

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 615.014.24.2:582.991.152(043.3)

СУШИНСКАЯ
Ольга Александровна

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО
СПРЕЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ
ИБУПРОФЕНА И ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.
Организация фармацевтического дела

Минск 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Голяк Наталья Степановна**, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Флисюк Елена Владимировна**, доктор фармацевтических наук, профессор, проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Калиниченко Елена Николаевна, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, заместитель директора по научной и инновационной работе – начальник научно-производственного центра «ХимФармСинтез» государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

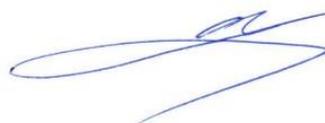
Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Защита диссертации состоится 11 декабря 2025 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. (+375 17) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 10 ноября 2025 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.02,
доктор медицинских наук, доцент



А.Г. Кадушкин

ВВЕДЕНИЕ

Боль и воспаление – наиболее тяжелые проявления многих патологических состояний, определяющие инвалидизацию, ухудшение качества жизни и нарушение социальной адаптации у 20 % мирового населения. По данным ВОЗ, около 40 % всех обращений в медицинские учреждения приходится на болевые синдромы. Основной фармакологической группой лекарственных препаратов (ЛП), назначаемой для купирования боли и воспаления, является группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Главным недостатком пероральных и инъекционных форм НПВС является риск развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени и почек, что существенно ограничивает использование этой группы у пациентов с серьезной коморбидной патологией [Картаев О.М. и др., 2018]. Использование в медицинской практике наружных НПВС позволяет достичь быстрого местного терапевтического эффекта и значительно снизить риск возникновения нежелательных реакций [Rannou F. et al., 2016].

Кроме НПВС потенциальными противовоспалительными свойствами обладает лекарственное растительное сырье (ЛРС), которое может быть использовано в разработке наружных противовоспалительных лекарственных форм (ЛФ) как монокомпонентного, так и комбинированного состава. Объединяя синтетические и растительные компоненты, можно потенцировать противовоспалительный эффект, снижать дозу синтетических активных субстанций и тем самым уменьшать риск возникновения побочных реакций [Wade A.G. et al., 2019; Vodhankar M. et al., 2012; Vinay J. et al., 2023].

По состоянию на 2025 год в Республике Беларусь, а также в других странах-членах ЕАЭС не зарегистрировано ни одного наружного ЛП, содержащего такую комбинацию. Это делает актуальной разработку ЛП в ЛФ для наружного применения – спрей, содержащий комбинацию синтетического НПВС и экстракционного ЛП из ЛРС, что позволит расширить ассортимент наружных ЛФ на отечественном фармацевтическом рынке.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы согласно пункту 2 Указа Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: фармацевтические субстанции,

диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы». Диссертационная работа выполнена в рамках ГПНИ 2 «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», задания 2.2.3. «Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ» подпрограммы 2.2 «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)» (№ ГР 20220401, 2022–2024 гг.).

Цель исследования – разработка состава, технологии получения и показателей качества комбинированного спрея противовоспалительного действия для наружного применения.

Для реализации поставленной цели в рамках диссертационной работы необходимо решить следующие **задачи**:

1. Разработать технологию получения жидкого экстракта из полыни горькой травы.

2. Разработать и валидировать методики контроля качества жидкого экстракта из полыни горькой травы.

3. Разработать технологию получения спрея с комбинацией ибупрофена и жидкого экстракта из полыни горькой травы.

4. Разработать и валидировать методики контроля качества комбинированного спрея.

5. Доказать безопасность комбинированного спрея и оценить его противовоспалительные свойства.

Научная новизна

Разработана новая технология получения жидкого экстракта для полыни горькой травы методом реперколяции с количественным содержанием флавоноидов (в пересчете на рутин) $1,42 \pm 0,11$ мг/мл.

Впервые разработаны и валидированы методики контроля качества жидкого экстракта полыни горькой травы, разработана спецификация на него.

Впервые научно обоснован состав спрея для наружного применения, содержащий 5 % ибупрофена, 10 % жидкого экстракта полыни горькой травы 1:1 и вспомогательные вещества, обеспечивающие качество лекарственного препарата в процессе хранения и приемлемые потребительские характеристики.

Впервые разработана технология получения инновационного комбинированного спрея с противовоспалительным действием для наружного применения.

Впервые разработаны и валидированы методики контроля качества комбинированного спрея, разработана спецификация на него.

Установлен противовоспалительный эффект предложенного состава спрея на модели каррагинанового отека лапы крыс. Выявлено, что

противовоспалительные свойства комбинированного состава превосходят монопрепарат сравнения, содержащий только ибупрофен, на 8,36 %.

Доказан профиль безопасности жидкого экстракта полыни горькой травы и комбинированного спрея в остром и в субхроническом эксперименте *in vivo*.

Положения, выносимые на защиту

1. Технология получения жидкого экстракта полыни горькой (экстрагент – 70 % этанол, степень измельчения сырья – 1-3 мм) методом реперколяции обеспечивает увеличение выхода флавоноидов (в пересчет на рутин) в 2 раза по сравнению с методом ускоренной дробной мацерации.

2. Обоснование методик контроля качества жидкого экстракта полыни горькой, включающие идентификацию биологически активных веществ (флавоноидов, фенольных соединений и сесквитерпеновых лактонов) методом тонкослойной хроматографии и качественных реакций, определение числовых показателей (относительной плотности, сухого остатка), а также количественное определение флавоноидов и этанола методами спектрофотометрии и газовой хроматографии, позволяющие установить нормы показателей качества для составления спецификации, необходимой при его промышленном производстве.

3. Научно обоснованный состав и технология получения комбинированного спрея для наружного применения, содержащего 5 % ибупрофена, 10 % жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и вспомогательные вещества, на основании комплексного исследования физико-химических и фармацевтико-технологических свойств, обеспечивающие стабильность и требуемые потребительские характеристики ЛФ с углом распыления до $44,60 \pm 0,59^\circ$, площадью поверхности распыления до $232,78 \pm 6,65 \text{ см}^2$ и объемной зоной распыления до $345,86 \pm 20,00 \text{ см}^3$.

4. Обоснование методик контроля качества комбинированного спрея, включающие параметры идентификации действующих веществ (ибупрофена и флавоноидов), физико-химические характеристики (относительная плотность, рН, динамическая вязкость), количественное определение ибупрофена, суммы флавоноидов (в пересчете на рутин) и этанола методами спектрофотометрии, газовой хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющие установить нормы показателей качества для составления спецификации, необходимой при его промышленном производстве.

5. Противовоспалительные свойства комбинированного спрея, заключающиеся в подавлении развития экссудативной фазы воспаления, вызванной введением 0,1 мл 1 % раствора каррагинана, на 85,68 %, что достоверно превышает противовоспалительный эффект монопрепарата сравнения на 8,36 % ($p < 0,001$). Отсутствие местно-раздражающего

и кожно-резорбтивного действия жидкого экстракта полыни горькой и комбинированного спрея в остром и субхроническом эксперименте.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем самостоятельно получен жидкий экстракт полыни горькой травы 1:1, проведены исследования по установлению показателей его качества (параметры идентификации, числовые показатели, содержание БАВ); проведена разработка и выбор состава комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни 1:1, установлены параметры и нормы его качества; установлено отсутствие местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия спрея и его противовоспалительные свойства; проведены патентно-информационный поиск и анализ литературы, статистическая обработка результатов, написание рукописи диссертации. Выбор методических подходов при выполнении исследования, обсуждение и публикация результатов в виде научных статей и тезисов проведены совместно с научным руководителем.

Количественное определение этанола в жидком экстракте полыни горькой и определение этанола в комбинированном спрее методом газовой хроматографии выполнено на кафедре биотехнологии УО «Белорусский государственный технологический университет» совместно со старшим научным сотрудником, к.т.н. Феськовой Е.В. и заведующим кафедрой, к.б.н., доцентом Леонтьевым В.Н. Изучение кожно-резорбтивного действия и противовоспалительных свойств осуществлялось на базе лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии научно-исследовательской части и вивария УО «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ). Гистологические исследования выполнены совместно с к.м.н., доцентом Неровней А.М. на базе кафедры патологической анатомии и судебной медицины с курсом повышения квалификации и переподготовки БГМУ. Соавторами статей являются научный руководитель к.ф.н. Голяк Н.С., к.т.н. Феськова Е.В., к.б.н. Леонтьев В.Н., к.м.н. Неровня А.М. Доля личного участия в исследовании составляет 85 %, в публикациях 6-А, 17-А – 100 %, в совместных публикациях – 80 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы диссертации апробированы на дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 2016), XXIV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (Харьков, 2017), Республиканской научно-практической конференции «Лекарственные средства Республики Беларусь» (Минск, 2017), VII Всероссийской научно-

практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2019), III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Химия в современной фармации: от молекулы к лекарству. Фундаментальные и прикладные аспекты» (Оренбург, 2021), научной конференции с международным участием «Перспективы исследования фармацевтических препаратов синтетического и природного происхождения» (Кишинев, 2021), международной научно-практической конференции «Современные технологии в медицинском образовании» (Минск, 2021), 86-й научно-технической конференции «Технология органических веществ» (Минск, 2022), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в фармации» (Иркутск, 2022), международной научно-практической конференции «Белорусские лекарства» (Минск, 2022), II Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (Томск, 2023), научно-практической конференции «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 2024), научной сессии БГМУ, посвященной Дню медицинской науки (Минск, 2023, 2024, 2025).

Результаты исследования внедрены и используются в деятельности фармацевтического предприятия ООО «ФортиваМед» и в учебном процессе БГМУ.

Опубликованность результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 21 печатной работе, из них в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь и Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований по фармацевтическим наукам – 12 (объем в авторских листах – 6,7). В иных рецензируемых журналах и сборниках опубликованы 2 статьи (объем в авторских листах – 0,8). В материалах конференций опубликовано 7 работ (объем в авторских листах – 1,3). Общее количество авторских листов – 8,8.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, пяти глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников занимает 15 страниц и включает 148 источников, в том числе 65 – на иностранных языках, а также 21 публикацию соискателя. Диссертация содержит 39 рисунков, 64 таблицы и 7 приложений. Объем текста без библиографического списка, приложений, таблиц и иллюстраций – 78 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Аналитический обзор литературы

Представлен обзор литературных источников, содержащих сведения об использовании НПВС в местной терапии, противовоспалительном потенциале биологически активных веществ (БАВ) полыни горькой, дана современная характеристика ЛФ спрей и проведен маркетинговый анализ рынка наружных ЛП противовоспалительного действия.

Материалы и методы исследований

Для получения жидкого экстракта использовали полыни горькой траву производства ООО «Калина» (д. Пищалово, Оршанский район, Витебская область, Республика Беларусь). При получении комбинированного спрея для наружного применения использовали субстанцию ибупрофена индийского производителя IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd. с содержанием основного вещества 99,5 % и жидкий экстракт полыни горькой 1:1, полученный в лабораторных (5 серий) и опытно-промышленных условиях (3 серии). Все вспомогательные вещества, входящие в состав комбинированного спрея, соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ).

Методы фармацевтико-технологических испытаний

Коэффициент спиртопоглощения для полыни горькой травы определяли на основе методики Фармакопеи ЕАЭС 2.1.8.18 «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья». Технологические параметры комбинированного состава спрея оценивали в соответствии с методиками Фармакопеи ЕАЭС по показателям: масса содержимого упаковки, выход содержимого упаковки, однородность массы дозы, количество доз в упаковке. Динамические характеристики распыления спрея, такие как угол конуса распыла, статический отпечаток факела распыла, площадь поверхности распыления, объемная зона распыления и тип распыления, определяли по литературным методикам ввиду отсутствия фармакопейных статей на данные показатели. Для проведения анализа высвобождения флавоноидов из состава комбинированного спрея были выбраны наиболее близкие к условиям *in vivo* методы – метод диффузии в 2 % агаровый гель и 10 % желатиновый гель.

Методы определения физических и физико-химических свойств

Определение относительной плотности серий жидкого экстракта и комбинированного спрея проводили согласно статье ГФ РБ 2.2.5 «Относительная плотность». Сухой остаток определяли согласно методике ГФ РБ 2.8.16 «Сухой остаток экстрактов». Определение pH спрея проводили

в соответствии с общей статьей 2.2.3 «Потенциометрическое определение рН». Динамическую вязкость спрея определяли согласно методике ГФ РБ 2.2.8 «Вязкость» и 2.2.9 «Метод капиллярной вискозиметрии» с учетом плотности составов.

Методы идентификации и количественного определения

Фитохимические исследования проводили с использованием общепринятых методов анализа. Для идентификации флавоноидов, фенольных соединений и сесквитерпеновых лактонов в жидком экстракте использовали качественные реакции и тонкослойную хроматографию (ТСХ).

Для идентификации флавоноидов в комбинированном спрее использовали качественные реакции с 3 % спиртовым раствором алюминия хлорида Р (м/об) и с 1 % спиртовым раствором железа хлорида Р (м/об).

Количественное определение и идентификацию действующих веществ в жидком экстракте полыни горькой (флавоноидов) и комбинированном спрее (флавоноидов и ибупрофена) проводили спектрофотометрическими методами с использованием спектрофотометра Varian Cary 50. Идентификацию и количественное определение ибупрофена осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа Dionex UltiMate 3000 Systems. Количественное содержание этанола в жидком экстракте полыни и комбинированном спрее определяли методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 7820 А. Все методики количественного определения валидировали в соответствии с требованиями ГФ РБ и Руководства по валидации аналитических методик ЕАЭС.

Методы изучения безопасности и фармакологических свойств

Исследования проводили в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (ЛС) и Инструкцией 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ». Местно-раздражающее и кожно-резорбтивное действие определяли с использованием метода «кожных окошек». Противовоспалительные свойства изучали на модели острого локального каррагинанового воспаления.

Статистическая обработка экспериментальных данных

Для оценки статистической достоверности результатов использовали параметрические и непараметрические методы анализа (критерии Стьюдента, Уилкоксона, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием пакета «Анализ данных» Microsoft Excel 2016 и компьютерной программы Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми с доверительной вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получение жидкого экстракта полыни горькой

Для получения жидкого экстракта полыни горькой в качестве исследуемых методов экстрагирования использовали метод перколяции, реперколяции с делением сырья на равные части, ускоренной дробной мацерации методом противотока с последующим количественным определением флавоноидов в экстрактах. Для экстракции использовали полыни горькой траву со степенью измельчения в 1-3 мм, в качестве экстрагента выбран 70 % этанол (об/об). Жидкий экстракт получали в соотношении 1:1. Коэффициент спиртопоглощения для полыни горькой травы составил 4,4. Рассчитанная скорость перколяции с учетом диаметра используемого перколятора и высоты слоя загруженного сырья составила 1,5 мл/мин. Характеристика экстрагирования и полученных экстрактов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика методов экстрагирования и полученных экстрактов

Метод	Стадии	Цикл	Внешний вид	Количественное содержание флавоноидов (м/об)
Перколяция	Набухание, намачивание, собственно перколяция, слив 85 % вытяжки, упаривание «отпуска» и объединение вытяжек	2 дня	Мутная жидкость зеленовато-коричневого цвета со специфическим ароматным запахом	–
Реперколяция с делением сырья на равные части	Деление сырья и экстрагента на 3 части, загрузка перколяторов, подача свежего экстрагента в первый перколятор, экстракция в последующих перколяторах «отпусками»	6 дней	Прозрачная темная жидкость зеленовато-коричневого цвета со специфическим ароматным запахом	0,142 ± 0,011 %
Ускоренная дробная мацерация методом противотока	из предыдущих перколяторов, слив и объединение вытяжек из последнего перколятора	2 дня		0,073 ± 0,002 %

По результатам количественной оценки биологически активных веществ (БАВ) в экстрактах методом спектрофотометрии среднее содержание флавоноидов для жидкого экстракта полыни горькой 1:1, полученного методом реперколяции составило 0,142±0,011 %. Ввиду того, что

количественное содержание флавоноидов в экстрактах, полученных методом ускоренной дробной мацерации, оказалось меньше в 2 раза, оптимальным способом получения жидкого экстракта полыни выбран метод реперколяции с делением сырья на три равные части. С учетом выбранных условий и метода экстрагирования разработана технологическая схема получения жидкого экстракта, которая представлена на рисунке 1.

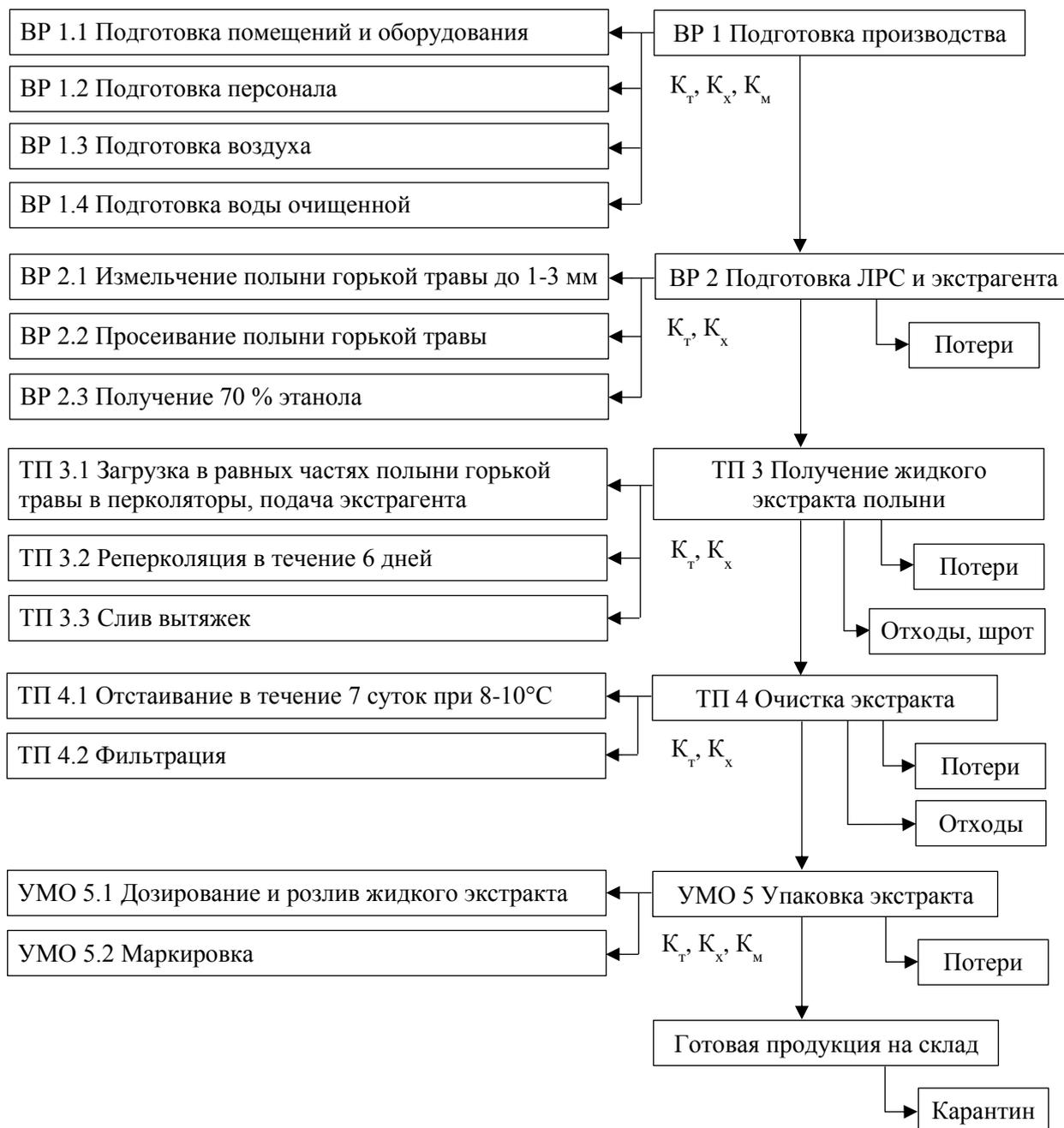


Рисунок 1 – Технологическая схема получения жидкого экстракта полыни

Определение показателей качества жидкого экстракта полыни горькой

Качественными реакциями доказано присутствие в жидком экстракте полыни горькой 1:1 сесквитерпеновых лактонов азуленового ряда

и флавоноидов. Методом тонкослойной хроматографии установлено наличие в экстракте флавоноидов (рутин) и фенольных соединений (хлорогеновая кислота). Для разделения соединений на хроматограммах установлена наиболее эффективная элюирующая система: этилацетат – муравьиная кислота безводная – вода (10:2:3).

Содержание суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой в среднем составило от 0,14 до 0,16 %. Предложенная норма содержания флавоноидов (в пересчете на рутин) для жидкого экстракта составляет не менее 0,10 %. Значение относительной плотности жидкого экстракта полыни горькой в среднем составило $0,9103 \pm 0,0057$, а средний массовый процент сухого остатка – $4,72 \pm 0,36$ %. Таким образом определены следующие нормы данных показателей: относительная плотность в диапазоне от 0,9050 до 0,9150, сухой остаток – не менее 4,0 %.

При разработке методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой 1:1 методом газовой хроматографии была выбрана колонка DB-FFAP (полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой) 60 м × 0,53 мм с толщиной слоя 1,0 мкм. По результатам количественного определения этанола его содержание в 5 сериях экстракта составило не ниже 65 % (в среднем – $69,2 \pm 0,10$ %).

Проведенные валидационные испытания показали, что предложенные методики количественного определения флавоноидов и этанола являются специфичными и линейными, точными и достоверными в пределах диапазона применения и могут быть рекомендованы для контроля качества полученного экстракта по показателям «Количественное определение».

Разработка состава комбинированного спрея

С учетом анализа составов ЛП, выпускающихся в форме спрея, и оценки растворимости ибупрофена в различных растворителях, предложены 10 опытных составов комбинированного спрея. В качестве основного растворителя с учетом физико-химических свойств ибупрофена выбраны этанол 96,0 % (об/об) и изопропанол, однако использование одного растворителя в высоких концентрациях нежелательно из-за высокого риска развития местных реакций при накожном применении. Основной технологической проблемой при разработке состава спрея является образование кристаллического хлопьевидного осадка ибупрофена при добавлении воды очищенной к неводному раствору ибупрофена. Введение в опытные составы спрея соразтворителей обусловлено повышением стабильности ибупрофена при доведении составов водой очищенной до конечного объема, а также в процессе хранения. Кроме того, они могут выступать в качестве усилителей проницаемости и улучшать топическую доставку ЛП, смягчать кожу и нивелировать раздражающий эффект

основного растворителя. Для более длительного нахождения на коже предложено введение в состав спрея пленкообразователя или загустителя (поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза). Они препятствуют быстрому испарению составов с поверхности кожи и способствуют более длительной чрезкожной диффузии действующего вещества. Опытные составы комбинированного спрея представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Опытные составы комбинированного спрея

Компонент	№ состава, количество %									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ибупрофен	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Жидкий экстракт полыни горькой 1:1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Этанол 96 %	40	50	50	40	50	50	40	–	–	–
Изопропанол	–	–	–	–	–	–	–	40	30	30
Полиэтиленгликоль 400	10	10	10	10	15	–	–	10	–	–
Диметилсульфоксид	–	–	–	–	–	–	–	10	–	10
Пропиленгликоль	–	–	–	–	–	40	–	–	–	–
N-метилпирролидон	–	–	–	–	–	–	10	–	10	–
Поливинилпирролидон	5	5	7	5	–	–	5	5	–	–
Цетомакрогол 1000	–	–	–	2	2	–	–	–	–	–
Гидроксипропилцеллюлоза	–	–	–	–	1	–	–	–	1	–
Этилцеллюлоза	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1
Вода очищенная	до 100 %									

Для выбора оптимального состава спрея проведена визуальная оценка предложенных составов, определены их физико-химические (рН, относительная плотность, вязкость) и динамические показатели.

По результатам визуальной оценки все составы имели зеленовато-коричневый оттенок, обусловленный наличием жидкого экстракта полыни, однако в составе № 1 в течение суток выпал кристаллический осадок; в составах № 3, 4, 7 наблюдали признаки мутности; в составах № 9, 10 образовался осадок. Составы № 2, 5, 6 и 8 были полностью прозрачными и стабильными, поэтому для данных составов определяли физико-химические показатели. Показатели рН всех четырех составов соответствовали оптимальному диапазону для поверхности кожи (от 5,19 до 5,65). Значения динамической вязкости для составов № 5 и 8 оказались выше, чем у состава № 2 и 6. По результатам оценки динамических характеристик спрея наиболее равномерный струйный распыл со средним углом конуса распыла при всех испытываемых расстояниях имел состав № 2, данный состав также обеспечивал площадь поверхности распыла в 232,78 см² и объемную зону распыления в 345,63 см³, что превосходит составы № 5, 6, 8 (рисунок 2).

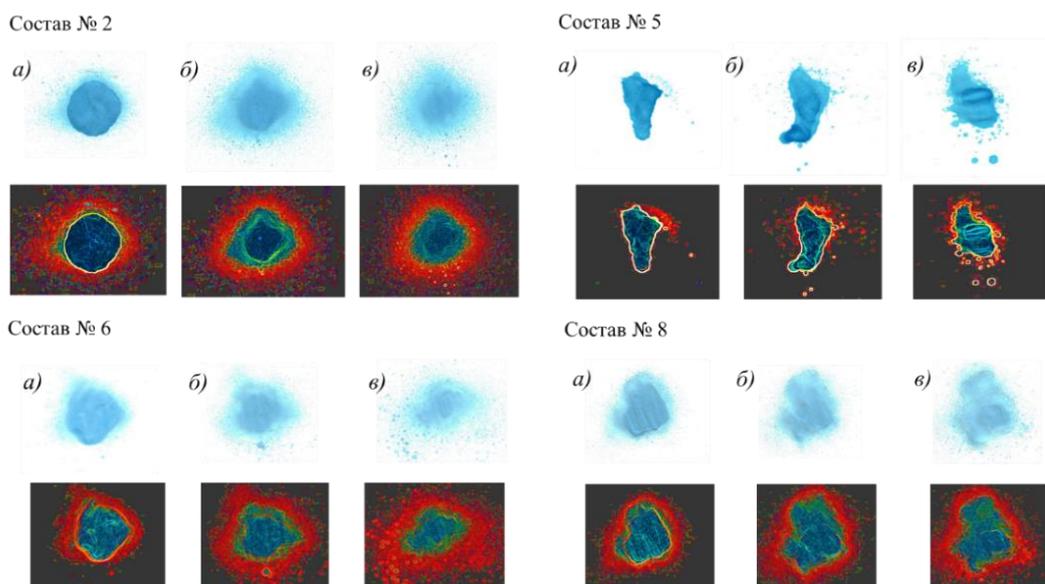


Рисунок 2 – Статические отпечатки факела распыла испытуемых составов на расстояниях: 5 см (а), 10 см (б), 15 см (в)

Для модельного состава № 2 масса содержимого упаковки составила $55,90 \pm 0,13$ г, выход содержимого упаковки – $98,50 \pm 0,24$ %, однородность массы дозы – $0,099 \pm 0,002$ г и количество доз в упаковке – $555 \pm 1,4$. Таким образом оптимальным составом комбинированного спрея выбран № 2. При оценке диффузии флавоноидов в желатиновый и агаровый гели выбранный состав обеспечивает высвобождение в среднем в течение 3-3,5 часов.

Технологическая схема производства спрея

По результатам выбора оптимального состава комбинированного спрея предложена технология его производства. Состав на 1 флакон для получения лабораторной и опытно-промышленной серии приведен в таблице 3.

Таблица 3 – Состав комбинированного спрея на 1 флакон

Компонент	Количество на 1 флакон	
	Лабораторная серия (м/об)	Опытно-промышленная серия (м/м)
Ибупрофен	3,0 г	3,0 г
Жидкий экстракт полыни 1:1 (экстрагент – этанол 70 %)	6,0 мл	5,65 г
Поливинилпирролидон	3,0 г	3,0 г
Полиэтиленгликоль 400	6,0 мл	6,81 г
Этанол 96 %	30,0 мл	24,11 г
Вода очищенная	до 60 мл	13,60 г
Итого	60,0 мл	56,17 г

Разработанная технология лабораторного получения комбинированного спрея на 1 флакон включает:

1) взвешивание 3,0 г ибупрофена и 3,0 г поливинилпирролидона и растворение в 30,0 мл этанола 96 % при перемешивании;

2) отдельное отмеривание 6,0 мл полиэтиленгликоля 400 и 6,0 л жидкого экстракта полыни 1:1 и добавление к исходному раствору;

3) добавление к полученному раствору воды очищенной до 60 мл с последующим перемешиванием.

Технология получения жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и комбинированного спрея апробирована в опытно-промышленных условиях фармацевтического предприятия ООО «ФортиваМед» (г.п. Мачулищи, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). Расчеты проведены для получения 3 серий комбинированного спрея по 50 флаконов. С учетом требований производства расчеты производили по массе.

Получение комбинированного спрея в опытно-промышленных условиях включает:

1) взвешивание 150,0 г ибупрофена и 150,0 г поливинилпирролидона на прецизионных (технических) весах Radwag WL 12/C/F1/R и растворение в 1205,7 г этанола 96 % при перемешивании с помощью верхнеприводной 4-лопастной мешалки DLAB 0S40-S при 1050 об/мин;

2) добавление к исходному раствору 340,5 г полиэтиленгликоля 400 и введение 282,6 г жидкого экстракта полыни 1:1;

3) добавление к полученному раствору 679,8 г воды очищенной с постоянным перемешиванием в течение 15 минут до получения однородного прозрачного раствора зеленовато-коричневого цвета.

Дозирование и розлив полученных серий осуществляли в первичную упаковку, предоставленную ООО «ФортиваМед» (рисунок 3).

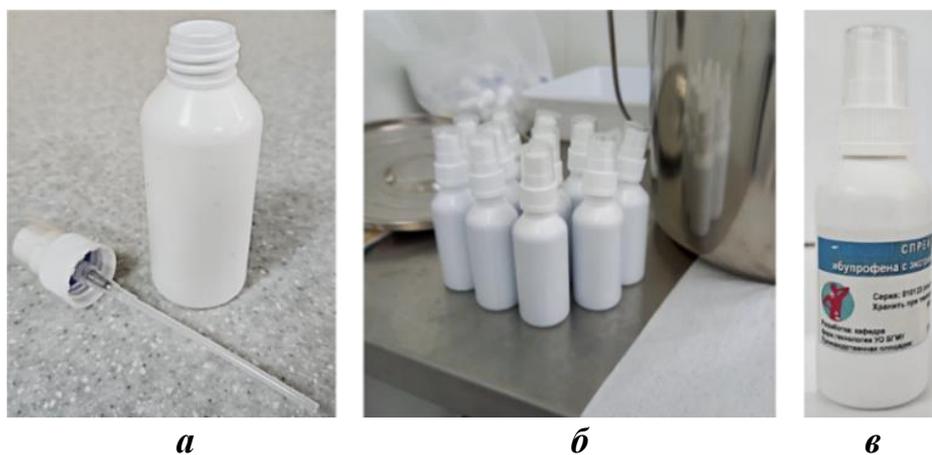


Рисунок 3 – Получение комбинированного спрея на предприятии ООО «ФортиваМед»: а – первичная упаковка, б – процесс производства, в – готовый продукт

Средний расходный коэффициент для получения комбинированного спрея в опытно-промышленных условиях составил 1,027, средний технологический выход составил более 97 %. Технологическая схема получения комбинированного спрея представлена на рисунке 4.

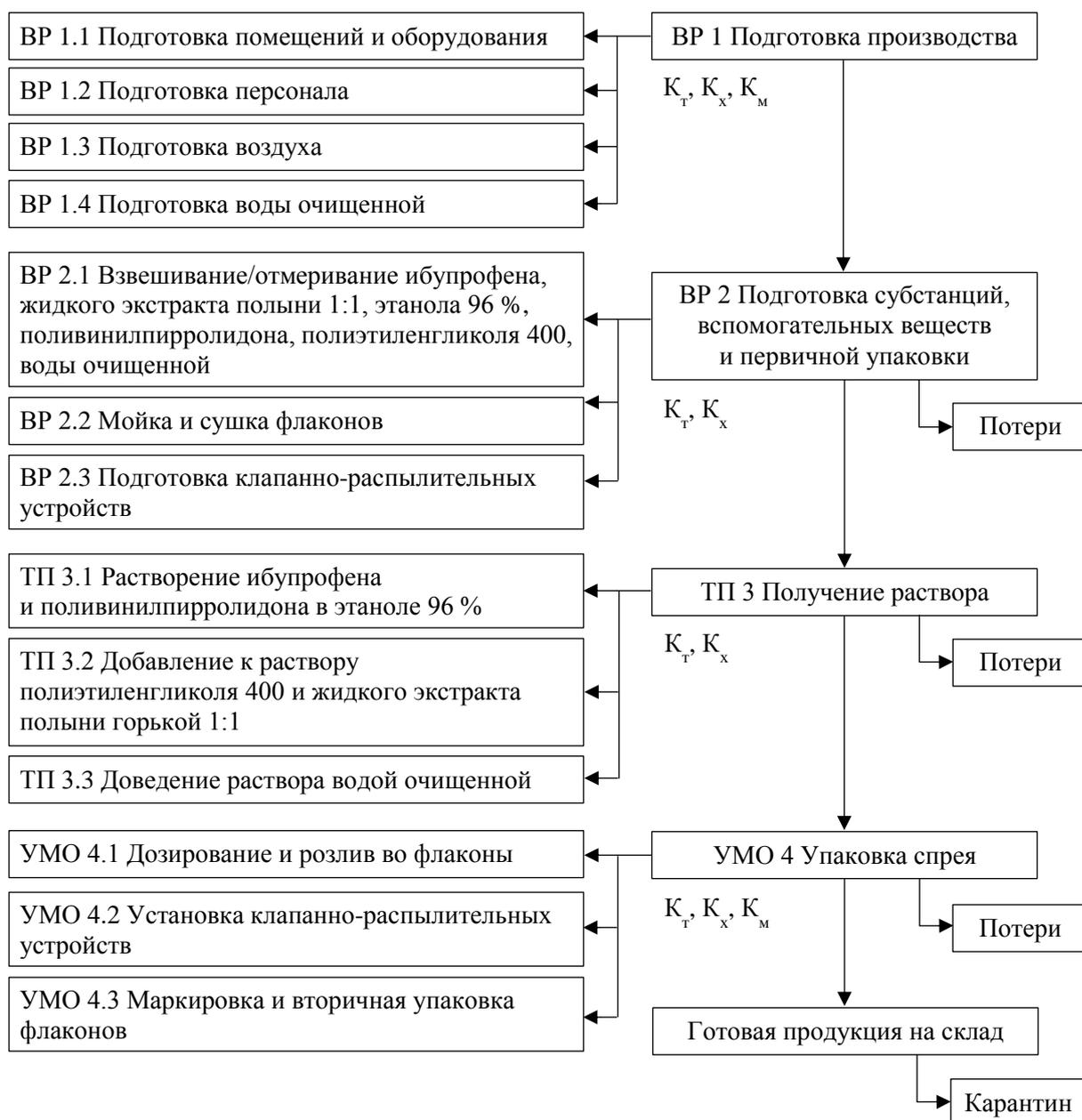


Рисунок 4 – Технологическая схема получения комбинированного спрея

Определение показателей качества спрея

Наличие в составе спрея ибупрофена и флавоноидов установлено методом спектрофотометрии. По результатам идентификации ибупрофена в комбинированном спрее УФ-спектр поглощения раствора ЛП в области от 250 до 360 нм имел максимумы при длинах волн 262 ± 2 нм и 273 ± 2 нм и плечо в области от 257 до 261 нм.

По результатам идентификации флавоноидов в комбинированном спрее УФ-спектр поглощения раствора ЛП при добавлении 3 % спиртового раствора алюминия хлорида Р (м/об) имел максимум при длине волны 405 ± 4 нм, что соответствовало стандартному раствору рутина. Наличие флавоноидов в комбинированном спрее также доказано качественными реакциями. При добавлении к образцу 3 % раствора алюминия хлорида Р (м/об) за счет

реакции комплексообразования с флавоноидами наблюдалась флуоресценция желто-зеленого цвета. При добавлении 1 % раствора железа хлорида Р (м/об) окраска образца изменялась на темно-коричневую, что также подтверждает наличие флавоноидов в комбинированном спрее.

Подбор условий хроматографирования при количественном определении ибупрофена в спрее осуществляли на основании методики частной фармакопейной статьи на субстанцию ибупрофена ГФ РБ по определению сопутствующих примесей. Использовали колонку из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, заполненную силикагелем октадецильным эндкепированным для хроматографии с размером частиц 5,0 мкм (Zorbax Eclipse XBD-C18). Среднее содержание ибупрофена в анализируемых сериях комбинированного спрея составило 51,80±0,68 мг/мл.

При подборе условий проведения количественного определения флавоноидов в спрее наилучшие результаты показал 3 % раствор алюминия хлорида Р (м/об) при добавлении к аликвоте спрея в соотношении 1:5 и продолжительности комплексообразования 40 мин. Содержание суммы флавоноидов в трех опытно-промышленных сериях с использованием валидированной методики составило от 0,0149 до 0,0160 %. В соответствии с полученными результатами установлены следующие нормы качества комбинированного спрея: количественное содержание ибупрофена от 45,0 до 55,0 мг/мл; количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 0,010 %.

Определение физико-химических показателей было проведено на этапе разработки состава комбинированного спрея. Относительная плотность спрея составила 0,940±0,001 г/см³, рН – 5,19±0,01 и динамическая вязкость – 8,228±0,052 мПа×с. Для составления спецификации установлены следующие нормы данных показателей: относительная плотность от 0,890-0,980, рН от 5,0 до 5,5 и динамическая вязкость от 8,060 до 8,400 мПа×с.

Методика определения этанола в составе спрея и условия ее проведения выбраны аналогично методике для жидкого экстракта полыни горькой. Количественное содержание этанола в комбинированном спрее составило 49,9±0,1 %, установленная норма – не менее 45 %.

По результатам валидационных испытаний доказано, что методики количественного определения ибупрофена, флавоноидов и этанола в комбинированном спрее являются специфичными и линейными, точными и достоверными в пределах диапазона применения и могут быть рекомендованы для контроля качества комбинированного спрея по показателям «Количественное определение».

По результатам испытаний стабильности комбинированного спрея в течение 2 лет наблюдения все параметры качества оставались в пределах предложенных норм при условии хранения не выше 25°С.

Оценка противовоспалительных свойств

Результаты определения противовоспалительных свойств жидкого экстракта полыни и комбинированного спрея представлены на рисунке 5.

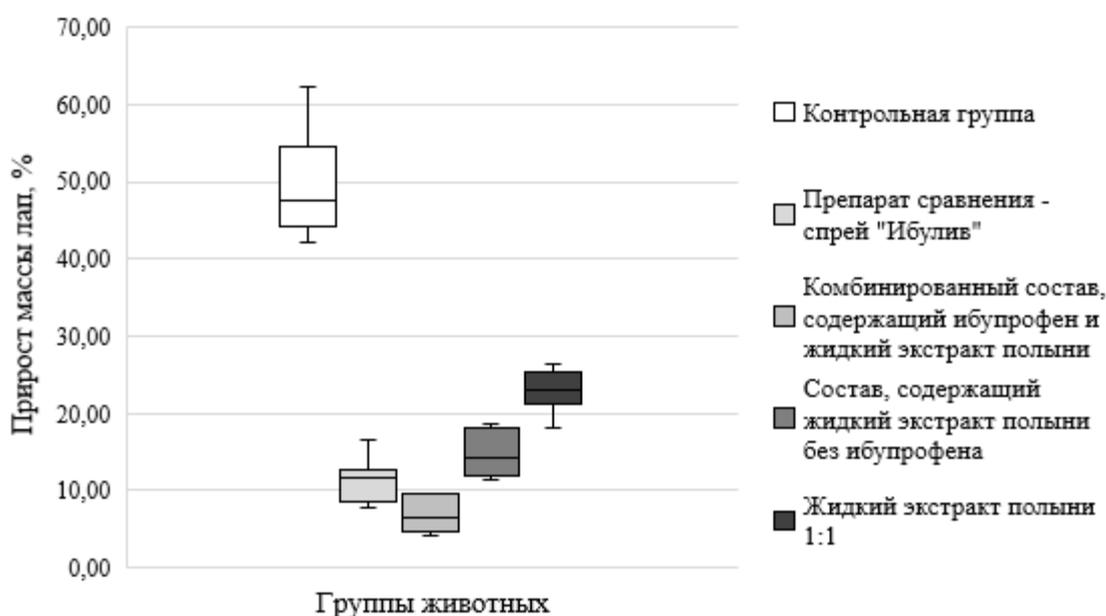


Рисунок 5 – Диаграммы размаха прироста массы лап в группах животных, %

Наиболее выраженные противовоспалительные свойства оказал комбинированный спрей, прирост массы лап в данной группе составил $7,11 \pm 2,44$ %, что превосходит результаты контрольной группы, прирост которой составил $49,66 \pm 6,47$ % ($p < 0,001$). Прирост массы лап для группы, получавшей лечение ЛП сравнения «Ибулив» составил $11,26 \pm 2,83$ %, что превысило значения комбинированного спрея в среднем на $4,15$ % ($p < 0,001$).

Индекс ингибирования воспаления доказывает, что комбинированный состав спрея обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом, для которого процент угнетения отека составил $85,68$ %, что превышает значения для ЛП сравнения, содержащего только ибупрофен на $8,36$ % ($p < 0,001$).

Результаты расчета индекс ингибирования воспаления у крыс при моделировании каррагинанового отека представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Индексы ингибирования отека у экспериментальных групп крыс

№	Группа	Индекс ингибирования, %
1	Препарат сравнения – спрей «Ибулив»	77,32
2	Комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни	85,68
3	Состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена	69,65
4	Жидкий экстракт полыни 1:1	53,00

Оценка местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия

При проведении оценки безопасности жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и комбинированного спрея на его основе большинство показателей оставалось без значимых изменений. В ходе всего периода наблюдений во всех испытуемых группах отсутствовали признаки выраженного отека и покраснений. Выраженность раздражающего действия для жидкого экстракта полыни и комбинированного спрея на его основе составила менее 1 балла, что доказывает отсутствие их местно-раздражающего действия как при однократной, так и при многократных аппликациях.

По показателю динамики массы тела статистически различимых результатов между опытными и контрольными группами не выявлено ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни). Массовые коэффициенты всех органов испытуемых животных оставались в пределах нормы ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни, Н-критерий Краскелла-Уоллиса). При оценке большинства гематологических показателей во всех испытуемых группах их значения оставались в пределах нормального физиологического диапазона ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни).

При макроскопическом исследовании внутренних органов патологических изменений, вызванных применением экстракта и комбинированного спрея, не выявлено. Результаты патологоанатомических и гистологических исследований доказали отсутствие выраженных признаков токсического поражения внутренних органов лабораторных животных, обусловленных наружным действием жидкого экстракта полыни горькой и комбинированного спрея на его основе по истечении 21 дня эксперимента. Результаты оценки безопасности позволили установить, что жидкий экстракт полыни горькой, а также комбинированный спрей не проявляют выраженного местно-раздражающего действия (ни в остром, ни в субхроническом эксперименте) и токсического кожно-резорбтивного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Для получения жидкого экстракта полыни горькой 1:1 разработана технология реперколяции с делением сырья на равные части, позволяющая увеличить выход флавоноидов в 2 раза по сравнению с методом ускоренной дробной мацерации. В качестве экстрагента использовали 70 % этанол (об/об), степень измельчения сырья – 1-3 мм, температура экстракции – комнатная [4-А; 20-А].

2. Определены показатели качества жидкого экстракта: идентификация основных БАВ жидкого экстракта подтверждена методом тонкослойной хроматографии для флавоноидов и фенольных соединений, и качественными реакциями на флавоноиды и сесквитерпеновые лактоны. Относительная плотность экстракта составила $0,9103 \pm 0,0057$ г/см³, сухой остаток – $4,72 \pm 0,36$ %. Разработаны и валидированы методики количественного содержания флавоноидов и этанола. Содержание суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой в пересчете на рутин составило $1,54 \pm 0,04$ мг/мл, содержание этанола $67,9 \pm 1,2$ %. Разработана спецификация на жидкий экстракт полыни горькой 1:1 [4-А; 6-А; 7-А; 18-А; 19-А].

3. Разработан состав и технология получения комбинированного спрея для наружного применения, содержащего 5 % ибупрофена и 10 % жидкого экстракта полыни горькой 1:1, 50 % этанола 96 % и 10 % полиэтиленгликоля 400 в качестве системы растворителей ибупрофена, 10 % поливинилпирролидона в качестве пленкообразователя, воды очищенной до 100 %. Рекомендуемое расстояние распыления состава от 5 до 15 см, что обеспечивает равномерный струйный распыл со средним углом распыления от $32,03^\circ$ до $44,60^\circ$ и наибольшей площадью поверхности и объемной зоной распыления в $232,78$ см² и $345,86$ см³ соответственно. По результатам биофармацевтических исследований, диффузия флавоноидов из состава разработанного спрея достигает максимальных значений через 3,0-3,5 часа [1-А; 9-А; 12-А; 13-А; 15-А; 16-А; 21-А].

4. Определены показатели качества комбинированного спрея: относительная плотность составила $0,940 \pm 0,001$ г/см³; динамическая вязкость – $8,228 \pm 0,052$ мПа×с; рН – $5,18 \pm 0,01$. Разработаны и валидированы методики количественного определения флавоноидов, ибупрофена и этанола. Количественное содержание ибупрофена в комбинированном спрее составило $51,8 \pm 0,68$ мг/г, флавоноидов в пересчете на рутин – от 0,0149 до 0,0160 %, этанола – $69,9 \pm 0,1$ %. Разработана спецификация на комбинированный спрей [5-А; 9-А; 10-А; 14-А].

5. Жидкий экстракт полыни 1:1 достоверно подавляет развитие экссудативной фазы, вызванной введением 0,1 мл 1 % раствора каррагинана, на 53,00 % ($p < 0,001$). Установленный индекс ингибирования воспаления доказывает, что комбинированный состав спрея обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом по сравнению с препаратом сравнения, процент угнетения отека инновационной комбинации составил 85,68 % ($p < 0,001$). Установлено, что жидкий экстракт полыни горькой, а также комбинированный спрей не проявляют выраженного местно-раздражающего действия (ни в остром, ни в субхроническом эксперименте) и токсического кожно-резорбтивного действия [2-А; 3-А; 8-А; 11-А; 17-А].

Рекомендации по практическому использованию

1. Технология получения комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни горькой, апробирована в промышленных условиях на фармацевтическом предприятии ООО «ФортиваМед» по утвержденной временной технологической инструкции (ВТИ, редакция 01 от 11.01.2023) с получением 3 опытно-промышленных серий (акт о внедрении от 11.09.2023).

2. Определение основных групп биологически активных веществ в жидком экстракте полыни горькой 1:1 методом тонкослойной хроматографии используется в учебном процессе кафедры организации фармации при преподавании дисциплины «Фармакогнозия» (практическое занятие «Флавоноиды. Анализ лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды») в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» для студентов 3-го курса фармацевтического факультета (1 акт о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс от 09.11.2022).

3. Количественное определение флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой 1:1 методом спектрофотометрии используется в учебном процессе кафедры фармацевтической химии при преподавании дисциплины «Стандартизация лекарственных средств» (практическое занятие «Разработка и валидация аналитических методик») в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» для студентов 5-го курса фармацевтического факультета (1 акт о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс от 14.10.2022).

4. Определение противовоспалительной активности жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и комбинированного спрея *in vivo* используется в учебном процессе кафедры фармацевтической технологии при преподавании дисциплины «Фармацевтическая разработка с основами биофармации» (практическое занятие «Производство лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья. Методы испытаний и критерии приемлемости для лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе») в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» для студентов 5-го курса фармацевтического факультета (1 акт о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс от 02.11.2022).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах, включенных в «Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований» по фармацевтическим наукам

1-А. Сушинская, О. А. Сравнительный анализ ассортимента лекарственных средств в виде спреев / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Рецепт. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 224–229.

2-А. Сушинская, О. А. Перспективы использования лекарственного растительного сырья в наружных формах противовоспалительного действия / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 67–77.

3-А. Сушинская, О. А. Противовоспалительная активность спрея на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Вестник фармации. – 2021. – № 3. – С. 73–78.

4-А. Сушинская, О. А. Технология получения жидкого экстракта полыни горькой и определение его показателей качества / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 474–483.

5-А. Сушинская, О. А. Валидация методики количественного определения ибупрофена в спрее для наружного применения / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 88–96.

6-А. Сушинская, О. А. Количественное определение суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой / О. А. Сушинская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 82–96.

7-А. Количественное определение этанола в жидком экстракте полыни методом газовой хроматографии / О. А. Сушинская, Е. В. Феськова, Н. С. Голяк, В. Н. Леонтьев // Вестник фармации. – 2024. – № 1. – С. 65–74.

8-А. Сушинская, О. А. Оценка местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия жидкого экстракта полыни и комбинированного спрея на его основе / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 69–78.

9-А. Сушинская, О. А. Разработка комбинированного спрея противовоспалительного действия и определение его технологических параметров / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 124–132.

10-А. Сушинская, О. А. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в комбинированном спрее / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Вестник фармации. – 2024. – № 4. – С. 37–43.

11-А. Сушинская, О. А. Морфологическая оценка внутренних органов крыс при исследовании кожно-резорбтивного действия комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк, А. М. Неровня // Рецепт. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 131–142.

Статьи в научных журналах, включенных в «Перечень научных изданий Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований» по фармацевтическим наукам

12-А. Сушинская, О. А. Анализ составов спреев для наружного применения с нестероидными противовоспалительными средствами / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Фармация. – 2020. – Т. 69, № 2. – С. 12–16.

Статьи в иных рецензируемых журналах и сборниках

13-А. Сушинская, О. А. Анализ наружных лекарственных форм с нестероидными противовоспалительными средствами / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 342–347.

14-А. Сушинская, О. А. Количественное определение этанола в комбинированном спрее методом газовой хроматографии / О. А. Сушинская, Е. В. Феськова, Н. С. Голяк // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2024. – Вып. 14, т. 2. – С. 155–161.

Статьи в сборниках материалов конференций и тезисы докладов

15-А. Сушинская, О. А. Анализ ассортимента лекарственных средств в виде спреев в Республике Беларусь / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Инновации в медицине и фармации – 2016 : материалы дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 10 окт. – 17 нояб. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т [и др.] ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 814–818.

16-А. Сушинская, О. А. Изучение растворимости ибупрофена при разработке спрея наружного применения / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Беликовские чтения : материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. [Пятигорск, 5–6 дек. 2019 г.] / Пятигор. мед.-фармацевт. ин-т – фил. ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России ; редкол.: М. В. Черников (рук.) [и др.]. – Пятигорск, 2020. – С. 375–380.

17-А. Сушинская, О. А. Противовоспалительный потенциал лекарственного растительного сырья / О. А. Сушинская // Химия в современной фармации: от молекулы к лекарству. Фундаментальные

и прикладные аспекты : материалы III Всерос. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Оренбург, 25 февр. 2021 г. / Оренбург. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. В. Михайлова, Ю. В. Филиппова. – Оренбург, 2021. – С. 60–61.

18-А. Сушинская, О. А. Определение показателей качества жидкого экстракта полыни 1:1 / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Технология органических веществ : материалы 86-й науч.-техн. конф. проф.-преп. состава, науч. сотрудников и аспирантов, Минск, 31 янв. – 12 февр. 2022 г. / М-во образования Респ. Беларусь, Белорус. гос. технол. ун-т ; гл. ред. И. В. Войтов. – Минск, 2022. – URL: <https://elib.belstu.by/bitstream/123456789/46167/1/0003-материалы%20ППС-2022-ТОВ%20.pdf> (дата обращения: 16.04.2022).

19-А. Сушинская, О. А. Хроматографическое изучение жидкого экстракта из полыни горькой травы / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Инновационные технологии в фармации : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня образования каф. фармакологии Иркут. гос. мед. ун-та, Иркутск, 6 июня 2022 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Иркут. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. Е. Г. Приваловой. – Иркутск, 2022. – Вып. 9. – С. 180–183.

20-А. Сушинская, О. А. Выбор технологии получения жидкого экстракта полыни / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Белорусские лекарства : материалы Междунар. науч.-практ. конф. : Минск, 23–25 нояб. 2022 г. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т биоорг. химии Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2022. – С. 225–227.

21-А. Сушинская, О. А. Оценка динамики высвобождения флавоноидов из состава спрея с жидким экстрактом полыни / О. А. Сушинская // Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» и VIII Международной конференции СНГ МГО по гуминовым инновационным технологиям (НИТ-2023) «Гуминовые вещества и фармация», Томск, 4–6 окт. 2023 г. / Сибир. гос. мед. ун-т ; под ред. М. В. Белоусова. – Томск, 2023. – С. 40–43.

РЭЗІЮМЭ

Сушынская Вольга Аляксандраўна

Фармацэўтычная распрацоўка камбінаванага спрэю процізапаленчага дзеяння на аснове ібупрафену і вадкага экстракту палыну горкага

Ключавыя словы: нестэроідныя процізапаленчыя сродкі, ібупрафен, лекавая раслінная сыравіна, *Artemisia absinthium* (палын горкі), спрэй, фармацэўтычная распрацоўка, кантроль якасці, даклінічныя даследаванні

Мэта працы: распрацоўка складу, тэхналогіі атрымання і паказчыкаў якасці камбінаванага спрэю процізапаленчага дзеяння для вонкавага выкарыстання.

Метады даследавання і апаратура: фізіка-хімічныя, фармацэўтыка-тэхналагічныя і статыстычныя метады, даклінічныя даследаванні *in vivo*; шалі аналітычныя, перкалятары, спектрафатометр Varian Cary 50, газавы хроматограф Agilent 7820 A, вадкасны хроматограф Dionex UltiMate 3000 Systems, гематалагічны аналізатар Norma iVet-5, біяхімічны аналізатар Random Access A-25 BioSystems, гісталагічны сканер Motic EASYSCAN PRO.

Атрыманя вынікі і іх навізна: упершыню распрацавана тэхналогія і эксперыментальна абгрунтаваны паказчыкі якасці вадкага экстракту з травы палыну горкага ў Рэспубліцы Беларусь; упершыню прапанаваны склад спрэю для вонкавага выкарыстання, які змяшчае раслінны і сінтэтычны кампаненты на аснове вадкага экстракту палыну горкага і ібупрафену, вызначаны асноўныя паказчыкі якасці і прапанавана яго спецыфікацыя; у даследаваннях *in vivo* даказана адсутнасць мясцова-раздражняльнага і скурна-рэзарбтыўнага дзеяння новай камбінацыі і ўсталяваны яе процізапаленчыя ўласцівасці.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманя вынікі могуць быць выкарыстаны беларускімі фармацэўтычнымі прадпрыемствамі з мэтай выпуску процізапаленчага прэпарату ў форме спрэю; вынікі атрымання вадкага экстракту палыну і камбінаванага спрэю апрабаваны ў вопытна-прамысловых умовах прадпрыемства ААТ «ФарціваМед» (1 акт укаранення), а таксама ўкаранены ў навучальны працэс установы адукацыі «Беларускі дзяржаўны медыцынскі універсітэт» (3 акты ўкаранення).

Галіна прымянення: фармацэўтычная прамысловасць і медыцына, навуковы і навучальны працэсы.

РЕЗЮМЕ

Сушинская Ольга Александровна
Фармацевтическая разработка комбинированного спрея
противовоспалительного действия на основе ибупрофена и жидкого
экстракта полыни горькой

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, ибупрофен, лекарственное растительное сырье, *Artemisia absinthium* (полынь горькая), спрей, фармацевтическая разработка, контроль качества, доклинические исследования

Цель работы: разработка состава, технологии получения и показателей качества комбинированного спрея противовоспалительного действия для наружного применения.

Методы исследования и аппаратура: физико-химические, фармацевтико-технологические и статистические методы, доклинические исследования *in vivo*; весы аналитические, перколяторы, спектрофотометр Varian Cary 50, газовый хроматограф Agilent 7820 A, жидкостной хроматограф Dionex UltiMate 3000 Systems, гематологический анализатор Norma iVet-5, биохимический анализатор Random Access A-25 BioSystems, гистологический сканер Motic EASYSCAN PRO.

Полученные результаты и их новизна: впервые предложена технология и экспериментально обоснованы показатели качества жидкого экстракта из травы полыни горькой в Республике Беларусь; впервые предложен состав спрея для наружного применения, содержащий растительный и синтетический компоненты на основе жидкого экстракта полыни горькой и ибупрофена, установлены основные показатели качества и предложена его спецификация; в исследованиях *in vivo* доказано отсутствие местно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия новой комбинации и установлены ее противовоспалительные свойства.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы белорусскими фармацевтическими предприятиями с целью выпуска противовоспалительного препарата в форме спрея; результаты получения жидкого экстракта полыни и комбинированного спрея апробированы в опытно-промышленных условиях предприятия ООО «ФортиваМед» (1 акт о внедрении), а также внедрены в учебный процесс учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (3 акта внедрения).

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина, научный и учебный процессы.

SUMMARY

Sushinskaya Olga Aleksandrovna
Pharmaceutical development of a combined anti-inflammatory spray
based on ibuprofen and liquid extract of wormwood

Kew words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, medicinal plant raw materials, *Artemisia absinthium* (wormwood), spray, pharmaceutical development, quality control, preclinical studies

The aim of the research: development of the composition, production technology and the quality indicators of a combined anti-inflammatory spray for external use.

Research methods and equipment: physicochemical, pharmaceutical technical procedures, statistical methods, preclinical *in vivo* studies; analytical balances, percolators, spectrophotometer Varian Cary 50, gas chromatograph Agilent 7820 A, liquid chromatograph Dionex UltiMate 3000 Systems, hematology analyzer Norma iVet-5, biochemical analyzer Random Access A-25 BioSystems, histological scanner Motic EASYSCAN PRO.

Obtained results and their novelty: for the first time, a technology has been developed and quality indicators for liquid extract from wormwood have been experimentally substantiated in the Republic of Belarus; a composition of a spray for external use containing a plant and synthetic components based on liquid extract of wormwood and ibuprofen was proposed, the main quality indicators have been established and a its specification have been proposed; *in vivo* studies have proven the absence of local irritant and skin-resorptive effects of the new combination, and its anti-inflammatory properties has been confirmed;

Recommendations for use: the obtained results can be used by belarusian pharmaceutical enterprises for the production of an anti-inflammatory drug in the form of a spray. The results of obtaining the liquid wormwood extract and the combined spray have been tested in pilot production conditions at LLC “FortivaMed” (1 act of implementation) and have been implemented in the educational process of the educational institution Belarusian State Medical University (3 acts of implementation).

Area of application: pharmaceutical industry and medicine, scientific and educational processes.

Подписано в печать 04.11.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,45. Тираж 60 экз. Заказ 786.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.