

I. O. ЯРЕМА<sup>1</sup>, М. І. ФЕДОРОВСЬКА<sup>1</sup>, Н. П. ПОЛОВКО<sup>2</sup>, В. О. ГРУДЬКО<sup>2</sup><sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, Україна

## КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЕМУЛЬГЕЛЮ «ФЛАВОСТЕРОЛ», ПРИЗНАЧЕНОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ АНДРОГЕННОЇ АЛОПЕЦІЇ

Обов'язковим етапом при розробці нових лікарських засобів є стандартизація готового продукту. Якість лікарських форм із пружно-пластичним дисперсійним середовищем залежить від багатьох факторів. Ураховуючи зазначене, для розробленого емульгелю під умовною назвою «Флавоesterol» актуальним є опрацювання методик органолептичного, фізико-хімічного і мікробіологічного контролю якості.

**Мета роботи.** Опрацювання методів контролю якості свіжовиготовлених зразків емульгелю «Флавоesterol».

**Результати.** Досліджуваний емульгель – однорідна в'язка маса жовто-зеленого кольору кремоподібної консистенції з характерним запахом ефірної олії лаванди. Досліджувані зразки відповідали вимогам колоїдної і термостабільності. Якісні реакції вказують на наявність у препараті флавоноїдів і фітостеролів, а абсорбційні спектри розчинів, приготованих для кількісного визначення, підтверджують присутність флавоноїдів, тритерпеноїдів і стероїдних сполук. Кількісний вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин становив  $(0,92 \pm 0,019)$  мг/г препарату, а вміст суми тритерпеноїдів і фітостеролів у перерахунку на  $\beta$ -амірин становив  $(2,16 \pm 0,053)$  мг/г препарату. Структурна в'язкість  $(3980 \pm 50)$  мПа·с і рН розчину  $5,3 \pm 0,1$  забезпечують належні споживчі властивості емульгелю. У зразках відсутні патогенні мікроорганізми *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, а загальна кількість бактерій і грибів на 1 г препарату була в межах вимог ДФУ 2.0 щодо препаратів для нашкірного застосування.

**Висновки.** Опрацьовані методи контролю якості свіжовиготовлених зразків лікарського косметичного засобу під умовною назвою «Флавоesterol», призначеного для профілактики і лікування андрогенної алопеції. Показники якості емульгелю відповідали вимогам, зазначеним у розробленому проекті методик контролю якості і ДФУ 2.0.

*Ключові слова:* емульгель; андрогенна алопеція; контроль якості; мікробіологічна чистота

I. O. YAREMA<sup>1</sup>, M. I. FEDOROVSKA<sup>1</sup>, N. P. POLOVKO<sup>2</sup>, V. O. GRUDKO<sup>2</sup><sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Ukraine

### QUALITY CONTROL OF THE “FLAVOSTEROL” EMULGEL FOR ANDROGENIC ALOPECIA PREVENTION AND TREATMENT

The required step in the new drug development is standardization of the finished product. The quality of dosage forms with soft medium depends on many factors. Taking into account the abovementioned, for the developed “Flavosterol” emulgel it is important to carry out organoleptic, physical and chemical, microbiological quality control methods.

**Aim.** To develop the quality control methods of the “Flavosterol” emulgel freshly prepared samples.

**Results.** The studied emulgel is a homogeneous, viscous mass of yellow-green creamy consistency with a distinctive scent of lavender essential oil. The tested samples met the requirements of colloidal and thermal stability. Qualitative reactions indicate the presence of flavonoids in the medicine, and the absorption spectrum confirms the presence of flavonoids, triterpenoids and steroid compounds. The quantitative content of flavonoids in terms of routine was  $(0.92 \pm 0.019)$  mg / g of the medicine, and the content of the sum of triterpenoids and phytosterols in terms of  $\beta$ -amyryn was  $(2.16 \pm 0.053)$  mg / g of the medicine. Structural viscosity  $(3980 \pm 50)$  MPa · s and pH  $5.3 \pm 0.1$  ensure good consumption properties of the emulgel. The samples contained no pathogens such as *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and the total number of bacteria and fungi per 1 g of the emulgel were within the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU) 2.0 for medicines cutaneously applied.

**Conclusions.** It was worked out the quality control methods of the emulgel “Flavosterol” freshly prepared samples intended for androgenetic alopecia prevention and treatment. The quality of the emulgel met the requirements specified in the developed project of Quality Control Methods and SPhU2.0.

*Key words:* emulgel; androgenic alopecia; quality control; microbiological purity

И. А. ЯРЕМА<sup>1</sup>, М. И. ФЕДОРОВСКАЯ<sup>1</sup>, Н. П. ПОЛОВКО<sup>2</sup>, В. А. ГРУДЬКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина*

<sup>2</sup> *Национальный фармацевтический университет, Украина*

### КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЭМУЛЬГЕЛЯ «ФЛАВОСТЕРОЛ», ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Обязательным этапом при разработке новых лекарственных средств является стандартизация готового продукта. Качество лекарственных форм с упруго-пластической дисперсионной средой зависит от многих факторов. Учитывая указанное, для разработанного эмульгеля под условным названием «Флавоesterol» актуальным является обработка методик органолептического, физико-химического и микробиологического контроля качества.

**Цель.** Разработка методов контроля качества свежизготовленных образцов эмульгеля «Флавоesterol».

**Результаты.** Исследуемый эмульгель – однородная вязкая масса желто-зеленого цвета кремообразной консистенции с характерным запахом эфирного масла лаванды. Исследуемые образцы соответствовали требованиям колоидной и термостабильности. Качественные реакции указывают на наличие в препарате флавоноидов, а абсорбционный спектр подтверждает присутствие тритерпеноидов и стероидных соединений. Количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин составляет  $(0,92 \pm 0,019)$  мг/г препарата, а содержание суммы тритерпеноидов и фитостеролов в пересчете на  $\beta$ -амирин составляет  $(2,16 \pm 0,053)$  мг/г препарата. Структурная вязкость  $(3980 \pm 50)$  мПа·с и рН  $5,3 \pm 0,1$  обеспечивают надлежащие потребительские свойства эмульгеля. В образцах отсутствуют патогенные микроорганизмы *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, а общее количество бактерий и грибов на 1 г препарата было в пределах требований ГФУ 2.0, касающихся препаратов для кожного применения.

**Выводы.** Обработаны методы контроля качества свежизготовленных образцов лекарственного косметического средства под условным названием «Флавоesterol», предназначенного для профилактики и лечения андрогенной алопеции. Показатели качества эмульгеля соответствуют требованиям, указанным в разработанном проекте методик контроля качества и ГФУ 2.0.

**Ключевые слова:** эмульгель; андрогенная алопеция; контроль качества; микробиологическая чистота

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Нами опрацьовано склад і технологію лікарського косметичного засобу (ЛКЗ) у формі емульгелю під умовною назвою «Флавоesterol», призначеного для профілактики і топічного лікування андрогенної алопеції (АА). ЛКЗ вміщує активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) рослинного походження з антиандрогенною, фолікулостимулювальною і венотонічною дією, а саме: пальми Сабаль екстракт сухий (ПСЕС) і софори японської настойку [1, 2]. Обов'язковим етапом при розробці нових лікарських засобів (ЛЗ) є стандартизація готового продукту, яка включає встановлення якості лікарського препарату відповідно до вимог нормативно-технічної документації і ДФУ [3].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Високий рівень популяризації у засобах масової інформації спричинив безконтрольне застосування косметичних засобів для боротьби з облісінням. Проте значний попит на використання космецевтиків для терапії АА не завжди виправданий, оскільки більшість з них не враховує особливості перебігу та змін у волосяних фолікулах. Лікування АА потребує комплексного підходу з урахуванням етіопатогенетичних

факторів. Проведені маркетингові дослідження показали, що досі на вітчизняному ринку відсутні економічно доступні препарати для ефективно та безпечної терапії АА [4]. Тому актуальність розробки оригінального фітопрепарату «Флавоesterol» для дерматологічного застосування при АА, до складу якого входить пальми Сабаль екстракт сухий (ПСЕС) і софори японської настойка, не викликає сумнівів [1, 2].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Якість лікарських форм (ЛФ) із пружно-пластичним дисперсійним середовищем залежить від багатьох факторів, а саме: властивостей вихідної сировини, технологічних параметрів виготовлення, температурного режиму, особливостей устаткування, санітарно-гігієнічних умов [3, 5]. Вказані чинники впливають на органолептичні, фізико-хімічні властивості і микробиологічну чистоту ЛФ. Тому для розробленого нами ЛКЗ необхідно провести дослідження органолептичних (колір, запах, однорідність), фізико-хімічних (ідентифікація і кількісне визначення БАР, реологічні параметри, колоїдна і термостабільність, рН) і микробиологічних показників (микробиологічна чистота) [3, 5-7].

**ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Метою дослідження є опрацювання методів контролю якості свіжовиготовлених зразків емульгелю «Флавоesterol».

Для досягнення поставлених цілей необхідно провести комплекс органолептичних, фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень і визначити оптимальні умови і термін зберігання емульгелю.

**ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Об'єктами дослідження були свіжовиготовлені зразки емульгелю, стандартизацію яких здійснювали відповідно до вимог ДФУ [6]. На першому етапі проводили органолептичний контроль. Спочатку переглядали зразки неозброєним оком і оцінювали запах. Однорідність ЛКЗ визначали, керуючись методикою ДФУ 2.0, т. 3 С. 715. Чотири проби досліджуваних зразків масою 0,020-0,030 г кожна поміщали на предметне скло (по дві проби на одне скло) і міцно притискали другим предметним склом до утворення плям діаметром приблизно 20 мм. Отримані проби переглядали на відстані 30 см від очей неозброєним оком. Однорідним вважався зразок, якщо у всіх 4-х пробах були відсутні видимі частки, сторонні вclusions і ознаки розшарування. Якщо одна з проб давала негативний результат, випробування додатково здійснювали ще на восьми пробах, при цьому всі проби повинні витримувати тест.

Дослідження термостабільності проводили на п'яти зразках емульгелю, кожен із яких поміщали в скляні пробірки в кількості (8-10) мл. Наповнені пробірки термостатували (термостат марки ТС-80 МГ) при температурі  $(42,5 \pm 2,5)$  °С впродовж 7 діб. Потім на 7 діб зразки перенесли у холодильник із температурою  $(6 \pm 2)$  °С. Після цього 3 доби пробірки витримували при кімнатній температурі. Результат оцінювали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним [7].

Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу Т 62 і набір з 2 пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки з досліджуваними зразками поміщали у водяну баню при температурі  $(42,5 \pm 2,5)$  °С на 20 хвилин. Після цього їх центрифугували впродовж 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільними вважаються зразки, які після центрифугування залишилися однорідними. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігається розшарування зразка або виділення осаду, аналіз здійснюють повторно з новими порціями. Зразок вважається нестабільним, якщо

при повторному тесті виявляється хоча б одна пробірка з розшаруванням [7].

На наступному етапі було проведено ідентифікацію АФІ емульгелю і встановлено їх кількісний вміст у препараті. Основними групами біологічно активних речовин (БАР), що містяться в розробленому ЛКЗ, є флавоноїди настойки софори японської та тритерпеноїди і стероїдні сполуки ПСЕС.

Ідентифікацію суми флавоноїдів настоянки софори японської проводили за допомогою хімічних реакцій із феруму (III) хлоридом і гідроксидом натрію [8, 2]. У бюкс відважували близько 2 г зразка, додавали 6 мл 70 % етанолу і ретельно перемішували. Отриману емульсію фільтрували крізь паперовий фільтр. До 2 мл отриманого фільтрату додавали 2-3 краплі розчину феруму (III) хлориду. Мало утворюватися чорно-зелене забарвлення. До 2 мл фільтрату, отриманого в попередньому досліді додавали, 3-4 краплі розчину натрію гідроксиду розведеного. Мало утворитись інтенсивно жовте забарвлення.

Для реєстрації абсорбційного спектра, який підтверджує наявність флавоноїдів у діапазоні довжини хвилі (390-470) нм, розчин готували як указано у методиці «Кількісне визначення флавоноїдів».

Із метою виділення суми тритерпеноїдів і фітостеринів була використана методика ДФУ 2.0 (2.5.7), запропонована для визначення суми неомілованих речовин [6]. Для цього 0,1 г препарату вміщують у круглодонну колбу місткістю 50 мл, додають 10 мл 2 М спиртового розчину калію гідроксиду та кип'ятять на водяній бані зі зворотним холодильником впродовж однієї години. Отриманий розчин охолоджують та переносять у ділильну лійку, в яку попередньо відмірюють 30 мл води Р. Розчин перемішують, додають 15 мл хлороформу, ретельно збовтують впродовж 2 хвилин та дають розшаруватися. Хлороформний шар відокремлюють і фільтрують у випарну чашку крізь паперовий фільтр, який містить 2 г безводного натрію сульфату, та залишають чашку у витяжній шафі до повного видалення розчинника. Залишок розчиняють у 10 мл спирту етилового Р; 2 мл отриманого спиртового розчину переносять у суху пробірку, додають декілька кристаликів ваніліну, збовтують до розчинення і обережно по стінці пробірки, не перемішуючи, додають 2 мл кислоти сульфатної Р. На межі двох шарів повинно з'явитися жовто-зелене кільце, яке поступово переходить у червоно-фіолетове.

Для реєстрації абсорбційного спектра, що підтверджує наявність фітостеролів у діапазоні довжини хвилі (230-400) нм, розчин готують як вказано у розділі «Кількісне визначення суми стероїдних сполук» [9].

Кількісне визначення флавоноїдів проводили методом спектрофотометрії за продуктами їх взаємодії з алюмінію хлоридом [8, 10]. Вміст стероїдних сполук визначали в перерахунку на  $\beta$ -амірин методом абсорбційної спектрофотометрії розчину неомилюваного залишку в концентрованій сульфатній кислоті (АСФМ) (ДФУ 2.0, 2.2.29) [6, 9].

#### Кількісне визначення суми флавоноїдів

Близько 0,5 г емульгелю (точна наважка) вмішують у колбу ємністю 50 мл, додають 0,5 мл 5 г/л розчину *гексаметилентетраміну Р*, 1 мл розчину *хлористоводневої кислоти Р1*, 15 мл *ацетону Р* і кип'яють на водяній бані впродовж 45 хв. Після охолодження розчин фільтрують крізь невеликий паперовий фільтр у мірну колбу ємністю 25 мл. Колбу і фільтр промивають ацетоном, двома порціями по 5 мл, та доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником і перемішують (**розчин А**).

У ділильну лійку ємністю 100 мл вмішують 20 мл води, додають 20 мл отриманого розчину А, 15 мл *етилацетату Р*, перемішують, додають 2 г *натрію хлориду Р*, ретельно збовтують до повного розчинення солі і дають розшаруватися. Етилацетатний шар відокремлюють і повторюють екстракцію ще тричі порціями по 10 мл етилацетату. Етилацетатні витяжки кількісно переносять у ділильну лійку і промивають двома порціями води по 50 мл кожна. Отриманий екстракт фільтрують крізь паперовий фільтр, який містить 2 г *натрію сульфату безводного* у мірну колбу ємністю 50 мл, лійку та фільтр промивають етилацетатом, доводять розчин до позначки тим самим розчинником і перемішують (**розчин Б**).

Приготування досліджуваного розчину: у мірну колбу ємністю 25 мл вміщують 10 мл розчину Б, додають 2 мл *алюмінію хлориду реактиву*, доводять до позначки 5 % розчином кислоти оцтової в 96 % етиловому спирті та перемішують.

Приготування контрольного розчину: у мірну колбу ємністю 25 мл вміщують 10 мл розчину Б, доводять до позначки 5 % розчином кислоти оцтової в 96 % етиловому спирті та перемішують.

Мірні колби вміщують у темне місце і через 30 хв проводять визначення оптичної густини на спектрофотометрі за довжини хвилі 425 нм у кюветах із товщиною шару 10 мм.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин у міліграмах на 1 г емульгелю розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot V_5 \cdot K \cdot 10}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot m_n \cdot V_2 \cdot V_4},$$

де: А – оптична густина досліджуваного розчину;  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$  – питомий показник поглинання гіперозиду (500);

$m_n$  – маса наважки препарату, г;

$V_1$  – об'єм розчину А (25 мл);

$V_2$  – об'єм аліквоти (20 мл);

$V_3$  – об'єм мірної колби другого розведення (розчин Б 50 мл);

$V_4$  – об'єм другої аліквоти (10 мл)

$V_5$  – об'єм мірної колби досліджуваного розчину (25 мл);

К – коефіцієнт перерахунку гіперозиду на рутин (1,412).

#### Кількісне визначення суми стероїдних сполук

##### Приготування розчину для дослідження.

Близько 0,1 г препарату (точна наважка) вміщують у круглодонну колбу місткістю 50 мл, додають 20 мл *2М спиртового розчину калію гідроксиду* і кип'яють на водяній бані зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Отриманий розчин охолоджують і кількісно переносять у ділильну лійку місткістю 125 мл, в яку попередньо відмірюють 50 мл *води Р*. Розчин перемішують, додають 20 мл *хлороформу Р*, ретельно збовтують впродовж 2 хв і дають розшаруватися. Хлороформний шар відокремлюють і фільтрують у випарну чашку місткістю 100 мл крізь паперовий фільтр, який містить 2 г *натрію сульфату безводного*. Екстракцію повторюють ще двома порціями по 20 мл *хлороформу Р*, відфільтровуючи екстракт через той же фільтр у ту саму чашку. Фільтр промивають двома порціями по 5 мл *хлороформу Р* і залишають чашку у витяжній шафі до повного видалення розчинника.

До сухого залишку у випарній чашці додають 4 мл *концентрованої сірчаної кислоти Р*, ретельно розчиняють за допомогою скляної палички і за допомогою палички переносять у мірну колбу ємністю 10 мл. Чашку промивають ще двома порціями по 3 і 2 мл *концентрованої сірчаної кислоти Р*, також переносячи розчини у ту ж саму мірну колбу, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником, перемішують і вимірюють оптичну густина на спектрофотометрі за довжини хвилі 311 нм відносно компенсаційного розчину (концентрованої сірчаної кислоти Р) у кюветах із товщиною шару 10 мм.

Вміст суми стероїдних сполук у перерахунку на  $\beta$ -амірин у мг на 1 г емульгелю вираховують за формулою:

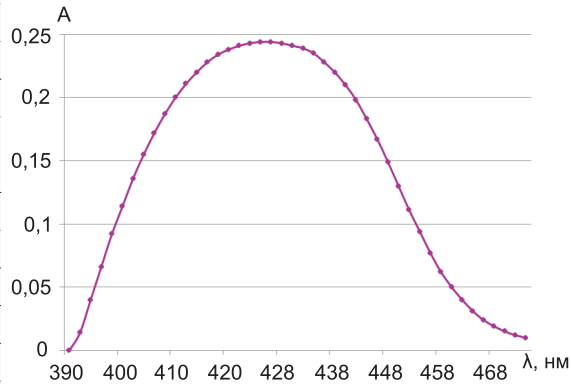
$$X = \frac{A \cdot V_1 \cdot 10}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot m_n},$$

де: А – оптична густина досліджуваного розчину;  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$  – питомий показник поглинання  $\beta$ -амірину в умовах експерименту (340);

$m_n$  – маса наважки препарату, г;

$V_1$  – об'єм мірної колби (10 мл).

Водневий показник у ЛФ з пружно-пластичним дисперсним середовищем є важливою



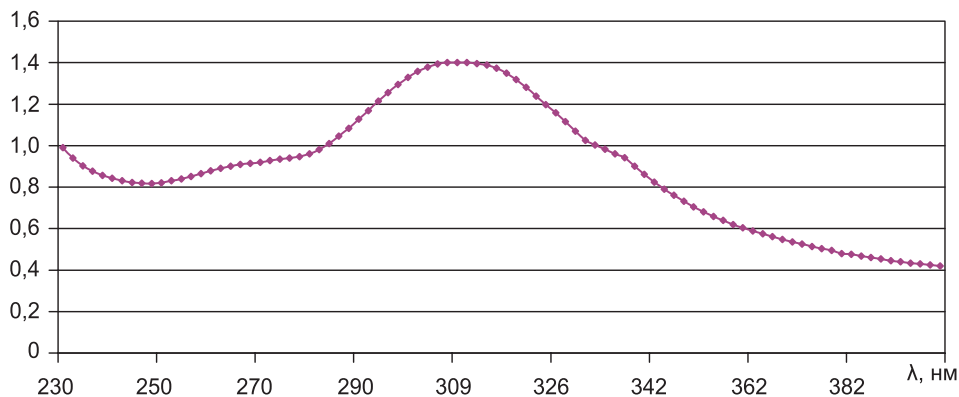
**Рис. 1** Адсорбційний спектр, отриманий при визначенні суми флавоноїдів у складі аналізованого ЛКЗ

характеристикою, що вказує на наявність або відсутність подразнюючої дії при дерматологічному застосуванні; рН 10 %-го водної витяжки емульгелю визначали потенціометрично за методикою ДФУ 2.0 (2.2.3) на рН-метрі рН 150 МИ [6].

Структурну в'язкість визначали за допомогою віскозиметра типу Брукфілда (Viscotech Hispania, SL) при температурі 20 °С зі швидкістю обертання шпинделя 20 об/хв відповідно до методики ДФУ 2.0, 2.2.10 [6].

Вивчення МЧ свіжовиготовлених зразків емульгелю здійснювали за методикою ДФУ 2.0, 2.6.13 [6]. Попередніми експериментальними дослідженнями було встановлено, що розроблений ЛКЗ у розведенні 1:10 не має антимікробних властивостей, що дає змогу уникнути помилок при отриманні результатів.

Відповідно з отриманими даними органолептичного контролю емульгель – це однорідна в'язка маса жовто-зеленого кольору кремоподібної консистенції з характерним запахом ефірної олії лаванди. Всі зразки були однорідні, відповідали вимогам колоїдної і термостабільності.



**Рис. 2** Адсорбційний спектр розчину суми неомілюваних речовин, отриманих при аналізі емульгелю в концентрованій сульфатній кислоті

Флавоноїди софори японської належать до поліфенолів і дають позитивні реакції з солями тривалентного феруму. Однією із загальних реакцій на флавоноїди є реакція утворення халконів із розведеним розчином натрію гідроксиду. Після проведення якісних реакцій із феруму (III) хлоридом спостерігали виникнення чорно-зеленого, а з гідроксидом натрію – інтенсивно жовтого забарвлення, що підтверджує наявність флавоноїдів в емульгелі.

Якщо кількісне визначення БАР у ЛЗ проводять методом АСФМ, цей метод доцільно використати і для їх ідентифікації. Світлопоглинання розчину суміші БАР є інтегральною сумою поглинання кожного її компонента. Відомо, що при взаємодії флавоноїдів із підкисленим спиртовим розчином алюмінію хлориду виникає жовте забарвлення. ДФУ 2.0 рекомендує цю реакцію для кількісного визначення суми флавоноїдів у різних видах лікарської рослинної сировини [6]. Абсорбційний спектр розчину, приготованого як зазначено у методиці «Кількісне визначення флавоноїдів» у діапазоні (390-470) нм, має мати максимум при довжині хвилі (425-427) нм (рис. 1).

При визначенні суми тритерпеноїдів і фітостеринів за методикою ДФУ 2.0, 2.5.7 метиленові групи стероїдних сполук можуть реагувати з ваніліном у присутності концентрованої сульфатної кислоти з утворенням забарвлених продуктів конденсації. У результаті проведення дослідження при додаванні до спиртового розчину суми неомілюваних речовин кілька кристалів ваніліну і обережному нашаруванню сірчаної кислоти на межі двох шарів з'являлось жовто-зелене кільце, яке поступово переходило у червоно-фіолетове.

Абсорбційний спектр розчину, приготованого як зазначено у методиці «Кількісне визначення суми стероїдних сполук» у діапазоні (230-400) нм, повинен мати максимум при довжині хвилі (311 ± 2) нм (рис. 2).

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ  
СВІЖОВИГОТОВЛЕНИХ ЗРАЗКІВ ЕМУЛЬГЕЛЮ «ФЛАВОСТЕРОЛ»

Емульгель 1,0 г № зразка	Загальна кількість м/о в 1,0 г препарату		Мікроорганізми		
	бактерій	грибів	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	20	<10	ріст відсутній	ріст відсутній	ріст відсутній
2	10	<10	ріст відсутній	ріст відсутній	ріст відсутній
3	20	<10	ріст відсутній	ріст відсутній	ріст відсутній
4	20	<10	ріст відсутній	ріст відсутній	ріст відсутній
5	10	<10	ріст відсутній	ріст відсутній	ріст відсутній

За результатами потенціометричного визначення встановлено, що рН розчину розробленого емульгелю складає  $5,3 \pm 0,1$ , тобто є близьким до рН шкіри, тому препарат не викликає дискомфорту та подразнення при місцевому застосуванні. Структурна в'язкість ЛКЗ при 20 об/хв становить  $(3980 \pm 50)$  мПа·с, що дозволяє застосовувати емульгель «Флавоesterol» у вигляді нашкірного спрею.

Мікробіологічна чистота є кількісною характеристикою мікробіологічної стабільності ЛЗ і безпосередньо залежить від санітарно-гігієнічних умов виробництва, зберігання і транспортування готового ЛЗ. Показники мікробіологічної стабільності ЛКЗ наведено в табл. 1. У результаті

проведених досліджень було встановлено, що у свіжовиготовлених зразках емульгелю відсутні патогенні мікроорганізми *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Загальна кількість бактерій на 1 г препарату не перевищувала 20, а кількість грибів становила <10.

Результати кількісного визначення показали, що вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин становив  $(0,92 \pm 0,019)$  мг/г емульгелю, а вміст суми тритерпеноїдів і фітостеролів у перерахунку на  $\beta$ -амірин становив  $(2,16 \pm 0,053)$  мг/г емульгелю.

Результати аналізу зразків емульгелю «Флавоesterol», які внесено до проекту методів контролю якості (МКЯ), наведені у табл. 2.

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ СВІЖОВИГОТОВЛЕНИХ ЗРАЗКІВ ЕМУЛЬГЕЛЮ «ФЛАВОСТЕРОЛ»  
ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ АА

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
1	2	3
Опис	Емульгель – однорідна в'язка маса жовто-зеленого кольору кремоподібної консистенції з характерним запахом ефірної олії лаванди.	Відповідає
Ідентифікація		
Настоянка софори японської	Із розчином заліза (III) хлориду Р1 має утворитись чорно-зелене забарвлення. Із розчином натрію гідроксиду розведеним має утворитись інтенсивно жовте забарвлення. Абсорбційний спектр розчину, приготованого як вказано у розділі «Кількісне визначення флавоноїдів», у діапазоні (390-470) нм повинен мати максимум при довжині хвилі (425-427) нм.	Відповідає Відповідає Відповідає
Екстракт пальми Сабаль	При додаванні до отриманого спиртового розчину суми неомілованих речовин декількох кристалів ваніліну і обережному нашаруванню кислоти сульфатної на межі двох шарів має з'явитись жовто-зелене кільце, яке поступово переходить у червоно-фіолетове. Абсорбційний спектр розчину, приготованого як вказано у розділі «Кількісне визначення суми стероїдних сполук», у діапазоні (230-400) нм повинен мати максимум при довжині хвилі $(311 \pm 2)$ нм.	Відповідає Відповідає
Однорідність	Має бути однорідною	Однорідна
рН	5,0-6,5	$5,3 \pm 0,1$
Колоїдна стабільність	Має бути стабільною	Стабільна
Термостабільність	Має бути стабільною	Стабільна

1	2	3
Структурна в'язкість, мПа·с	2000-5000	3980 ± 50
Мікробіологічна чистота	У 1 г препарату допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не > 100 аеробних бактерій і грибів сумарно), відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> .	Відповідає
Кількісне визначення		
Флавоноїди	Вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин має становити (0,736-1,104) г/г препарату.	0,92 ± 0,019
Сума стероїдних сполук	Вміст суми тритерпеноїдів і фігостеролів у перерахунку на β-амірин має становити (1,728-2,592) мг/г препарату.	2,16 ± 0,053

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

- Опрацьовано методики контролю якості свіжовиготовлених зразків емульгелю «Флаво-стерол», призначеного для профілактики і топічного лікування АА.
- У результаті проведених досліджень встановлено, що свіжовиготовлені зразки ЛКЗ однорідні за зовнішнім виглядом, мають достатню колоїдну і термічну стабільність; рН водної витяжки становив  $5,3 \pm 0,1$ , структурна в'язкість – (3980 ± 50) мПа·с; показники МК не перевищують значень, регламентованих ДФУ 2.0; якісний і кількісний склад АФІ емульгелю відповідав вимогам, наведеним у проекті МКЯ.
- Подальші дослідження спрямовані на визначення оптимальних умов і терміну зберігання емульгелю «Флаво-стерол», а також дослідження показників якості ЛКЗ відповідно до вимог, зазначених у проекті МКЯ впродовж всього періоду зберігання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Федоровська, М. І. Перспективи застосування лікарських рослин при різних формах алопеції / М. І. Федоровська // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 2. – С. 40–44.
- Chatterjee, S. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia / S. Chatterjee, S. K. Agrawala // Natural Product Radiance. – 2003. – Vol. 2 (6). – P. 302–305.
- Шрам, Н. А. Дослідження стабільності та визначення умов зберігання і терміну придатності мазі «Естан» / Н. А. Шрам, В. Ф. Моціц, Д. І. Дмитрієвський // Фармац. часопис. – 2017. – № 2. – С. 59–63. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7908>
- Ярема, І. О. Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, що призначені для застосування при різних формах алопеції / І. О. Ярема, М. І. Федоровська, Л. В. Соколова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 106–110.
- Безрукавий, Є. А. Визначення стабільності та терміну придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном / Є. А. Безрукавий // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 3. – С. 28–33.
- Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.
- Глуценко, А. В. Количественное определение флавоноидов и суммы полифенолов в надземной части володушки золотистой / А. В. Глуценко, В. А. Георгиянц, Н. Ю Бевз // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 1 (182), Вып. 26/1. – С. 172–175.
- Орлова, С. Е. Стандартизация плодов пальмы сабаля / С. Е. Орлова, И. Н. Зилфикаров // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 16–17.
- Isolation and purification of flavonoid and isoflavonoid compounds from the pericarp of *Sophora japonica* L. by adsorption chromatography on 12% cross-linked agarose gel media / Y. Qi, A. Sun, R. Liu et al. // J. of Chromatography A. – 2007. – Vol. 1140. – P. 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.12.002>

## REFERENCES

1. Fedorovska, M. I. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 40–44.
2. Chatterjee, S., Agrawala, S. K. (2003). Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia. *Natural Product Radiance*, 2(6), 302–305.
3. Shram, N. A., Moshchits, V. F., & Dmytriievskiy, D. I. (2017). *Farmatsevychnyi Chasopys*, (2). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7908>
4. Yarema, I. O., Fedorovska, M. I., Sokolova, L. V. (2014). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3(16), 106–110.
5. Bezrukavyy, Ye. A. (2013). *Annals of Mechnikov Institute*, 3, 28–33.
6. *Derzhavna farmakopeya Ukrainy*. (2015). Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyy naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». Kharkiv: Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyy naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», 1, 1128.
7. DSTU 4765:2007. (2009). *Kremy kosmetychni. Zahalni tekhnichni umovy*. Vyd. ofits. Kyiv : Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 11.
8. Glushchenko, A. V., Georgiiantc V. A., Bevz N. Iu. (2014). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serii: Meditsina. Farmatciia*, 1((182)26/1)), 172–175.
9. Orlova, S. E., Zilfikarov, I. N. (2012). *Farmatciia*, 4, 16–17.
10. Qi, Y., Sun, A., Liu, R., Meng, Z., & Xie, H. (2007). Isolation and purification of flavonoid and isoflavonoid compounds from the pericarp of *Sophora japonica* L. by adsorption chromatography on 12% cross-linked agarose gel media. *Journal of Chromatography A*, 1140(1-2), 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.12.002>

Адреса для листування:

76008 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 124 к.

Тел. (0572) 65-72-00. E-mail: yarema.inna88@gmail.com.

Івано-Франківський національний медичний університет

Ярема І. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-2081-6093>)

Федоровська М. І. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6479-6042>)

Половко Н. П. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1224-1739>)

Грудько В. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-2221-7887>)

Надійшла до редакції 21.01.2020 р.