

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

СТРУС ОКСАНА ЄВГЕНІВНА

УДК: 615.328.014.2:(619+615+ 615.262.4)].001.6

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОГО ВИКОРИСТАННЯ САПРОПЕЛІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ, ВЕТЕРИНАРНИХ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
Половко Наталя Петрівна,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
професор кафедри аптечної технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Грошовий Тарас Андрійович,
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського,
завідувач кафедри управління та економіки фармації з
технологією ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор
Полова Жанна Миколаївна,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ
завідувач кафедри аптечної та промислової технології
ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор
Кривов'яз Олена Вікторівна,
Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова
завідувач кафедри фармації.

Захист відбудеться 23 квітня 2021 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої ученої ради Д 35.600.02 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий 23 березня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

І. В. Драпак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. До природних лікувальних ресурсів належать мінеральні і термальні води, лікувальні грязі, ропа лиманів та озер, морська вода, природні об'єкти і комплекси зі сприятливими для лікування кліматичними умовами, придатні для використання з метою лікування, медичної реабілітації та профілактики захворювань. Можливість практичного використання природних лікувальних ресурсів обґрунтовується медико-біологічною оцінкою їх якості та кондиційності, яка складається з двох етапів – доклінічних досліджень та клінічних випробувань, за результатом яких отримується медичний (бальнеологічний) висновок.

Сапропелі належать до природних лікувальних ресурсів, що відновлюються, та характерні лише для прісноводних водойм. Процеси нагромадження продовжуються і зараз, причому для більшості озер мають прогресувальний характер. Озера внаслідок результаті техногенного й антропогенного впливу позбавляються здатності самоочищатися, заболочуються, втрачають господарське значення як рибогосподарські угіддя і як зони відпочинку, тому видобуток сапропелю необхідно розглядати в аспекті їх застосування й охорони навколишнього середовища.

Склад та властивості сапропелю, залежно від його залягання, істотно відрізняються та визначаються умовами формування, різноманітністю рослинного і тваринного світу, мінеральним складом тощо. Основною групою речовин у сапропелях є гумусові (гумінові) кислоти, які, за даними вітчизняних та закордонних наукових досліджень, володіють широким спектром біологічної активності.

За даними ДНВП «Геоінформ» станом на січень 2019 року, відклади сапропелю в Україні (понад 88 млн тонн) виявлено у водоймах Волинської (близько 75 % запасів), Рівненської, Сумської, Чернігівської, Харківської і Київської областей. В Україні з лікувальною метою використовуються родовища мулових сульфідних пелоїдів, рідше торфи і сопкові пелоїди. І хоча наразі у Західному регіоні України вивчено низку сапропелевих родовищ, з лікувальною метою вони не використовуються.

Проблемним питанням дослідження та розробки лікарських препаратів на основі пелоїдів і сапропелів присвячені праці Н. П. Аввакумової, М. Н. Глибокової, А. В. Жданової, О. М. Нікіпелової, М. Г. Зоріна, В. В. Платонова, А. А. Хадарцева, К. А. Дичко, Г. Л. Рижової, М. А. Тюніна, Aneka Klavina, Agris Auce, Ivars Vanadzins, В. А. Gomes De Melo, R. Klocking, В. Helbig, А. Аукас та інших вітчизняних і закордонних учених, проте наукові підходи до опрацювання різних лікарських форм вимагають подальшого ретельного теоретичного та експериментального обґрунтування.

У цьому аспекті проблема дослідження сапропелю родовищ України з метою їх комплексного використання в галузі охорони здоров'я є важливим і актуальним завданням вітчизняної медичної та фармацевтичної науки і практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (номер державної реєстрації 0116U004500, шифр теми ІН.10.06.0001.16).

Тема дисертаційного дослідження затверджена ученою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2-ВР від 21 березня 2016 року).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є створення науково-методичного підходу до комплексного використання сапропелю, розробка і стандартизація перспективних лікарського, ветеринарного та косметичних засобів із продуктами переробки сапропелю.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких **завдань**:

- провести аналіз та узагальнити дані наукової літератури щодо сучасного стану використання лікувальних грязей та продуктів їх переробки у фармації, косметології та ветеринарії, а також асортименту лікарських, косметичних та ветеринарних засобів на основі пелоїдів та продуктів їх переробки;
- проаналізувати проблеми та обґрунтувати науковий підхід до створення лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на основі сапропелю та екстрактів, отриманих із нього;
- науково обґрунтувати концепцію комплексного використання сапропелю та визначити методологію фармацевтичної розробки лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на основі сапропелю та продуктів його переробки;
- за результатами досліджень хімічного складу, фізико-хімічних та біологічних властивостей сапропелю обґрунтувати можливість використання сапропасти у медицині та косметології;
- реалізувати комплекс фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних, мікробіологічних досліджень з метою обґрунтування складу і технології мила із сапропастою та дослідити показники його якості;
- теоретично та експериментально обґрунтувати технологію та дослідити екстракти сапропелю (ЕС);
- на підставі результатів фізико-хімічних, фармакологічних, фармако-технологічних та біологічних досліджень обґрунтувати склад та розробити технологію м'якого лікарського (ЛЗ) та ветеринарного засобу (ВЗ) з екстрактами сапропелю;
- здійснити апробацію розробленої технології сапропасти, мила із сапропастою, екстрактів сапропелю, м'яких ЛЗ та ВЗ на підставі проєктів технологічних регламентів (ТР);
- провести фізико-хімічний, фармако-технологічний, мікробіологічний аналіз розроблених екстрактів сапропелю, м'яких ЛЗ та ВЗ, установити термін придатності та умови їх зберігання; розробити та затвердити технічні умови (ТУ) та проєкти методів контролю якості (МКЯ);
- вивчити специфічну фармакологічну активність та токсичність сапропасти, мила з сапропастою, екстрактів сапропелю та м'яких ЛЗ і ВЗ.

Об'єкти дослідження: сапропель, сапропаста, олійний екстракт сапропелю (ОЕС), водний екстракт сапропелю (ВЕС), мило із сапропастою, крем з ОЕС та ВЕС, гель із ВЕС; допоміжні речовини (ДР) та референс-зразки.

Предмет дослідження – методологічні підходи до комплексного використання сапропелю та фармацевтичної розробки лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на основі сапропелю та продуктів його переробки.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті методи дослідження: загальнонаукові (аналіз та узагальнення), органолептичні (колір, запах, однорідність тощо), хімічні (титриметричний метод за К'ельдалем, метод проміжної фільтрації), фізичні, фізико-хімічні (гравіметрія, потенціометрія, фотоколориметрія, хромато-мас-спектроскопія, капілярний електрофорез, газорідинна хроматографія); а також методи оцінки структурно-механічних властивостей (структурна в'язкість, намазуваність, екструзійна спроможність м'яких лікарських та косметичних засобів на основі сапропелю нативного та сапропасти); фармако-технологічні методи дослідження показників якості розроблених засобів (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера тощо); мікробіологічні (антимікробна активність, ефективність дії консервантів, мікробіологічна чистота); фармакологічні (визначення фармакологічної активності і токсичності сапропелю та препаратів на його основі); методи дослідження показників якості розроблених препаратів; статистичні (загальнонаукові, методи маркетингового аналізу).

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна полягає в тому, що вперше запропоновано методологію комплексного дослідження і використання сапропелів з метою фармацевтичної розробки низки перспективних дерматологічних засобів на основі нативного сапропелю та продуктів його переробки з протизапальною та ранозагоювальною дією для застосування в медицині та ветеринарії, а також косметичних засобів для застосування в косметології.

Запропонований науково-методичний підхід до комплексного використання сапропелю базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних (мікробіологічних, фармакологічних і токсикологічних) досліджень, що були використані в процесі дослідження сапропелю та продуктів його переробки, для розробки складу, технології та оцінки якості лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на їх основі.

Уперше за результатами досліджень хімічного складу, фізико-хімічних властивостей і токсико-біологічної оцінки сапропелю озера Прибич визначена перспектива його використання у бальнеології і косметології як джерела біологічно активних речовин та як сировини для отримання АФІ.

Уперше отримано новий пастоподібний продукт – сапропасту, за результатами фізико-хімічних, реологічних і токсикологічних досліджень показана можливість її використання у медицині для проведення грязевих процедур, у косметології для обгортань та як основи для косметичних масок.

Уперше за результатами фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад, опрацьовано технологію, досліджено показники якості масок на основі сапропасти та мила із сапропастою.

Удосконалено технологію отримання водного екстракту сапропелю, опрацьовано технологію та досліджено хімічний склад спиртового екстракту сапропелю. Теоретично та експериментально обґрунтовано технологію олійного екстракту сапропелю з використанням постадійної двофазної екстракції 90%

етанолом і кукурудзяною олією, що забезпечує збільшення виходу хлорофілів на 24 % порівняно з однофазною екстракцією. Здійснено стандартизацію екстрактів: досліджено показники якості, розроблено та валідовано методики кількісного визначення суми гумінових кислот, природних пігментів та хлорофілів.

Уперше за результатами фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано технологію нових ЛЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем у формі гелю з ВЕС для лікування ран у 2-ій фазі ранового процесу та ветеринарного засобу ранозагоювальної дії з ВЕС та ОЕС у формі крему для лікування мікротравм, ерозій і тріщин діжок вимені великої рогатої худоби.

Наукова новизна підтверджена 2 патентами України на винахід: «Косметична сапропелева маска» № 114262 від 27.02.2017 р., «Лікувально-профілактичний крем з екстрактами сапропелю для вимені сільськогосподарських тварин» № 1214492 від 25.05.2020 р. та 4 патентами України на корисну модель: «Косметична сапропелева маска» № 113942 від 27.02.2017 р., «Піномийний засіб «Антибактерійне мило з сапропелем»» № 127142 від 25.07.2018 р., «Лікувально-профілактичний крем з екстрактами сапропелю для вимені сільськогосподарських тварин» № 121449 від 11.11.2019 р., «Протизапальний засіб у вигляді гелю з екстрактом сапропелю» № 139685 від 10.01.2020 р.

Практична значущість роботи. Створена концепція комплексного використання сапропелю з метою його застосування в різних галузях народного господарства, зокрема в охороні здоров'я: з метою отримання нових АФІ – екстрактів сапропелю, фармрозробки лікарських, ветеринарних та косметичних засобів, що одночасно вирішує низку екологічних проблем та розвиває економічний потенціал України.

Розроблено препарати протизапальної та ранозагоювальної дії на основі екстрактів сапропелю, які розширюють асортимент вітчизняних лікарських і ветеринарних засобів. Розроблена та зареєстрована відповідно до чинного законодавства України нормативна документація – технічні умови України ТУ У 20.1-2870305538-004:2016 р. «Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них», що регламентують якість сапропелю нативного, сухого, пастоподібного та водного екстракту сапропелю, на який отримано висновок санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/10351 від 30.03.2016 р. з доповненням № 12.2 – 18-2/30 від 02.01.2020 р. Розроблено проекти ТР на виробництво пастоподібного сапропелю під умовною назвою «Сапропаста» і масок на його основі. Розроблено проекти МКЯ і ТР на виробництво олійного екстракту сапропелю, гелю з екстрактом сапропелю під умовною назвою «Сапрогель», крему з екстрактами сапропелю під умовною назвою «Сапрокрем» та піномийного антибактерійного засобу із сапропастою.

Технологію фармацевтичних розробок апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (Україна, м. Харків), ТОВ «Зендер-Україна» (Україна, м. Луцьк), НВФК «ЕЙМ» (Україна, м. Харків), СП АТ

«Фармако» (Республіка Молдова, м. Кишинів) (акти апробації від 13.04.2020 р., 11.05.2018 р., 25.05.2018 р., 15.11.2019 р., 15.04.2020 р., 05.09.2019 р. відповідно).

Окремі фрагменти роботи упроваджено в науковий та освітній процес низки ЗВО фармацевтичного (медичного) профілю і НДІ України та іноземних країн, зокрема: кафедри технології ліків та інженерних дисциплін Казахського національного медичного університету, кафедри промислової технології лікарських засобів з курсом факультету підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів Вітебського державного медичного університету, кафедр косметології та ароматології, заводської технології ліків, аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, м. Харків, кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, а також Державної установи «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» (акти впровадження 25.05.2018 р., 01.11.2017 р., 07.09.2020 р., 01.10.2020 р., 02.11.2020 р., 22.12.2020 р., 11.09.2020 р., 11.12.2020 р., 25.12.2020 р., 09.11.2020 р., 6.12.2020 р. відповідно).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науково-експериментальним дослідженням. У комплексних випробуваннях з розробки складу і технології м'яких ЛФ, таких, як крем із ВЕС та ОЕС і гель із ВЕС, пастоподібного сапропелю під умовною назвою «Сапропаста», рідких екстрактів – ВЕС та ОЕС, мила із сапропастою, над якими працював науковий колектив співавторів, особисто дисертанту належить ключова роль у визначенні загальної мети досліджень, плануванні і реалізації експерименту, інтерпретації отриманих результатів, формуванні основних положень і висновків.

У комплексному дослідженні особисто дисертантом:

- здійснено пошук та аналіз джерел літератури щодо покладів, хімічного складу та біологічної дії пелоїдів (сапропелю) в різних країнах світу, узагальнено матеріали щодо використання сапропелю в різних галузях господарства, зокрема і в медицині; проаналізовано сучасні наукові дослідження та визначено перспективи використання сапропелів України;

- окреслено мету, завдання та методологічні підходи до їх вирішення, обрано об'єкти і методи дослідження, розроблено алгоритм дослідження;

- виконано експериментальну частину роботи, яка описана у дисертації. На підставі теоретичного матеріалу та експериментальних випробувань автором обґрунтовано склад, показники контролю якості ЛЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем (маски, крем та гель з екстрактами сапропелю) та екстракційних препаратів (олійного та водного екстрактів сапропелю), розроблено й апробовано їх промислову технологію; розроблено та затверджено ТУ, розроблено проекти МКЯ і технологічних регламентів на отримані м'які ЛЗ та ВЗ.

– опрацьовано та узагальнено результати фармакологічних і біологічних досліджень про вивчення ефективності та нешкідливості сапропелю, продуктів його переробки, розроблених ЛЗ та ВЗ.

Персональний внесок у всіх опублікованих працях зі співавторами (О. Г. Гейдеріх, О. І. Єзерська, Н. В. Кузьміна, Л. М. Малоштан, Т. П. Осолодченко, Д. Д. Остапів, Н. П. Половко, О. В. Рехлецька, К. І. Сметаніна, Л. С. Стрельников, О. П. Стрілець, Л. Ф. Силаєва, А. М. Філіпська, О. М. Шаталова, Л. О. Шакіна, Е. Ю. Яценко) вказано в анотації, за текстом дисертаційної роботи і в авторефераті у списку публікацій.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: О. Г. Гейдеріх «Піоціанін як антибактеріальний та імуногенний субстрат синьогнійної палички», Харків, 2002; О. І. Єзерська «Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи», Львів, 2014; Н. В. Кузьміна «Активність та ізоформи ензимів малат-аспартатного шунта й антиоксидантного захисту сперми і якість сперміїв», Львів, 2014; Л. М. Малоштан «Фармакологічні аспекти патогенетично обґрунтованої хіміотерапії цукрового діабету з використанням фітопрепаратів на основі екстрактів трави квасолі», Харків, 1994; Т. П. Осолодченко «Обґрунтування з бактеріологічних підходів складів багатокомпонентних антибактеріальних препаратів для місцевого лікування гнійних ран», Харків, 1992; Д. Д. Остапів «Окисно-відновні процеси в статевих клітинах бугаїв і корів, способи оцінювання якості та підвищення запліднюваності», Львів, 2008; Н. П. Половко «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і технології безводних гелів протигрибкової дії з похідними імідазолу», Харків, 2011; О. В. Рехлецька «Опрацювання складу, технології та дослідження фітопрепаратів з берези бородавчастої для лікування дерматологічних захворювань», Львів, 2007; К. І. Сметаніна «Фармацевтичне забезпечення медичної діагностики (в кардіології та онкології)», Львів, 1998; Л. С. Стрельников «Технологічні і біофармацевтичні аспекти створення ліпосомальних препаратів на основі біологічно активних дисперсійних середовищ», Харків, 1992; О. П. Стрілець «Наукове і експериментальне обґрунтування складу і технології комбінованих таблетованих лікарських форм антигіпертензивної дії», Харків, 2013; Л. Ф. Силаєва «Ектерицид як біологічно активний розчинник кислотостійких антибіотиків», Харків, 1991; О. М. Шаталова «Анаболічна дія гідрофільного екстракту з трави сої», Одеса, 2008; Л. О. Шакіна «Структурно-функціональна організація політених хромосом *Drosophila Melanogaster* Meig. у зв'язку з ефектом гетерозису, ізогенізацією та впливом щільності культури», Харків, 2006.

Усі наукові узагальнення, положення наукової новизни, результати, висновки і рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та експериментальні результати дослідження представлені на: I і II науково-практичних інтернет-конференціях «Теоретичні і практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014, 2016); Міжнародному симпозіумі молодих вчених «Plants in Pharmacy & Nutrition» (Вроцлав, 2014); XXI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків,

2014 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.» (Львів, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті» (Одеса, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014); II Міжнародній науково-практичній конференції «Хімія, Біо- та Нанотехнології, Екологія і Економіка у Харчовій та Косметичній Промисловості» (Харків, 2014); I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014); III Міжнародній конференції з фармацевтичних наук «Looking towards the future, honoring the past» (Тбілісі, 2015); Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Аналітична хімія у фармації» (Харків, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (м. Одеса, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Організація наукових медичних досліджень «Salutem» (Дніпропетровськ, 2015); 67 науково-практичній конференції ВДМУ «Студенческая медицинская наука ХХІ века» (Вітебськ, 2015); 10 науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених і студентів ТДМУ імені Абуалі ібні Сіно «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» (Душанбе, 2015); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); республіканських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 58 наукових праць, а саме 27 наукових публікацій, які розкривають основний зміст дисертації, (6 одноосібних), з них 11 у закордонних фахових виданнях, з яких 4 цитуються наукометричною базою даних Scopus, 2 патенти України на винахід; в інших виданнях опубліковано 6 праць, 2 з них цитуються наукометричними базами Scopus і Web of Science; 21 тезах доповідей на науково-практичних конференціях. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 512 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 312 сторінок). Складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів та методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-7), загальних висновків, списку використаних джерел і 13 додатків. Робота ілюстрована 101 таблицею та 59 рисунками. Список використаних джерел містить 457 найменувань, з яких 350 кирилицею та 107 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та основні завдання дисертаційної роботи, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо упровадження результатів досліджень, а також представлено структуру роботи.

Перший розділ «Перспективи використання сапропелю і продуктів його переробки у медицині, фармації та ветеринарії (Огляд літератури)» роботи присвячено аналізу та систематизації даних літературних джерел щодо світових природо-лікувальних ресурсів, які використовуються для профілактики і лікування низки захворювань та медичної реабілітації; проаналізовано хімічний склад та властивості сапропелів, методи отримання гумінових кислот та екстрактів сапропелів.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції створення лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на основі лікувальних грязей та продуктів їх переробки. Об'єкти і методи дослідження»** дисертаційної роботи викладено загальну методологію досліджень, що полягає у створенні науково-методичного підходу до комплексного використання сапропелю і базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних (мікробіологічних, фармакологічних і токсикологічних) досліджень, що були використані в процесі дослідження сапропелю та продуктів його переробки для розробки складу, технології та оцінки якості лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на їх основі.

Алгоритм дослідження з фармацевтичної розробки (ФР) засобів на основі сапропелю та продуктів його переробки наведений у табл. 1.

Таблиця 1

Методологічні підходи до комплексного використання сапропелю, ФР і стандартизації ЛЗ, ВЗ і КЗ із сапропелем та продуктами його переробки

І блок. Інформаційно-пошуковий	
Маркетингові та статистичні методи досліджень електронних і паперових джерел інформації Державний реєстр ЛЗ України, державний формуляр ЛЗ, довідники ЛЗ, інструкції до медичного застосування ЛЗ, електронні каталоги, наукові статті і бази даних Логічний, системно-аналітичний, структурно-функціональний та порівняльний методи аналізу	
І етап	ІІ етап
Аналіз електронних і паперових джерел інформації, що описують, вивчають і аналізують родовища сапропелів, класифікацію, склад та світові практики використання та дослідження сапропелів і препаратів на його основі у медицині, ветеринарії та косметології	Аналіз асортименту ЛЗ, ВЗ і КЗ на основі пелоїдів та продуктів їх переробки
Мета	
Визначення сучасних пріоритетних підходів до комплексного використання сапропелів, продуктів переробки та препаратів на їх основі для різних галузей народного господарства, зокрема охорони здоров'я, а також перспектив природоохоронної значущості їх добування	Обрання стратегії розробки та формування проекту характеристик для нових ЛЗ, ВЗ та КЗ
Результат І блоку	
Вирішення питання щодо розробки, вибору об'єкта дослідження, стратегії розробки, формування характеристик ЛЗ, ВЗ та КЗ, що плануються до розробки	

II блок. Дослідницький		
Дослідження сапропелю, отримання, дослідження та стандартизація продуктів його переробки та засобів на їх основі		
I етап Дослідження сапропелю та створення КЗ на його основі	II етап Отримання та дослідження ЕС	III етап Розробка та дослідження ЛЗ і ВЗ із ЕС
Мета		
Дослідження нативної сировини: властивостей, біологічної активності, сфери застосування і створення на її основі КЗ	Отримання та дослідження ЕС для ФР ЛЗ та ВЗ	ФР і стандартизація ЛЗ та ВЗ
Сапропель нативний, сапропель сухий: вивчення хімічного складу, технологічних властивостей, біологічної активності, сфери застосування	Обґрунтування технології ВЕС і ОЕС. Дослідження фізико-хімічних властивостей, хімічного складу, біологічної активності	Вибір сфери застосування, лікарської форми, розробка оптимального складу, технології та пакування
Сапропаста: визначення сфери застосування, технологічних параметрів отримання		
Антибактеріальне мило із сапропастою: розробка складу і технології		
Стандартизація сапропелю, сапропасти, антибактеріального мила, ЕС, МЛФ з ЕС		
Методи досліджень: фізико-хімічні, фармако-технологічні, біологічні та статистичні		
Результат II блоку		
Розробка складу, технології, визначення показників якості, стабільності й установлення термінів придатності КЗ, ЕС, МЛФ з ЕС, розробка ТУ, проєктів МКЯ, ТР		
III блок. Біологічний		
Мета: доклінічні дослідження сировини, продуктів її переробки та розроблених ЛЗ та ВЗ		
Токсикологічна характеристика	Специфічна активність	
Показники токсичності сапропасти, ЕС, антибактеріального мила, м'яких ЛЗ та ВЗ	Протизапальна, репаративна, антиоксидантна, антибактеріальна активність	
Результат III блоку		
Розробка ЛЗ, ВЗ та КЗ із визначеною фармакологічною активністю та відсутністю токсичності, зокрема місцевоподразливої та сенсibilізувальної дії		

На основі алгоритмічного принципу передбачено комплексне використання сапропелю та продуктів його переробки для розробки перспективних, стабільних у процесі зберігання, з вираженою специфічною активністю та відсутністю токсичної дії лікарських, ветеринарних та косметичних засобів.

У третьому розділі «Дослідження сапропелів родовищ України» наведено результати дослідження основних фізико-хімічних показників, загального хімічного складу, вмісту карбонових та амінокислот, токсико-біологічної оцінки сапропелю озера Прибич та показано перспективу його використання у бальнеології і косметології як джерела БАР і сировини для отримання АФІ.

Із метою прогностичної оцінки родовищ сапропелю, визначення їх кондиційності досліджено низку озер Шацької групи. У результаті дослідження сапропелів, яке

проводилося на базі Державної установи «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» (м. Одеса), визначено, що за основними фізико-хімічними показниками донні відклади досліджуваних родовищ відповідають вимогам, які висуваються до сапропелевих пелоїдів, окрім масової частки води (табл. 2).

Таблиця 2

**Основні фізико-хімічні показники сапропелевих відкладів
досліджених озер Шацького району Волинської області**

Озеро	Показники										
	масова частка води, %	pH, од. pH	Eh, мВ	вміст H_2S , %	об'ємна вага	напруга зсуву, Па	липкість, Па	засміченість частинками понад $0,25 \cdot 10^{-3} \text{ м}$, %	питома теплоємність, Дж/кг·К	зольність, %	$C_{орг.}$, п/с стан, %
Пісоч- не	96,22	6,50	-60	0,005	1,03	161,46	527,64	0,235	4,06	38,89	26,52
Світязь	73,60	7,20	-15	0,004	1,14	412,84	610,96	0,189	3,31	83,48	4,88
Пуле- мецьке	92,94	6,60	-55	0,006	1,04	196,20	578,56	0,269	3,95	52,58	16,82
Олеш- но	92,21	6,50	-75	—	1,00	208,46	518,38	0,046	3,93	15,97	43,56
При- бич	96,15	7,00	-80	0,006	1,02	294,30	606,33	0,035	4,06	10,84	29,69
Норма у сапро- пелів	60 – 90	—	—	—	—	50 – 750	—	Не більше 2	—	—	—

За результатами досліджень установлено, що сапропель оз. Прибич володіє необхідними фізико-хімічними показниками і відповідає вимогам, які висуваються до лікувальних грязей. Родовище Прибич є експлуатаційним, тому досліджували сапропель саме цього родовища.

Дослідження загальних показників сапропелю родовища Прибич проводили в лабораторії контролю кормових добавок та преміксів Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (м. Львів). Результати досліджень (табл. 3), свідчать про вміст у сапропелі значної кількості речовин органічного походження (76,63 %, у перерахунку на суху речовину): протеїну, жиру, клітковини (21,10; 1,51; 14,33 %, у перерахунку на суху речовину відповідно).

Амінокислотний склад сапропелю родовища озера Прибич досліджували методом капілярного електрофорезу в лабораторії контролю кормових добавок та преміксів Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів. Результати наведені в табл. 4.

Таблиця 3

**Загальні показники хімічного складу сапропелю родовища Прибич
($P = 95\%$; $t = 2,78$; $\bar{X}$; $n = 5$)**

Показник	Результати аналізу	
	досліджуваного зразка	у перерахунку на абсолютну суху речовину
Вміст сирого протеїну, %	$5,60 \pm 0,17$	$21,10 \pm 0,63$
Вміст азоту, %	$0,89 \pm 0,03$	$3,37 \pm 0,10$
Вміст жиру, %	$0,40 \pm 0,01$	$1,51 \pm 0,030$
Вміст сирової клітковини, %	$3,80 \pm 0,11$	$14,33 \pm 0,29$
Вміст сирової золи, %	$6,20 \pm 0,12$	$23,37 \pm 0,47$
Вміст води, %	$73,50 \pm 0,74$	–
Вміст органічної речовини, %	–	$76,63 \pm 0,76$

Таблиця 4

**Кількісний вміст амінокислот у сапропелі родовища Прибич
 $\bar{X} \pm \Delta$, %, $P = 0,95$, $n = 2$**

Амінокислота (позначення)	Зразок $\bar{X}$, %	$\pm \Delta$, %	$\pm \delta$, %
Аргінін, arg	0,14	0,06	40
Лізин, lys	0,21	0,07	34
Тирозин, tyr	0,06	0,02	30
Фенілаланін, phe	0,06	0,02	30
Гістидин, his	0,13	0,07	50
Лейцин та ізолейцин, leu, ile	0,34	0,09	26
Метіонін, met	0,03	0,01	34
Валін, val	0,3	0,12	40
Пролін, pro	0,12	0,03	26
Треонін, thr	0,17	0,07	40
Серин, ser	0,09	0,02	26
Аланін, ala	0,39	0,10	26
Гліцин, gly	0,29	0,09	34

Отримані результати свідчать, що сапропель містить 1,11 % незамінних амінокислот (ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан і валін), 0,33 % напівзамінних амінокислот (гістидин, аргінін) та 0,89 % інших амінокислот (аланін, гліцин, пролін і серин), сумарний вміст яких перевищує 2%.

У результаті дослідження вмісту карбонових кислот у сапропелі методом хромато-мас-спектрометрії ідентифіковано 33 сполуки, серед яких 12 жирних кислот та 21 органічну (табл. 5).

Таблиця 5

**Результати якісного та кількісного вмісту карбонових кислот у сапропелі
родовища Прибич, мг/кг**

Ідентифіковані карбонові кислоти	Час утримання, с	Вміст, мг/кг
Жирні кислоти		
<i>Насичені жирні кислоти</i>		
Бегенова	37,994	25,16
Капронова	6,077	257,59
Каприлова	10,516	132,50
Лауринова	19,975	1024,79
Міристинова	24,141	233,71
Нонанова (пеларгонова)	12,853	304,10
Пальмітинова	28,078	599,03
Стеаринова	31,647	104,99
Тетракозанова (лігноцеринова)	41,056	48,06
<i>Ненасичені жирні кислоти</i>		
Лінолева	32,69	414,90
Ліноленова	33,136	77,90
Олеїнова	31,826	305,64
Органічні кислоти		
Азелаїнова	26,584	3217,28
Бензойна	15,837	117,65
Гексацикарбонова	20,223	898,22
Гептацикарбонова	22,328	579,19
Декандикарбонова	3,01	957,39
n-Кумарова	39,238	139,90
Лимонна	31,157	59,17
Левулінова	14,643	1154,52
Малонова	13,193	77,19
Октадикарбонова	24,481	1260,61
Пентадеканова	26,026	45,93
n-Оксибензойна	39,355	156,94
Пентадикарбонова	17,644	900,38
Саліцилова	19,228	157,46
Тридекандикарбонова	33,761	649,40
Ундекандикарбонова	30,275	679,15
Фенілоцтова	18,876	17,17
Фумарова	14,058	95,64
Щавлева	10,851	465,10
Яблучна	23,745	220,43
Янтарна	15,156	867,94

Найбільшу кількість складає азелаїнова кислота (3217,28 мг/кг), яка володіє антибактеріальною дією стосовно до *Propionibacterium acne*, також присутні у великій кількості октадикарбонова (1260,61 мг/кг) та левулінова (1154,52 мг/кг) кислоти, які володіють антисептичними властивостями.

Результати дослідження антимікробної активності сапропелю, яку вивчали на базі лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ ДЗ «Інститут мікробіології і імунології імені І. І. Мечникова НАМН» методом дифузії в агар (табл. 6), вказують на незначну антимікробну активність сапропелю до обраних тест-культур (за винятком *Staphylococcus aureus*).

Таблиця 6

Антимікробна активність дослідних зразків

Дослідні зразки	Діаметри зон затримки росту, мм (n = 3)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E.coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Basillus</i> <i>subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida</i> <i>aibicans</i> ATCC 653/885
Сапропель	Ріст	13,4 ± 0,3	12,7 ± 0,2	12,4 ± 0,2	13,7 ± 0,3	14,0 ± 0,2

Дослідження функціонального стану імунної та центральної нервової систем та оцінку структурно-функціональних змін внутрішніх органів від використання грязьового розчину сапропелю проводили у віварії Державної установи «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» (м. Одеса).

Установлено, що зовнішнє застосування сапропелю оз. Прибич не впливає на функціональну активність ЦНС, чинить незначний збуджувальний вплив на емоційний стан тварин – сприяє розвитку відчуття спокою у піддослідних тварин і помірно стимулює окремі вегетативні реакції. Визначаючи вплив сапропелю на периферійну кров та показники імунної системи, встановили, що у разі зовнішнього застосування сапропелю спостерігався: достовірний перерозподіл формених елементів крові та зниження відсотка загальних Т-лімфоцитів, що відповідає помірній фізіологічній реакції на стресогенну дію сапропелю і вказує на активацію гуморальної ланки і помірну депресію клітинної та формування адаптаційно-приспосувальних реакцій. Установлені зміни показників формули крові та гуморальної і клітинної ланок імунної системи організму інтактних щурів на дію сапропелю є типовою реакцією на природні лікувальні пелоїди.

Четвертий розділ «Науково-експериментальне обґрунтування складу, технології та стандартизація косметичних засобів із сапропелем» присвячений отриманню сапропасти, дослідженню її органолептичних, фізико-хімічних і мікробіологічних показників з метою використання у медицині для проведення грязевих процедур, у косметології для обгортань та як основи для косметичних масок; розробці складу, технології і дослідженню показників якості піномийного засобу «Антибактерійне мило з сапропелем» на відповідність вимогам ДСТУ4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови»,

Експериментальні зразки сапропасти отримували зі зневодненого до 60 % вологи сапропелю та води, методом кавітації зі швидкістю 3000 об/хв протягом 30 хв за температури (50 ± 5)°C і тиску 1 атм. Результати дослідження сапропасти за органолептичними показниками, значенням рН, вмістом вологи, органічних речовин, засміченістю частинками розміром понад 0,25·10⁻³ м, реологічними показниками та липкістю наведені у табл. 7.

Результати дослідження експериментальних зразків сапропасті
($P = 95\%$; $t = 2,78$; $\bar{X}$; $n = 5$)

Досліджувані показники	Результат дослідження
Зовнішній вигляд	Однорідна пастоподібна пластична маса
Колір	Темно-коричневий
Запах	Специфічний ґрунтовий
Значення рН	$6,6 \pm 0,2$
Вміст органічних речовин	$77,86 \pm 0,67$
Вміст води, %	$72,54 \pm 0,72$
Структурна в'язкість, η , мПа·с	4300 ± 50
Липкість, Па·с	665 ± 10
Напруга зсуву, Па	60 ± 5
Засміченість частинками розміром більше $0,25 \times 10^{-3}$ м, %	$0,02 \pm 0,01$

Установлено, що за органолептичними показниками сапропаста є однорідною пластичною масою темно-коричневого кольору зі специфічним ґрунтовим запахом, значення рН якої знаходиться в межах фізіологічно допустимих норм для лікувально-профілактичних засобів для шкірного застосування. Значення липкості для сапропасті становить 665 Па·с, що свідчить про добре зчеплення з тілом людини.

Відповідно до результатів реологічних досліджень сапропаста є пластичною масою, має здатність до певного розрідження від фізичним впливом, що підтверджує наявність колоїдної структури пасти (рис. 1 та 2), і володіє добрими адгезивними властивостями.

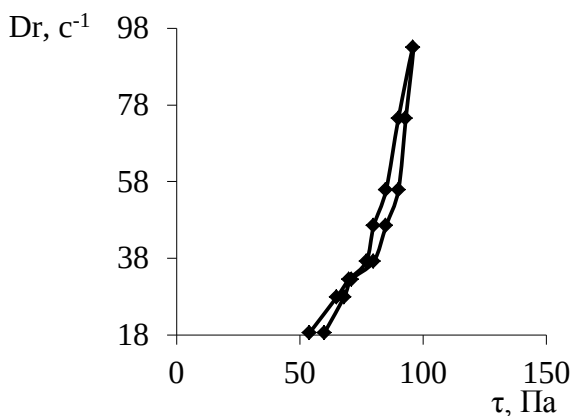


Рис. 1. Реограма залежності напруги зсуву (τ_r) від швидкості зсуву (Dr) сапропасті

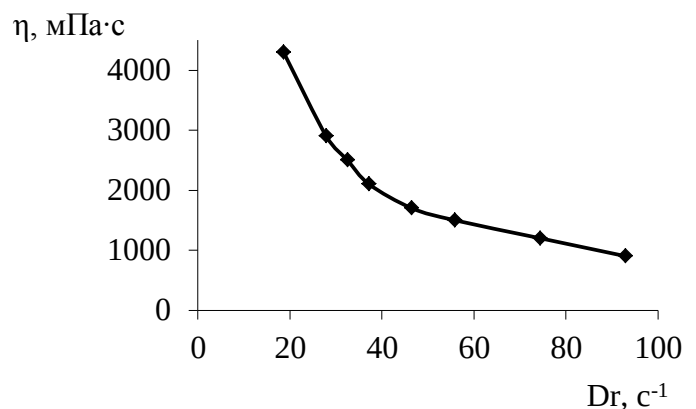


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості (η , мПа·с) сапропасті від швидкості зсуву (Dr , c^{-1})

На відміну від сапропелю паста при більш низькому значенні напруги зсуву починає розріджуватися (60 Па·с порівняно з майже 300 Па·с для сапропелю), що сприятиме її кращому нанесенню на шкіру. Значення структурної в'язкості пасти знаходиться в межах від 4300 за 20 об/хв (Dr 18,6 c^{-1}) до 985 за 100 об/хв (Dr 93 c^{-1}).

За масовою часткою води, напругою зсуву, засміченістю частинками діаметром понад $0,25 \cdot 10^{-3}$ м сапропаста відповідає нормативними показникам до лікувальних грязей, які використовуються з лікувальною метою (наказ ДКЗ України № 298 від 29.12.2004 р.).

Сапропаста є середовищем для розвитку мікроорганізмів, тому експериментально обґрунтовували вибір консерванта для подальшого використання сапропасти у косметології як основи масок і обгортань. Ефективність консервантів вивчали згідно з ДФУ 2.0 за логарифмом зменшення числа життєздатних мікроорганізмів за певний період після інокуляції зразків. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено, що комбінація нізину і гермабену та нізину й еуксилу К 100 забезпечує синергічний ефект антимікробної дії стосовно тест-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*) і захист від грибів роду *Candida albicans*, що попереджує мікробну контамінацію та забезпечує стабільність у процесі зберігання. Для використання сапропасти в косметології до її складу введено консерванти нізин і еуксил К 100.

Результати дослідження фізико-хімічних та мікробіологічних властивостей сапропелю родовища Прибич для бальнеології наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Фізико-хімічні та мікробіологічні показники сапропелю родовища Прибич для використання в бальнеології (грязелікування)

Показник	Сапропель природний (нативний)	Наказ ДКЗ України 29.12.2004 р. № 298
<i>Фізико-хімічні показники</i>		
Масова частка води, %	$96,5 \pm 1,2$	60 – 90
Напруга зсуву, Па	$294,30 \pm 8$	50 – 750
Засміченість частинками розміром понад $10,0 \cdot 10^{-3}$ м, %	Відсутні	Відсутні
Засміченість частинками розміром понад $0,25 \cdot 10^{-3}$ м, %	$0,035 \pm 0,002$	Не більше 2
<i>Мікробіологічні показники</i>		
Загальне мікробне число (ЗМЧ), КУО/10 г	5600	500000
Титр лактопозитивних кишкових паличок, КУО/10 г	13	Не нижче 10
Титр клостридій, КУО/0,1 г	0,2	Не нижче 0,1
Патогенні стафілококи КУО/10г	Відсутні	Відсутність
Синьогнійна паличка (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>), КУО/10 г	Відсутні	Відсутність
Термостабільні кишкові палички, КУО/10 г	Відсутні	Відсутність
Ентерококи КУО/10 г	Відсутні	Відсутність
Індекс бактерицидності пелоїдів (ІБП), %	25	1 – 100

Із метою подальшого використання сапропелю та сапропасти в косметології та як джерела отримання нових АФІ досліджено фізико-хімічні та мікробіологічні показники згідно з вимогами чинної нормативної документації (табл. 9).

Таблиця 9

Фізико-хімічні показники сапропелю та сапропасти родовища оз. Прибич

Показник	Сапропель природний (нативний)	Сухий сапропель	Паста сапропелева (сапропаста)	НД та норма
Зовнішній вигляд	Пластичний та комкуватий за консистенцією	Неоднорідний порошок	Однорідна пастоподібна маса	ТУ У 20.12870305 538-004:2016 Неоднорідна пастоподібна маса
Колір	Темно-зелений	Темно-коричневий	Темно-коричневий	-«- Від світло-сірого до чорного
Запах	Специфічний (грунтовий)	Специфічний (грунтовий)	Специфічний (грунтовий)	-«- Специфічний (грунтовий)
Консистенція	Пастоподібна	Порошкоподібна	Пастоподібна	-«- Пастоподібна
Водневий показник, (рН)	$7,0 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,2$	-«- 4,5-7,5
Масова частка вологи, %	$96,5 \pm 1,2$	$59,99 \pm 0,74$	$72,54 \pm 0,93$	-«- Не більш ніж 90 Наказ ДКЗ У 298 60 – 90
Вміст органічної речовини в перерахунку на суху речовину, %,	$76,69 \pm 0,78$	$76,39 \pm 0,76$	$77,86 \pm 0,54$	ТУ У 20.12870305 538-004:2016 Не менше ніж 50
Засміченість частинками розміром понад $0,25 \cdot 10^{-3}$ м, %	$0,035 \pm 0,012$ Наказ ДКЗ України № 298	–	ТУ У 20.12870305 538-004:2016 $0,02 \pm 0,010$	Наказ ДКЗ України 298 Не більше 2
Засміченість частками розміром більше $10,0 \cdot 10^{-3}$ м, %	Відсутні	–	–	ТУ У 20.12870305 538-004:2016 Не більше 10% Наказ ДКЗ України № 298 Відсутні
Напруга зсуву, Па	$294,30 \pm 8$	–	$60,0 \pm 5$	ДКЗ України 298 50 – 750

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що за усіма мікробіологічними показниками нативний та сухий сапропель, а також сапропаста відповідають вимогам ДСТУ EN ISO 17516:2016 (EN ISO 17516:2014, IDT) «Косметика. Мікробіологія. Мікробіологічні межі» і закладеним у ТУ У 20.1-2870305538-004:2016 «Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них». Загальні вимоги до мікробіологічних випробувань – згідно з ДСТУ ISO 21148:2010 нормам. Обов'язковою умовою для використання в медицині й косметології сировини є дослідження токсичності продукту.

Технологічний процес виробництва сапропасти включає такі стадії: зважування компонентів, виготовлення сапропасти, охолодження, фасування сапропасти в банки, пакування банок у ящики.

На підставі проведених досліджень запропонована серія масок на основі сапропасти. Для підсилення ефективності масок із сапропасти до їх складу можливе введення низки біологічно активних речовин. Розроблено та затверджено ТУ У 20.1-2870305538-004:2016 «Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них»; отримано висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2. – 18-2/30 від 02.01.2020 р. на технічні умови. Технологію сапропасти та масок апробовано й упроваджено у промислове виробництво ТОВ «Зендер – Україна» (акт апробації від 11.05.2018 р.).

Розроблено склад основи твердого антибактерійного мила із сапропастою, що містить пальмову, кокосову, кукурудзяну, рицинову олії та розраховано кількість натрію гідроксиду. За результатами аналізу впливу на споживчі властивості як пережирювальну речовину обрано 7% арганової олії від загальної маси олій. На підставі результатів дослідження антибактеріальної активності (табл.10) встановлено, що зразок із вмістом сапропасти 10 % виявляє більшу антимікробну активність стосовно усіх досліджуваних тест-культур.

Таблиця 10

Антимікробна активність експериментальних зразків мила, n = 3

Зразок	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
Основа мила	12,3 ± 0,2	12,5 ± 0,2	11,8 ± 0,2	11,7 ± 0,3
Мило з 5 % сапропасти	22,2 ± 0,4	26,4 ± 0,5	22,6 ± 0,5	25,2 ± 0,4
Мило з 10 % сапропасти	26,4 ± 0,5	29,6 ± 0,5	24,8 ± 0,4	26,8 ± 0,4

У результаті проведених експериментальних досліджень запропоновано склад мила (табл.11).

Таблиця 11

Склад мила, на 100,0

Склад основи мила		Кількість, г
Олія кокосова(25%)	100 %	16,57
Олія пальмова (43,8%)		29,0
Олія кукурудзяна (6,2%)		4,1
Олія рицинова (25%)		16,57
Олія арганова (+7% від маси олій)		4,6
Гідроксид натрію		9,2
Вода очищена		До 100,0
Склад мила		
Основа мила		90,0
Сапропаста		10,0

За результатами дослідження впливу технологічних параметрів на якісні показники мила розроблена технологічна схема (рис. 3) та визначені основні критичні параметри виробництва мила із сапропастою.

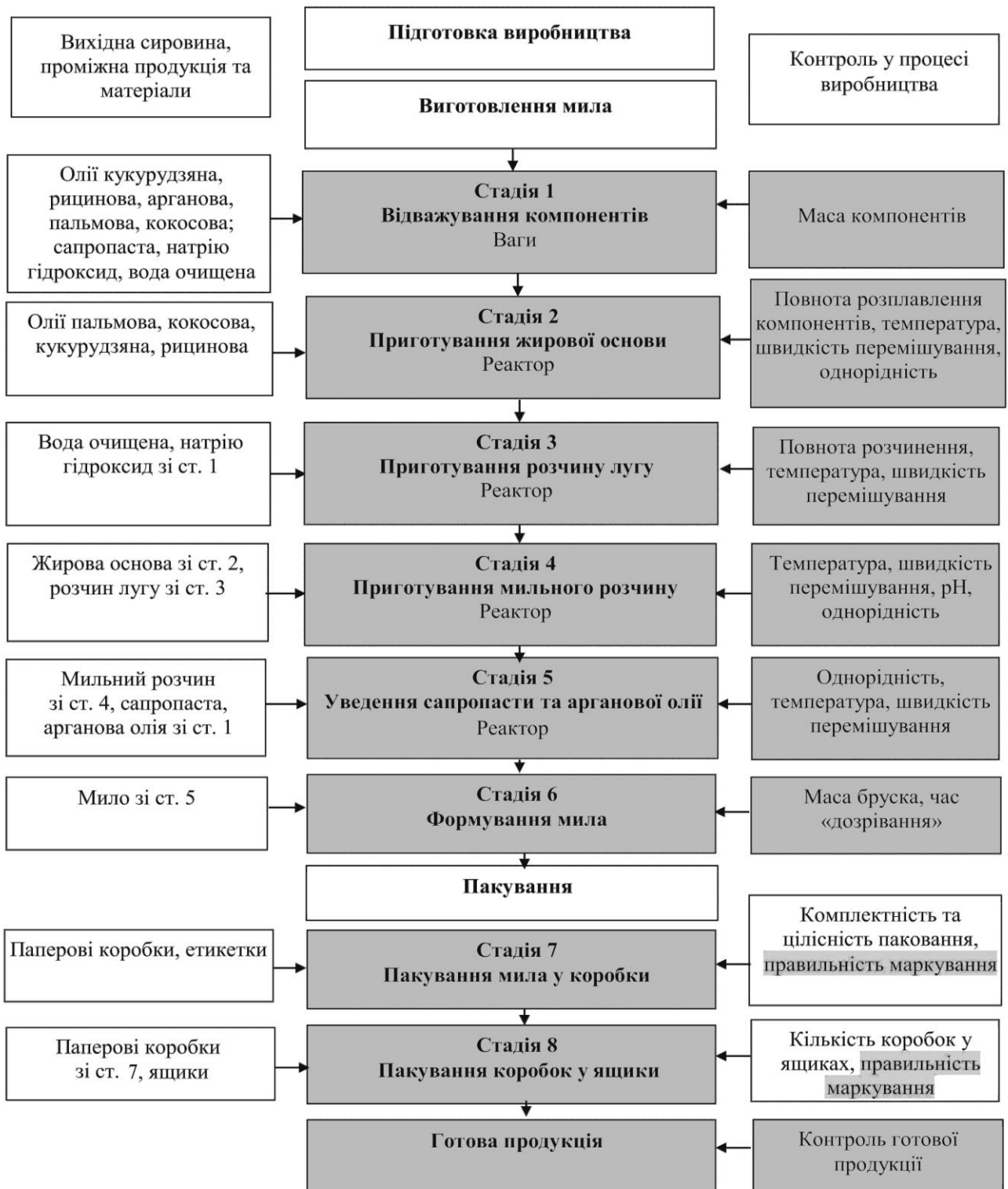


Рис. 3. Технологічна схема виробництва мила

Технологію піномийного засобу «Антибактерійне мило з сапропелем» апробовано в умовах промислового виробництва СП АТ «Фармако» (акт апробації від 05.09.2019 р.).

Визначено, що за органолептичними та фізико-хімічними показниками мило відповідає вимогам ДСТУ4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови» для марки «Спеціальне» (С) з дезінфікувальними або лікувально-профілактичними

добавками (Л). За результатами визначення показників якості мила встановлено термін та умови зберігання – 2 роки за температури до 25°C у паперових коробках.

У п'ятому розділі «Науково-експериментальне обґрунтування технології та дослідження екстрактів сапропелю» експериментально обґрунтовано технологію водного екстракту сапропелю (ВЕС), розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення гумінових кислот (ГК) у ВЕС, проведено їх валідацію; досліджено показники якості у процесі зберігання, встановлено умови зберігання і термін придатності ВЕС.

Установлено, що вміст сумарної частки ГК у ВЕС, отриманому методом кавітації, склав $83,8 \pm 0,12$ мг/г порівняно з $76,19 \pm 0,26$ мг/г в екстракті, отриманому без інтенсифікації процесу, що свідчить про збільшення виходу ГК, порівняно з класичним методом, на 7,61 мг/г (понад 9 %). Технологічна схема виробництва ВЕС наведена на рис. 4.

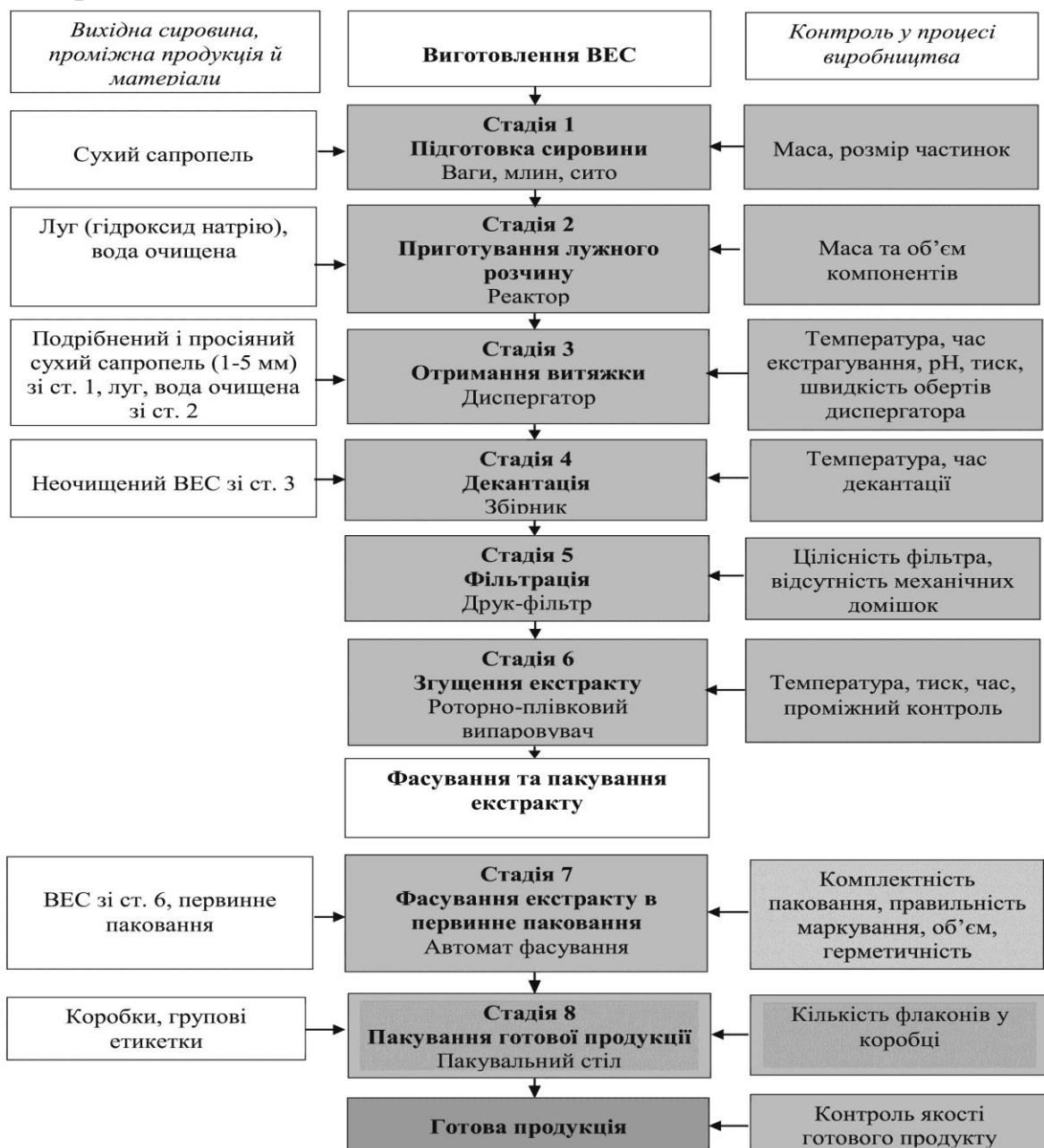


Рис. 4. Технологічна схема виробництва ВЕС

Контроль якості розробленого ВЕС проводили за такими показниками: опис (зовнішній вигляд, колір, запах, консистенція), ідентифікація ГК, значення рН, масова частка сухого залишку, вміст органічної речовини, мікробіологічна чистота та кількісне визначення сумарної частки ГК. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення ГК. Для визначення сумарної масової частки ГК використовували метод І. В. Тюріна в модифікації Б. А. Нікітіна. Розроблено та валідовано методику кількісного визначення ГК у ВЕС. Визначено, що сумарна масова частка ГК у ВЕС складає $83,8 \text{ мг/г} \pm 0,12 \%$. Установлено, що, за вимогами ТУ та показниками розробленого проєкту МКЯ (табл. 12), екстракт стабільний як відразу після виготовлення, так і протягом 2-х років зберігання в полімерних флаконах за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Таблиця 12

Специфікація та результати дослідження показників якості ВЕС

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Однорідна рідина темно-коричневого кольору, зі слабким специфічними запахом, характерним для сировини	Відповідає
Ідентифікація <i>Гумінові кислоти</i>	Після підкислення розчину сірчаною кислотою до рН 2-3 утворюється темно-коричневий осад гумінових кислот (осадження ГК)	Відповідає
Водневий показник (рН)	7-11	$10 \pm 0,2$
Вміст органічної речовини в перерахунку на суху речовину, %	Не менше 20	$40,2 \pm 0,41$
Масова частка сухого залишку, %	Не менше 5	$10,14 \pm 0,23$
Мікробіологічна чистота	В 1 см^3 ВЕС допускається не більш ніж 1000 КУО МАФAM; не більш ніж 100 КУО дріжджів та плісневих грибів, відсутність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Відповідає
Кількісне визначення <i>Сумарний вміст ГК, мг/г,</i>	82,5-85,0	$83,8 \pm 0,12$
Маса вмісту пакування, г	$(500 \pm 5) \text{ г}$ $(1000 \pm 10) \text{ г}$	Відповідає

Отримано та досліджено спиртовий екстракт сапропелю (СЕС), в якому методом хромато-мас-спектрометрії ідентифіковано 19 сполук, з них 11 жирних кислот, найбільше пальмітинової ($97,33 \text{ мг/кг}$) та бегенової ($57,05 \text{ мг/кг}$) і 8 органічних кислот, серед яких піровиноградна ($83,83 \text{ мг/кг}$) та р-кумарова ($76,27 \text{ мг/кг}$). Стандартизовано СЕС за такими показниками: опис, ідентифікація гумінових кислот, значення рН, вміст органічної речовини в перерахунку на суху

речовину, масова частка сухого залишку та етанолу, кількісне визначення сумарної масової частки гумінових кислот та мікробіологічна чистота.

Теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено технологію олійного екстракту сапропелю з використанням постадійної двофазної екстракції 90 % етанолом і кукурудзяною олією. За результатами дослідження з вибору технології ОЕС показана доцільність використання постадійної двофазної екстракції 90 % етанолом і кукурудзяною олією, оскільки кількісний вміст хлорофілів на 24 % вище, ніж у разі використання однофазної екстракції. Розроблено технологію виробництва ОЕС, складено технологічну схему виробництва екстракту (рис. 5), яку апробовано в умовах НПВФ «ЕЙМ», м. Харків (акт апробації від 15.04.2020 р.).

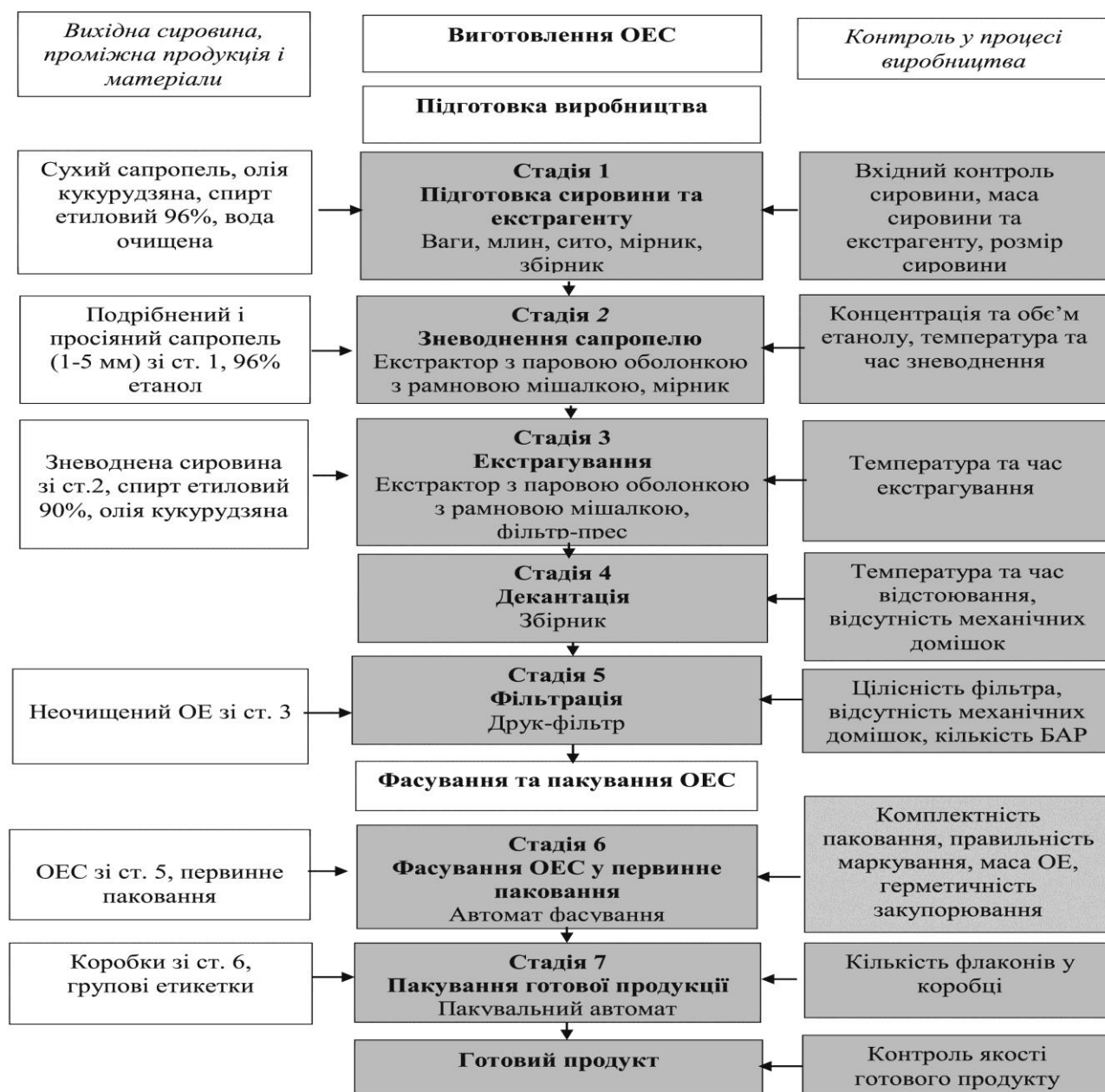


Рис. 5. Технологічна схема промислового виробництва ОЕС

Досліджено показники якості ОЕ, розроблено та валідовано методики кількісного визначення суми природних пігментів та хлорофілів в ОЕС, які закладено до проєкту МКЯ (табл.13). За результатами дослідження показників якості ОЕ у процесі зберігання обрано умови і термін зберігання – 2 роки у холодильнику.

Таблиця 13

Показники якості ОЕС, внесені до проєкту МКЯ

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Однорідна прозора рідина світло-коричневого кольору зі слабким специфічним запахом, характерним для сировини й екстрагенту	Відповідає
Ідентифікація <i>Каротиноїди,</i> <i>хлорофіли</i> <i>Каротиноїди</i>	<i>Метод абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці</i> На спектрі наявні піки, що відповідають α - і β -каротиноїдам (420 ± 2 нм) і хлорофілу (670 ± 2 нм) <i>Метод ТШХ</i> у порівнянні зі стандартним розчином β -каротину В УФ-світлі на хроматограмах мають спостерігатися дві плями жовтої флуоресценції, які мають співпадати з плямами на хроматограмі розчину порівняння (ФСЗ β -каротину) з R_f близько 0,60 і 0,80. <i>Реакція окиснення</i> полієнових вуглеводнів концентрованою сульфатною кислотою, у результаті якої з'являлось зеленкувате забарвлення, що швидко переходило у сірувато-буре.	Відповідає Відповідає Відповідає
Розчинність	Практично не розчиняється у воді очищеній, 96 % етанолі, легко розчиняється у хлороформі.	Відповідає
Відносна густина, г/см ³	0,9150 – 0,927	$0,918 \pm 0,002$
Кислотне число, мг КОН/г	Не більше 3	$0,90 \pm 0,02$
Йодне число	110 – 130	$113 \pm 2,0$
Мікробіологічна чистота	В 1 г ОЕ 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
Маса вмісту пакування, г	97,5 – 102,5	Відповідає
Кількісне визначення <i>Сума природних пігментів, мг/л</i> <i>Сума хлорофілів, мг/100 г</i>	Вміст суми природних пігментів у ОЕС має бути не менше 0,45 Вміст суми хлорофілів у перерахунку на хлорофіл <i>a</i> має бути не менше 0,25	$0,4689 \pm 0,0068$ $0,2651 \pm 0,0087$

За результатами мікробіологічних досліджень методом дифузії в агар «колодязями» встановлено, що ВЕС володіє вираженою антимікробною активністю стосовно *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans*

ATCC 653/885 і слабкою антимікробною активністю щодо *P. vulgaris* ATCC 4636 і *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Результати дослідження фармакологічної активності ОЕС та СЕС на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків свідчать, що екстракти виявляли виражені протизапальні та репаративні властивості. Протягом двох тижнів після одноразового нанесення ЕС на шкірні покриви дослідних тварин у дозі 2810 мг/кг не зафіксовано гибелі тварин, не виявлено проявів інтоксикації, шкірні покриви і рефлекторна збудливість були без змін, що свідчить про відсутність токсичного впливу екстрактів за одноразового нашкірного нанесення щурам і дозволяє віднести їх, відповідно, до класифікації К. К. Сидорова до IV класу малотоксичних речовин ($LD_{50} > 2810$ мг/кг).

Результати дослідження впливу тридцятиденного уведення ВЕС на основні біохімічні та гематологічні показники крові клінічно здорових щурів свідчать, що ВЕС володіє імуностимулювальною, гепатопротекторною і мембранопротекторною дією. Не виявляє токсичної або алергенної дії, не викликає порушень остеосинтезу, в імунному статусі та системі кровотворення, не впливає на функціональний стан нирок і енергетичний метаболізм у м'язовій тканині і не виявляє гепатотоксичного ефекту.

У шостому розділі «Науково-експериментальне обґрунтування складу, технології та стандартизація лікарського та ветеринарного засобів з екстрактами сапропелю» на підставі результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних та біологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію м'яких ЛЗ та ВЗ із ЕС.

Для дослідження впливу екстракту, враховуючи лужне значення рН 10-11, до кожного зі зразків основ з різним вмістом карбополу додавали ВЕС (1:10) у концентрації від 10 до 20 %. Зразки 1-3 містили 0,5 % карбополу і 10 %, 15 % та 20 % ВЕС відповідно; зразки 5 – 6 – 0,75 % гелеутворювача і 10 %, 15 % та 20 % ВЕС; зразки 7 – 9 – 1 % карбополу; 10 – 12 – 1,25 %; 13 – 15 – 1,5 %; 16 – 18 – 1,75 %; 19 – 21 – 2,0 % і 10 %, 15 % та 20 % ВЕС. Властивості зразків наведені в табл. 14.

Таблиця 14

Результати дослідження зразків гелевих основ (n = 5, P = 95%)

Показник	Дослідні зразки						
	1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7	8
Значення рН	6,9± 0,1	7,6± 0,2	9,9± 0,2	6,5± 0,1	7,2± 0,2	9,3± 0,2	6,2± 0,1
η, мПа·с (20 об/хв, 20°C)	800 ± 30	1980 ± 40	1800 ± 30	1950 ± 50	3180 ± 70	3600 ± 80	3340 ± 80
МС	0,99	0,97	1,03	1,09	1,05	1,08	1,19
Kd	64,3	70,2	73,1	64,3	70,2	73,1	72,4
Показник	Дослідні зразки						
	8	9	10	11	12	13	14
Значення рН	6,6 ± 0,1	8,7 ± 0,1	5,9 ± 0,1	6,8 ± 0,1	8,4 ± 0,1	5,6 ± 0,1	6,6 ± 0,1
η, мПа·с (20 об/хв, 20°C)	4300 ± 90	5100 ± 90	5100 ± 110	6200 ± 100	7100 ± 120	6800 ± 110	9300 ± 100
МС	1,05	1,21	1,15	1,10	1,08	1,11	1,08

Продовження табл. 14

1	2	3	4	5	6	7	8
K_d	70,3	71,6	65,8	68,5	70,2	65,8	68,5
Показник	Дослідні зразки						
	15	16	17	18	19	20	21
Значення рН	$7,8 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,1$
η , мПа·с (20 об/хв, 20°C),	12100± 120	7100 ± 110	11400 ± 100	15500 ± 120	—	—	—
МС	1,07	1,11	1,08	1,07	—	—	—
K_d	70,2	65,8	68,5	70,2	—	—	—

На підставі результатів дослідження впливу концентрації гелеутворювача та ВЕС на фізико-хімічні та реологічні властивості (рис. 6) експериментальних зразків гелів та результатів фармакологічних досліджень на моделі фотодинамічного запалення (рис. 7) для удосконалення складу протизапального і ранозагоювального гелю для лікування ран та опіків у 2 фазі ранового процесу запропоновано зразок, що містить ВЕС (1:10) у кількості 15 %, карбопол марки Ultrez 10 – 1,0 % та воду очищену – до 100,0.

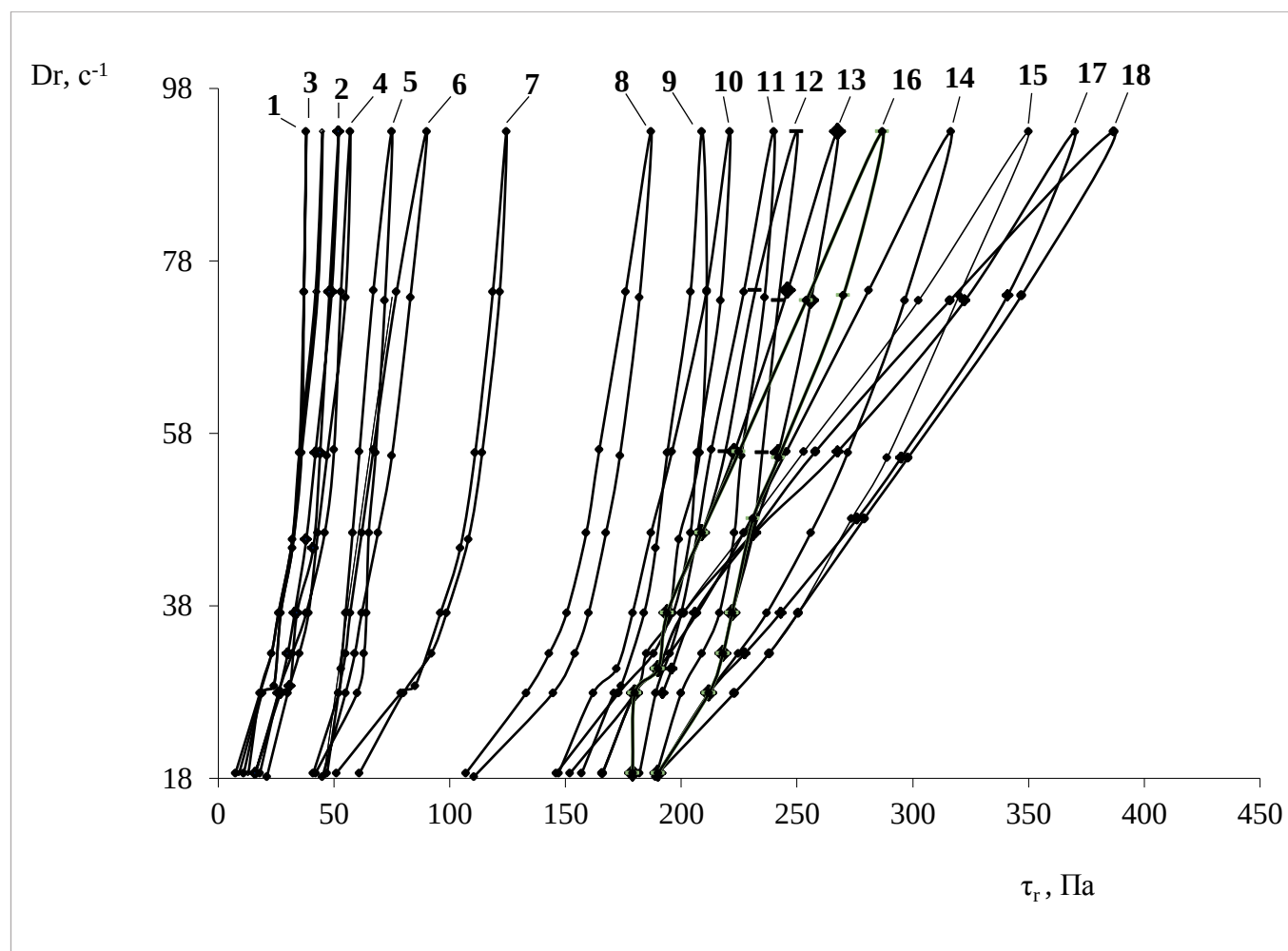


Рис. 6. Реограми плинину гелевих основ

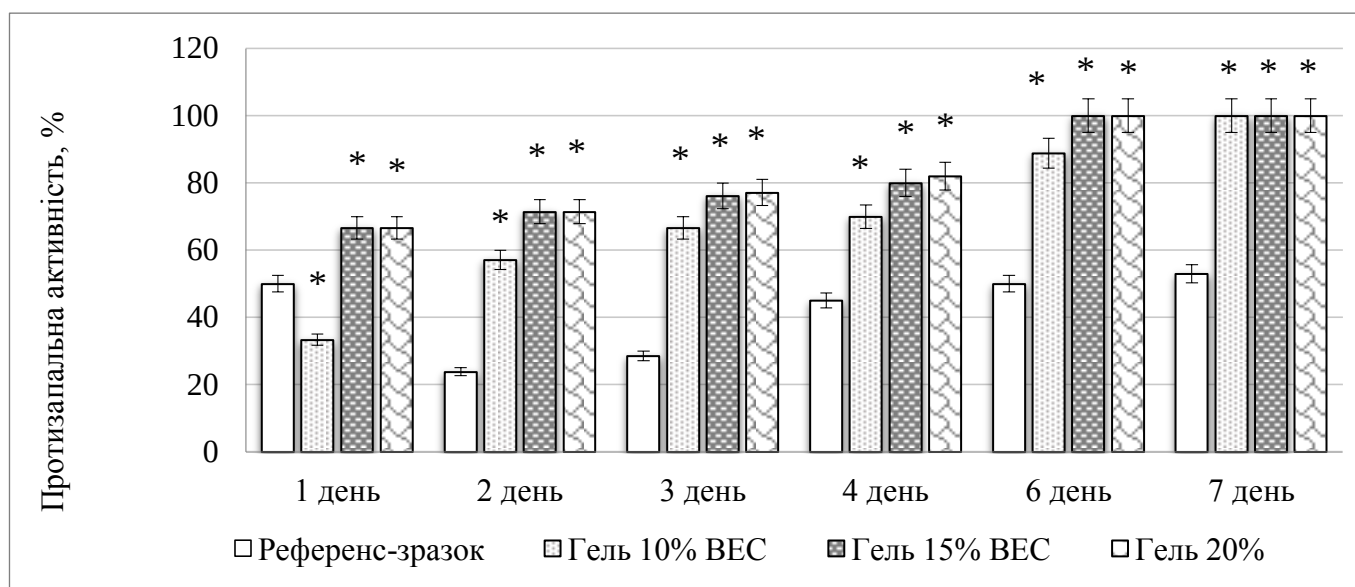


Рис. 7 Результати дослідження протизапальної активності зразків гелів на моделі гострого фотодинамічного запалення шкіри у щурів, % (n = 6) * – відмінності достовірні відносно значень 1-ої групи (контрольна патологія), $p < 0,05$

За результатами вивчення вологоутримувальної здатності та осмотичної дії зразків до складу гелю обґрунтовано введення 10 % гліцерину, оскільки він сприяє стабілізації гелю в процесі зберігання, істотно не змінює реологічні властивості, а також не буде пересушувати шкіру при застосуванні ЛЗ. На основі результатів мікробіологічних досліджень як консервант обрано 0,2% калію сорбату (рис. 8).

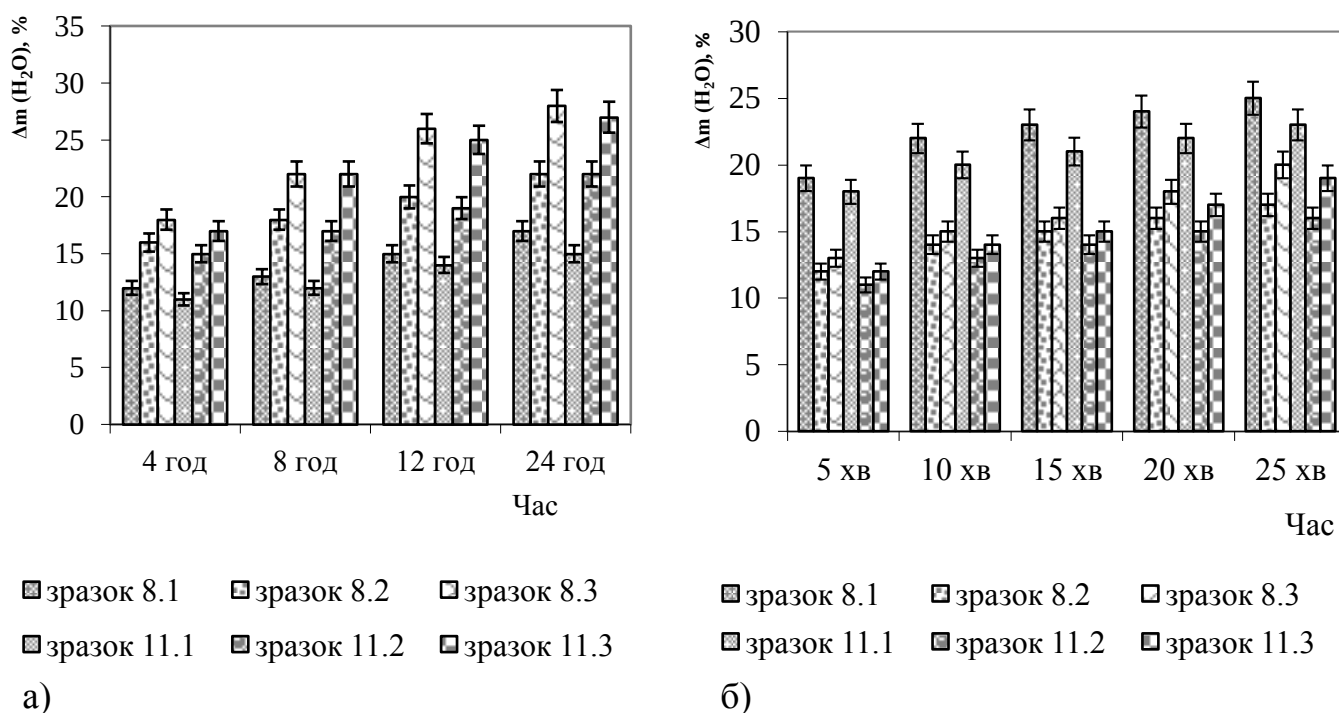


Рис. 8 а. Дослідження вологоутримувальної здатності гелів; б. Кінетика абсорбції води досліджуваних зразків гелів: 8.1, 11.1 – без ГНР; 8.2, 11.2 – із гліцерином; 8.3, 11.3 – із пропіленгліколем

Опрацьовано технологію та складено технологічну схему виробництва гелю під умовною назвою «Сапрогель» (рис. 9).

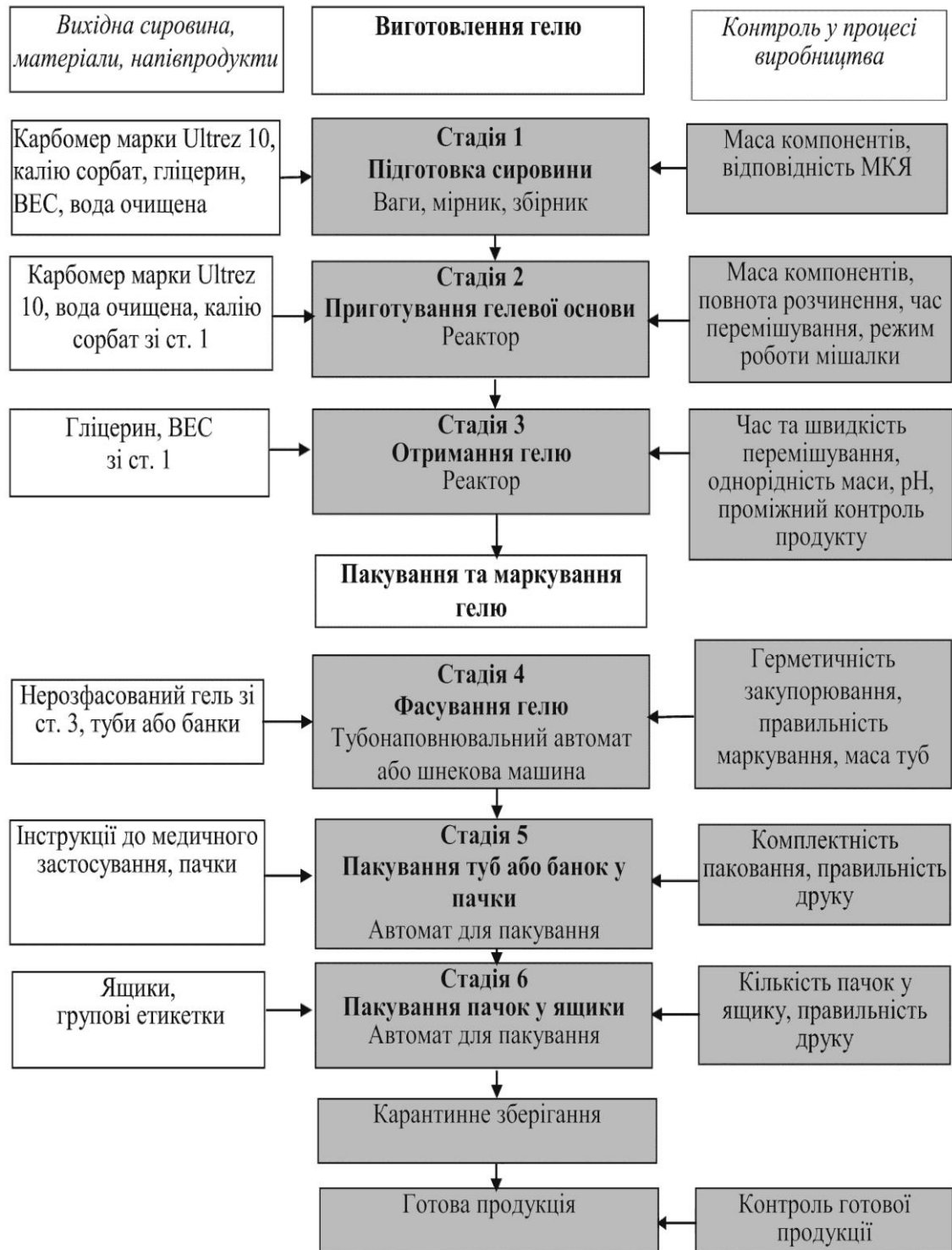


Рис. 9. Технологічна схема виробництва гелю «Сапрогель»

На основі результатів комплексних органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію крему з ВЕС та ОЕС під умовною назвою «Сапрокрем» для профілактики та лікування тріщин діжок вимені у корів та шкірних захворювань у ВРХ. За результатами експериментальних досліджень з визначення впливу ВЕС на фізико-хімічні та реологічні властивості дослідних зразків обрано основу, що містить 15% кукурудзяної олії, 1 % ЦСС та 6 % емульгатора № 1. Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано використання комплексу консервантів: еуксил К 100 та нізин у концентрації 0,1 % і 0,01 % відповідно. На підставі результатів фармакологічних досліджень на моделі фотодинамічного запалення обрано концентрацію ВЕС та ОЕС у складі крему, яка становить 10 % і 15 % відповідно.

Параметри технологічного процесу обирали на підставі реологічних та мікроскопічних досліджень. Мікроскопічні дослідження зразків (рис. 10, 11), отриманих прямим методом за 3000 об/хв показали, що вони мають неоднаковий розмір крапель від 3 до 10 мкм, що є побічним проявом агрегативної нестабільності системи і може призвести до розшарування емульсійної системи в процесі тривалого зберігання. Розмір і форма крапель зразка, отриманого за 5000 об/хв, монодисперсні і більш рівномірні, більшість яких знаходиться в діапазоні 2-3 мкм, що вказує на стабільність системи (рис. 10 в).

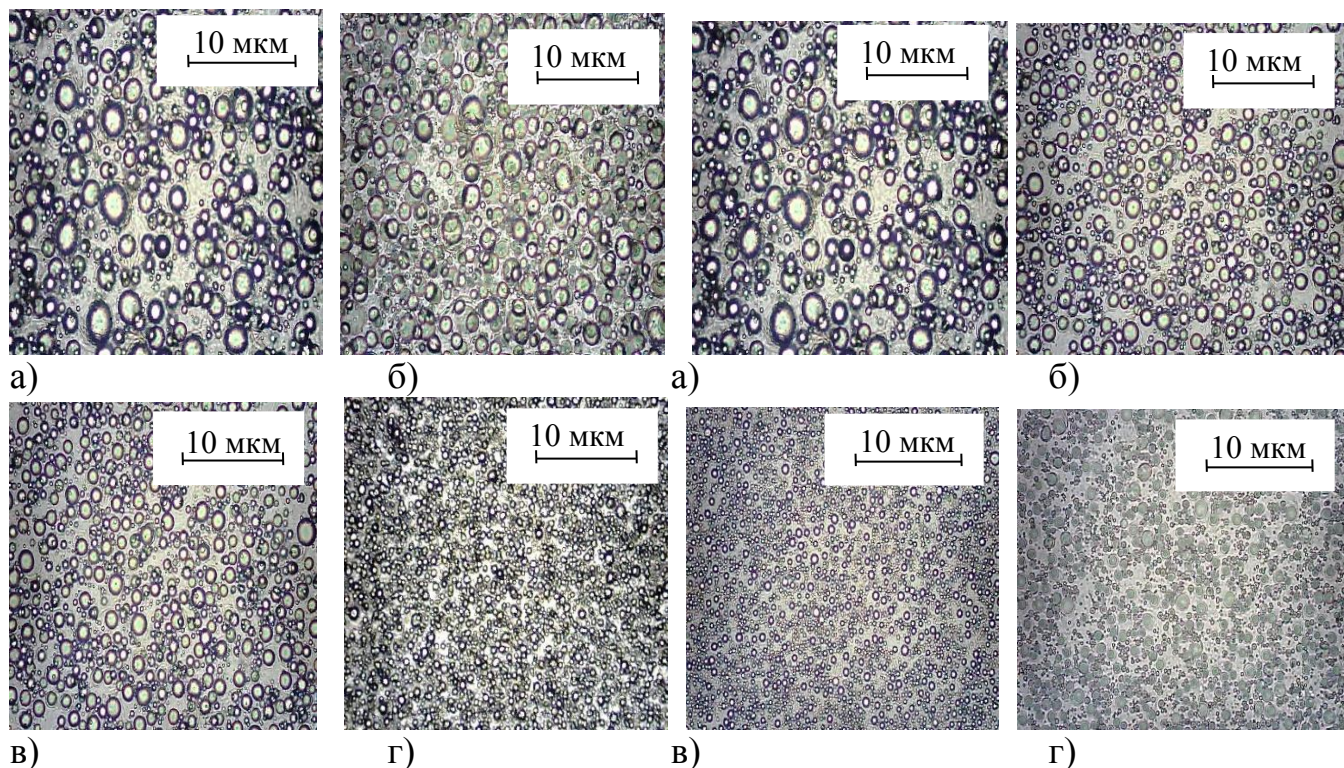


Рис. 10. Мікрофотографії зразків крему, отриманого прямим методом, залежно від швидкості емульгування, де: а) 2000 об/хв; б) 3000 об/хв; в) 5000 об/хв; г) 10000 об/хв

Рис. 11. Мікрофотографії зразків крему, отриманих методом інверсії фаз, залежно від швидкості емульгування, де: а) 2000 об/хв; б) 3000 об/хв; в) 5000 об/хв; г) 10000 об/хв

Зразки, отримані за 2000 та 10000 об/хв прямим методом, не досліджували, оскільки перший був нестабільним, а в другому були присутні пухирці повітря.

Результати мікроскопії вказують, що метод інверсії фаз є більш раціональним для виготовлення крему з екстрактами сапропелю.

Дослідження структурно-механічних властивостей зразків, отриманих за різних умов емульгування, показало, що зростання швидкості емульгування від 2000 об/хв

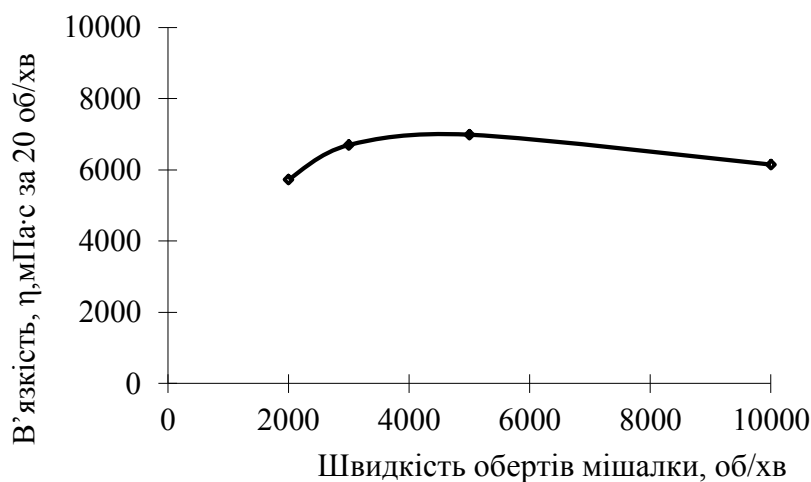


Рис. 12. Залежність структурної в'язкості крему від швидкості емульгування

Отже, для виробництва крему доцільно використання методу інверсії фаз, емульгування необхідно проводити за 5000 об/хв.

Важливим технологічним параметром є час емульгування, який впливає на розмір частинок олійної дисперсної фази, консистенцію та стабільність емульсійних кремів (рис. 13). Оптимальна дисперсність олійної фази в емульсійних кремах становить 1-2 мкм.

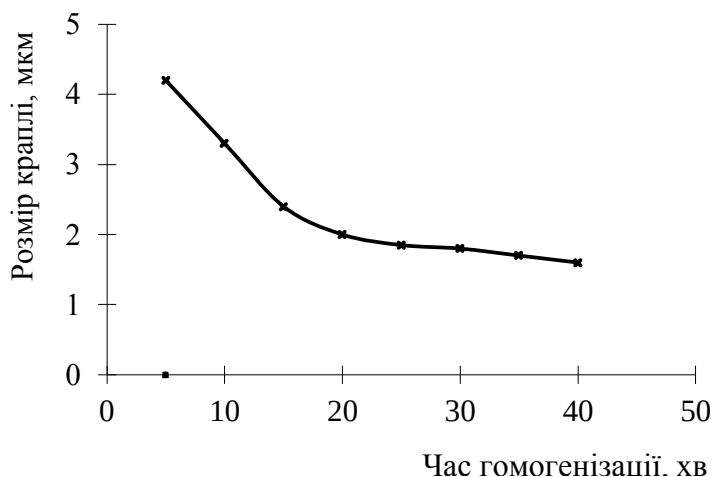


Рис. 13. Вплив часу гомогенізації на середній розмір крапель олійної фази крему

Як показують результати дослідження, необхідна дисперсність олійної фази (1-2 мкм) утворюється у разі емульгування протягом 20-25 хв. Подальше емульгування не сприяє суттєвому зменшенню діаметра крапель олійної фази, однак призводить до збільшення енергозатрат та собівартості продукту.

На підставі результатів дослідження розроблено технологічну схему виробництва крему під умовною назвою «Сапрокрем» (рис. 14).

Розроблено методики кількісного визначення вмісту сумарної масової частки гумінових кислот у гелі й кремі з ВЕС та ідентифікації та кількісного визначення хлорофілів і природних пігментів у кремі з ОЕС. Проведено валідацію запропонованих методик; розроблено проекти МКЯ на «Сапрогель» і «Сапрокрем».

Специфікація до проєктів МКЯ та результати дослідження ЛЗ наведені в табл. 15 і 16. За результатами дослідження показників якості розроблених засобів у процесі зберігання встановлено умови зберігання і термін придатності – 2 роки за температури, що не перевищує 25 °С.

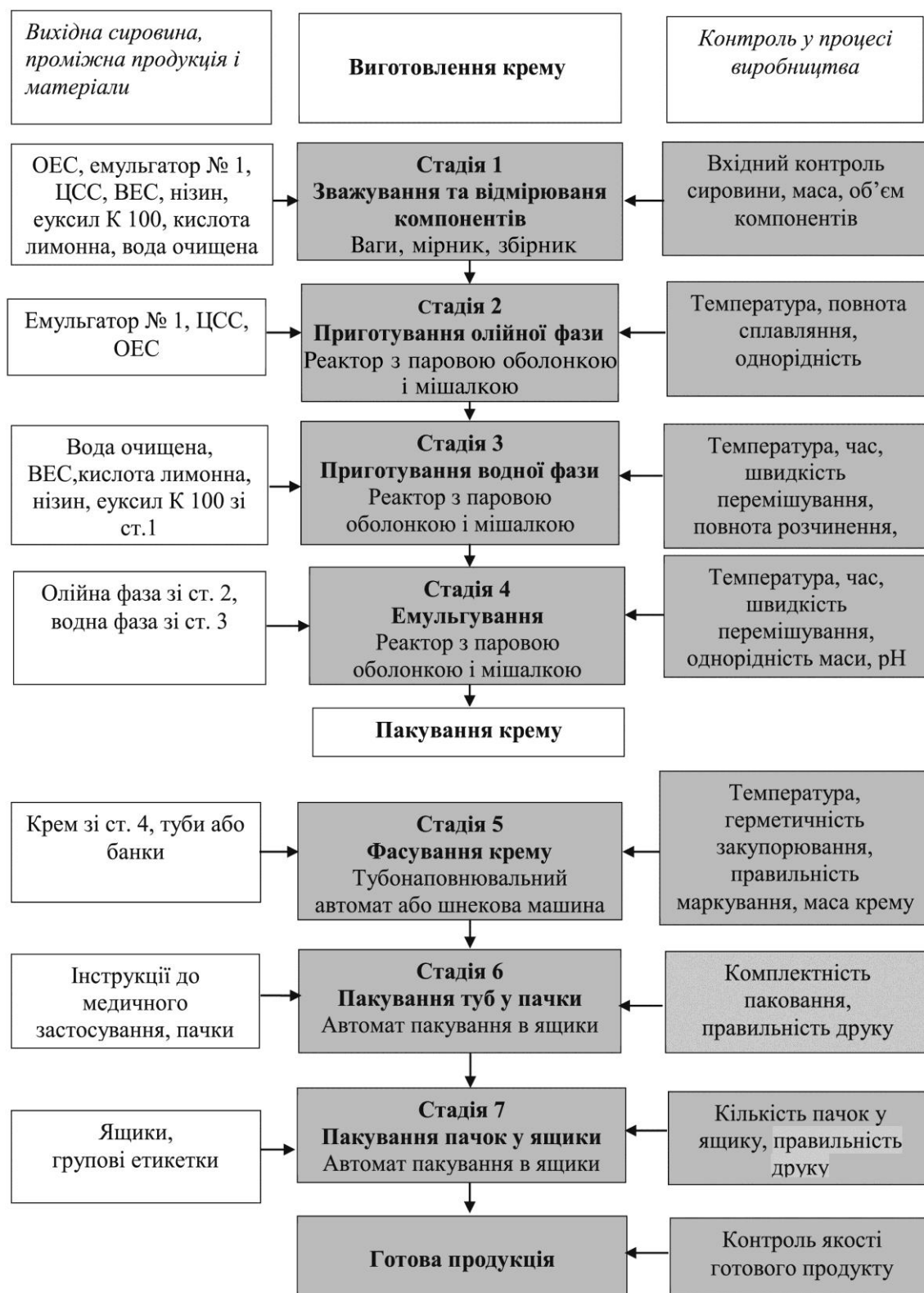


Рис. 14. Технологічна схема виробництва крему з ЕС

Сьомий розділ «Обговорення результатів біологічних досліджень м'яких лікарських форм з екстрактами сапропелю» містить результати біологічних досліджень з вивчення специфічної фармакологічної активності, нешкідливості сапропасти, гелю під умовною назвою «Сапрогель» і крему під умовною назвою «Сапрокрем», а також клінічних випробувань крему з екстрактами сапропелю.

Доведено, що «Сапрогель» від час лікування повношарових вирізаних площинних ран у щурів виявляв ранозагоювальну дію в усі фази процесу загоєння ран з найбільш вираженим ефектом у II і III фазах, на відміну від референс-зразка, який виявляв ранозагоювальну дію лише в II і III фазах загоєння рани, з найбільш вираженим ефектом у II фазу.

Показано, що застосування препарату «Сапрогель» у щурів з повношаровими вирізаними площинними ранами зменшує в сироватці крові вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та нормалізує активність ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутази та каталази, що свідчить про те, що одним з механізмів ранозагоювальної дії сапропелю є його антиоксидантні властивості.

Таблиця 15

Специфікація та результати дослідження препарату «Сапрогель»

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Гель коричневого кольору без запаху	Відповідає
Ідентифікація Гумінові кислоти	Після підкислення розчину сірчаною кислотою до рН 2-3 утворюється темно-коричневий осад гумінових кислот (осадження ГК)	Відповідає
Однорідність	Препарат має бути однорідним. У 3 із 4 проб не має бути видимих частинок	Однорідний
рН	6,5-7,5	$7,0 \pm 0,2$
Маса вмісту пакування	Не менше 100,0 г	$100,5 \pm 0,1$
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^2 КУО/г Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО/г Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г	Відповідає
Кількісне визначення Вміст сумарної масової частки ГК	Вміст ГК має бути не менше 12,5 мг/ 1 г	$13,02 \pm 0,22$
Пакування	По 100 г у полімерну тубу в пачці. Пачки поміщають у групову тару.	
Маркування	Згідно з оригінал-макетом пакування	
Зберігання	В оригінальному пакуванні за температури не вище 25 °С	
Термін придатності	2 роки	

Специфікація та результати дослідження препарату «Сапрокрем»

Показник	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Крем світло-коричневого кольору, без видимих включень, без запаху, кремоподібної консистенції	Відповідає
Ідентифікація <i>Каротиноїди</i> <i>Хлорофіл</i>	ТШХ. Хроматографічний профіль ацетонової витяжки з крему має співпадати з хроматографічним профілем розчину порівняння (ФСЗ β -каротину) Метод абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці Абсорбційний спектр поглинання гексанової витяжки повинен мати максимум поглинання за довжини хвилі (670 ± 2) нм у ділянці від 500 нм до 750 нм	Відповідає Відповідає
Однорідність	Має бути однорідним	Однорідний
pH	6,0 – 7,0	$6,6 \pm 0,1$
Колоїдна стабільність	Має бути стабільним	Стабільний
Термостабільність	Має бути стабільним	Стабільний
Маса вмісту пакування	Не менше 100,0 г	$100,5 \pm 0,1$
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^2 КУО/мл Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) 10^1 КУО/мл Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	Відповідає
Кількісне визначення <i>Сумарної масової частки ГК, мг/г</i>	Вміст суми ГК має становити не менше 8,0 мг/г препарату	$8,28 \pm 0,1$
Пакування	Полімерні туби	
Маркування	Згідно з оригінал-макетом упаковки	
Зберігання	В оригінальному пакуванні за температури не вище 25 °C	
Термін придатності	2 роки	

При використанні «Сапрогелю» у сироватці крові спостерігається зниження вмісту як нейтральних альдегідних і кетонних продуктів, так і основних альдегідних та кетонних продуктів окисної модифікації білків (рис. 15, 16).

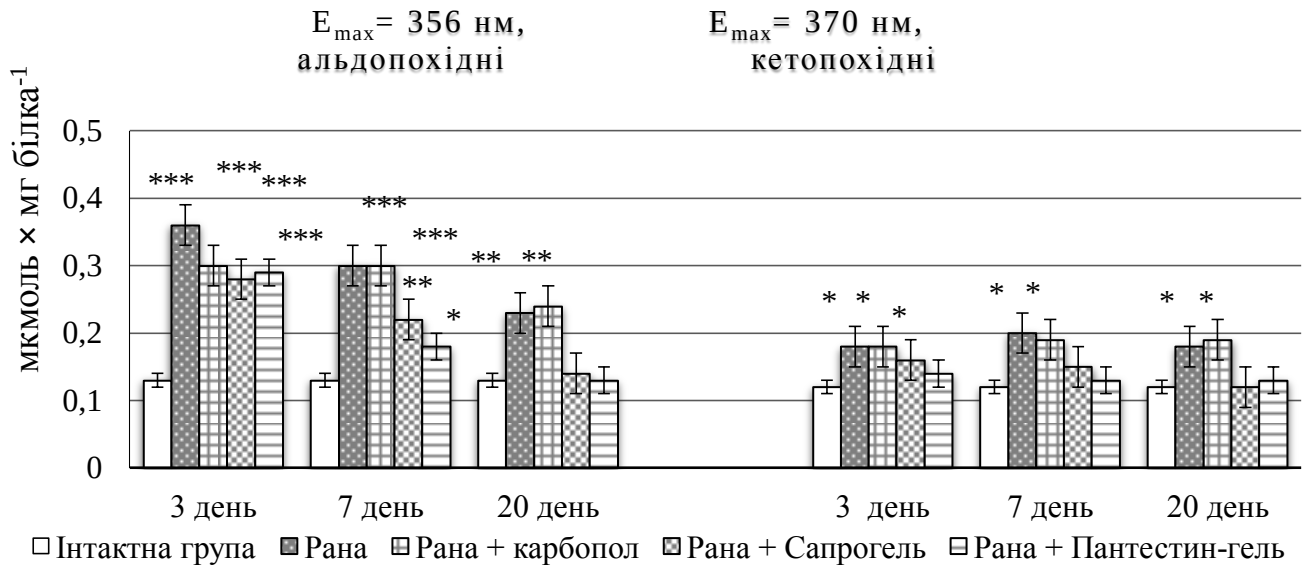


Рис.15. Вміст продуктів окисної модифікації білків – продуктів нейтрального характеру – у сироватці крові щурів з вирізаною площинною раною, мкмоль·мг білка⁻¹; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ відносно контрольної групи тварин

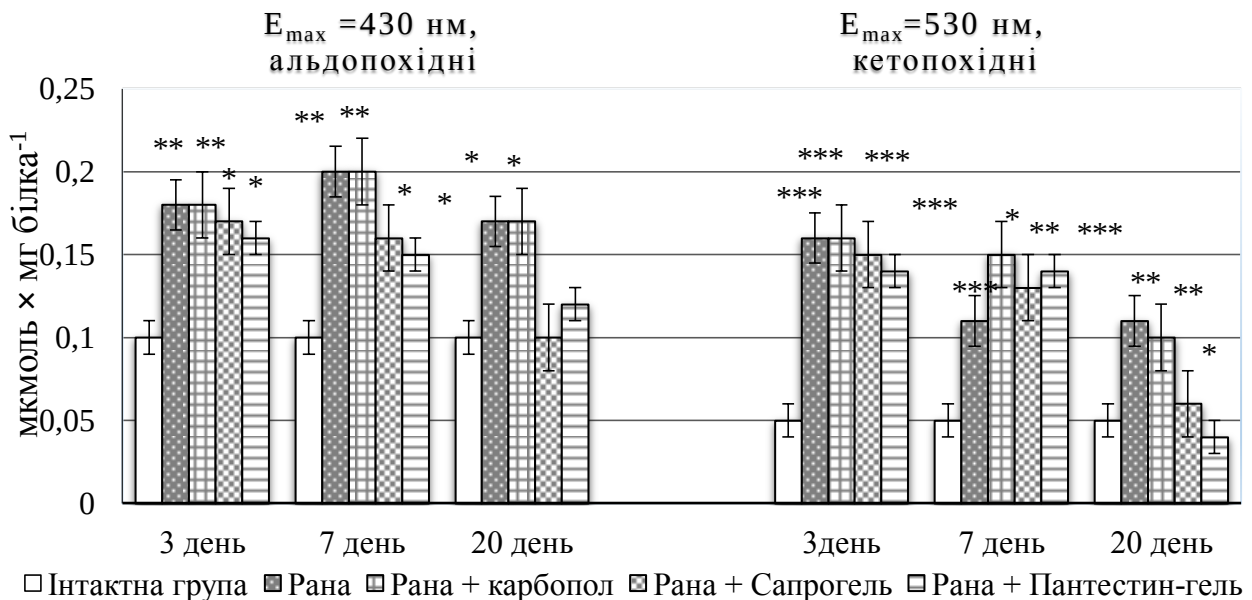
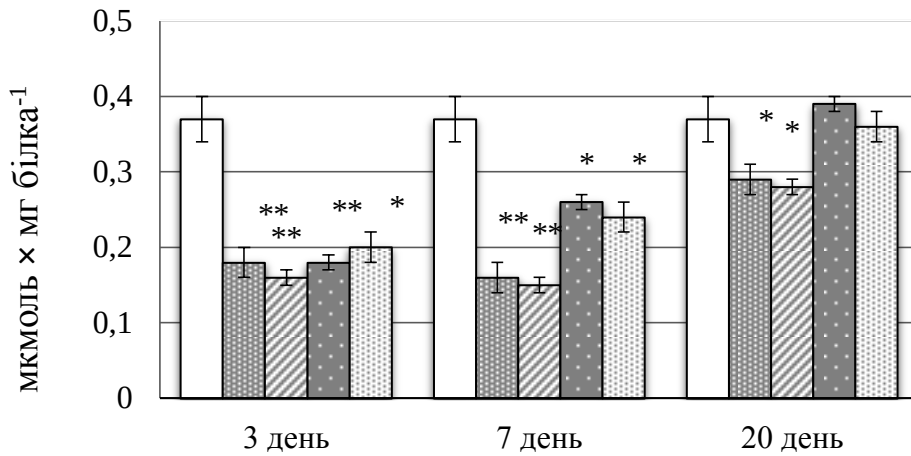


Рис. 16. Вміст продуктів окисної модифікації білків – продуктів основного характеру – у сироватці крові щурів з вирізаною площинною раною, мкмоль×мг білка⁻¹; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ відносно контрольної групи тварин

Важливим критерієм білкової модифікації є окиснення їх сульфгідрильних груп, що може відбуватись як прямим, так і ферментативним шляхом за участю ГП та гідроперекисів ліпідів. Установлене зниження вмісту сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів за умов моделювання рани свідчить про накопичення ковалентних зв'язків за участю цистеїну та метіоніну, а також про окиснення SH-груп (рис. 17, 18).



□ Інтактна група ■ Рана ▨ Рана + карбопол ■ Рана + Сапрогель ▩ Рана + Пантестин-гель

Рис. 17. Вміст небілкових SH-сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів з вирізаною площинною ранною, мкмоль · мг білка⁻¹, ($M \pm m$; $n = 7$); * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ відносно контрольної групи тварин

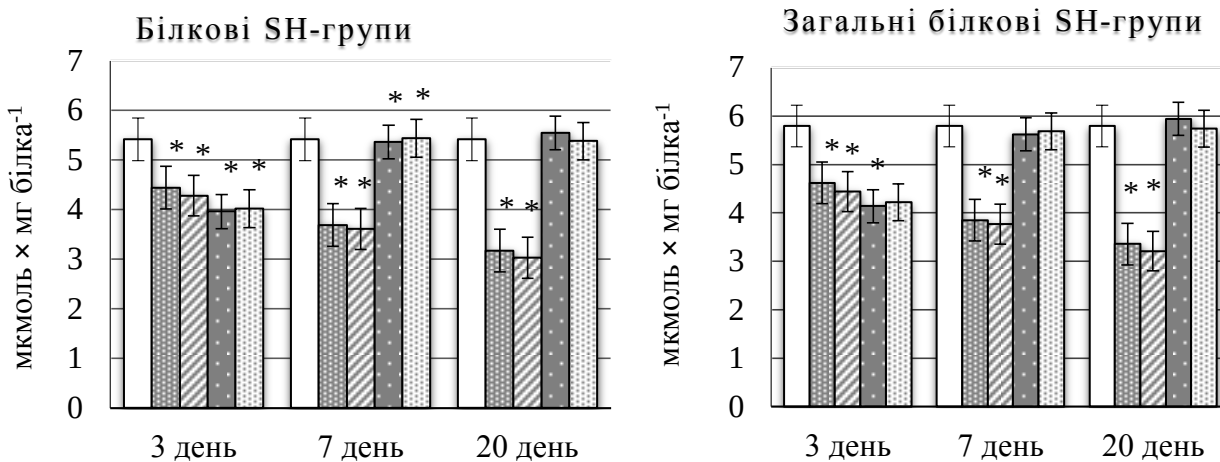


Рис. 18. Вміст білкових і загальних SH-сульфгідрильних груп у сироватці крові щурів з вирізаною площинною ранною, мкмоль · мг білка⁻¹, ($M \pm m$; $n = 7$) * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ відносно контрольної групи тварин

Зниження рівня окиснення білкових молекул у сироватці крові у разі використання гелю у щурів з експериментальною моделлю різаної рани може бути пов'язано з вираженими антиоксидантними, антибактеріальними, протизапальними та регенеративними властивостями ВЕС.

Результати дослідження гострої токсичності сапропасти, гелю «Сапрогель» та крему «Сапрокрем» при нашкодному нанесенні показали, що можна віднести їх до практично нетоксичних речовин (V клас, $LD_{50} > 2810$ мг/кг) відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова.

Підтверджено, що сапропаста, препарати «Сапрогель» та «Сапрокрем», не виявляють сенсibiliзуючих та місцевоподразливих властивостей.

Клінічними випробуваннями крему з екстрактами сапропелю доведено його ефективність та безпечність використання у лікуванні мікротравм, ерозій та тріщин (ран) діжок вимені корів (акт апробації від 19.09.2018 р.).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної фармації медицини, ветеринарії та косметології – імпортозаміщення шляхом розширення асортименту вітчизняних дерматологічних засобів на підставі теоретичного обґрунтування й експериментального підтвердження науково-методичного підходу до комплексного використання сапропелю.

1. На основі аналізу та узагальнення даних наукової літератури щодо сучасного стану використання сапропелів за кордоном обґрунтовано доцільність проведення комплексних досліджень з вивчення властивостей сапропелів родовищ України, удосконалення способів екстракції сапропелю, розробки складу, технології і стандартизації лікарських, ветеринарних і косметичних засобів. Показано, що видобуток, переробка та використання сапропелю надзвичайно важливо з погляду охорони навколишнього середовища, оскільки головною причиною погіршення екологічного стану озер є заростання і замулення, що призводить до втрати їх гідрологічної ролі.

2. Уперше обґрунтовано концепцію комплексного використання сапропелю, розроблено загальну методологію досліджень, яка полягає у створенні науково-методичного підходу до комплексної переробки сапропелю і базується на послідовному проведенні маркетингових, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних (мікробіологічних, фармакологічних і токсикологічних) досліджень для визначення складу та властивостей сапропелю і продуктів його переробки, а також для фармацевтичної розробки лікарських засобів на їх основі.

3. За результатами дослідження основних фізико-хімічних показників, загального хімічного, макро- та мікроелементного складу, вмісту карбонових та амінокислот, мікробіологічних досліджень і токсико-біологічної оцінки сапропелю озера Прибич визначено його хімічний склад, відсутність токсичного впливу на організм, показано перспективу використання у бальнеології і косметології як джерела біологічно активних речовин та як сировини для отримання АФІ.

4. Розроблено технологію нового пастоподібного продукту із сапропелю – сапропасти, досліджено органолептичні, фізико-хімічні і реологічні властивості, мікробіологічну чистоту, визначено можливість її використання у медицині для проведення грязевих процедур, у косметології для обгортань та як основи для косметичних масок.

5. За результатами теоретичних і експериментальних досліджень обґрунтовано склад основи твердого мила, яка містить пальмову, кокосову масло, кукурудзяну і рицинову олії, як пережирювальну речовину – 7% арганової олії. За результатами мікробіологічних досліджень обрано концентрацію сапропасти – 10 %, яка забезпечує антибактеріальну дію мила. У результаті проведених досліджень встановлено, що за показниками якості мило відповідає вимогам ДСТУ4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови» для мила марки «Спеціальне» (С) з

дезінфекційними або лікувальними-профілактичними добавками (Л). На підставі результатів вивчення стабільності встановлено умови зберігання і термін придатності антибактеріального мила із сапропастою – 2 роки за температури не вище 25° С.

6. Експериментально обґрунтовано технологію водного екстракту сапропелю з використанням методу диспергування (кавітації), що підвищує вихід гумінових кислот, порівняно з класичним методом, понад 9 %. Розроблено методику ідентифікації та кількісного визначення гумінових кислот у ВЕС, проведено її валідацію. За результатами дослідження показників якості ВЕС у процесі зберігання встановлено умови зберігання і термін придатності – 2 роки за температури не вище 25° С.

7. Отримано та досліджено спиртовий екстракт сапропелю. Методом хромато-мас-спектрометрії у складі СЕС ідентифіковано наявність 19 сполук, з них 11 жирних (найбільшу кількість складають насичені жирні кислоти – пальмітинова (97,33 мг/кг) та бегенова (57,05 мг/кг)) і 8 органічних (серед них піровиноградна (83,83 мг/кг) та р-кумарова) (76,27 мг/кг) кислот.

8. Теоретично та експериментально обґрунтовано та розроблено технологію олійного екстракту сапропелю з використанням постадійної двофазної екстракції 90 % етанолом і кукурудзяною олією, яка забезпечує збільшення виходу хлорофілів на 24 % порівняно з однофазною екстракцією. Досліджено показники якості ОЕ, розроблено та валідовано методики кількісного визначення суми природних пігментів та хлорофілів в ОЕС, визначено стабільність екстракту за умови зберігання протягом 2 років у холодильнику.

9. На підставі результатів фізико-хімічних, фармакологічних, фармако-технологічних та біологічних досліджень обґрунтовано склад, розроблено технологію та досліджено показники якості м'якого ЛЗ під умовною назвою «Сапрогель», що містить ВЕС (1:10) 15 %, карбополу марки Ultrez 10 – 1,0 %, гліцерину – 10,0 %, калію сорбату – 0,2 % та воду очищену – до 100,0, а також ВЗ під умовною назвою «Сапрокрем», що містить олійного екстракту сапропелю 15%, емульгатору № 1 – 6 %, цетилстеарилового спирту – 1 %, ВЕС – 10 %, лимонну кислоту – 10 % до рН 7,0; консерванти нізін – 0,01 % та еуксил К 100 – 0,1 % і воду очищену – до 100,0.

10. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту сумарної масової частки ГК у гелі й кремі з ВЕС та ідентифікації і кількісного визначення хлорофілів і природних пігментів у кремі з ОЕС. Проведено валідацію запропонованих методик. За результатами дослідження показників якості розроблених засобів у процесі зберігання встановлено умови зберігання і термін придатності – 2 роки за температури, що не перевищує 25 °С.

11. Доведено специфічну фармакологічну активність та нешкідливість екстрактів сапропелю, сапропасти, гелю і крему з екстрактами сапропелю й встановлено виражені протизапальні та репаративні властивості ОЕС та СЕС на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків. На моделі повношарових вирізаних площинних ран у щурів встановлено протизапальну та ранозагоювальну дію «Сапрогелю» у II фазі ранового процесу, а також антиоксидантні властивості за

результатами зниження ПОЛ і ПОБ. На моделі УФ еритеми у щурів показано виражену протизапальну активність ЛЗ і ВЗ, яка залежить від ЛФ і є найбільш вираженою у гелю «Сапрогель».

12. Визначено, що при нашкірному нанесенні ВЕС, СЕС та ОЕС належать до класу малотоксичних речовин (IV клас, $LD_{50} > 2810$ мг/кг); сапропаста, гель «Сапрогель» та крем «Сапрокрем» – до класу практично нетоксичних речовин (V клас). Не виявляють сенситивізаційних та місцевоподразливих властивостей. За результатами дослідження впливу тридцятиденного уведення ВЕС на основні біохімічні та гематологічні показники крові клінічно здорових щурів встановлено відсутність токсичної дії. Клінічними випробуваннями крему «Сапрокрем» доведено його ефективність та безпечність у лікуванні мікротравм, ерозій і тріщин (ран) діюк вимені корів.

13. На підставі результатів дослідження розроблено і затверджено ТУ У 20.1-2870305538-004:2016 «Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них» на сапропель, сапропасту і ВЕС. Розроблено проекти МКЯ і ТР на виробництво «Сапропаст», ВЕС, ОЕС, препаратів «Сапрогель», «Сапрокрем» та піномийного антибактеріального засобу зі сапропастою. Технологію фармацевтичних розробок апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків, Україна), ТОВ «Зендер – Україна» (м. Луцьк, Україна), НВФК «ЕЙМ» (м. Харків, Україна), СП АТ «Фармако» (м. Кишинів, Республіка Молдова).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Струс О. Є., Половко Н. П., Малоштан Л. М., Яценко Е. Ю. Дослідження протизапальних та репаративних властивостей екстрактів сапропелю родовища Прибич. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 392–398. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

2. Струс О. Є., Половко Н. П., Малоштан Л. М., Осолодченко Т. П. Дослідження властивостей сапропелю родовища Прибич. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. пр. 2014. № 3(123). С. 169–173. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

3. Струс О. Є. Дослідження карбонових кислот сапропелю методом хромато–мас–спектроскопії. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24(5). С. 228–233.

4. Струс О. Є. Дослідження амінокислотного складу сапропелю методом капілярного електрофорезу. *Вісник фармації*. 2015. № 2 (82). С. 12–16.

5. Струс О. Є. Маркетингові дослідження лікарських та косметичних засобів на основі лікувальних грязей (пелоїдів). *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 1(39). С. 59–67.

6. Струс О. Є., Половко Н. П. Дослідження технологічних властивостей сапропелю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 336–340. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

7. Strus O. Y. Study of sapropel extracts from Prybych natural deposits. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015. № 7(6). P. 133–137.

8. Струс О. Є., Половко Н. П. Аналіз методів екстрагування та удосконалення технології екстракту сапропелю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 266–271. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

9. Струс О. Є., Гейдеріх О.Г., Силаєва Л. Ф. Дослідження з розробки складу масок з сапропастою. *Вісник фармації*. 2016. № 3 (87). С. 51–54. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

10. Струс О. Є., Половко Н. П., Філіпська А. М., Рехлецька О. В. Розробка складу і технології мила з сапропелем. *Вісник фармації*. 2017. № 4 (92). С. 35–41. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

11. Струс О. Є. Аналіз досвіду використання сапропелів у медицині та косметології. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2018. Т. 13, № 4. С. 77–88.

12. Strus O. Y., Polovko N. P., Smetanina K. I. Marketing aspects of the development of veterinary preparations based on peloids and products of their processing. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 2. С. 75-84. (Особистий внесок: формулювання мети, узагальнення даних, підготовка публікації).

13. Strus O., Polovko N. Study of the sapropel extract influence on the main biochemical and hematological blood indices of rats. *The Pharma Innovation*. 2019. № 8 (7). P. 47–52. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

14. Strus O., Polovko N., Ostapiv D., Kuzmina N. Study of the toxicity of drugs with sapropel extracts and the testing of the cream effectiveness. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 32. P. 37–42. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

15. Струс О. Є., Половко Н. П. Методологія розробки та стандартизації лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на основі сапропелю та продуктів його переробки. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, № 4 С. 52–62. (Особистий внесок: формулювання мети, узагальнення даних, підготовка публікації).

16. Strus O. Y., Polovko N. P., Shatalova O. Study of Anti-Inflammatory Activity of Creams with Sapropele Extract. *Saudi J. Med. Pharm. Sci.* 2019. № 5(8). P. 740–744. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

17. Струс О.Є., Половко Н.П., Стрельников Л.С. Вивчення ефективності антимікробних консервантів у гелях з екстрактом сапропелю. *Український біофармацевтичний журнал.* 2019. №4(61). С. 4–8. URL: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.240>. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

18. Strus O., Polovko N., Plaskonis Y. The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018. Vol. 11, № 7. P. 147-150. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

19. Strus O. Y., Polovko N., Yezerska O. Justification of technological parameters of the cream production with sapropel extract. *Pharmacia.* 2019. № 66 (1). P. 19–25. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

20. Strus O. Y. Justification of composition of the cream with sapropel extract. *International Journal of Green Pharmacy.* 2019. № 13(1). P. 42–47.

21. Strus O., Polovko N., Maloshtan L., Shakina L. Study of anti-inflammatory activity of medicinal products with sapropel extract on the model of acute photodynamic skin injury in rats'. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2020. Vol. 13, № 9. P. 4381–4386. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

22. Струс О. Є. Исследования по разработке масляных экстрактов сапропеля. *Наука и инновация.* 2019. № 4. С. 50–58.

23. Strus O., Polovko N. The composition and technology development of the gel dermatotropic product with sapropel extract. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2020. № 9(3). P. 209–224. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

24. Strus O., Polovko N. The influence of «Saprogel» in the wound healing process on rats with a full-thickness wound model. *Čes. slov. Farm.* 2020. № 69. P. 75–82. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

25. Strus O., Polovko N. Intensity Of Protein Oxidative Modification's Processes In The Dynamics Of A Full Thickness Wound Healing In Pharmacotherapy By Gel With Sapropele Extract. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2020. № 11 (3). P. 73–81. URL: <https://doi.org/10.33887/rjpbcs/2020.11.3.8> (Date of

access: 25.08.2020) (*Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

Патенти

26. Косметична сапропелева маска : пат. (на винахід) 114262 Україна. № а 2016 07575 ; заявл. 11.07.2016; опубл. 10.05.2017, бюл. № 9, 8 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології сапропасти та масок, підготовка формули та опису до патенту*).

27. Лікувально–профілактичний крем з екстрактами сапропелю для вимені сільськогосподарських тварин : пат. (на винахід) 121449 Україна. № 201906003 ; заяв. 31.05.2019; опубл. 25.05.2020, бюл. № 10, 4 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту*).

28. Косметична сапропелева маска : пат. (на корисну модель) 113942 Україна. № у 201607573 ; заявл. 11.07.2016; опубл. 27.02.2017, бюл. № 4, 6 с. (*Особистий внесок : планування патентного пошуку, розробка складу і технології сапропасти та масок, підготовка формули та опису до патенту*).

29. Піномийний засіб «Антибактерійне мило з сапропелем» пат. (на корисну модель) 127142 Україна. № у 2017 09363 ; заявл. 25.09.2017; опубл. 25.07.2018, бюл. № 14, 4 с. (*Особистий внесок : планування патентного пошуку, розробка складу і технології піномийного антибактерійного засобу із сапропелем, підготовка формули та опису до патенту*).

30. Лікувально–профілактичний крем з екстрактами сапропелю для вимені сільськогосподарських тварин: пат. (на корисну модель) 138026 Україна. № у 2019 06004; заяв. 31.05.2019; опубл. 11.11.2019, бюл. № 21, 4 с. (*Особистий внесок : планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту*).

31. Протизапальний засіб у вигляді гелю з екстрактом сапропелю : пат. (на корисну модель) 139685 Україна. № у 201907612; заявл. 08.07.2019; опубл. 10.01.2020, бюл. № 1, 4 с. (*Особистий внесок : планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту*).

Публікації в інших виданнях

32. Струс О. К вопросу о стандартизации сапропеля. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. тр. 2015. Вып. 70. С. 189-193.

33. Струс О. Е., Половко Н. П. Современное состояние и перспективы использования сапропелей и их препаратов в ветеринарной практике. *Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality : scientific proceedings of the international network AgroBioNet of the institution and researcher of international research, education and development programme «Agrobiodiversity for improving nutrition, health and life quality»*. Part II. Nitra, 2015. P. 633–636. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, участь у підготовці публікації*).

34. Струс О. Є., Половко Н. П. Визначення гематологічних показників крові щурів при дослідженні показників токсичності екстракту сапропелю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : вид-во НФаУ, 2016. С. 582–585. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

35. Струс О. Є., Стрілець О. П., Половко Н. П. Дослідження антимікробної активності мила з сапропелем. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук.пр. 2017. Вип. 2. С. 186–188. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

36. Strus O., Babov K., Gushcha S., Polovko N., Nasibullin B., Polshchakova T. Toxicological and biological assessment of the effect of sapropel of the Prybych lake during cutaneous application in rats. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020. № 10. 8(A). P. 633-638. URL: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4743> (Date of access: 07.11.2020). (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

37. Babov K., Gushcha S., Koieva K., Strus O., Nasibulin B., Dmitrieva G., Arabadji M., Plakida A. Comparative assessment of biological activity of peloids of Ukraine of different genesis. *Balneo Research Journal*. 2020. Vol.11, No. 4. P. 467–471 DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.380>. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

Тези доповідей

38. Strus O. E., Konovalenko I. S., Polovko N. P. Research sapropel's property in medicine. *Plantsin Pharmacy&Nutrition: the Intern. Young Scientists Symp.*, Wrocław, 30 maja 2014. Wrocław, 2014. P.117. (Особистий внесок: участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).

39. Струс О. Є., Половко Н. П., Коноваленко І. С. Дослідження хімічного складу сапропелю. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків, 2014. С. 283. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).

40. Струс О. Є., Половко Н. П. Стандартизація водного екстракту сапропелю. *Аналітична хімія у фармації*: матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19-20 берез., 2015. Харків. С. 102-103. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).

41. Струс О. Є., Половко Н. П. Обґрунтування складу косметичних засобів на основі сапропелю родовища Прибич Шацьких озер. *Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства* : матеріали

Міжнар. наук.–практ. конф., м. Одеса, 20–21 лют. 2015 р. Одеса, 2015. С. 10–13. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у проведенні експерименту, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).*

42. Струс О. Є., Половко Н. П. Визначення загальних показників хімічного складу та мікроелементів сапропелю родовища Прибич. *Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики* : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., м. Дніпропетровськ, 13-14 берез. 2015 р. Дніпропетровськ, 2015. С. 96-100. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).*

43. Струс, О. Є. Розробка складу крему із екстрактом сапропелю. *Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи*: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. Харків, 2016. С. 283. *(Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту та його проведенні, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез).*

Крім наведених вище праць, наукові результати дисертаційних досліджень викладено ще в 15 тезах.

АНОТАЦІЯ

Струс О. Є. Теоретичне та експериментальне обґрунтування комплексного використання сапропелів для створення лікарських, ветеринарних та косметичних засобів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена створенню концепції комплексного використання сапропелю в галузі охорони здоров'я, дослідженню сапропелю родовищ України; теоретичному обґрунтуванню та експериментальному підтвердженню методології розробки лікарського, ветеринарного та косметичних засобів із продуктами переробки сапропелю антимікробної, антиоксидантної, протизапальної та ранозагоювальної дії.

На підставі проведених досліджень розроблено склад і технологію сапропасти, антибактеріального мила із сапропастою, екстрактів сапропелю, препаратів «Сапрогель» та «Сапрокрем». Досліджено їх фармакологічну ефективність та безпечність застосування.

Розроблено проекти ТР та МКЯ на запропоновані засоби; розроблено та зареєстровано ТУ У 20.1-2870305538 – 004:2016 «Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них».

Ключові слова: сапропель, сапропаста, піномийний антибактеріальний засіб із сапропастою, водний екстракт сапропелю, олійний екстракт сапропелю, гель, крем, фармацевтична розробка, технологія, стандартизація.

АННОТАЦИЯ

Струс О. Е. Теоретическое и экспериментальное обоснование комплексного использования сапропелей для создания лекарственных, ветеринарных и косметических средств. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, МОЗ Украины, Львов, 2021.

Диссертационная работа посвящена созданию концепции комплексного использования сапропеля в области здравоохранения, исследованию сапропеля месторождений Украины; теоретическому обоснованию и экспериментальному подтверждению методологии разработки лекарственного, ветеринарного и косметических средств с продуктами переработки сапропеля антимикробного, антиоксидантного, противовоспалительного и ранозаживляющего действия.

На основании проведенных исследований разработан состав и технология сапропасты, антибактериального мыла с сапропастой, экстрактов сапропеля, препаратов «Сапрогель» и «Сапрокрем». Исследована их фармакологическая эффективность и безопасность применения.

Разработаны проекты ТР и МКЯ на предложенные средства; разработаны и зарегистрированы ТУ У 20.1-2870305538-004:2016 «Сапропели натуральные косметические и средства из них».

Ключевые слова: сапропель, сапропаста, пеномующее антибактериальное средство с сапропастой, водный экстракт сапропеля, масляный экстракт сапропеля, гель, крем, фармацевтическая разработка, технология, стандартизация.

SUMMARY

Strus O.Y. Theoretical and experimental substantiation of complex use of sapropels for creating medical, veterinary and cosmetic remedies. – Qualifying scientific work is a manuscript copyright.

Doctoral dissertation of a Doctor of Pharmaceutical Sciences degree by specialty 15.00.01 «Drug Technology, Organization of Pharmacy and Forensic Pharmacy». – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Ministry of Healthcare of Ukraine», Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to the creation of the concept of complex use of sapropel in the healthcare field, the research of sapropels from Ukrainian deposits; theoretical substantiation and experimental confirmation of the methodology for creating medicinal, veterinary and cosmetic remedies with sapropel processing products of antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and wound-healing action.

It was analyzed and summarized the current data on the world natural healing resources used for the prevention and treatment of a number of diseases and medical rehabilitation. The chemical composition and properties of sapropels were analyzed.

The general algorithm of research on pharmaceutical development of medical, veterinary and cosmetic preparations based on sapropel and its processing products was formed and substantiated.

As a result of studying the main physicochemical parameters and chemical composition of sapropel from Prybych deposit, as the most prospective of the deposits in Ukraine.

For the purpose of the use in balneology, cosmetology and as a source of biologically active substances, sapropel was standardized by appearance, color, odor, consistency, hydrogen pH value, mass fraction of moisture, organic matter content in terms of dry matter, the presence of particles larger than 0.01 mm, shear stress and microbiological parameters.

The composition and technology of solid antibacterial soap with sapropaste, were developed.

The technology of obtaining aqueous sapropel extract (AqSE) was improved. It was established that dispersing by the cavitator DES 350/4000 at the rate of 3000 rev/min during 60 minutes at the temperature of 50-60 ° C and an excess pressure of 1 atm improves the interaction of sodium hydroxide with sapropel and increases the content of humic acids in the extract by almost 9%. The technological scheme of obtaining the extract was developed. The methodology for quantitative determination of the total mass fraction of humic acids in AqSE, based on I. V. Tyurin's method in B. A. Nikitin's modification and titration with Mora salt, was developed and validated. The properties were studied and the AqSE was standardized.

Alcohol sapropel extract (ASE) was obtained and investigated, in which 19 compounds were identified by the chromatography–mass spectrometry method, including 11 fatty acids, mostly palmitic (97.33 mg / kg) and behenic (57.05 mg / kg) acids. ; and 8 organic acids, including pyruvic (83.83 mg / kg) and *p*-coumaric acid (76.27 mg / kg). The ASE was standardized.

In accordance with the analysis results of the quantitative and qualitative content of biologically active substances, the use of alcohol-oil extraction was substantiated, which allows to obtain oil sapropel extract (OSE) in one technological cycle. The technological scheme of extract production using 90% of ethanol and corn oil as extractants was developed, the critical parameters and controlled stages were defined.

Based on the research results of the concentration effect of gelling agent and the AqSE on the physicochemical and rheological properties of experimental gel samples, considering the results of pharmacological studies, it was proposed the composition of anti-inflammatory and wound healing gel for the treatment of wounds and burns in phase 2 of the wound process containing the AqSE (1:10) in the amount of 15%, 1.0% carbopol Ultrez 10 and purified water up to 100.0. According to the results of studying the moisture-retaining and osmotic action of the studied samples, the introduction of 10% glycerin into gel was substantiated, and on the basis of microbiological studies - potassium sorbate as a preservative in the concentration of 0.2%. The technology was developed and the block diagram of the technological process of gel production was worked out.

In obedience to the requirements of SPhU and the obtained physicochemical and pharmaco-technological characteristics, it was developed and substantiated the specification for the prepared semi solid dosage form «Saprogel». The methodology for the identification and quantitative determination of humic acids have been developed.

On the basis of the results of complex organoleptic, physicochemical, pharmacotechnological, biological and microbiological studies, the composition and technology of the AqSE and OSE cream under the conditional name «Saprocream» for the prevention and treatment of cracked nipples in cows and skin diseases of cattle were substantiated.

By the results of rheological and microscopic studies, the technological process parameters were selected, the technological scheme of cream production under the conditional name «Saprocream» was developed.

The pharmacological efficacy and safety of sapropel, sapropaste, sapropel extracts, «Saprocream» and «Saprogel» were studied.

The projects of the technical specifications and quality control methods on the offered means are developed; TSU 20.1-2870305538 - 004: 2016 «Natural cosmetic sapropels and their products» is developed and registered.

Key words: sapropel, sapropaste, foaming antibacterial agent with sapropaste, aqueous sapropel extract, oil sapropel extract, gel, cream, pharmaceutical development, standardization.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	– біологічно активна речовина
ВЕС	– водний екстракт сапропелю
ВЗ	– ветеринарний засіб
ГК	– гумінові кислоти
ДР	– допоміжна речовина
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЕС	– екстракти сапропелю
ЖК	– жирні кислоти
ЗВО	– заклад вищої освіти
КЗ	– косметичний засіб
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
МЛФ	– м'яка лікарська форма
МКЯ	– методи контролю якості
НД	– нормативна документація
НДІ	– науково-дослідний інститут
ОЕС	– олійний екстракт сапропелю
ПОБ	– перекисне окиснення білків
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
СЕС	– спиртовий екстракт сапропелю
ТР	– технологічний регламент
ТУ	– технічні умови

Підписано до друку 22.03.21
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №22/03-1
Ум. друк. арк. 1,8
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.