

АНОТАЦІЯ

Фітьо І.В. Розробка складів та технологій спреїв для лікування захворювань дихальних шляхів на основі екстрактів моху ісландського та евкаліпту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. Національний університет «Львівська політехніка», Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена створенню нових лікарських засобів для лікування захворювань органів верхніх дихальних шляхів на основі густих екстрактів моху ісландського слані та евкаліпту кулястого листя.

У роботі узагальнено дані щодо питання лікування захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) в Україні, а також щодо сучасної класифікації та стану лікування даних хвороб. Встановлено, що для їх лікування використовуються препарати чотирьох груп згідно анатомо-терапевтично-хімічної (АТХ) класифікації. Проаналізовано та систематизовано дані літературних джерел щодо об'єктів дослідження: евкаліпту кулястого листя та моху ісландського слані, як перспективної сировини для створення нових препаратів. Наведено ботанічні характеристики, хімічний склад, застосування сировини *Eucalyptus globulus* та *Cetraria islandica*. Опрацьовані літературні джерела світчать про доцільність використання лікарської рослинної сировини (ЛРС) досліджуваних рослин для розробки нових лікарських засобів для лікування хвороб ВДШ.

Описано методики ідентифікації із використанням тонкошарової (ТШХ), газової (ГХ) та вискоефективної рідинної (ВЕРХ) хроматографій та кількісного виявлення біологічно активних речовин (БАР) за допомогою спектрофотометричного (СФ) та гравіметричного методів у ЛРС, екстрактах та готових лікарських формах. Цими методами відповідно визначено наявність та кількісний вміст ефірної олії та її компонентів, хлорофілів, фенольних сполук, полісахаридів тощо.

Досліджено асортимент лікарських засобів (ЛЗ) вітчизняного ринку щодо наявності препаратів рослинного та синтетичного походження, які застосовуються

при лікуванні захворювань ВДШ. Встановлено, що станом на грудень 2020 року на ринку України зареєстровано 187 лікарських засобів, які застосовуються при захворюваннях порожнини носа. З них 48,31 % виготовлені на фармацевтичних підприємствах України. Також на ринку України представлена група препаратів, що застосовуються при захворюваннях горла, 26 % з даної групи препарати у вигляді спреїв та аерозолів. На фармацевтичному ринку є 138 найменувань засобів для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, 21,01 % з яких складають препарати, виготовлені в Україні. Значну увагу при аналізі фармацевтичного ринку приділено відхаркувальним засобам, 62 % номенклатури яких займають препарати синтетичного походження і лише 34 % - рослинного. Одержані дані свідчать про доцільність розробки нових засобів для лікування хвороб ВДШ у формі спрею на основі рослинної сировини.

Вивчено технологічні властивості ЛРС евкаліпту кулястого листя та моху ісландського слані, а саме: здібненість ЛРС (2-4 мм для евкаліпту кулястого листя та 0,1-0,4 мм для моху ісландського слані), вологість ($10,1 \pm 0,5$ % для евкаліпту кулястого листя та $9,8 \pm 0,5$ % для моху ісландського слані), насипна густина ($0,49 \pm 0,06$ г/мл для евкаліпту кулястого листя та $0,35 \pm 0,06$ г/мл для моху ісландського слані) та після усадки ($0,58 \pm 0,05$ г/мл для евкаліпту кулястого листя та $0,48 \pm 0,05$ г/мл для моху ісландського слані), здатність до усадки ($20,0 \pm 0,05$ % евкаліпту кулястого листя та $18,0 \pm 0,05$ % для моху ісландського слані), коефіцієнти набухання (5,0 мл/г для евкаліпту кулястого листя та 20,0 мл/г для моху ісландського слані) та коефіцієнти поглинання (2,0 мл/г для евкаліпту кулястого листя та 10,0 мл/г для моху ісландського слані).

Запропоновано технологію екстрактів евкаліпту кулястого листя *Eucalyptus globulus* та моху ісландського слані *Cetraria islandica* для розробки препаратів для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів.

Експериментально встановлено, що ремацерація з перемішуванням протягом 20 год є оптимальним методом екстрагування хлорофілів та ефірної олії, зокрема її компоненту 1,8-цинеолу, з евкаліпту кулястого листя при використанні 96 % спирту етилового як екстрагента. Оптимальний ступінь подрібнення ЛРС визначали за

вмістом суми ефірних олій в одержаних екстрактах. Виявлено, що найдрібніша серед досліджуваних фракцій (2, 4, 10 мм) забезпечує найвищий вихід відповідних БАР. З врахуванням технологічних властивостей ЛРС евкаліпту кулястого встановлено оптимальне співвідношення сировина:екстрагент 1:5. Для приготування лікарського засобу «Хлорофіліпт» на ПАТ «Галичфарм» використовують густий екстракт евкаліпту прутувидного. Діюча технологія була оптимізована для виробництва густого екстракту з евкаліпту кулястого. Встановлено, що оптимальним режимом згущення рідкого екстракту з цієї сировини є температура випаровування екстрагента 50-60 °С та розрідження вакууму – 0,8 кгс/см². В розробленій технології запропоновано заміну розчинника для очищення органічного шару екстракту. Замість вживаного раніше хлороформу обґрунтовано використання етилацетату, як дешевшого та більш безпечного для людини та навколишнього середовища. При співвідношенні компонентів 1:4 досягнуто граничної межі, при якій вміст хлорофілів максимальний, а запах екстракту задовільний. З метою підвищення антибактеріальної активності екстракту із евкаліпту кулястого листя проведено його модифікацію за допомогою солей купрум хлориду або купрум сульфату. Катіони міді беруть участь у заміні магнію в молекулах хлорофілів на купрум з утворенням більш активних мідних комплексів. Встановлено, що використання 4 % купрум сульфату забезпечувало вищий вихід модифікованих хлорофілів. Важливим фактором був вибір оптимального часу відстоювання, при якому відбувається розділення органічного та неорганічного шарів, яке наставало через 23-24 год. Для промивки органічного шару підібрано оптимальне співвідношення кількості води очищеної до загального об'єму розчину - 10:1. На фінальній стадії проводять випаровування етилацетату із екстракту евкаліпту кулястого листя до залишкового вмісту не більше 0,5 %.

Для екстракції моху ісландського *Cetraria islandica* слані використовували воду питну у співвідношенні кількості сировини до екстрагента 1:20. Екстракцію проводили методом ремацерації з перемішуванням протягом чотирьох годин при температурі 50-55 °С та при використанні сировини, подрібненої до частинок розміром від 0,1 до 0,4 мм. Згущення рідкого екстракту проводили при діапазоні

температури 85-95 °С. Встановлено, що поступове збільшення вмісту полісахаридів у екстракті моху ісландського слані спостерігається до 4-ої год, після зазначеного часу цей показник практично не змінювався.

Для розробки оптимального складу та технології спреїв на основі стандартизованих густих екстрактів евкаліпту кулястого листа («Хлорофіліпт-спрей») та моху ісландського слані («Фітолор-спрей») використовували методи математичного планування експерименту.

Для лікарського засобу «Хлорофіліпт-спрей» досліджено 4 групи допоміжних речовин (ДР), а саме: розчинники, співрозчинники, поверхнево-активні речовини (ПАР) та коригенти смаку. Як розчинники розглядали спирт етиловий 96 % та макрогол 400, співрозчинниками були запропоновані гліцерин та пропіленгліколь. Твін-80 був розглянутим у якості ПАР, а в якості коригента смаку сахаринат натрію. На основі даних чотирьохфакторного експерименту дисперсійного аналізу встановлено залежності впливу кожної з ДР на антимікробну активність, прозорість, смак та однорідність маси спрею. Найвищі показники антимікробної активності виявлено при використанні етилового спирту (середнє значення 11,78 мкг/мл), гліцерину (11,81 мкг/мл), без використання ПАР (11,79 мкг/мл) та при додаванні сахаринату натрію (11,78 мкг/мл). Дослідження впливу ДР на прозорість спрею показали, що найкращі результати отримано при використанні етилового спирту (4,41 балів), пропіленгліколю (3,7 балів), без використання ПАР (3,9 балів) та при додаванні натрію сахаринату (3,6 балів). На смакові властивості кращий вплив мав спирт етиловий (3,63 балів), при цьому сахаринат натрію погіршував смакові якості. Введення ПАР покращувало показник однорідності маси спрею (середнє значення $26,68 \pm \%$), без коригента смаку однорідність маси показала середнє значення $20 \pm \%$, при використанні макроголу та гліцерину досягалося краще значення даного відгуку ($26,71 \pm \%$ та $27,5 \pm \%$ відповідно). Встановлено оптимальний склад засобу в перерахунку на 100 мл: 0,2 г екстракту евкаліпту кулястого густого, 14 мл етилового спирту 96 % та 86 мл пропіленгліколю.

Поєднання різних класів ДР для спрею «Фітолор-спрей» підбирали за допомогою чотирьохфакторного плану дисперсійного аналізу на двох рівнях з повторними дослідженнями. Досліджено 4 групи ДР, а саме: розчинники, співрозчинники, ПАР та мукоадгезивні речовини. Запропоновано наступні ДР: спирт етиловий 96 % та макрогол 400, пропіленгліколь та мальтитол, твін-80 та кремофор L, ксантанова камедь та трагакант. На основі даних чотирьохфакторного експерименту дисперсійного аналізу встановлено залежності впливу кожної з ДР на дозування, кількісний вміст полісахаридів, смак та густину спрею. Найкраще на дозування впливає система розчинників спирт етиловий:вода очищена (середнє значення 1,13 мг/мл), мальтитол (1,04 мг/мл), кремофор L (1,104 мг/мл), ксантанова камедь (1,102 мг/мл). Найвищий вміст полісахаридів у готовому спреї одержано при використанні спирту (2,17 мг), пропіленгліколю (1,96 мг), твіну-80 (1,9 мг), трагаканту (1,97 мг). Кращі смакові властивості було одержано при використанні системи розчинників спирт етиловий:вода очищена (4,38 балів), кремофору L (3,88 балів), ксантанова камедь (3,56 балів). Дисперсійний аналіз показав, що густина спрею також змінювалась від поєднання різних компонентів. Суттєво впливала на даний показник ксантанова камедь (1,14 г/см³), середнє значення для трагаканту було нижчим - 1,1 г/см³; твін-80, пропіленгліколь та макрогол 400 підвищували значення густини (1,13 г/см³, 1,14 г/см³ та 1,15 г/см³ відповідно). В результаті досліджень встановлено оптимальний склад спрею «Фітолор-спрей» в перерахунку на 100 мл: 0,2 г екстракту евкаліпту кулястого густого, 6 г моху ісландського екстракту густого, 14 мл етилового спирту 96 %, 72 мл пропіленгліколю, 7 мл води очищеної, 0,75 г твіну-80 та 0,05 г ксантанової камеді.

Розроблено технологічні схеми виробництва готових препаратів. Схема виробництва лікарського засобу «Хлорофіліпт-спрей» складається із таких стадій: розчинення, перемішування, фільтрація та фасування. Схема виробництва лікарського засобу «Фітолор-спрей» містить такі технологічні етапи: розчинення, перемішування, фільтрація, змішування та фасування.

Запропоновано речовини для сертифікації моху ісландського *Cetraria islandica* слані та евкаліпту кулястого *Eucalyptus globulus* листя. Для дослідження

евкаліпту обрано хлорофіли та 1,8-цинеол, а для сировини моху ісландського - полісахариди. Досліджено якісний та кількісний вміст цих маркерів у досліджуваних об'єктах. Зокрема хлорофіли А та В мали червону флуоресценцію. В екстракті *Eucalyptus globulus* та комплексному екстракті виявлено характерну пляму 1,8-цинеолу, а в екстракті моху ісландського - пляму глюкози.

Кількісною характеристикою для моху ісландського слані та його екстракту обрано вміст полісахаридів, який відповідно становив 1,08 % та 6-8 % у перерахунку на суху речовину. Для евкаліпту кулястого листя стандартизацію проведено по кількості ефірної олії (15,22 мл/кг) та хлорофілів (0,71 %). Екстракт евкаліпту кулястого стандартизували за вмістом хлорофілів, який становив 0,8 %.

На підставі сучасних фармакопейних вимог і отриманих фармако-технологічних та фізико-хімічних характеристик, розроблено та обґрунтовано специфікацію на спрей «Хлорофіліпт-спрей», до якої входять такі показники якості: опис, ідентифікація, густина від 0,99 г/см³ до 1,02 г/см³, обсяг вмісту упаковки не менше 25 мл, однорідність маси в межах від $\pm 25-35$ %, мікробіологічна чистота (МБЧ) загальна кількість аеробних мікроорганізмів 10⁴ КУО в 1 мл і загальна кількість дріжджових і плісневих грибів 10² КУО в 1 мл, антибактеріальна активність стосовно тест культури *Staphylococcus aureus*, кількісне визначення спирту етилового в межах від 12,9 % до 15,9 % та хлорофілів не менше 9*10⁻⁴ %. Проведено дослідження антибактеріальної активності лікарського засобу «Хлорофіліпт-спрей», який виявляв антимікробну активність стосовно *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteum*, *Candida tenuis* та *Aspergillus niger*. Стосовно *Staphylococcus aureus* встановлено мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) 25 мкг/мл і мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) 12,5 мкг/мл). Вивчено антиоксидатну активність спрею і встановлено, що ІС₅₀ для ГЛЗ «Хлорофіліпт-спрей», визначене методом АВТS, дорівнює 0,55 мг/мл, а для для метолу DPPH - 0,16 мг/мл.

Для спрею «Фітолор-спрей» встановлено наступні показники якості: опис, ідентифікація та кількісне визначення полісахаридів, МБЧ 10⁴ КУО в 1 мл і загальна кількість дріжджових і плісневих грибів 10² КУО в 1 мл, антибактеріальна

активність стосовно тест культури *Staphylococcus aureus*. Методом DPPH встановлено значення радикал поглинаючої активності (86 %) та антирадикальної активності (0,417 %).

Здійснено вибір оптимального виду упаковки для готових спреїв «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей», а саме обрано пластиковий флакон та механічний розпилювач. Дослідження готових препаратів показали, що протягом встановленого терміну зберігання спреїв всі результати випробувань знаходяться в допустимих межах, які закладені в специфікації на готовий спрей. На основі результатів дослідження стабільності запропоновано умови зберігання – при температурі не вище 25 °С; термін придатності – 2 роки.

Проведено доклінічні дослідження розроблених засобів. Вивчено цитотоксичність на клітинах сполучної тканини ссавців *in vitro* та подразнюючу дію на кролях. «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей» виявилися безпечними для живих організмів, побічних реакцій на третю добу не проявлялось. При дослідженні цитотоксичності не спостерігалось змін у структурі культур тканин. Також проводили вивчення гострої системної токсичності спреїв «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей» на піддослідних щурах. У результаті досліджень протягом 72 годин не було виявлено коефіцієнту зміни маси тварин.

Ключові слова: технологія, евкаліпт кулястий, мох ісландський, густі екстракти, спреї, допоміжні речовини, специфікація, стандартизація, промислове виробництво, методи контролю якості.

ANNOTATION

Fito I.V. “Development of formulations and technologies of sprays for the treatment of respiratory diseases based on extracts of iceland moss and eucalyptus”. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy of a specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to the creation of new drugs for the treatment of diseases of the upper respiratory tract on the basis of moss and eucalyptus.

The paper summarizes the data on the treatment of diseases of the upper respiratory tract (URT) in Ukraine, as well as on the current classification and state of treatment of these diseases. It is established that for their treatment drugs of four groups according to anatomical-therapeutic-chemical (ATX) classification are used. The data of literature sources on the objects of research were analyzed and systematized: *Eucalyptus globulus* та *Cetraria islandica*, as a promising raw material for the creation of new drugs. The botanical characteristics, chemical composition, application of raw materials *Eucalyptus globulus* and *Cetraria islandica* are given. The processed literature sources shed light on the expediency of using medicinal plant raw materials (MPR) of the studied plants for the development of new drugs for the treatment of URT diseases.

Methods of identification using thin-layer (TLC), gas (GC) and high-performance liquid (HPLC) chromatography and quantitative detection of biologically active substances (BAS) using spectrophotometric (SF) and gravimetric methods in medicinal plant raw materials (LCTs) are described. preparations. These methods, respectively, determine the presence and quantitative content of essential oil and its components, chlorophylls, phenolic compounds, polysaccharides etc.

The range of medicines (drugs) of the domestic market on the availability of medicines of herbal and synthetic origin, which are used in the treatment of diseases of the upper respiratory tract, has been studied. It is established that as of December 2020, 187 drugs used in diseases of the nasal cavity are registered on the market of Ukraine. Of these, 48.31% are manufactured at pharmaceutical companies in Ukraine. Also on the Ukrainian market is a group of drugs used in diseases of the throat, 26% of this group of drugs in the form of sprays and aerosols. In the pharmaceutical market there are 138 names of drugs for the treatment of obstructive airways diseases, 21.01% of which are drugs made in Ukraine. Considerable attention in the analysis of the pharmaceutical market is paid to expectorants, 62% of the nomenclature of which are drugs of synthetic origin and only 34% - herbal. The obtained data testify to the expediency of developing new means for the treatment of URT diseases in the form of a spray based on plant raw materials.

The technological properties of MPR of *Eucalyptus globulus* leaves and *Cetraria islandica* slan were studied, namely: the ability of MPR (2-4 mm for *Eucalyptus globulus* and 0.1-0.4 mm for *Cetraria islandica*), humidity (10.1 ± 0.5 % for *Eucalyptus globulus* and 9.8 ± 0.5 % for *Cetraria islandica*), bulk density (0.49 ± 0.06 g/ml for *Eucalyptus globulus* and 0.35 ± 0.06 g/ml for *Cetraria islandica*) and after shrinkage (0.58 ± 0.05 g/ml for *Eucalyptus globulus* and 0.48 ± 0.05 g/ml for *Cetraria islandica*), shrinkage ability (20.0 ± 0.05 % *Eucalyptus globulus* and 18.0 ± 0.05 % for *Cetraria islandica*), swelling coefficients (5.0 ml/g for *Eucalyptus globulus* and 20.0 ml/g for *Cetraria islandica*) and absorption coefficients ml/g for *Eucalyptus globulus* and 10.0 ml/g for *Cetraria islandica*).

The technology of extracts of *Eucalyptus globulus* leaves and *Cetraria islandica* slan for the development of drugs for the treatment of diseases of the upper respiratory tract has been proposed.

It has been experimentally established that remaceration with stirring for 20 h is the optimal method of extraction of chlorophylls and essential oil, in particular its component 1,8-cineole, from *Eucalyptus globulus* using 96% ethyl alcohol as an extractant. The optimal degree of grinding of MPR was determined by the content of the sum of essential oils in the obtained extracts. It was found that the smallest among the studied fractions (2, 4, 10 mm) provides the highest yield of the corresponding BAS. Taking into account the technological properties of MPR *Eucalyptus globulus*, the optimal ratio of raw materials: extractant 1:5. For the preparation of the drug "Chlorophyllipt" at PJSC "Galichpharm" use a thick extract of *Eucalyptus viminalis*. The current technology has been optimized for the production of a thick extract of *Eucalyptus globulus*. It is established that the optimal mode of thickening of the liquid extract from this raw material is the temperature of evaporation of the extractant 50-60 °C and vacuum vacuum - 0.8 kgf/cm². In the developed technology it is proposed to replace the solvent to purify the organic layer of the extract. Instead of the previously used chloroform, the use of ethyl acetate as cheaper and safer for humans and the environment is justified. When the ratio of components 1:4 reached the limit at which the content of chlorophyll is maximum, and the smell of the extract is satisfactory. In order to increase the

antibacterial activity of extract of *Eucalyptus globulus*, its modification was performed using salts of copper chloride or copper sulfate. Copper cations are involved in the replacement of magnesium in chlorophyll molecules by copper with the formation of more active copper complexes. It was found that the use of 4 % copper sulfate provided a higher yield of modified chlorophyll. An important factor was the choice of the optimal settling time, at which the separation of organic and inorganic layers, which occurred after 23-24 hours. To wash the organic layer, the optimal ratio of the amount of purified water to the total volume of the solution - 10: 1. In the final stage, the ethyl acetate is evaporated from the eucalyptus extract of spherical leaves to a residual content of not more than 0.5%.

For the extraction of *Cetraria islandica* slant used drinking water in a ratio of raw material to extractant 1:20. The extraction was performed by the method of remaceration with stirring for four hours at a temperature of 50-55 °C and using raw materials crushed into particles ranging in size from 0.1 to 0.4 mm. Thickening of the liquid extract was performed at a temperature range of 85-95 °C. It was found that a gradual increase in the content of polysaccharides in the extract of *Cetraria islandica* is observed up to the 4-th hour, after this time this indicator has not changed.

To develop the optimal composition and technology of sprays based on standardized thick extracts of *Eucalyptus globulus* leaves ("Chlorophyll-spray") and *Cetraria islandica* slant ("Phytolor-spray") used the methods of mathematical planning of the experiment.

For the drug "Chlorophyll-spray" studied 4 groups of excipients, namely: solvents, co-solvents, surfactants (surfactants) and flavoring agents. Ethyl alcohol 96% and macrogol 400 were considered as solvents, glycerol and propylene glycol were proposed as co-solvents. Twin-80 was considered as a surfactant, and as a flavor corrector sodium saccharin. Based on the data of a four-factor experiment of analysis of variance, the dependences of the effect of each of the excipients on antimicrobial activity, transparency, taste and homogeneity of the spray mass were established. The highest rates of antimicrobial activity were found when using ethanol (11.78 µg/ml), glycerin (11.81 µg/ml), without the use of surfactants (11.79 µg/ml) and with the addition of

sodium saccharin (11.78 µg/ml). Studies of the effect of excipients on the transparency of the spray showed that the best results were obtained when using ethyl alcohol (4.41 points), propylene glycol (3.7 points), without the use of surfactants (3.9 points) and with the addition of sodium saccharin (3.6 points). Ethyl alcohol had the best effect on taste (3.63 points), while sodium saccharin deteriorated the taste. The introduction of surfactants improved this rate of homogeneity of the mass of the spray (average value $26.68 \pm\%$), without flavor corrector the homogeneity of the mass showed an average value of $20 \pm\%$, using macrogol and glycerin achieved a better value of this response ($26.71 \pm\%$ and $27.5 \pm\%$ respectively). The optimal composition of the product in terms of 100 ml was determined: 0.2 g of *Eucalyptus globulus* extract, 14 ml of 96% ethanol and 86 ml of propylene glycol.

The combination of different classes of excipients for the spray "Phytolor-spray" was selected using a four-factor plan of analysis of variance at two levels with repeated experiments. 4 groups of excipients were studied, namely: solvents, co-solvents, surfactants and mucoadhesive substances. The following excipients are proposed: 96% ethyl alcohol and macrogol 400, propylene glycol and maltitol, tween-80 and cremophor L, xanthan gum and tragacanth. Based on the data of a four-factor experiment of analysis of variance, the dependences of the effect of each of the excipients on the dosage, quantitative content of polysaccharides, taste and density of the spray. The dosage is best affected by the solvent system of ethyl alcohol: purified water (average 1.13 mg/ml), maltitol (1.04 mg/ml), cremophor L (1.104 mg/ml), xanthan gum (1.102 mg/ml). The highest content of polysaccharides in the finished spray was obtained using alcohol (2.17 mg), propylene glycol (1.96 mg), tween-80 (1.9 mg), tragacanth (1.97 mg). The best taste properties were obtained using a system of solvents ethyl alcohol: purified water (4.38 points), cremophor L (3.88 points), xanthan gum (3.56 points). Analysis of variance showed that the density of the spray also varied from the combination of different components. Xanthan gum (1.14 g/cm^3) had a significant effect on this indicator, the average value for tragacanth was lower - 1.1 g/cm^3 ; tween-80, propylene glycol and macrogol 400 increased the density values (1.13 g/cm^3 , 1.14 g/cm^3 and 1.15 g/cm^3 , respectively). As a result of researches the optimum structure of spray "Phytolor-spray"

in terms of 100 ml is established: 0,2 g of *Eucalyptus globulus* extract, 6 g of *Cetraria islandica* extract, 14 ml of ethanol of 96 %, 72 ml of propylene glycol, 7 ml of purified water, 0,75 g of tween-80 and 0.05 g of xanthan gum.

Technological schemes for the production of finished drugs have been developed. The production scheme of the drug "Chlorophyllipt-spray" consists of the following stages: dissolution, mixing, filtration and packaging. The scheme of production of the medicinal product "Phytolor-spray" contains the following technological stages: dissolution, mixing, filtration, mixing and packing.

Chlorophylls and 1,8-cineole were selected for the study of *Eucalyptus globulus*, and polysaccharides were selected for the raw material of *Cetraria islandica*. The qualitative and quantitative content of these markers in the studied objects was studied. In particular, chlorophylls A and B had red fluorescence. A characteristic spot of 1,8-cineole was found in the extract of *Eucalyptus globulus* and the complex extract, and a spot of glucose in the extract of *Cetraria islandica*.

The content of polysaccharides, which was 1.08% and 6-8% in terms of dry matter, was chosen as a quantitative characteristic for *Cetraria islandica* and its extract. For *Eucalyptus globulus* leaves, standardization was performed on the amount of essential oil (15.22 ml/kg) and chlorophylls (0.71 %). *Eucalyptus globulus* extract was standardized for chlorophyll content, which was 0.8 %.

Based on modern pharmacopoeial requirements and obtained pharmaco-technological and physico-chemical characteristics, developed and substantiated the specification for the spray "Chlorophyllipt-spray", which includes the following quality indicators: description, identification, density from 0.99 g/cm³ to 1.02 g/cm³, the volume of the contents of the package not less than 25 ml, the homogeneity of the mass in the range from \pm 25-35 %, microbiological purity (MBP) total number of aerobic microorganisms 10⁴ CFO in 1 ml and the total number of yeasts and molds 10² CFO in 1 ml, antibacterial activity against the test culture of *Staphylococcus aureus*, quantitative determination of ethyl alcohol in the range from 12.9% to 15.9% and chlorophyll not less than 9*10⁻⁴%. A study of the antibacterial activity of the drug "Chlorophyllipt-spray", which showed antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*,

Micrococcus luteum, *Candida tenuis* and *Aspergillus niger*. *Staphylococcus aureus* has a minimum bactericidal concentration (MBC) of 25 µg/ml and a minimum inhibitory concentration (MIC) of 12.5 µg/ml). The antioxidant activity of the spray was studied and it was found that the IC₅₀ for "Chlorophyllipt-spray", determined by the ABTS method is 0.55 mg/ml, and for the DPPH - 0.16 mg/ml.

For the spray "Phytolor-spray" established the following quality indicators: description, identification and quantification of polysaccharides, MBP 10⁴ CFO in 1 ml and the total number of yeasts and molds 10² CFO in 1 ml, antibacterial activity against the test culture of *Staphylococcus aureus*. DPPH was used to determine the values of radical absorbing activity (86 %) and antiradical activity (0.417%).

The optimal type of packaging for ready-made sprays "Chlorophyllipt-spray" and "Phytolor-spray" was chosen, namely a plastic bottle and a mechanical spray were chosen. Studies of finished products have shown that during the established shelf life of sprays, all test results are within acceptable limits, which are laid down in the specifications for the finished spray. Based on the results of the stability study, the following are proposed: storage conditions of the drug - at a temperature not exceeding 25 ° C; shelf life - 2 years.

Preclinical studies have been conducted. The cytotoxicity of mammalian connective tissue cells in vitro and the irritant effect in rabbits were studied. "Chlorophyllipt-spray" and "Phytolor-spray" were safe for living organisms, no side effects on the third day. No changes in tissue culture structure were observed in the cytotoxicity study. Acute systemic toxicity of "Chlorophyllipt-spray" and "Phytolor-spray" on experimental rats was also studied. As a result of the research, the coefficient of change of animal weight was not revealed for 72 hours.

Key words: technology, *Eucalyptus globulus*, *Cetraria islandica*, thick extracts, sprays, excipients, specification, standardization, industrial production, quality control methods.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті

1. Дякон І. В., Стадницька Н. Є., Губицька І. І., Лило В. В., Петрикевич В. Р. Використання моху ісландського при лікуванні інфекційних захворювань дихальних шляхів та перспективи створення нових препаратів на його основі. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2017. № 868. С. 234-241. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).
2. Новіков В.П., Стадницька Н.Є., Дякон І.В., Губицька І.І., Місик Я.Т., Драпак І.В. *Nuregicum perforatum* в сучасних фармацевтичних препаратах ринку України. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 2. С. 43-45. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та проведенні дослідження, обробці результатів, оформленні статті).
3. Новіков В.П., Стадницька Н.Є., Дякон І.В., Губицька І.І., Місик Я.Т., Болібрux Л.Д. Spring precious presentation - source of phenol compounds with antioxidant activity. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2019. № 1. С. 94-98. (Особистий внесок – участь у постановці завдань, визначення якісного складу та кількісного вмісту основних груп БАР, математична обробка результатів, написання статті).
4. Stadnytska N. E., Diakon I. V., Hubytska I. I., Mylyanych A. O., Novikov V. P. Development of the spray composition based on extract of *Eucalyptus globulus*. *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2019. № 3. Р. 76–82. (Особистий внесок – участь у постановці завдань дослідження, проведенні експерименту, узагальнення результатів, написання статті).
5. Стадницька Н. Є., Милянйч А.О., Малтиз І.С., Фітьо І.В., Федоришин О.М., Комар А.В., Новіков В.П. Асортимент лікарських препаратів для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, представлених на ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2020. Т. 1. № 53. С. 59-64. (Особистий внесок – участь у постановці завдань дослідження, узагальненні результатів, оформленні статті).

6. Stadnytska N., Fito I., Novikov V., Jasicka-Misiak I., Wieczorek P. Effect of extraction solvent on total phenolic content, total flavonoid content and antioxidant activity of *Cetraria islandica*. *Journal of PharmTech Research*. 2020. № 3. P. 198-205. (Особистий внесок – участь у постановці завдань, визначення вмісту поліфенолів, аналіз одержаних результатів, написання статті).

7. Fito I., Stadnytska N. Standardization of *Eucalyptus globulus* leaves and *Cetraria islandica* slan. *Journal Eureka: Health sciences*. 2001. № 2. С. 59-63. (Особистий внесок – участь у постановці завдань дослідження, стандартизації екстрактів, узагальненні результатів, оформленні статті).

Монографії

8. Фітьо І.В., Стадницька Н.Є. Концепція створення аерозольних лікарських форм для лікування захворювань дихальних шляхів. *Conceptual options for the development of medical science and education : collective monograph / Medical University of Lublin*. Riga: Baltija Publishing, 2020. P. 636–655. (Особистий внесок – написання розділу монографії).

Тези доповідей

9. Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П. Оптимізація технології виробництва таблеток Мукалтину. Вплив вибору сировини на вихід полісахаридів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 10–11 листопада 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 107-108.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

10. Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П. Особливості вибору емульгаторів при створенні нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: збірник наукових праць, м. Харків, 13 жовтня 2017 р. Харків, 2017. С. 96-98.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

11. Стадницька Н.Є., Новіков В.П., Дякон І.В., Петрикевич В.Р. Лікарська рослинна сировина, що використовується при лікуванні захворювань верхніх

дихальних шляхів». *Science and life: proceedings of articles the international scientific conference, Karlovy Vary, 22 грудня 2017. Karlovy Vary, 2017. P. 240-243.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

12. Stadnytska N., Diakon I., Novikov V. New Methods of Fighting with Staphylococcus Aureus BY Eucalyptus Viminalis and Cetraria Islandica. *From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology: 4-th PolishTaiwanese Conference, Opole, 2018. Opole. P. 59*(Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

13. Стадницька Н.Є., Дякон І.В., Місик Я.Т., Губицька І.І., Новіков В.П. Дослідження настоянки первоцвіту весняного на вміст фенольних сполук. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукр. Наук.-практ. Конф. З міжнар. Участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 295-256.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

14. Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Милянч А.О., Новіков В.П. Розробка методологічних підходів до технологічних процесів виробництва екстракту евкالیпту. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць, м. Харків, 1 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 75-79.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

15. Стадницька Н. Є., Дякон І. В., Новіков В. П. Залежність антиоксидантної активності екстрактів моху ісландського від вмісту етанолу в екстрагенті. *Хімія природних сполук: Всеукраїнська науково-практична конференція, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 141-142.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

16. Diakon I., Stadnytska N, Novikov V. Alternative methods for replacing propellants in the medical form spray. *Chemical technology and engineering : 2-nd International scientific conference, м. Львів, 24-28 червня 2019 р. Львів, 2019. С. 392-393.* (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

17. Дякон І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П. Вміст пігментів в рідких спиртових екстрактах *Eucalyptus globulus*. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України: матеріали конференції, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків, 2019. С. 248-250. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

18. Стадницька Н. Є., Дякон І. В., Новіков В. П. Залежність антиоксидантної активності екстрактів моху ісландського від вмісту етанолу в екстрагенті. *Хімія природних сполук*: матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 141-142. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

19. Фітьо І.В., Стадницька Н.Є., Малтиз І.С., Милянч А.О., Комар А.В., Новіков В.П. Статистичний аналіз лікарських препаратів для лікування кашлю та простудних захворювань, які представлені на ринку України. *Planta+. Досягнення та перспективи*: Міжнародна науково-практична конференція, м. Київ, 20-21 лютого 2020 року, Київ, 2020. С. 184-188. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

20. Фітьо І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П. Підбір екстрагенту для екстракції *Cetraria islandica*. *Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії* : науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Харків, 2020 р. Харків, 2020. С. 47. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

21. Стадницька Н.Є., Фітьо І.В. Оптимізація отримання густого екстракту хлорофіліпту. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : конференція, м. Львів, 24–25 квітня 2020 р. Львів, 2020. С. 114-116. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

22. Фітьо І.В. Стадницька Н.Є. Новіков В.П. Вибір маркерів при дослідження вмісту біологічно активних речовин у комплексному рослинному лікарському засобі на основі *Cetraria islandica* та *Eucalyptus globulus*. *Organization*

of scientific research in modern conditions : матеріали конференції, м. Сіетл, 14-15 травня 2020 р. Сіетл, 2020. С. 177-179. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

23. Фітьо І.В., Стадницька Н.Є., Курка М.С., Новіков В.П. Аналіз препаратів на основі листя евкаліпту. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали конференції, м. Харків, 11 березня 2020 р. Харків, 2020. С. 183-184. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

24. Фітьо І.В., Киричук А.О., Стадницька Н.Є. Стандартизація *Eucalyptus globulus* та *Cetraria islandica*. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р., Тернопіль, 2020. С. 52-53. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

25. Фітьо І.В., Стадницька Н.Є. Дослідження водної фракції при виготовленні екстракту із *eucalyptus globulus*. *Wissenschaftliche Ergebnisse und Errungenschaften* : міжнародна конференція, м. Мюнхен, 25 грудня 2020 р. Мюнхен, 2020. С. 77-78. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).

26. Фітьо І.В., Стадницька Н.Є. Допоміжна терапія при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів. *Planta+*. *Наука, практика та освіта: матеріали міжнародної науково-практичної конференції*, м. Київ, 19 лютого 2021 р., Київ. С. 253-255. (Особистий внесок – участь у постановці завдань та оформленні тез доповіді).