

Л. І. Вишнеvsька, В. В. Постой

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ

**Метою роботи** стало експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення гелевої основи та введення до неї солюбілізатора, метилсаліцилату і рослинних екстрактів листя шавлії лікарської та кори верби білої.

**Результати.** Поширеність ревматичних захворювань неухильно зростає, за рівнем свого негативного впливу на сучасне суспільство вони посідають 2-ге місце після хвороб системи кровообігу. Вони впливають на національну економіку, призводять до значних витрат на лікування та знижують якість життя хворих. Їх негативний соціальний вплив зумовлений також ураженням усіх вікових груп населення, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу, що призводить до зниження дієздатності, фізичної, психічної та соціальної дезадаптації і як результат – до ранньої та швидкої інвалідизації. Розроблений рослинний препарат у формі гелю за рахунок комбінованого складу чинить комплексну дію. Лікарські препарати на основі рослинної сировини рідше викликають побічні ефекти, можуть застосовуватися тривало та при наявності супутніх патологій у вигляді монотерапії, а також і у комбінаціях із синтетичними засобами, зокрема з можливістю зниження їх терапевтичної дози. Розробка технології комбінованого гелю базувалась на фізико-хімічних та технологічних властивостях його інгредієнтів. Основним принципом технології стало отримання основи гелю – розчину гідроксіетилцелюлози, який змішували з концентрованим сумарним водним розчином сухих екстрактів кори верби білої та листя шавлії лікарської і консервантом ніпагіном. Визначені технологічні параметри та складено технологічну схему виробництва комбінованого гелю. Розроблений комбінований гель для терапії гострих та хронічних запальних захворювань суглобів є тиксотропною пластичною системою. Визначені критичні стадії та критичні параметри технологічного процесу, які безпосередньо контролюються чи стосуються контролю виробництва розробленого комбінованого гелю.

**Висновки.** За результатами досліджень сухі екстракти листя шавлії та кори верби доцільно вводити у вигляді розчину, що сприяє утворенню однорідної системи з рівномірним кольором та однаковим розміром часток дисперсійного середовища (0,01 мкм). Визначені технологічні параметри виробництва лікарського препарату: процес набухання гідроксіетилцелюлози проводити при температурі, не вище 60 °С, найбільш оптимальний процес утворення гелю відбувався при 250 об/хв рамкової мішалки впродовж 30 хв при стандартних умовах. За результатами досліджень складено технологічну схему комбінованого гелю та визначені критичні параметри його виробництва. На основі проведених досліджень встановлено залежність величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для модельного зразка комбінованого гелю: в'язкість композиції зменшується зі збільшенням швидкості зсуву, що свідчить про структурованість системи.

*Ключові слова:* склад; технологія; гель; шавлія; верба; запалення суглобів

L. I. VYSHNEVSKA, V. V. POSTOY

### COMPOSITION AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT OF COMBINED GEL WITH HERBAL EXTRACTS

The prevalence of rheumatic diseases is steadily increasing, in the level of their negative impact on modern society, they rank the 2<sup>nd</sup> place after diseases of the blood circulation system. They affect the national economy, lead to significant costs of treatment and reduce the quality of life of patients. Their negative social impact is also caused by the affection of all age groups of the population, the tendency to chronization and steady progression of the pathological process, which leads to the decrease in capacity, physical, mental and social maladaptation, and as a result, to early and rapid disability.

**Aim.** To carry out an experimental support for the technology of gel basis producing and its completing with solubilizers, salicylate, sage herb extract and willow bark. Materials and methods. The development of combined gel technology was based on the physico-chemical and technological properties of its ingredients. The basic principle of the technology was to obtain the basis of gel – solution of hydroxyethyl cellulose, which was mixed with a concentrated total aqueous solution of dry extracts of white willow leaves, medicinal sage leaves and preservative nipagine. The technological parameters are determined and the technological scheme of production of the combined gel is composed.

**Results.** The developed herbal drug in the form of gel shows the complex effect due to the combined composition. Drugs based on plant raw material rarely cause side effects, can be used for a long

time and with associated pathologies, in the form of monotherapy, as well as in combinations with synthetic drugs, in particular, with the possibility of reducing their therapeutic dose.

**Conclusions.** The developed combined gel for the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the joints is a thixotropic plastic system capable of squeezing out tubes and providing the necessary stability in the process of technological operations. The critical stages and critical parameters of the technological process, which are directly controlled or related to the control of the production of the developed combined gel, were determined.

*Key words:* composition; technology; gel; sage; willow; inflammation of joints

Л. И. ВИШНЕВСКАЯ, В. В. ПОСТОЙ

#### РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

**Целью работы** стало экспериментальное обоснование технологического режима изготовления гелевой основы и введение в нее солюбилизатора, метилсалицилата и растительных экстрактов листьев шалфея лекарственного и коры ивы белой.

**Результаты.** Распространенность ревматических заболеваний неуклонно растет, по уровню своего негативного влияния на современное общество они занимают 2-е место после болезней системы кровообращения. Они влияют на национальную экономику, приводят к значительным затратам на лечение и снижают качество жизни больных. Негативное социальное влияние их обусловлено также поражением всех возрастных групп населения, склонностью к хронизации и неуклонному прогрессированию патологического процесса, что приводит к снижению дееспособности, физической, психической и социальной дезадаптации и как результат – к ранней и быстрой инвалидизации. Разработанный растительный препарат в форме геля за счет комбинированного состава имеет комплексное действие. Лекарственные препараты на основе растительного сырья реже вызывают побочные эффекты, могут применяться длительно и при наличии сопутствующих патологий в виде монотерапии, а также и в комбинациях с синтетическими средствами, в том числе и с возможностью снижения их терапевтической дозы. Разработка технологии комбинированного геля базировалась на физико-химических и технологических свойствах его ингредиентов. Основным принципом технологии стало получение основы геля – раствора гидроксипропилцеллюлозы, который смешивали с концентрированным суммарным водным раствором сухих экстрактов коры ивы белой и листьев шалфея лекарственного и консервантом нипагином. Определены технологические параметры и составлена технологическая схема производства комбинированного геля. Разработан комбинированный гель для терапии острых и хронических воспалительных заболеваний суставов, который является тиксотропной пластичной системой. Определены критические стадии и критические параметры технологического процесса, которые непосредственно контролируются касаются контроля производства разработанного комбинированного геля.

**Выводы.** По результатам исследований сухие экстракты листьев шалфея и коры ивы целесообразно вводить в виде раствора, который способствует образованию однородной системы с равномерным цветом и одинаковым размером частиц дисперсионной среды (0,01 мкм). Определены технологические параметры производства лекарственного препарата: процесс набухания гидроксипропилцеллюлозы проводят при температуре не выше 60 °С, наиболее оптимальный процесс образования геля происходил при 250 об/мин рамочной мешалки в течение 30 мин при стандартных условиях. По результатам исследований составлена технологическая схема комбинированного геля и определены критические параметры его производства. На основе проведенных исследований установлена зависимость величины эффективной вязкости от скорости сдвига для модельного образца комбинированного геля: вязкость композиции уменьшается с увеличением скорости сдвига, что свидетельствует об структурированности системы.

*Ключевые слова:* состав; технология; гель; шалфей; ива; воспаление суставов

#### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Впродовж останніх років спостерігається підвищена увага вчених всього світу до проблеми ревматичних захворювань (РЗ), які є групою мультифакторних хвороб, представлених великою кількістю нозологічних форм, що відрізняються за походженням і об'єднані переважно за ознакою локалізації основного патологічного процесу у сполучній тканині та за таким клінічним проявом, як суглобовий синдром. Рівень смертності у хворих на РЗ вищий, принаймні, у два рази, ніж у загальній популяції. Це хроніч-

не системне захворювання сполучної тканини з ураженням периферичних суглобів і характерними позасуглобовими проявами. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я поширеність ревматичних хвороб серед світової популяції складає до 1,0 %. В Україні налічується біля 123 тис. хворих на ревматоїдний артрит, серед яких близько 57 тисяч – це люди працездатного віку, які перебувають під диспансерним наглядом. Приблизно 20-30 % пацієнтів з РЗ повністю втрачають працездатність впродовж перших 2-3 років хвороби та близько 90 %

впродовж 20 років. РЗ впливають на національну економіку, призводять до значних витрат на лікування та знижують якість життя хворих. Негативний соціальний вплив РЗ зумовлений не лише їх значною поширеністю, а й ураженням усіх вікових груп населення, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу, що призводить до зниження дієздатності, здатності до самообслуговування, фізичної, психічної та соціальної дезадаптації і як результат – до ранньої та швидкої інвалідизації [1-3].

Порівняно з синтетичними субстанціями лікарські препарати, отримані на основі лікарської рослинної сировини, набагато рідше викликають побічні ефекти, добре переносяться хворими, тому можуть застосовуватися довготривало, а також із супутніми патологіями, тому вони знаходять широке застосування як у вигляді монотерапії, так і у комбінаціях із синтетичними засобами, зокрема і з можливістю зниження їх терапевтичної дози.

#### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Проблемам, пов'язаним із визначенням, класифікацією, раннім діагностуванням та призначенням лікарських засобів для фармакотерапії РЗ, а також розробкою та дослідженням лікарських препаратів, що розробляються, присвячені дослідження таких науковців, як Коваленко В. М., Поворознюк В. В., Борткевич О. П., Navarro-Sarabia F., Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., Villanueva I., Hoiland H., Blokhus A. M., Zhang W., Doherty M., Leeb B. F., Яковлева Л. В., Зупанець І. А., Ляпунов М. О., Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І. та ін.

#### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

До числа побічних реакцій, що найчастіше виникають при застосуванні НПВП, належать шлунково-кишкові ускладнення, які і є найбільш частою причиною їх відміни. Найбільш частий побічний ефект становлять НПЗП – обумовлені гастропатії. Приблизно у половини хворих, що вживають ці препарати, виявляють гастродуоденальні ерозії та виразки. Ризик uszkodжень шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які отримують НПЗП, підвищений у 4 рази, ризик шлунково-кишкових кровотеч – у 8 разів. Висока частота uszkodжень гастродуоденальної зони при застосуванні НПЗП пов'язана з інгібуванням ЦОГ-1, що призводить до зниження синтезу простагландинів (ПГ), від чого, по-перше, страждають захисні властивості слизової оболонки, по-друге, не реалізується простагландин-залежна складова регуляції тромбоцитів (звідси зниження коагуляційних властивостей). ПГ впливають не лише на епітеліальному рівні, але й посилюють продукцію шлункового сли-

зу, бікарбонатів, збільшують гідрофобність слизової оболонки і покращують кровотік, виявляють цитопротекторні і навіть відомі антисекреторні властивості (протистоять стимулювальному впливу ацетилхоліну, гастрину і гістаміну). Вони знижують синтез ліпоксину (цитопротектора), гальмують синтез оксиду азоту (через що знижується кровотік) та тромбоксану (проти діючи агрегації тромбоцитів та обумовлюючи тромбоцитопенію, здатність до кровотеч) [4, 5].

Тому однією з актуальних проблем сучасної фармації залишається розробка оригінальних лікарських засобів, у тому числі на основі природної сировини для лікування гострих та хронічних захворювань суглобів.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи стало експериментальне обґрунтування технологічного режиму виготовлення гелевої основи та введення до неї солюбілізатора, метилсаліцилату і рослинних екстрактів листя шавлії лікарської та кори верби білої.

#### ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гелеві основи готували за загальноприйнятою технологією. Для отримання гелевої основи гідроксіетилцелюлозу наносили на поверхню гарячої води ( $55 \pm 5^\circ\text{C}$ ), перемішували та залишали до повного набухання впродовж доби без подальшого нагрівання (за результатами досліджень підвищення температури понад  $60^\circ\text{C}$  призводить до крайового змочування ГЕЦ із закупорюванням пор з подальшим утворенням агломератів розміром до 1,5–5 мкм). Таким чином, отримували однорідний пластичний гель з необхідними реопараметрами.

Як синтетичний засіб ми обрали метилсаліцилат, який має потужну протизапальну і анальгезувальну фармакологічну дію, здатен швидко проникати в глибокі шари шкіри, нормалізувати підвищену проникність капілярів, покращувати процеси мікроциркуляції, зменшувати набряк та інфільтрацію запалених тканин. Оскільки метилсаліцилат є речовиною гідрофобної природи, його попередньо солюбілізували ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією, нагріваючи до температури  $40\text{--}50^\circ\text{C}$  при постійному перемішуванні до отримання однорідного прозорого в'язкого розчину.

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів складових гелю проводилися за допомогою лабораторного мікроскопу «Konus», Італія з вбудованою цифровою камерою ScopeTek DEM35 [6]. Зроблені знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми ScopePhoto. Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопу, підбирали правильну геометричну форму і заміряли її до-

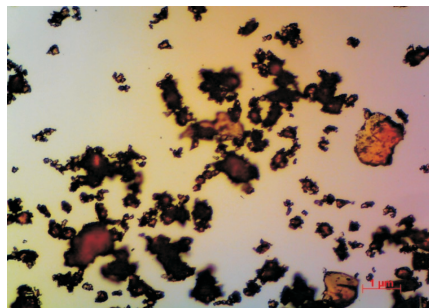


Рис. 1 Сухий екстракт шавлії лікарської

жину та ширину з урахуванням збільшення. Як видно з рис. 1, частинки екстракту шавлії лікарської мають невизначену форму з шороховатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах 0,1–1,2 мкм, що свідчить про його полідисперсність. Фактор форми становить 0,5–0,75. Поверхня нерівномірна з багаточисленними уламками, які здатні до агломерації. Частинки екстракту верби білої (рис. 2) мають форму трикутника та прямокутника, об'ємні, лінійний розмір у максимальному вимірі складає від 0,2 до 2,3 мкм. Фактор форми коливається від 0,33 до 0,91.

За результатами досліджень сухі екстракти листя шавлії та кори верби вводили в гелеву основу у вигляді розчину, що сприяє утворенню однорідної системи з рівномірним кольором та однаковим розміром часток дисперсійного середовища (0,01 мкм). Додавали ніпагін [7] і перемішували до їх повного розчинення (розчин не повинен мати нерозчинених частинок). Таким чином отримували комбінований гель однорідної, в'язкої консистенції коричневого кольору зі специфічним запахом метилсаліцилату (рН – 6,20).

При виготовленні гелю використовували стандартне обладнання, необхідне у виробництві м'яких лікарських засобів, технологічний процес складається з класичної схеми (рис. 3).

**Стадія 1. Відважування компонентів гелю.** Для приготування комбінованого гелю готують сировину (сухий екстракт верби білої, сухий екстракт шавлії лікарської, метилсаліцилат, гідроксіетилцелюлозу, ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію, ніпагін, воду очищену), яку після входного контролю доставляють на дільницю на транспортних візках, відважують на вагах (воду очищену відмірюють мірником) у збірники і передають на наступні стадії.

**Стадія 2. Солюбілізація метилсаліцилату.** Зважену сировину (метилсаліцилат та ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію) завантажують у реактор з паровою оболонкою, нагрівають до температури 45–55 °С, пускаючи пару в оболонку реактора. Нагрівання та перемішування лопатевою мішалкою зі швидкістю 100 об/хв проводять до повної солюбілізації метилсаліцилату. Однорідність змішування контролюють візуально. Солюбілізований розчин стислим повітрям

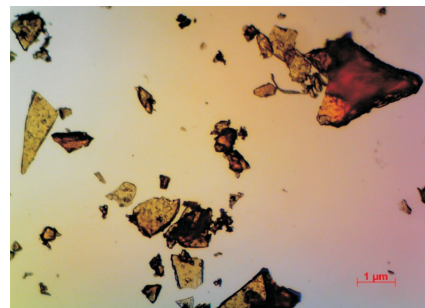


Рис. 2 Сухий екстракт верби білої

перекачують крізь фільтр у реактор на стадію змішування з гідروفільною фазою.

**Стадія 3. Отримання гелевої основи.** Необхідну кількість води очищеної переносять у реактор, який прогрівають пуском в оболонку гарячої води ( $55 \pm 5$  °С), додають відважену гідроксіетилцелюлозу за допомогою мікророзпилення на поверхні води, перемішують за допомогою лопатевої мішалки впродовж 30 хв при 250 об/хв і залишають до повного набухання впродовж доби без подальшого нагрівання.

Окремо розчиняють у частині води очищеної сухий екстракт верби білої і сухий екстракт шавлії лікарської та ніпагін, переносять розчин у реактор з гелевою основою, перемішують за допомогою рамної мішалки зі швидкістю 45 об/хв. Однорідність та повноту розчинення контролюють візуально. Стислим повітрям передають крізь фільтр у реактор на стадію 4.

**Стадія 4. Одержання гелю.** У реактор-гомогенізатор з попередньо приготовленою гелевою системою на стадії 3 вводять послідовно розчин метилсаліцилату у солюбілізаторі ПЕГ-40 – гідрогенізованій рициновій олії зі стадії 2. Вмикають рамну мішалку і перемішують впродовж 30 хв до отримання однорідної маси. Температуру в реакторі підтримують у межах 40–50 °С за допомогою пари, яку подають в оболонку реактора. Подають приготовану водну фазу зі стадії 3 і за допомогою рамної мішалки перемішують зі швидкістю 45 об/хв. Масу гомогенізують впродовж 30 хв під вакуумом (глибина – 0,05–0,06 мПа) для запобігання аерації до отримання однорідного гелю. Стислим повітрям крізь фільтр у реактор передають розчин екстрактів та ніпагіну для гомогенізації з жирною фазою. Розчин у реакторі перемішують за допомогою лопатевої мішалки впродовж 30 хв при 250 об/хв (при швидкостях 100 та 200 обертів за хвилину спостерігається нерівномірний розподіл екстрактів та гелеутворювача у полі зору. Лінійні розміри агломератів ГЕЦ знаходяться в межах 0,3–1,5 мкм, що говорить про можливість розшарування системи впродовж часу). Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних ділянок реактора і проводять проміжний контроль готового гелю, що має відповідати вимогам проекту МКЯ.

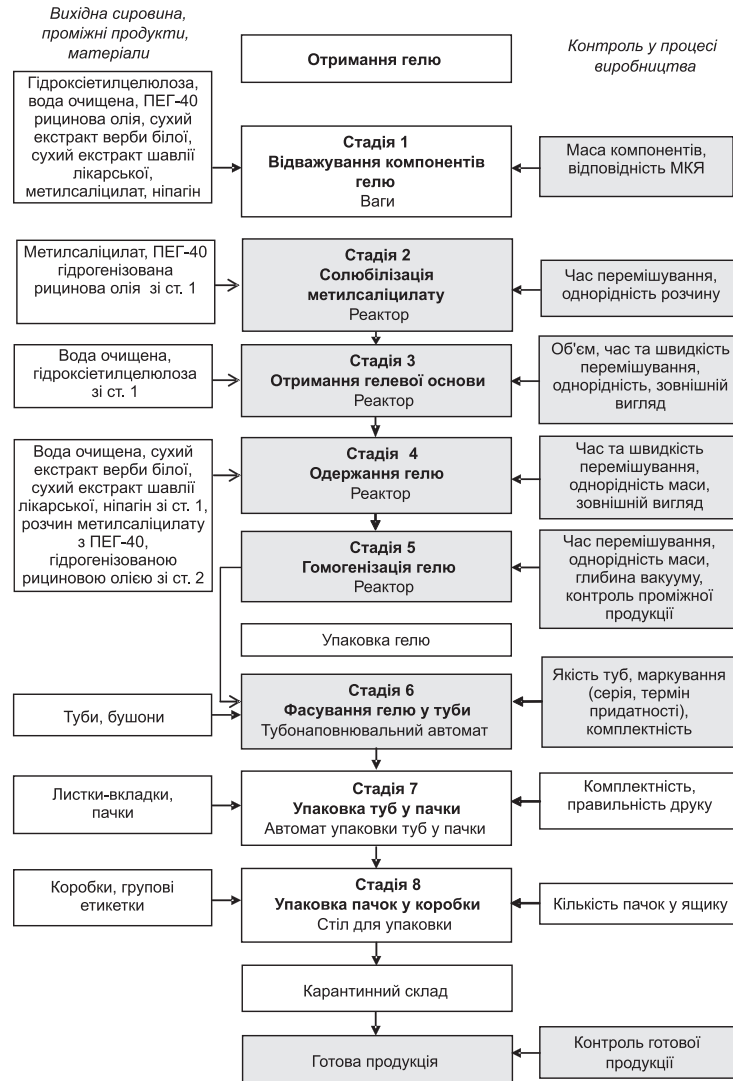


Рис. 3 Схема технологічного процесу виробництва комбінованого гелю

**Стадія 5. Гомогенізація гелю.** Гомогенізацію гелю проводять у реакторі з рамною мішалкою впродовж 30 хв із одночасним вакууміюванням для уникнення процесу аерації гелю. Після одержання позитивних результатів міжопераційного контролю комбінований гель передають на стадію 6.

**Стадія 6. Фасування гелю у туби.** Приготовлений комбінований гель перекачують у бункер тубонаповнювального автомату і фасують по 100,0 г у туби з внутрішнім лаковим покриттям. Проводять контроль точності дозування, продуктивності автомату і правильність маркування туб (номер серії і термін придатності).

**Стадія 7. Упаковка туб у пачки.** Туби з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування туб у пачки.

**Стадія 8. Упаковка пачок у коробки.** На пакувальному столі вручну проводять пакування пачок у коробки.

У таблиці наведені критичні стадії та параметри, які безпосередньо контролюються чи стосуються контролю виробництва розробленого

комбінованого гелю для терапії гострих та хронічних запальних захворювань суглобів.

Результати проведених експериментальних досліджень були використані при розробці проекту технологічного регламенту на комбінований гель для терапії гострих та хронічних запальних захворювань суглобів.

При розробці і виробництві гелів необхідно оцінювати їх реологічні властивості, зокрема структурну в'язкість, тип і межі плинності, тиксотропію тощо, які дозволяють оцінити вплив складу та умов виробництва на зберігання препарату впродовж необхідного терміну [8-12].

Дослідження пластично-в'язко-пружних властивостей розробленого гелю проводили на віскозиметрі RheolabQC SN81184989; FW1.26 (USA).

У результаті проведених реологічних досліджень отримані значення граничної напруги зсуву (дотичної напруги) та ефективної в'язкості, побудовані реограми модельної композиції розробленого комбінованого гелю. Результати досліджень наведені на рис. 4.

КОНТРОЛЬОВАНИ ПАРАМЕТРИ ТА КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ  
 ВИРОБНИЦТВА КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ

Технологічна стадія	Контрольований параметр	Критичний параметр	Критична операція
Стадія 1	Вага сировини	Кількість сировини	Відважування сировини
Стадія 2	Температура солюбілізації, однорідність жирної фази, швидкість обертання мішалок	Температура солюбілізації, швидкість обертання мішалок	Солюбілізація жирної фази
Стадія 3	Температура розчинення, однорідність водної фази, швидкість обертання мішалок	Температура, повнота розчинення, швидкість обертання мішалок	Розчинення компонентів водної фази
Стадія 4	Температура гомогенізації, швидкість обертання мішалок	Температура, швидкість обертання мішалок	Гомогенізація
Стадія 5	Температура гомогенізації, швидкість обертання мішалок, охолодження гелю, відповідність нефасованого гелю вимогам проекту МКЯ	Температура гомогенізації, швидкість обертання мішалок	Гомогенізація та охолодження гелю

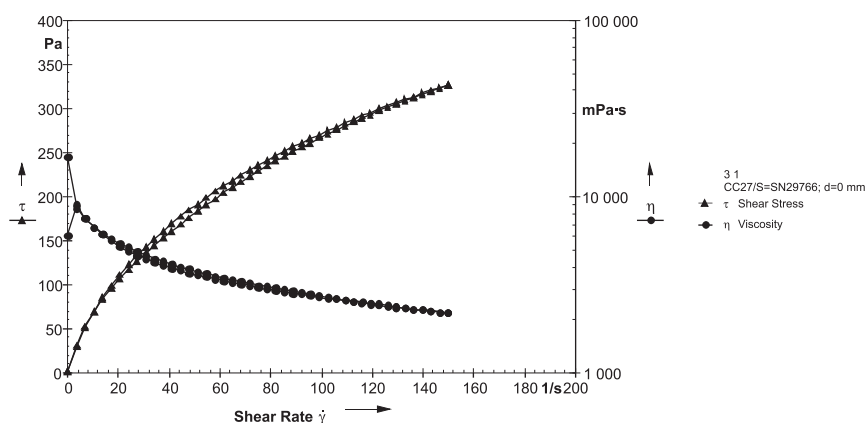


Рис. 4 Реограма плину модельного зразка комбінованого гелю (1) та графік залежності структурної в'язкості гелю від градієнта швидкості зсуву (2)

Встановлена залежність величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для модельного зразка комбінованого гелю: в'язкість композиції зменшується зі збільшенням швидкості зсуву. Така залежність свідчить про структурованість системи, що вивчається. Характерним для гелів похідних целюлози є те, що вони не мають межі плину, тобто піддаються самовільному плину з часом. Свідченням цього є висхідні та низхідні криві плину зразка, початок та кінець плину яких практично співпадає з точкою перетину осей координат.

Отже, розроблений комбінований гель для терапії гострих та хронічних запальних захворювань суглобів є тиксотропною пластичною системою, здатною видавлюватися з туб та забезпечувати необхідну стабільність у процесі технологічних операцій.

### ВИСНОВКИ

За результатами досліджень сухі екстракти листя шавлії та кори верби доцільно вводити у вигляді розчину, що сприяє утворенню однорідної системи з рівномірним кольором та

однаковим розміром часток дисперсійного середовища (0,01 мкм).

Визначені технологічні параметри виробництва лікарського препарату: процес набухання гідроксіетилцелюлози проводили при температурі, не вище 60 °С, найбільш оптимальний процес утворення гелю відбувався при 250 об/хв рамкової мішалки впродовж 30 хв при стандартних умовах.

За результатами досліджень складено технологічну схему комбінованого гелю та визначені критичні параметри його виробництва.

На основі проведених досліджень встановлено залежність величини ефективної в'язкості від швидкості зсуву для модельного зразка комбінованого гелю: в'язкість композиції зменшується зі збільшенням швидкості зсуву, що свідчить про структурованість системи.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці методик ідентифікації і кількісного визначення активних фармацевтичних субстанцій у розробленому препараті та дослідження його стабільності у процесі зберігання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Коваленко, В. М. Ревматичні захворювання: сучасні тенденції фармакотерапії / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журн. ТОВ «МОРИОН». – 2009. – № 3 (37). – С. 5–6.
2. Adah-mumab for treating rheumatoid arthritis / F. Navarro-Sarabia, R. Ariza-Ariza, B. Hernandez-Cruz, I. Villanueva // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1075–1081.
3. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCLISIT) / W. Zhang, M. Doherty, B. F. Leeb et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66 (3). – P. 377–378. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062091>
4. Снегирев, Ф. Боль и возраст: актуальные вопросы терапии / Ф. Снегирев // Укр. ревматол. журн. ТОВ «МОРИОН». – 2010. – № 1 (39). – С. 25–28.
5. Parent and child acceptable symptom state in Juvenile Idiopathic Arthritis / G. Filocamo, A. Consolaro, B. Schiappapietra et al. // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 856–863. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110745>
6. Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : PIPEF, 2001. – 520 с.
7. Vyshnevskaya, L. Studies on the design of a composition of gel for the treatment of inflammatory diseases of the joints / L. Vyshnevskaya, O. Strilets, V. Postoy // *Sci. J. «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. – 2018. – № 6 (16). <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151447>
8. Бавикіна, М. Л. Дослідження з вибору солюбілізатора у разі розроблення вагінального гелю з олією розторопші плямистої / М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишневська, В. А. Мегалінський // *Фармац. журн.* – 2016. – № 1. – С. 33–39.
9. Баранова, І. І. Розробка та вивчення властивостей комбінованих гелів / І. І. Баранова, О. Г. Башура // *Фармац. часопис.* – 2010. – № 1. – С. 35–37.
10. Половко, Н. П. Вивчення реологічних властивостей гелю з біфоназолом / Н. П. Половко // *Фармац. журн.* – 2010. – № 2. – С. 70–73.
11. Hoiland, H. Handbook of Surface and Colloid Chemistry / H. Hoiland, A. M. Blokhuis. – 2009. – Chapter 8. – P. 379.
12. Strus, O. The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract / O. Strus, N. Polovko, Y. Plaskonis // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2018. – Vol. 11. – Issue 7. – P. 148–150. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.23575>

## REFERENCES

1. Kovalenko, V. M. (2009). *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. TOV «MORION»*, 3 (37), 5–6.
2. Navarro-Sarabia, F., Ariza-Ariza, R., Hernandez-Cruz, B., Villanueva, I. (2006). Adahmumab for treating rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*, 33, 1075–1081.
3. Zhang, W., Doherty, M., Leeb, B. F., Alekseeva, L., Arden, N. K., Bijlsma, J. W., ... Zimmermann-Gorska, I. (2007). EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCLISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(3), 377–388. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062091>
4. Snehirev, F. (2010). *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. TOV «MORION»*, 1 (39), 25–28.
5. Filocamo, G., Consolaro, A., Schiappapietra, B., Ruperto, N., Pistorio, A., Solari, N., ... Ravelli, A. (2012). Parent and Child Acceptable Symptom State in Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 39(4), 856–863. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110745>
6. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dop. 1.* (2001). Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». Kharkiv: RIREH, 520.
7. Vyshnevskaya, L., Strilets, O., & Vladyslav, P. (2018). Studies on the design of a composition of gel for the treatment of inflammatory diseases of the joints. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (16), 4–8. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151447>
8. Bavykina, M. L., Vyshnevskaya, L. I., Mehalinskiy, V. A. (2016). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 3–39.
9. Baranova, I. I., Bashura, O. H. (2010). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 35–37.
10. Polovko, N. P. (2010). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 70–73.
11. Hoiland, H., Blokhuis, A. (2009). *Handbook of Surface and Colloid Chemistry*. Chapter 8, 379.
12. Strus, O., Polovko, N., & Plaskonis, Y. (2018). The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(7), 147. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.23575>

Адреса для листування:

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

E-mail: liliavyshnevskaya@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Вишневська Л. І. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)Постой В. В. (ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-3513-0724>)

Надійшла до редакції 08.02.2019 р.