

О. І. ТИХОНОВ (<https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>), д-р фарм. наук, проф.,  
Т. Г. ЯРНИХ (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>), д-р фарм. наук, проф.,  
С. Г. БОБРО, (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>), канд. фарм. наук,  
О. С. ШПИЧАК (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>), д-р фарм. наук, проф.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ГЕЛЮ «ПРОПОЛІС-АК» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ**

**Ключові слова:** вугрова хвороба, фенольний гідрофобний препарат прополісу, кислота азелаїнова, гель, контроль якості, вивчення стабільності

---

A. I. TYKHONOV (<https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>),

T. G. YARNYKH (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

S. G. BOBRO, (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>),

O. S. SHPYCHAK (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## **INVESTIGATION OF QUALITY INDICATORS AND STUDYING THE STABILITY OF «PROPOLIS-AK» GEL FOR THE TREATMENT OF ACNE DISEASE**

**Key words:** acne, propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD), azelaic acid, gel, quality control, stability study

---

Вугрова хвороба (акне) представляє собою поліморфне мультифакторне захворювання сальних залоз, що належить до особливої групи шкірних, психосоматичних дерматозів [1–4]. Термін «вугрова хвороба» підкреслює хронічний, часто рецидивний перебіг дерматозу, складність його етіопатогенезу та необхідність комплексного підходу до терапії даного захворювання [2, 5–8].

В сучасних умовах рівень захворюваності на акне має тенденції до істотного підвищення, а локалізація висипів на обличчі майже в усіх пацієнтів вказує на факт впливу вугрової хвороби на їх психоемоційний стан [8–13]. Отже, виражений вплив захворювання на психоемоційну сферу і соціальну адаптацію хворих обумовлюють актуальність цієї проблеми та вказують на необхідність створення нових ефективних вітчизняних лікарських засобів для лікування вказаної патології.

Перспективним у цьому відношенні вважається стандартизована субстанція природного походження – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) [14, 15], що виявляє антимікробні, протизапальні властивості, знижує відчуття болю на уражених ділянках тканини, сприяє росту грануляцій, прискоренню процесів регенерації й епітелізації ранової поверхні тощо [15, 16]. Субстанція ФГПП є ефективною як на ранніх стадіях лікування патологічних процесів, так і при розвинутих некротичних процесах [15].

В сучасній дерматологічній практиці для лікування акне досить часто застосовуються антибактеріальні засоби, які пригнічують ріст мікроорганізмів на шкірі й у сальних залозах [17]. Здебільшого до речовин, що з успіхом використовуються для лікування вугрової хвороби входить кислота азелаїнова (КА), яка впливає на ДНК кератиноцитів і уповільнює їх ріст і поділ, що сприяє зменшенню надлишкової кераїнізації клітин шкірного епітелію [8, 10, 18]. Дана сполука виявляє комедонолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію, нормалізує ліпідний бар'єр шкіри, а також виконує важливі функції в обміні речовин організму людини та є незамінною при лікуванні захворювань шкіри обличчя, зокрема акне та розацеа [8, 19].

З огляду на вищезазначене, інтерес викликає створення комбінованих лікарських засобів на основі субстанцій ФГПП і КА, які б при сумісному використанні забезпечували б широкий спектр фармакологічної дії та відсутність побічних ефектів.

## Матеріали та методи дослідження

**Метою** даної роботи було проведення досліджень по встановленню показників якості та вивчення стабільності гелю «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби.

Одним із важливих завдань на етапі фармацевтичної розробки при створенні нових лікарських засобів є вивчення якісного складу та кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів. З метою визначення показників якості розробленого гелю «Прополіс-АК» були розроблені методики аналізу якісного складу та кількісного вмісту діючих речовин ФГПП і КА в даній лікарській формі. Згідно з вимогами ДФУ [20, 21] м'які лікарські засоби для нашкірного застосування контролюють за такими показниками якості, як опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. За необхідності додатково контролюють розмір часток, рН, в'язкість, кислотне число, характерні властивості основи, вміст супровідних домішок, герметичність контейнера.

Дослідження мікробіологічної чистоти зразків гелів здійснювали згідно з вимогами ДФУ (пп. 2.6.12, 2.6.13) [21]. Робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (бактерій) готували окремо, яка містила близько 100 КУО/мл таким чином: добову культуру кожного тест-мікроорганізму (бактерій) змивали буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном із рН 7,0, стандартизували до 10 Од (1 млн. мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100 КУО/мл типовою нейтралізуючою рідиною. Для нейтралізації антимікробної активності готували розведення препарату 1 : 100 типовою нейтралізуючою рідиною наступного складу:

Полісорбат – 80	30,0
Лецитин (яєчний)	3,0
Гістидину гідрохлорид	1,0
Пептон (м'ясний чи казеїновий)	1,0
Натрій хлорид	4,3
Калій дигідрогенфосфат	3,6
Динатрій гідрогенфосфат дигідрат	7,2
Вода очищена	до 1 000,0 мл

По 10 мл проби зразка в розведенні 1:10 поміщали в три стерильні мірні флакони, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів у типовій нейтралізуючій рідині: у 1-й флакон – *B. subtilis* ATCC 6633, у 2-й флакон – *S. aureus* ATCC 6538, у 3-й флакон – *E. coli* ATCC 25922.

Вміст кожного флакона суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 1. Одночасно проводили посів цим же методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 1 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ.

Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді та контролі.

За вимогами ДФУ загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів має бути не більше  $10^2$  бактерій і грибів (сумарно) в 1,0 г; мають бути відсутні ентробактерії і деякі інші грамнегативні бактерії в 1,0 г, *Staphylococcus aureus* в 1,0 г, *Pseudomonas aeroginosa* в 1,0 г.

З метою опрацювання проекту методів контролю якості (МКЯ), як результат аналізу нами було обрано показники, які всебічно дозволяють оцінити якість та критерії стабільності розробленого гелю «Прополіс-АК» упродовж усього періоду придатності, а саме: опис, ідентифікація, однорідність, герметичність контейнера, рН, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Також до проекту

МКЯ були внесені вимоги, що висуваються до упаковки, маркування, транспортування, умов зберігання і терміну придатності.

Опис. Гель являє собою однорідну масу світло-коричневого кольору м'якої консистенції зі специфічним запахом прополісу. Лікарський засіб має відповідати вимогам статті «М'які лікарські засоби для нашкоїрного застосування», додатково підрозділу «Гелі» та наведеним нижче вимогам.

Ідентифікація. Ідентифікацію фенольних сполук ФГПП проводили за допомогою характерних якісних реакцій: а) реакція з розчином хлориду заліза (III) Р – з'являється буро-зелене забарвлення; б) реакція з розчином плюмбум (II) *ацетату основного* – з'являється жовтий осад. Ідентифікацію кислоти азелаїнової проводили наступними методами: а) тонкошарова хроматографія (ДФУ, 2.2.27): на хроматограмі випробовуваного розчину має з'явитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням; б) рідинна хроматографія (2.2.29): на хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні кислоти азелаїнової, час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

Однорідність. Гель має бути однорідним. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ.

Герметичність контейнера. Необхідність включення тесту на герметичність контейнера до МКЯ на розроблений препарат ґрунтується на важливості запобігання потрапляння кисню в упаковку, що може сприяти мікробній контамінації і небажаним хімічним перетворенням деяких його компонентів. Зважаючи на це, було запропоновано включити до проекту МКЯ тест на герметичність туби з препаратом. Випробування проводили на 10 тубах з вмістом препарату, які поміщали на аркуш фільтрувального паперу в горизонтальному положенні у термостат і витримували при температурі  $60 \pm 3$  °С протягом 8 год. В результаті проведених випробувань на фільтрувальному папері не мали утворюватися патьоки із жодної туби [21].

Визначення рН. Величина показника рН препарату впливає на стабільність і реологічні характеристики дисперсійного середовища [22]. У зв'язку зі специфічною дією розробленого гелю значення величини рН має знаходитися в межах 4,0-6,0.

Визначення рН досліджуваного гелю «Прополіс-АК» проводили за такою методикою: 5,0 г гелю «Прополіс-АК» поміщали у конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води очищеної, нагрівали при постійному перемішуванні протягом 2 хв, охолоджували до кімнатної температури, центрифугували (при 8000 об/хв) протягом 20 хв, вимірювали значення величини рН надосадової рідини або фільтрату.

Маса вмісту упаковки. Оскільки розроблений гель «Прополіс-АК» повинен мати кисле середовище, як упаковку нами було запропоновано туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям типу Расіас 11015-000, захисною мембраною і латексним кільцем, що забезпечує обмеження контакту вмісту з навколишнім середовищем. Враховуючи особливості застосування гелю, маса вмісту туби має бути не менш ніж 30,0 г. При такому номінальному наповненні, згідно з ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование», маса вмісту має знаходитись в межах від 28,8 до 31,2 ( $\pm 4\%$ , граничні межі). Середня маса вмісту десяти туб має бути від 29,61 до 30,39 г ( $\pm 1,3\%$ ).

Випробування проводили з 10 упаковками, які із вмістом препарату зважували, кожну окремо, з точністю до 0,01 г, звільняли від вмісту, зробивши на тубах розріз, промивали кожну гарячою водою, ретельно видаляли залишки фільтрувальним папером і знову зважували. За різницею одержаних значень визначали відповідність маси вмісту упаковки [21].

Важливим показником якості будь-якого досліджуваного лікарського засобу є термін його придатності. При розробці складу нового препарату термін придатності визначають експериментальним шляхом за допомогою оцінки показників, які вказані у відповідній нормативній документації (ДФУ, ДСТУ), а саме: споживчих, фізико-хімічних, мікробіологічних та ін.

Для більш об'єктивного та ретельного аналізу поведінки розробленого лікарського засобу протягом терміну придатності, а також для порівняльної оцінки якості його лабораторних і дослідно-промислових серій додатково оцінюють деякі показники, наприклад, у м'яких засобах структурно-механічні властивості [22].

Методики визначення показників і їх характеристики (межі значень) регламентуються такими нормативними документами: ДФУ; загальними технічними умовами СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні»; ГОСТом 29188.3-91 «Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсии».

З метою визначення терміну придатності гель «Прополіс-АК» був закладений на зберігання у туби алюмінієві по 30,0 г при температурах (8–15)°С та (15–25)°С. Вивчення стабільності гелю проводили на п'яти серіях кожного засобу. Як упаковку було запропоновано туби алюмінієві з мембраною і бушонами (ТУ У 25363020-01-98) із внутрішнім покриттям лаком типу Paclac 11-15-000. Стабільність за однією серією розробленого гелю оцінювали відразу після виготовлення та кожні 6 місяців протягом 2,5 років зберігання за показниками, які наведено у табл. 1.

### **Результати дослідження та обговорення**

За результатами одержаних даних табл. 1 було встановлено, що розроблений нами гель залишався достатньо стабільним за вивченими показниками протягом 2-х років і 3-х місяців при двох температурних режимах (у прохолодному місці і при кімнатній температурі). Результати вивчення стабільності інших чотирьох досліджуваних серій кожного розробленого засобу були ідентичними.

Експериментально було встановлено, що значення рН Для усіх серій зразків гелів залишались стабільним і знаходились у межах від 4,0 до 6,0 протягом передбачуваного терміну зберігання. Проведені дослідження свідчать про те, що після центрифугування не спостерігалось розшарування гелів, а зміна температури також не вплинула на стабільність розроблених зразків протягом 27 місяців зберігання.

Протягом усього терміну зберігання розробленого гелю також спостерігали за масою вмісту туби. В результаті було встановлено, що зразки гелю «Прополіс-АК» мали стабільні значення; вони не висихали і не розшаровувалися. Отже, отримані дані дозволяють рекомендувати термін зберігання 2 роки для досліджуваних серій гелю при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих.

З метою визначення терміну придатності гель «Прополіс-АК» був закладений на зберігання у туби алюмінієві по 30,0 г при температурах (8–15)°С і (15–25)°С. Вивчення стабільності гелів проводили на п'яти серіях кожного засобу. З метою визначення терміну придатності гель «Прополіс-АК», виготовлений в лабораторних умовах максимально наближених до екстемпорального виготовлення в умовах аптек [16] був закладений на зберігання у банки зі скломаси типу БВ-30-28-ОС-1 за ОСТУ 64-2-71-80, закупорені кришками пластмасовими типу 1.1 за ОСТУ 64-2-87-81 при температурі 8–15°С. Вивчення стабільності гелів проводили на п'яти серіях кожного засобу. Стабільність за однією серією розроблених гелів оцінювали відразу після виготовлення і кожні 3 місяці протягом 9 місяців зберігання за показниками, які наведено у табл. 2. У табл. 2 наведено результати дослідження гелю, що зберігали у тубах при температурі 8–15 °С. При зберіганні гелю при температурі 15–25 °С результати були аналогічні.

**Оцінка органолептичних та фізико-хімічних показників розробленого гелю «Прололіс-АК» у процесі зберігання за температури 8–15 °С та 15–25 °С**

Показник	Термін придатності, місяці													
	Вимоги МКЯ	Початок	6	12	18	24	27	Початок	6	12	18	24	27	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Зразки, які зберігалися в прохолодному місці при температурі 8–15 °С														
Зовнішній вигляд	Гель однорідної консистенції	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Однорідна гелеподібна маса без сторонніх домішок	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
Колір	Мас відповідає кольору виробу	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Світло-коричневого кольору	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
Запах	Мас відповідає запаху виробу	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Приємний	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
Колоїдна стабільність	Стабільний	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Стабільний	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
Термо-стабільність	Стабільний	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Стабільний	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
pH 10 % р-ну	4,0-6,0	5,4 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,2	5,1 ± 0,1	5,1 ± 0,1	5,5 ± 0,3	5,4 ± 0,3	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,3	5,1 ± 0,2	5,1 ± 0,1	
Ідентифікація ФГПП	Із Fe (III) буро-зелене забарвлення	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Із Fe (III) буро-зелене забарвлення	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
Ідентифікація КА	ТШХ, ВЕРХ	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	ТШХ, ВЕРХ	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
Кількісний вміст ФГПП	Не менше 0,010 г.	0,012 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,012 ± 0,001	0,010 ± 0,001	0,010 ± 0,001	0,010 ± 0,001	0,012 ± 0,001	0,010 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,012 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,011 ± 0,001	
Кількісний вміст КА	Від 0,076 до 0,084 г	0,081 ± 0,001	0,080 ± 0,001	0,081 ± 0,001	0,082 ± 0,001	0,081 ± 0,001	0,084 ± 0,001	0,078 ± 0,001	0,076 ± 0,001	0,077 ± 0,001	0,078 ± 0,001	0,077 ± 0,001	0,077 ± 0,001	
Маса вмісту туби, г	Допустимі відхилення від номінальної маси включно 1,2 г (від 28,8 до 31,2 г)	30,3 ± 0,5	30,0 ± 0,2	30,0 ± 0,5	29,8 ± 0,4	29,9 ± 0,4	30,3 ± 0,5	30,0 ± 0,4	29,8 ± 0,4	29,6 ± 0,5	29,2 ± 0,5	29,1 ± 0,5	29,1 ± 0,5	

Примітка: n = 5, p < 0,05.

**Оцінка органолептичних та фізико-хімічних показників гелю  
«Прополіс-АК», виготовленого в умовах аптеки, у процесі зберігання за  
температури 8–15 °С**

Показник	Вимоги МКЯ	Термін спостереження			
		початок	3 місяці	6 місяців	9 місяців
Зовнішній вигляд	Гель однорідної консистенції	Однорідна гелеподібна маса без сторонніх домішок	-/-	-/-	-/-
Колір	Має відповідати кольору виробу	Світло-коричневого кольору	-/-	-/-	-/-
Запах	Має відповідати запаху виробу	Приємний	-/-	-/-	-/-
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	-/-	-/-	-/-
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	-/-	-/-	-/-
pH 10 % р-ну	4,0-6,0	5,4 ± 0,2	5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,1
Ідентифікація ФГПП	Із Fe (III)буро-зелене забарвлення	-/-	-/-	-/-	-/-
Ідентифікація КА	ТШХ, ВЕРХ	-/-	-/-	-/-	-/-
Кількісний вміст ФГПП	Не менше 0,010 г	0,014 ± 0,002	0,012 ± 0,001	0,011 ± 0,003	0,013 ± 0,002
Кількісний вміст КА	Від 0,076 до 0,084 г	0,079 ± 0,002	0,078 ± 0,001	0,077 ± 0,002	0,079 ± 0,003
Маса вмісту туби, г	Допустимі відхилення від номінальної маси включно 1,2 г (від 28,8 до 31,2 г)	30,0 ± 0,4	30,1 ± 0,3	29,9 ± 0,2	30,0 ± 0,4

Примітка:  $n = 5, p < 0,05$ .

**Специфікація на гель «Прополіс-АК» для зовнішнього застосування**

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Гель світло-коричневого кольору м'якої консистенції зі специфічним запахом прополісу	МКЯ, п. 1, візуально, органолептично
Ідентифікація	Уведено ідентифікацію діючого компонента – ФГПП – фенольних сполук за допомогою характеристичних якісних реакцій: А) реакція з розчину хлориду заліза (III) Р – з'являється буро-зелене забарвлення. В) реакція з розчином свинцю (II) ацетату основного – з'являється жовтий осад. Уведено ідентифікацію кислоти азелаїнової методами: А) тонкошарова хроматографія (ДФУ 2.0, п. 2.2.27): на хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за забарвленням; В) рідинна хроматографія (п. 2.2.29): на хроматограмі випробовуваного розчину, одержаний при кількісному визначенні азелаїнової кислоти, час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння	МКЯ п. 2.1, ДФУ 2.0, п. 2.2.29
Однорідність	Гель має бути однорідним	МКЯ п. 3, ДФУ 1.0, с.511
pH	Від 4,0 до 6,0	МКЯ п. 4, ДФУ 2.0, п. 2.2.3
Маса вмісту упаковки	Випробовування проводять на 10 упаковках. Маса вмісту кожної упаковки має бути не нижче номінального вмісту (30 г)	МКЯ п. 5, ваговий метод

Показник	Допустимі норми	Методи контролю
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число життєздатних непатогенних мікроорганізмів (не більше 100 аеробних бактерій і грибів сумарно). Відсутність бактерій родини Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> в 1 г препарату	МКЯ п. 6, ДФУ 2.0, п. 2.6.12 N, п. 2.6.13 N категорія 2, 5.1.4 N
Кількісне визначення ФГПП	Оскільки у субстанції ФГПП регламентується тільки нижня межа вмісту суми фенольних сполук (не менше 50%), вміст суми фенольних сполук в 1 г гелю регламентується також тільки нижньою межею вмісту – не менше 0,010 г	МКЯ п.7, ДФУ 2.0, п. 2.2.29
Кислоти азелаїнової С <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Визначення проводять методом ВЕРХ. ДФУ 2,0 рекомендує діапазон вмісту речовин, які підлягають хімічному контролю, давати не більше ±10% від номінального вмісту. У МКЯ нагель «Прополіс-АК» нами введено діапазон вмісту азелаїнової кислоти ±5% від номінального вмісту: вміст кислоти азелаїнової в 1 г гелю має бути від 0,076 до 0,084 г	

За результатами проведених випробувань нами було розроблено Специфікацію нагель «Прополіс-АК» для зовнішнього застосування, наведену у табл. 3, як складову проекту МКЯ на досліджуваний препарат.

### Висновки

1. Проведено дослідження по встановленню основних показників та методів контролю якості розробленого гелю «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби.
2. Розроблено Специфікацію, що увійшла до проекту МКЯ, та експериментально доведено стабільність гелю «Прополіс-АК», виготовленого в аптечних та промислових умовах протягом передбаченого терміну зберігання 24 міс при зберіганні у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям у прохолодному місці (8–15 °С) і за кімнатної температури (15–25 °С).

### Список використаної літератури

1. Акне: клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов / Под ред. акад. РАМН А. А. Кубановой. – М.: ДЭКС, 2010. – 28 с.
2. Дворянкова Е. В., Потекаев Н. Н., Горячкина Н. В. Психосоциальные аспекты угревой болезни у женщин с синдромом гиперандрогении // Клини. дерматология и венерология. – 2007. – № 3. – С. 47–50.
3. Резніченко Н. Ю. Вугрова хвороба: пошук нових шляхів патогенетичного лікування. – Запоріжжя: Просвіта, 2007. – 108 с.
4. Adityan B., Kumari R., Thappa D. M. Scoring systems in acne vulgaris // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2009. – V. 75, N 3. – P. 323–326.
5. Бакулев А. Л., Кравченя С. С., Платонова А. Н., Игонина И. А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2014. – № 1. – С. 1–8.
6. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А. О., Царькова Ю. В. Инновационная терапия акне // Там же. – 2011. – № 5. – С. 132–136.
7. Acne Vulgaris (Acne, Zits) // Dermatology Skills for Primary Care Current Clinical Practice. – 2006. – V. VI. – P. 345–358.
8. Worret W., Fluhr J. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2006. – V. 4, Issue 4. – P. 293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05931.x>
9. Клименко А. В., Степаненко В. І. Вугрова хвороба (акне) і акнеподібні дерматози (розацеа, демодикоз): етіологія, патогенез, клінічний перебіг та визначення перспективних підходів до диференціальної діагностики // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 2. – С. 19–27.

10. Монахов К. Н., Домбровская Д. К. Терапия акне: азелаиновая кислота и базовый уход // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 113–118.
11. Олисова, О. Ю. Современные подходы к местной терапии угревой болезни // Concilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 20–25.
12. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б. Терапия больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 141–146.
13. Bowe W. P., Logan A. C. Acne vulgaris, probiotics and the gut–brain–skin axis – back to the future? // Gut Pathogens. – 2011. – V. 3, N 1. – P. 1–3. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>
14. Державний реєстр лікарських засобів. On-line версія. Фенольний гідрофобний препарат прополісу: Наказ МОЗ України № 730 від 19. 07. 2016 р. – РП № UA/4505/01/01. Електронний ресурс: <http://www.drlz.com.ua/>
15. Tichonov A. I., Jarnych T. G., Czernych W. P., Zupaniec I. A. Teoria I praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych / Pod red. A. I. Tichonowa. – Krakow: Drukaznia «Marka», 2005. – 274 с.
16. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Тихонова С. О. та ін. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології. Метод. рекомендації / Под ред. О. І. Тихонова. – Харків: НФаУ, 2016. – 75 с.
17. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Порівняльний аналіз ринку дерматологічних лікарських засобів в Україні за 2013 та 2018 рр. // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2018. – Вип. 29. – С. 194–204.
18. Стаценко А. В., Горбунов Ю. Г., Хайрутдинов В. Р. и др. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 100–105.
19. Sathish D. Y. Acne and Its Treatment Options – A Review // Current Drug Delivery. – 2011. – V. 8, Issue 6. – P. 634–639. <https://doi.org/10.2174/156720111797635540>
20. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 2 доп. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с. ISBN 966-96478-1-9.
21. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1.
22. Штичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2016. – 45 с.

## References

1. Akne: klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obschestva dermatovenerologov / Pod red. akad. RAMN A. A. Kubanovoi. – M.: DEKS, 2010. – 28 s.
2. Dvoryankova E. V., Potekaev N. N., Goryachkina N. V. Psihosotsial'nie aspekti ugrevoi bolezni u zhenshin s sindromom giperandrogenii // Klin. dermatologiya i venerologiya. – 2007. – № 3. – S. 47–50.
3. Reznichenko N. Yu. Vugrova hvoroba: poshuk novih shlyahiv patogenetichnogo likuvannya. – Zaporizhzhya: Prosvita, 2007. – 108 s.
4. Adityan B., Kumari R., Thappa D. (. Scoring systems in acne vulgaris // Indian J. Dermatology, Venereology and Leprology. – 2009. – V. 75 (3). – P. 323.
5. Bakulev A. L., Kravchenya S. S., Platonova A. N., Igonina I. A. Dlitel'naya terapiya bol'nih s tyazhelim techeniem akne: vibor doz i shem priema sistemnogo izotretinoina // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2014. – № 1. – S. 1–8.



6. *Perlamutrov Yu. N., Ol'hovskaya K. B., Lyapon A. O., TSar'kova Yu. V.* Innovatsionnaya terapiya akne // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2011. – № 5. – S. 132–136.
7. *Trozak Daniel J., Tennenhouse Dan J.* Acne Vulgaris (Acne, Zits) // Dermatology Skills for Primary Care Current Clinical Practice. – 2006. – V. VI. – P. 345–358.
8. *Worret W., Fluhr J.* Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid // JDDG. – 2006. – V. 4, N 4. – P. 293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05931.x>
9. *Klimenko A. V., Stepanenko V. I.* Vugrova hovoroba (akne) i aknepodibni dermatози (rozatsea, demodikoz): etiologiya, patogenez, klinichni perebig ta viznachennya perspektivnih pidhodiv do diferentsial'noi diagnostiki // Ukraïns'kii zh. dermatologii, venerologii, kosmetologii. – 2008. – № 2. – S. 19–27.
10. *Monahov K. N., Dombrovskaya D. K.* Terapiya akne: azelainovaya kislota i bazovii uhod // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2015. – № 4. – S. 113–118.
11. *Olisova O. Yu.* Sovremennie podhodi k mestnoi terapii ugrevoi bolezni // Concilium Medicum. – 2008. – № 2. – S. 20–25.
12. *Perlamutrov Yu. N., Ol'hovskaya K. B.* Terapiya bol'nih s tyazheloi i srednei stepen'yu tyazhesti akne // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2015. – № 3. – S. 141–146.
13. *Bowe W., Logan A.* Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? // Gut Pathogens. – 2011. – V. 3, N 1. – P. 1. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>
14. Derzhavni reestr likars'kih zasobiv. On-line versiya. Fenol'nii gidrofobnii preparat propolisu : Nakaz MOZ Ukraïni № 730 vid 19. 07. 2016 r. – PP № UA/4505/01/01. Elektronni resurs: <http://www.drlz.com.ua/>
15. *Tihonov A., Jarnych T., Czernych W., Zupaniec I.* Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych. – Krakow: Drukarnia «Marka», 2005. – 274 p.
16. *Tihonov O. I., Yarnih T. G., Tihonova S. O. ta in.* Tehnologiya vigotovlennya ekstemporal'nih likars'kih apipreparativ i ih zastosuvannya v farmatsii, meditsini ta kosmetologii. Metod. rek. / Pod red. O. I. Tihonova. – Kharkiv: NFaU, 2016. – 75 s.
17. *Vlasenko I. O., Davtyan L. L.* Porivnyal'nii analiz rinku dermatologichnih likars'kih zasobiv v Ukraïni za 2013 ta 2018 rr. // Zb. nauk. prats' spivr. NMAPO imeni P.L. SHupika. – K., 2018. – Vip. 29. – S. 194–204.
18. *Statsenko A. V., Gorbunov Yu. G., Hairutdinov V. R., SHestopalov N. E., Antonova O. V.* Opit primeneniya azelainovoi kisloti v terapii bol'nih akne // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2014. – № 5. – S. 100–105.
19. *Sathish D. Shayeda, Madhusudan Rao Y.* Acne and Its Treatment Options – A Review // Current Drug Delivery. – 2011. – V. 8, N 6. – P. 634–639. <https://doi.org/10.2174/156720111797635540>
20. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny [State Pharmacopoeia of Ukraine (2008). State Enterprise «Scientific-and-expert pharmacopoeial center»]. Derzhavne pidpnyemstvo «Ukrayins'kiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», Kharkiv (in Ukrainian). ISBN 966-96478-1-9.
21. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny [State Pharmacopoeia of Ukraine (2015). State Enterprise «Scientific-and-expert pharmacopoeial center»]. Derzhavne pidpnyemstvo «Ukrayins'kiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv», Kharkiv (in Ukrainian). ISBN 978-966-97390-0-1.
22. *Shpychak O. S.* Teoretichne ta eksperimental'ne obruntuvannya skladu i rozrobka tehnologii likars'kih apipreparativ dlya zastosuvannya u sportivnii meditsini : avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stup. d-ra farm. nauk. – Kharkiv, 2016. – 45 s.

Надійшла до редакції 29 грудня 2018 р.

Прийнято до друку 28 січня 2019 р.

О. І. Тихонов (<https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>),  
Т. Г. Ярних (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),  
С. Г. Бобро, (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>),  
О. С. Шпичак (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ГЕЛЮ «ПРОПОЛІС-АК» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

**Ключові слова:** вугрова хвороба, фенольний гідрофобний препарат прополісу, кислота азелаїнова, гель, контроль якості, вивчення стабільності

### А Н О Т А Ц І Я

В сучасних умовах рівень захворюваності на вугрову хворобу (акне), яка представляє собою поліморфне мультифакторне захворювання сальних залоз шкіри має тенденції до істотного зростання. Локалізація висипів на обличчі майже в усіх пацієнтів вказує на факт впливу вугрової хвороби на їх психоемоційну сферу і соціальну адаптацію, що обумовлює актуальність цієї проблеми та вказує на доцільність створення нових ефективних вітчизняних лікарських засобів для лікування вказаної патології.

Метою роботи було проведення досліджень по встановленню показників якості та вивченню стабільності гелю «Прополіс-АК» протизапальної та антимікробної дії для лікування вугрової хвороби.

Об'єктами досліджень були модельні тест-зразки гелю «Прополіс-АК», для якого були розроблені методики аналізу якісного складу та кількісного вмісту діючих речовин – фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) та кислоти азелаїнової (КА) в даній лікарській формі, які всебічно дозволяють оцінити якість та критерії стабільності гелю упродовж усього періоду придатності за наступними показниками: опис, ідентифікація, однорідність, герметичність контейнера, рН, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Також до проекту МКЯ були внесені вимоги, що висуваються до упаковки, маркування, транспортування, умов зберігання і терміну придатності.

За результатами вивчення органолептичних та фізико-хімічних показників розробленого гелю «Прополіс-АК» у процесі зберігання при двох температурних режимах (8–15 °С та 15–25 °С) було встановлено, що досліджувані тест-зразки гелю залишалися достатньо стабільними за вивченими показниками протягом 2-х років і 3-х місяців, що дозволяє рекомендувати для досліджуваного гелю термін зберігання 2 роки при кімнатній температурі у тубах алюмінієвих. За результатами проведених випробувань було розроблено Специфікацію на гель «Прополіс-АК» для зовнішнього застосування, як складову проекту МКЯ на досліджуваний препарат.

Проведено дослідження по встановленню основних показників та методів контролю якості розробленого гелю «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби. За результатами проведених випробувань розроблено «Специфікацію», що увійшла до проекту МКЯ та експериментально доведено стабільність гелю «Прополіс-АК», виготовленого в аптечних та промислових умовах протягом передбаченого терміну зберігання – 24 місяці при зберіганні у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям у прохолодному місці (8–15 °С) і при кімнатній температурі (15–25 °С).

А. И. Тихонов (<https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>),

Т. Г. Ярных (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),

С. Г. Бобро, (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>),

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

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕЛЯ «ПРОПОЛИС-АК» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

**Ключевые слова:** угревая болезнь, фенольный гидрофобный препарат прополиса, кислота азелаиновая, гель, контроль качества, изучение стабильности

### А Н Н О Т А Ц И Я

В современных условиях уровень заболеваемости угревой болезнью, которая представляет собой полиморфное мультифакторное заболевание сальных желез кожи имеет тенденции к существенному росту. Локализация высыпаний на лице почти у всех пациентов указывает на факт влияния угревой болезни на их психоэмоциональную сферу и социальную адаптацию, что обуславливает актуальность этой проблемы и указывает на целесообразность создания новых эффективных отечественных лекарственных средств для лечения данной патологии.

Целью работы было проведение исследований по установлению показателей качества и изучению стабильности геля «Прополис-АК» противовоспалительного и антимикробного действия для лечения угревой болезни.

Объектами исследований были модельные тест-образцы геля «Прополис-АК», для которого были разработаны методики анализа качественного состава и количественного содержания действующих веществ – фенольного гидрофобного препарата прополиса (ФГПП) и кислоты азелаиновой (КА) в данной лекарственной форме, всесторонне позволяющие оценить качество и критерии стабильности геля в течение всего периода хранения по следующим показателям: описание, идентификация, однородность, герметичность контейнера, рН, масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота, количественное определение. Также в проект МКЯ были внесены требования, предъявляемые к упаковке, маркировке, транспортировке, условиям хранения и сроку годности.

По результатам изучения органолептических и физико-химических показателей разработанного геля «Прополис-АК» в процессе хранения при двух температурных режимах (8–15 °С и 15–25 °С) было установлено, что исследуемые тест-образцы геля оставались достаточно стабильными по изученным показателям в течение 2-х лет и 3-х месяцев, что позволяет рекомендовать для исследуемого геля срок хранения 2 года при комнатной температуре в тубах алюминиевых. По результатам проведенных испытаний была разработана спецификация на гель «Прополис-АК» для наружного применения, как составляющую проекта МКЯ на исследуемый препарат.

Проведены исследования по установлению основных показателей и методов контроля качества разработанного геля «Прополис-АК» для лечения угревой болезни. По результатам проведенных испытаний разработана «Спецификация», которая вошла в проект МКК и экспериментально доказана стабильность геля «Прополис-АК», изготовленного в аптечных и промышленных условиях в течение предусмотренного срока хранения – 24 месяца при хранении в тубах алюминиевых с внутренним лаковым покрытием в прохладном месте (8–15 °С) и при комнатной температуре (15–25 °С).

A. I. Tykhonov (<https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>),  
T. G. Yarnykh (<https://orcid.org/0000-0001-8496-1578>),  
S. G. Bobro, (<https://orcid.org/0000-0001-7933-107X>),  
O. S. Shpychak (<https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## INVESTIGATION OF QUALITY INDICATORS AND STUDYING THE STABILITY OF «PROPOLIS-AK» GEL FOR THE TREATMENT OF ACNE DISEASE

**Key words:** acne, propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD), azelaic acid, gel, quality control, stability study

### ABSTRACT

In modern conditions, the incidence of acne, which is a polymorphic multifactorial disease of the sebaceous glands of the skin, has a tendency to significant growth. Localization of lesions on the face in almost all patients indicates the fact that acne has an effect on their psycho-emotional sphere and social adaptation, which makes this problem urgent and indicates the feasibility of creating new effective domestic medicines for treating this pathology.

The aim of the work was to conduct research on the investigation of quality indicators and studying the stability of «Propolis-AK» gel of anti-inflammatory and antimicrobial action for the treatment of acne disease.

The objects of research were model test-samples of «Propolis-AK» gel, for which were developed methodic for analyzing the qualitative composition and quantitative content of the active substances – propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD) and azelaic acid (AA) in this dosage form, comprehensively allowing to evaluate the quality and criteria for the stability of the gel during the entire storage period for the following indicators: description, identification, homogeneity, tightness of the container, pH, package contents, microbiological purity, quantification. In addition, the requirements for packaging, labeling, transportation, storage conditions and shelf life were included in the draft of quality control methods.

According to the results of the study of organoleptic and physical-chemical parameters of the developed «Propolis-AK» gel during storage at two temperature conditions (8–15 °C and 15–25 °C), it was found that the test samples of the gel under study remained fairly stable according to the studied indicators for 2 years and 3 months, which allows us to recommend a shelf life of 2 years at room temperature in aluminum tubes for the studied gel. According to the results of research, a specification for «Propolis-AK» gel for external use was developed as a component of the draft of quality control methods for the studied medicine.

Studies have been conducted to establish the main indicators and methods of quality control of the developed «Propolis-AK» gel for the treatment of acne disease. According to the results of the tests, a “Specification” was developed, which was included in the draft of quality control methods and experimentally proved the stability of «Propolis-AK» gel prepared in pharmaceutical and industrial conditions for a prescribed shelf life of 24 months when stored in aluminum tubes with an internal lacquer coating in a cool place (8–15 °C) and at room temperature (15–25 °C).

*Електронна адреса для листування з авторами: [shpichak\\_oleg@ukr.net](mailto:shpichak_oleg@ukr.net)*

*(Шпичак О. С.)*