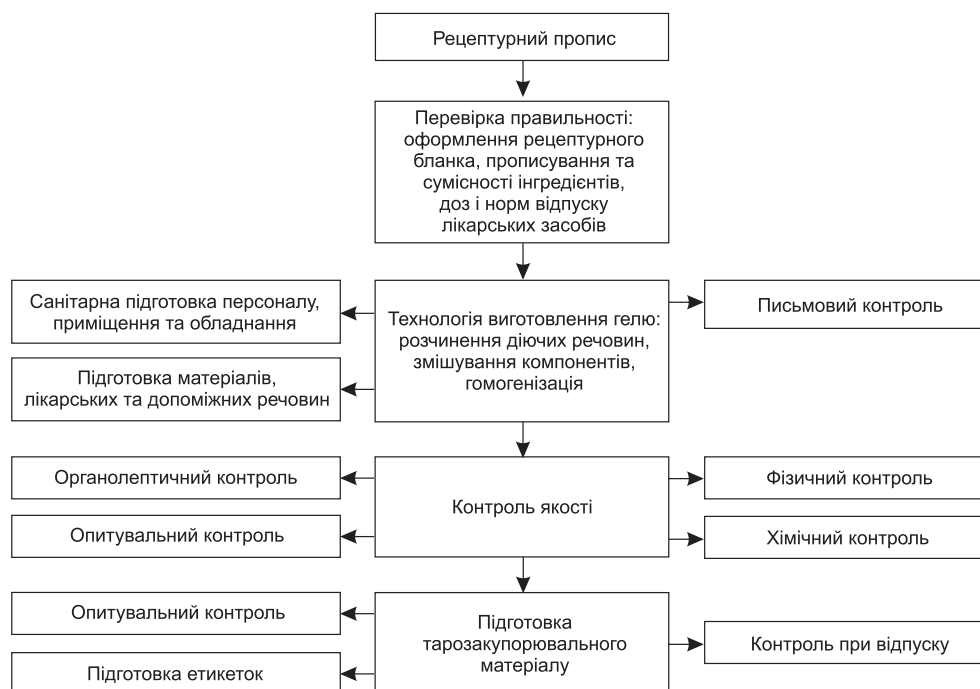


Рис. 5. Технологічна схема приготування гелю «Прополіс-АК» в умовах аптек згідно з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек»

тип течії, характерний для усіх м'яких лікарських форм.

При введенні розчину КА за різних температурних режимів простежується тенденція до підвищення рівня структурної в'язкості при збільшенні температури введення у зразках. При температурі 50 °С досліджуваний зразок гелю проявляє структурно-механічні властивості, максимально наближені до відповідних показників препарату порівняння гелю «Скінорен».

На підставі проведених експериментальних досліджень рекомендованою для введення у зразки розчинів ФГПП та КА є температура 50 °С, що забезпечує необхідні споживчі властивості розробленого гелю «Прополіс-АК», яка скорочує час його виготовлення за рахунок відсутності стадії охолодження розчинів до кімнатної температури.

Таким чином, всебічне вивчення реологічних характеристик досліджуваного гелю «Прополіс-АК» становить як теоретичний інтерес, так і має практичне значення для оцінки контролю якості м'яких лікарських форм на етапах їх фармацевтичної розробки. Результати експериментальних досліджень були використані при розробці блок-схеми технологічного процесу виготовлення гелю «Прополіс-АК» в умовах аптечного виробництва (рис. 5) і технологічної інструкції на досліджуваний препарат.

З урахуванням фізико-хімічних властивостей та вивчення розчинності активних фарма-

цевтичних інгредієнтів, що входять до складу лікарського засобу, а також на підставі проведених комплексних технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень експериментально розроблено блок-схему технологічного процесу виробництва гелю «Прополіс-АК» в промислових умовах, яка складається зі стадії допоміжних робіт, стадії викладення основного технологічного процесу, стадії упаковки, маркування і відвантаження на склад готової продукції, стислий опис яких наведено нижче (рис. 6).

Стадія 1. Підготовка сировини

У збірниках на вагах зважують необхідну кількість ФГПП, КА, карбополу, трометамолу, пропіленгліколю, гліцерину. Воду очищену відмірюють за допомогою мірника.

Стадія 2. Приготування розчину трометамолу

У реактор відвантажують заздалегідь відвантаженої необхідну кількість трометамолу та частину води очищеної, зазначеної у технологічній рецептурі. Розчинення виконують при кімнатній температурі та роботі мішалки зі швидкістю обертання 45 об/хв до повного розчинення трометамолу.

Стадія 3. Приготування розчину кислоти азелаїнової

У реактор відвантажують заздалегідь відвантаженої необхідну кількість кислоти азелаїнової та пропіленгліколю. Отриману масу перемішують

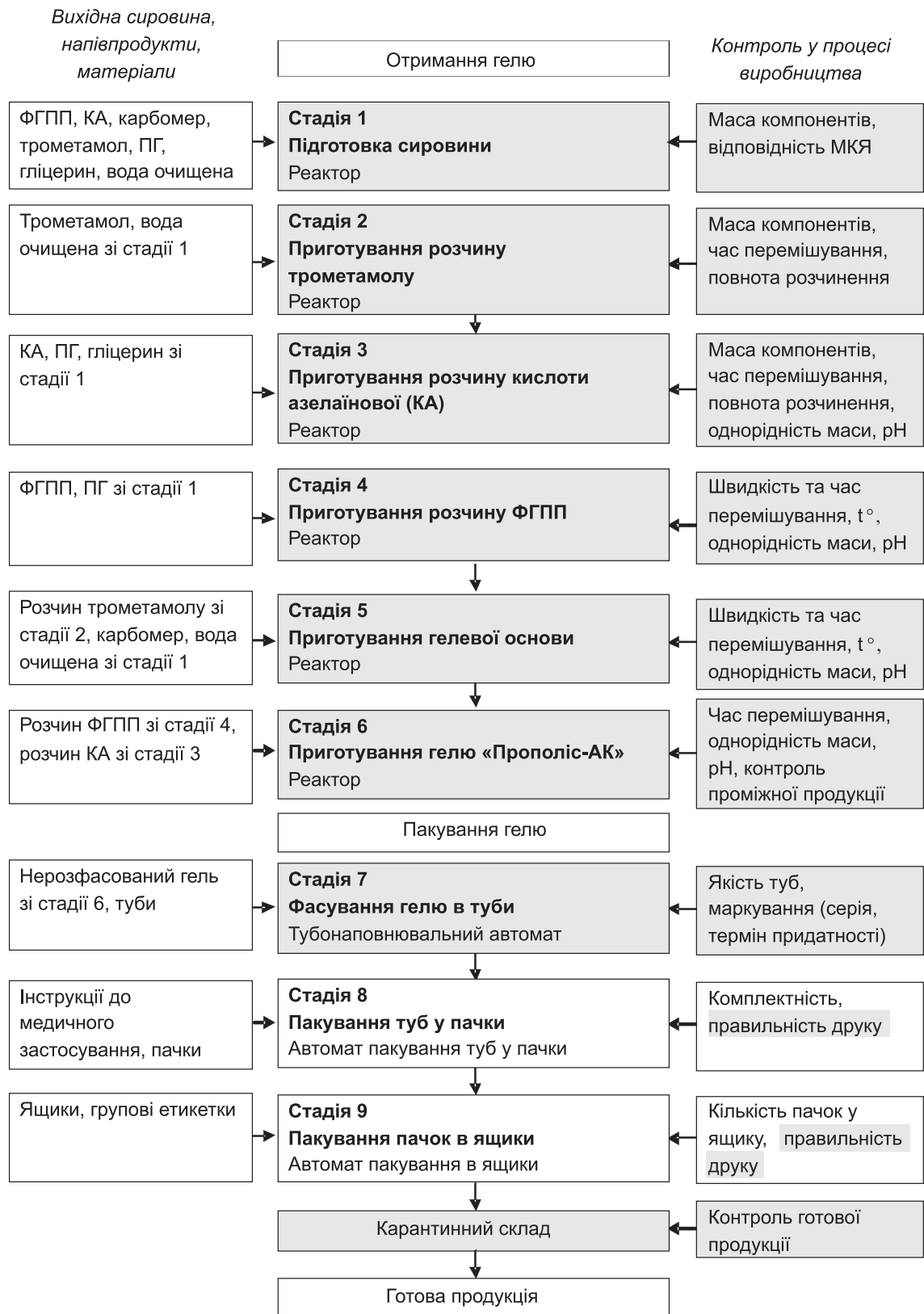


Рис. 6. Технологічна схема виробництва гелю «Прополіс-АК» в умовах промислового виробництва

за допомогою якірної або лопатевої мішалки зі швидкістю обертання 45 об/хв та нагрівають до температури (70-75) °С. Після повного розчинення кислоти азелаїнової додають гліцерин, заздалегідь підігрійтий до температури (70-75) °С, та перемішують впродовж 15-20 хв. Отриманий розчин кислоти азелаїнової охолоджують до температури (50±1) °С шляхом подачі в сорочку реактора холодної води.

Стадія 4. Приготування розчину ФГПП

У реактор відвантажують заздалегідь відважену необхідну кількість ФГПП та пропіленгліколю у співвідношенні 1:2. Розчинення виконують при температурі (45-50) °С та роботі мішалки зі швидкістю обертання 45 об/хв до отримання однорідної рідини.

Стадія 5. Приготування гелевої основи

У реактор-гомогенізатор відвантажують заздалегідь відважену необхідну кількість карбополу та воду очищену. Отриману масу перемішують лопатевою мішалкою зі швидкістю обертання 40-45 об/хв впродовж 1 години. Потім додають трометамол до отримання рН 5,5-6,0, при цьому масу продовжують перемішувати.

Стадія 6. Приготування гелю «Прополіс-АК»

У реактор-гомогенізатор із гелевою основою передають за допомогою вакууму глибиною 0,05-0,06 МПа розчин КА при температурі (45-50) °С та перемішують до отримання однорідної маси, потім додають розчин ФГПП за допомогою вакууму. Отриману суміш гомогенізують при 40-45 об/хв до отримання однорідної маси.

Від отриманого гелю відбирають пробу для проведення контролю якості проміжної продукції та передають у ВКЯ. Після отримання результатів про відповідність усім показникам якості гелю відвантажують у збірник за допомогою стислого повітря під тиском 0,5-0,7 МПа.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Оценка эффективности применения препарата «Азогель» в наружной терапии угревой болезни / Г. И. Макурина, И. П. Турчина, Т. Д. Ковалева, С. И. Платонов // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Том 13, № 3. – С. 134–136.
2. Harper, J. C. Pathogenesis of acne : recent research advances / J. C. Harper, D. M. Thiboutot // Adv. Dermatol. – 2003. – Vol. 19. – P. 1–10.
3. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology / C. C. Zouboulis, J. M. Baron, M. Böhm et al. // Exp. Dermatol. – 2008. – Vol. 17, Issue 6. – P. 542–551. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00725.x
4. Кочан, Б. Г. Современные и наиболее безопасные подходы в комбинированном лечении акне : взгляд на проблему / Б. Г. Кочан, Е. А. Верба // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2011. – № 2 (41). – С. 82–86.
5. Изучение противовирусной активности фенольной фракции прополиса / А. И. Тихонов, Л. В. Коношевич, О. С. Шпичак, Л. В. Панченко // Здоровый Мир – Здоровый Человек : сб. тр. Международн. конгр., г. Алушта, 15-19 окт. 2013 г. – С. 250-257.
6. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології : метод. рек. / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. О. Тихонова та ін. ; за ред. О. І. Тихонова. – Х., 2016. – 75 с.

Стадія 7. Дозування гелю в туби

Гель «Прополіс-АК» при кімнатній температурі транспортують порціями в бункер тубонаповнювального автомату і дозують по 30,0 г у туби алюмінієві для медичних цілей з мембраною та з латексним кільцем за ТУ У 28.7-25463020-006-2003 виробництва ТОВ «Тубний завод», м. Харків. Періодично на вагах здійснюється контроль маси гелю, що фасують у туби.

Стадія 8. Фасування туб у пачки

Кожну тубу разом з листком-вкладишем поміщають у пачку з картону. Перевіряють комплектність пакування, а також правильність і чіткість маркування.

Стадія 9. Пакування готової продукції

Препарат у вторинному пакуванні (у пачках) упаковують у групове пакування (у коробки).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. На підставі проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено технологію виготовлення в аптечних та в промислових умовах виробництва гелю «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби.
2. За результатами проведених досліджень обґрунтовані технологічні параметри виготовлення комбінованого гелю (умови приготування, послідовність змішування, температурний режим тощо), на основі яких було розроблено блок-схеми технологічного процесу його виробництва в аптечних та промислових умовах.
3. Результати експерименту були використані при розробці проектів технологічної інструкції та технологічного регламенту на розроблений препарат «Прополіс-АК», а технологія його виробництва апробована в аптечних та промислових умовах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

7. Шпичак, О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра фарм. наук / О. С. Шпичак. – Х., 2016. – 45 с.
8. Шпичак, О. С. Разработка состава и технологии мази фенольного гидрофобного препарата прополиса на основе бентонитовых глин Таджикистана / О. С. Шпичак, С. М. Мусоев, А. И. Тихонов // Вестник Таджикского национального университета. Сер. Естественных наук. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 176–179.
9. Шпичак, О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії для застосування в спортивній медицині / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 54–63.
10. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych / A. I. Tikhonov, T. G. Yarnych, W. P. Chernykh et al. – Khrakov : Marka, 2005. – 274 p.
11. Garelnabi, M. Evaluation of agas chromatography method for azelaic acid determination in selected biological samples / M. Garelnabi, D. Litvinov, S. Parthasarathy // N. Amer. J. Med. Sci. – 2010. – Vol. 2, Issue 9. – P. 397–402. doi: 10.4297/najms.2010.2397
12. Kishore, M. Spectrophotometric Determination of Azelaic Acid In Pharmaceutical Formulations / M. Kishore, M. Jayaprakash, R. T. Vijayabhaskara // J. Pharm. Res. – 2010. – Vol. 3, Issue 12. – P. 3090–3092.
13. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2017. – 2270 с.
14. Допоміжні речовини в технології ліків : вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
15. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011 / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К. : МОЗ України, 2011. – 33 с.
16. Tikhonov, O. I. Studying "Propolis-Gel" pharmacological activity / O. I. Tikhonov, S. G. Bobro // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – Vol. 5, Issue 6. – P. 26-30.
17. Тихонов, О. І. Технологія виготовлення гелю протизапальної та місцевоанестезуючої дії в умовах аптек : інформ. лист / О. І. Тихонов, О. С. Шпичак. – К. : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2015. – Вип. 7. – № 123–2015. – 6 с.
18. Шпичак, О. С. Изучение реологических свойств комбинированной мази на основе фенольного гидрофобного препарата прополиса для применения в спортивной медицине / О. С. Шпичак, А. И. Тихонов // Апітерапія : сьогоднішня та майбутня фармація : матеріали IV з'їзду апітерапевтів України, м. Київ, 12–13 трав. 2011 р. – Х. : Оригінал, 2011. – С. 90–94.
19. Шпичак, О. С. Обґрунтування вибору гелеутворювача при розробці складу гелю для застосування в спортивній медицині / О. С. Шпичак, О. І. Тихонов, І. І. Баранова // Вісник фармації. – 2012. – № 4 (72). – С. 7–11.
20. Shpychak, O. S. Development of the formulation of «Artproment®» combined gel for application in sports medicine / O. S. Shpychak, O. I. Tikhonov // News of Pharmacy. – 2014. – Vol. 3, Issue 79. – P. 4-9.

REFERENCES

1. Makurina, G. I., Turchina, I. P., Kovaleva, T. D., Platonov, S. I. (2011). Zaporozhskii meditsinskii zhurnal – Zaporozhye Medical Journal, 3 (13), 134–136.
2. Harper, J. C., Thiboutot, D. M. (2003). Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv. Dermatol.*, 19, 1–10.
3. Zouboulis, C. C., Baron, J. M., Böhm, M., Kippenberger, S., Kurzen, H., Reichrath, J., Thielitz, A. (2008). Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Experimental Dermatology*, 17 (6), 542–551. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00725.x
4. Kochan, B. G., Verba, E. A. (2011). *Ukrainskii zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 2 (41), 82–86.
5. Tikhonov, A. I., Konoshevich, L. V., Shpichak, O. S., Panchenko, L. V. (2013). *Zdorovyi Mir – Zdorovyi Chelovek*, 250–257.
6. Tykhonov, O. I., Yarnych, T. H., Tykhonov, S. O., Bashura, O. H., Shpychak, O. S. et al. (2016). *Tehnolohiia vyhotovlennia ekstemporalnykh likarskykh apipreparativ i ikh zastosuvannia v farmatsii, medytsyni ta kosmetolohii*. Kharkiv, 75.
7. Shpychak, O. S. (2016). *Teoretychne ta eksperymentalne obgruntuvannia skladu i rozrobka tehnologii likarskykh apipreparativ dlia zastosuvannia u sportyvni medytsyni*. Kharkiv, 45.
8. Shpichak, O. S., Musoev, S. M., Tikhonov, A. I. (2013). *Vestnik Tadzhikskogo natsionalnogo universiteta. Ser. Estestvennykh nauk*, 1/3 (110), 176–179.
9. Shpychak, O. S., Tykhonov, O. I. (2014). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 54–63.

10. Tikhonov, A. I., Yarnych, T. G., Chernykh, V. P. et al. (2005). *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych*. Kharkiv: Marka, 274.
11. Garelnabi, M., Litvinov, D., Parthasarathy, S. (2010). Evaluation of a gas chromatography method for azelaic acid determination in selected biological samples. *North American Journal of Medical Sciences*, 397–402. doi: 10.4297/najms.2010.2397
12. Kishore, M., Jayaprakash, M., Vijayabhaskara, R. T. (2010). Spectrophotometric Determination of Azelaic Acid In Pharmaceutical Formulations. *J. Pharm. Res.*, 3 (12), 3090–3092.
13. Kovalenko, V. N. (2017). *Kompendium 2016 – lekarstvennye preparaty*. Kyiv: MORION, 2270.
14. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachyk, V. D. et al. (2010). *Dopomizhni rehovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky ta terapiychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky, 600.
15. Liapunov, M., Bezugla, O., Pidpruzhnykov, Yu. et al. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42–3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)*. Kyiv: MOZ Ukrainy, 33.
16. Tikhonov, O. I., Bobro, S. G. (2016). Studyng “Propolis–Gel” pharmacological activity. *The Pharma Innovation Journal*, 5 (6), 26–30.
17. Tykhonov, O. I., Shpychak, O. S. (2015). *Tekhnolohiia vyhotovlennia heliu protyzapalnoi ta mistsevoanestezyiuchoi dii v umovakh aptek*. Kyiv: Ukrmedpatentinform MOZ Ukrainy, 7, 6.
18. Shpychak, O. S., Tikhonov, A. I. (2011) *Izuchenie reologicheskikh svoistv kombinirovannoi mazi na osnove fenolnogo gidrofobnogo preparata propolisa dlia primeneniia v sportivnoi meditsine*. Kharkiv, 90–94.
19. Shpychak, O. S., Tykhonov, O. I., Baranova, I. I. (2012). *Visnyk farmatsii – News of Pharmacy*, 4 (72), 7–11.
20. Shpychak, O. S., Tikhonov, O. I. (2014). Development of the formulation of «Artproment®» combined gel for application in sports medicine. *News of Pharmacy*, 3 (79), 4–9.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: sveta_bobro@mail.ru, shpychak.oleg@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Бобро С. Г. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-7933-107X>)

Тихонов О. І. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-9545-4387>)

Шпичак О. С. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

Надійшла до редакції 23.05.2017 р.