

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет
Кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «**ДОСЛІДЖЕННЯ З УДОСКОНАЛЕННЯ ОСНОВИ МАЗІ
МИКУЛИЧА**»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17(5,0д)-04
Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Оксани АРКУШИ

Керівник: асистент кафедри аптечної технології
ліків, докт. філ., Єлизавета ЗУЙКІНА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к. фарм. н., доцент Юлія АЗАРЕНКО

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізовано сучасні вимоги до екстемпоральних м'яких лікарських форм. Наведено напрямки удосконалення екстемпоральних мазей шляхом застосування нових сучасних емульсійних основ.

Робота викладена на 46 сторінках, включає 8 таблиць, 5 рисунків, 38 джерел літератури та 1 додаток.

Ключові слова: емульсійна основа, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми.

ANNOTATION

The qualification work analyzes the current requirements for extemporaneous mild dosage forms. The directions of improvement of extemporaneous ointments by application of new modern emulsion bases are given.

The work is presented on 46 pages, includes 8 tables, 5 figures, 38 references and 1 appendix.

Key words: emulsion base, extemporaneous drugs, semi-solid dosage form.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку ранового процесу.....	8
1.2 Обґрунтування АФІ у складі мазі Микулича для лікування першої фази ранового процесу.....	11
1.3 Біофармацевтичні аспекти технології м'яких лікарських форм.....	17
Висновки до розділу 1.....	23
РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	24
2.1. Об'єкти дослідження.....	24
2.2. Методи досліджень.....	26
Висновки до розділу 2.....	28
РОЗДІЛ III ДОСЛІДЖЕННЯ З УДОСКОНАЛЕННЯ ОСНОВИ МАЗІ МИКУЛИЧА	29
3.1. Маркетингове дослідження лікарських засобів що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран.	29
3.2. Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича.....	34
3.3. Експериментальне обґрунтування техногії екстемпоральної мазі на емульсійній основі.....	40
Висновки до розділу 3.....	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	47
ДОДАТКИ	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГЛЗ	–	готові лікарські засоби
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
ЄФ	–	Європейська фармакопея
ЕЛЗ	–	екстемпоральні лікарські засоби
ЛЗ	–	лікарські засоби
ЛФ	–	лікарські форми
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МЛЗ	–	м'які лікарські засоби

ВСТУП

Актуальність теми. Сьогодні в медицині використовуються різноманітні за характером та призначенням лікарські засоби. Проте, потреба в нових, ефективних і доступних лікарських препаратах, які володіють протизапальною, репаративною дією та можуть використовуватися для лікування ран, трофічних виразок, запальних процесів різною етіології є досить ваговою з урахуванням потреб сьогодення.

Ураження шкірних покривів людини будь-якого типу та ступеня тяжкості може значним чином погіршити якість життя. За останні роки у зв'язку з важким політичним становищем, обумовленим веденням активних бойових дій в Україні, тяжкість та частота ранових уражень зросла у сотні разів. Тому важливим та актуальним питанням є розробка нових та удосконалення вже існуючих лікарських форм екстемпорального виробництва репаративної дії.

Проблеми екстемпорального виготовлення в Україні обумовлені розширенням асортименту готових лікарських засобів (ГЛЗ), через що багато аптек не витримують конкуренції та вимушені зачиняти рецептурно-виробничій відділ й займатися лише реалізацією ліків. Також на це впливає не конкурентоспроможність самих лікарських форм, що не відповідають споживчим тенденціям сьогодення.

Одним з важливих завдань фармації сьогодні є забезпечення населення економічно доступними, якісними лікарськими засобами з репаративною, антимікробною дією екстемпорального виробництва.

Незважаючи на великий асортимент лікарських засобів, які застосовують для лікування ран, опіків та станів, що супроводжуються порушенням цілості шкірних покривів, важливість ефективної етіотропної (місцевої) терапії залишається актуальною. Фармакотехнологічні дослідження, спрямовані на створення відповідних лікарських форм, що дозволять забезпечити лікувально-профілактичний ефект при різних патологічних процесах і розширити область клінічного застосування

вітчизняних лікарських препаратів з використанням нових, ефективних мазевих основ є нагальними та необхідними.

Мета дослідження. Проведення досліджень з удосконалення основи мазі Микулича.

Завдання дослідження:

- проаналізувати й узагальнити дані літератури з питань стабільності, етіопатогенетичних особливостей розвитку ранового процесу;
- вивчити асортимент екстемпоральних мазей, що використовуються при лікуванні ранового процесу;
- провести дослідження асортименту лікарських форм з групи препаратів, що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України;
- привести характеристику допоміжних речовин, які застосовуються в технології МЛФ;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи мазі Микулича;
- розробити технологію екстемпоральної мазі Микулича.

Предмет дослідження. Дослідження з розробки складу та технології екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі.

Об'єкти дослідження. Об'єкти досліджень: срібла нітрат, бальзам Шостаковського, ланолін, емульгатор Т-2, пропіленгліколь, олія кукурудзяна, вода очищена.

Методи дослідження. Інформаційно–пошукові, інформаційно–аналітичні, органолептичні, біофармацевтичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні.

Практичне значення отриманих результатів На підставі проведених досліджень обрано АФІ та допоміжні речовини для розробки складу екстемпоральної емульсійної мазі репаративної дії на емульсійній основі.

Практичне значення отриманих результатів Обґрунтовано склад та запропонована технологія екстемпоральної мазі на емульсійній основі.

Елементи наукових досліджень. Проведені дослідження реологічних параметрів розроблених емульсійних основ та розробленої мазі.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення магістерської роботи викладені та обговорені V Міжнародної науково-практичної інтернет конференції студентів та молодих вчених «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 19 травня 2022 р.).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків.

Робота викладена на 46 сторінках, включає 8 таблиць, 5 рисунків, 38 джерел літератури та 1 додаток.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку ранового процесу

На даний час проблема лікування ранової інфекції має першочерговий характер, як серед військовослужбовців в умовах ведення бойових дій, так і для цивільного населення. Терапія ранового процесу має бути комплексною. Об'єднавши знання та практичний досвід спеціалістів різного профілю: клініцистів, морфологів, фізіологів, мікробіологів, імунологів, фармакологів, клінічних епідеміологів, провізорів, організаторів охорони здоров'я тощо, можна досягнути цілеспрямованого впливу у вирішенні даної проблеми. Провідні фахівці вважають рановий процес (РП) типовим патофізіологічним процесом, що є конгломератом глибоких біохімічних та фізико-хімічних змін в органах і тканинах, виражених клінічних проявів, що суттєво впливають на якість та тривалість життя. Це сукупність клітинних і молекулярних ланок, спрямовані на репарацію пошкодженої тканини з відновленням її цілісності [10, 11].

Сучасне уявлення про етіологію, патогенез і характер загоювання ран, висвітлені у наукових працях, дозволяє всебічно розглянути підходи до вирішення проблеми підвищення якості лікування ран. Так, фармакотерапевтичне лікування дає можливість створити нові ефективні лікарські форми (ЛФ), які цілеспрямовано можуть впливати на етіологію та патогенез, а також симптоми РП. Достовірність та чіткість діагноза дозволяє обрати певну стратегію лікування. На сьогодні відсутній універсальний підходи до прогнозування течії ран та не розроблено єдиної лікувально-діагностичної тактик [19].

Під час проведення скринінг-аналізу з'ясовано, що більшість фахівців чітко відокремлюють три основні взаємопов'язані розділи в науці про рану та ранову інфекцію:

- біологічні закони загоєння ран і патогенез ранової інфекції;

- місцеве та загальне лікування ран;
- об'єктивне оцінювання течії РП на підставі точних клініко-лабораторних критеріїв [13, 15].

Понад 60 років тому були сформовані основні принципи градації процесу загоєння ран на окремі фази (стадії), які були висвітлені у працях Руфанова І. Г. (1954), Гирголава С. С. (1956), Ross R. (1968), Стручкова В. И. (1975) та Кузина М. И. (1977), Даценко Б. М. зі співавт. (1985). Пропозиція Руфанова І. Г. вважається класичною в ній висвітлено дві основні фази РП, які послідовно змінюють одна одну. Більшість фахівців, визначають патогенетичну спрямованість лікувальних заходів, розподіляють РП на три основні фази: запалення[26]:

1. запалення (гнійно-некротична);
2. генерації (грануляції);
3. реорганізації рубця з епітелізацією.

Така класифікація перебігу РП базується у переважній більшості на морфологічних ознаках та максимально раціональна для практичної роботи. Упродовж початкової фази переважають судинні реакції відповідно до механізму запалення, після чого відбувається очищення рани від некротизованих тканин. Друга фаза характеризується утворенням грануляційної тканини, що з часом заповнює порожнину рани. Заключна (ранова поверхня епітелізується та відбувається склероз рубця) є основним компонентом, що завершує РП. Кожна фаза (стадія) РП має певні анатомічні, патогістологічні, біохімічні та клінічні особливості [3].

Необхідно зробити акцент на терміні «латентний період», що був введений А. Chumsky (1899), А. Carrel (1910) і Е. Howes et al. (1929) для характеристики першої фази РП на підставі сталості меж рани протягом перших двох діб після отримання травми. У наукових працях школи С. С. Гирголава (50-ті роки ХХ ст.) було встановлено, що під час загоєння рани латентного періоду не може бути. Та як перші години й дні після травмування відбуваються певні зміни, що готують рану до репарації.

Класичною моделлю загоєння ран запропонованою Корнієнко В. В. (2016) в означеній ланці пропонує розглядати ще й ремоделювання як четверту фазу. В деяких наукових працях не відокремлюється початкова фаза гомеостазу. Стадії (фаз) запального процесу практично неможливо визначити межі між закінченням однієї стадії та початком іншої, тому вони мають досить умовний характер. У працях Longaker M. T. (2012) вважають, що патогенез РП нерозривність окремих фаз і перехід однієї фази в іншу, це відображає фазність його перебігу [32]. Викладена інформація представлена у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Еволюційні зміни поглядів на фазність ранового процесу

	<i>I фаза</i> (1-5-й день)	<i>II фаза</i> (5-14-й день)	<i>III фаза</i> (з 15-го дня)	<i>IV -фаза</i>
1	2	3	4	5
Руфанов І.Г. (1954)	Гідратація (набряк і очищення від мертвих тканин)	Дегідратація (репарація та гранулюван-ня)	-	-
Гирголав С.С. (1956)	Підготовча	Регенерація	Організація рубця	-
Даценко Б.М. (1985)	Гнійно-некротична	Грануляція	Епітелізація	-
Кузін М.І., Костюченко Б.М.(1980, 1977, 1990)	Запалення (судинні зміни та період очищення рани від некротизованих тканин)	Регенерація (проліферація)	Реорганізація рубця	-
Чадаєв А.П. (2002)	Запалення	Регенерація	Реорганізація рубця з епітелізацією	-
Шалімов О.О. (2002) Винник Ю.С. (2015) Кран О.С. (2015) Девяткин А.А. (2016) Привольнев В.В. (2017) Чорнопищук Р.М.(2017) та ін.	Гнійно-некротична	Грануляція	Епітелізація	-
Корнієнко В.В.(2016)	Гемостаз	Запалення	Проліферативна	Ремоделювання

Під час прогнозування процесів регенерації вчені віддають перевагу першій фазі, адже саме в цей період збільшується імовірність розвитку ускладнень (ерозивна кровотеча, сепсис, ранова інфекція, вторинні некрози тощо). Означена фаза лабільна та більш помітно реагує на лікування. Вона включає судинні зміни, лізис некротизованих тканин і очищення рани від них. Друга фаза характерна регенерацією, третя – фіброзом грануляційної тканини (зменшення кількості судин, завершення формування колагенових й інших волокон, лізис їх надлишкової кількості, зменшення кількості клітин, ущільнення міжклітинного простору), остаточне формування рубця та епітелізація останнього [2].

В динаміці загоєння РП відмічають три основних періоди [1]:

- очищення ранового дефекту від некротичних мас через запалення;
- проліферацію сполучнотканинних елементів із формуванням грануляційної тканини, що заповнює рану;

утворення рубця, його ремоделювання й епітелізацію тканин.

1.2 Обґрунтування АФІ у складі мазі Микулича для лікування першої фази ранового процесу

Вже понад століття у клінічній практиці срібло застосовується як антимікробний засіб завдяки його ефективності проти широкого ряду аеробних, анаеробних, грампозитивних та грамнегативних бактерій, дріжджових, нитчастих грибів та вірусів. Срібло вперше одержало схвалення для застосування як антимікробний засіб у 1920-х роках, але його використання зменшилось із початком застосування антибіотиків для лікування бактерійних інфекцій, починаючи з 1940-х років. Останнім часом срібло знову набуло популярності, особливо у лікуванні відкритих ран із поширенням метицилін-резистентного золотистого стафілококу.

Серед всіх металів срібло володіє найбільш вираженою бактерицидною, противірусною, фунгіцидною та імуномодельюючою дією, залишаючись при

цьому малотоксичним. Дія срібла специфічна не по виду мікроорганізму, як у антибіотиків, а по клітинній структурі. Срібло діє на клітини бактерій, вірусів та інші організми без клітинної стінки. Клітини ссавців мають інший, більш щільний тип мембрани, і срібло по відношенню до них не є активним.

Препарати срібла включені у протоколи провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів для симптоматичного лікування опіків та поверхневих ран, затверджені наказом МОЗ України № 875 від 11.10.2013 р. Вказані протоколи рекомендують при наданні допомоги із самолікування при опіках та поверхневих ранах відпускати без рецепта лікаря антибактеріальні засоби для топічного застосування, що містять сульфадіазин срібла.

Срібло належить до мікроелементів, які в організмі людини беруть участь у регуляції обміну речовин, функції деяких ферментів, вітамінів і гормонів. Срібло є потужним імуномодулятором; залежно від дози, може як стимулювати, так і пригнічувати фагоцитоз. Крім цього, срібло виявляє протизапальні властивості, що підтверджується зменшенням почервоніння хронічних ран, лікованих колоїдним сріблом.

У 1960-х роках препарати срібла почали використовувати для лікування опіків (спочатку 0,5 % розчин срібла нітрату, а пізніше 1 % крем сульфадіазину срібла). Однак тривале застосування 0,5 % розчину срібла нітрату може спричинити втрату електролітів. Ця побічна дія, пов'язана з доброю розчинністю срібла нітрату, відбувається у результаті реакції з фізіологічними рідинами. Іони срібла можуть проникати в кров, з'єднуватись з хлоридами, викликаючи їх зниження та дефіцит.

Сульфадіазин срібла має низький ступінь розчинності, в результаті чого при місцевому застосуванні концентрація препарату у рані зберігається на постійному рівні. Срібла нітрат і сульфадіазин срібла вимагають високої частоти аплікації та інактивуються рановою рідиною, а у випадку сульфадіазину срібла спостерігається утворення псевдо-струпу, який повинен бути усунутий перед повторним нанесенням крему. При лікуванні опіків

препарати із сульфадіазином срібла переважно застосовуються двічі на день, а з срібла нітратом до 12 разів на день, що приводить до механічного травмування рани та виникнення дискомфорту у пацієнта. Вказані недоліки використання даних препаратів срібла, з появою на фармацевтичному ринку антибіотиків та інших антимікробних речовин, призвели до зменшення їх застосування. З активним застосуванням антибіотиків (із 1940-х років минулогостоліття) спостерігається також зменшення наукового дослідження препаратів срібла.

В останні роки інтерес до застосування срібла як антимікробного агента суттєво зріс, активно досліджуються препарати на його основі, особливо для лікування ран різної етіології.

Аналіз ринку готових лікарських засобів показав, що в Україні станом на 2017 рік є зареєстрованими препарати срібла, які містять як активні фармацевтичні інгредієнти солі сульфонамідів, зокрема: *сульфадіазин срібла* (Аргедин Босналек, 1% крем, "Босналек д.д." (Боснія і Герцеговина), Сульфаргін, 1% мазь, Таллінський фармацевтичний завод (Естонія), Дермазин, 1% крем, «Салютас Фарма ГмбХ», підприємство компанії Сандоз (Німеччина) та Ебермін, 1 % мазь, яка містить, крім сульфадіазину срібла, також епідермальний фактор росту людський рекомбінантний (рлЕФР), Центр Генної Інженерії і Біотехнології (Республіка Куба); *сульфатіазол срібла* (Аргосульфан, 2% крем, "Єльфа" (Польща). Вказані лікарські засоби відносяться до групи сульфаніламідних засобів; відповідно до інструкцій для медичного застосування дані препарати мають широкий спектр антибактеріальної активності, що включає майже всі види мікроорганізмів, які спричиняють інфікування ранової поверхні шкіри; активні щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів роду *Candida* і дерматофітів. Бактерицидні властивості даних препаратів обумовлені активністю іонів срібла, які діють на мембрани та клітинні стінки бактерій. Іони срібла вивільняються у рані поступово в результаті дисоціації сульфадіазину або сульфатіазолу срібла, забезпечуючи постійну

протимікробну дію. Бактерицидна активність іонів срібла доповнюється бактеріостатичним ефектом сульфадіазину або сульфатіазолу, що також вивільняються в процесі дисоціації. Вітчняні лікарські засоби подібного складу на ринку України відсутні [22, 23, 24].

Нами також проаналізовані екстемпоральні прописи, до складу яких входить срібло, зокрема срібла нітрат, коларгол або протаргол. Серед екстемпоральної рецептури є чимало прописів м'яких лікарських засобів, до яких входять вказані активні інгредієнти. Екстемпоральні прописи м'яких лікарських засобів наведені у табл. 1.2 [12, 20, 26].

Станом на 2019 рік субстанція срібла нітрату в Україні не зареєстрована, що унеможливує виготовлення екстемпоральних лікарських засобів.

Відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України, із субстанцій срібла в Україні зареєстровані субстанції срібла колоїдного (коларгол) та срібла протеїнату (протаргол), виробництва "Laboratorios Argenol S.L." (Іспанія). Вказані лікарські засоби використовуються як субстанції для виготовлення стерильних та нестерильних лікарських форм.

Таблиця 1.2

Екстемпоральні м'які лікарські засоби, які вміщують срібло

<u>1. Микулича мазь</u>		<u>2. Мазь типу Микулича</u>	
Срібла нітрату	1,0	Срібла нітрату	0,25
Бальзаму перувіанського	10,0	Бальзаму Шостаковського	1,0
Ланоліну	10,0	Вазеліну	30,0
Вазеліну	до100,0		
<u>3. Мазь коларголова типу Микулича</u>		<u>4. Мазь від нежитю</u>	
Коларголу	3,0	Протарголу	0,5
Води очищеної	1,0	Води очищеної	1,0
Ланоліну	2,0	Ментолу	0,1
Свинячого жиру	15,0	Ланоліну	
		Вазеліну	по 5,0

Протаргол і коларгол належать до захищених колоїдів і являють собою колоїдний оксид срібла, захищений продуктами гідролізу білка. Завдяки захисту гідрофобних колоїдів макромолекулами, вони мають цінні технологічні властивості, зокрема спонтанність розчинення. У коларголі і протарголі срібло знаходиться в неіонізованому стані, тому вони не

викликають подразнення тканин, яке виникає внаслідок хімічної взаємодії іонів важкого металу з тканинними білками. Дані препарати володіють більше бактеріостатичною, ніж бактерицидною дією. Оскільки розмір частинок захищених колоїдів такий, що вони не проходять через фізіологічні мембрани, вони не можуть всмоктуватись, і їх препарати проявляють тільки місцеву дію [25, 27, 28].

Однією з найважливіших задач місцевої терапії ран все ще залишається вибір топічного засобу при лікуванні з метою впливу на локальний інфекційний процес. Упродовж стрімкого накопичення знань за основними природно-науковими дисциплінами сучасний арсенал місцевих засобів лікування РП до 20-х років ХХІ ст. нараховує декілька сотень.

Один із головних принципів місцевого лікування інфікованих ран, який поступово сформувався. Йде мова про врахування фазності перебігу РП внаслідок повної патогенетичної різноспрямованості різних фаз. Адже завдання, поставлені у I, II і III-й фазі загоєння суттєво відрізняються [35].

Провідні клініцисти під керівництвом Привольнева В. В. (2015) проаналізували сучасний спектр ЛЗ на основі іонів срібла для місцевого лікування інфікованих ран. Серед комплексних срібловмісних препаратів вичленено переваги комбінацій з антимікробними речовинами (сульфадіазином або сульфатіазолом), адже інші додаткові складові безпосередньо не підсилюють антимікробну дію, яка є основною для срібла у першій фазі РП. Відповідно застосування у II-III фазах має бути обмеженим внаслідок підвищення ризику цитотоксичної дії срібловмісних препаратів [17, 29].

Сучасний принцип підбору ЛЗ і застосування методів лікування, ефективних у певній фазі РП, практично відпрацьований і традиційно не переглядався упродовж тривалого часу. Узагальнені дані представлено у таблиці 1.3.

Принцип підбору ЛЗ залежно від фази РП

Фаза РП	Методи лікування
1	2
Перша фаза РП*	ЛЗ широкого спектру протимікробної дії (з антибактеріальною, протигрибковою і вірулоцидною активністю); осмотичними властивостями (для поглинання ранового ексудату); проти- запальної, некролітичної, імуномодулюючої та анагезивної дії (до комплексних ЛЗ введення місцевих анестетиків – тримекаїн, лідокаїн, анестезин тощо). При цьому всмоктування в кров має бути мінімальним для зниження загальних токсичних ефектів. При виявленні ознак регенераторного процесу на фоні відсутності значного виділення гною і не різко виражених симптомах запалення, що залишились, можливо лікування ран під пов'язками з використанням водовмісних розчинів (10 % йодопірон, 1 % повідон- йод, сульйодопірон). Використовують ЛФ із антисептиками (хлоргексидину біглюконат, повідон-йод, мірамістин, бензалконію хлорид, хлорхінальдол, хлорофіли, етоній тощо), антибіотиками та хіміотерапевтичними субстанціями. Існують і ферментні препарати, що сприяють відходженню нежиттєздатних тканин. Ушкоджена поверхня очищується, усуваються умови для швидкого розвитку інфекції.
Друга фаза РП**	ЛЗ бактерицидної дії з метою попередження вторинної інфекції; стимуляція зростання грануляції; репаративна, протизапальна, помірна вологопоглинаюча дія. В якості репаративів вводять речовини природного (настоянки Софори японської, перстачу, деревію, алантоїн, гемодеріват телячої крові тощо) та синтетичного походження (метилурацил, декспантенол). Доведена доцільність застосування МЛЗ на гідрофільній основі з малим осмотичним тиском, які володіють контрольовано дегідратуючою дією. Насамперед, це в'язко-пластичні гелі, адже гелева основа забезпечує створення осмотичної рівноваги на тривалий час (до 18-24 год), що запобігає зневодненню тканин рани; забезпечує добре вивільнення активних компонентів з основи та їх глибоке проникнення в осередок ураження, ранові канали і порожнини. Ці основи рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. При висиханні здатні утворювати еластичну плівку, що виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників.
Третя фаза РП*	Основні вимоги до ЛЗ багато в чому співпадають з вимогами до препаратів для лікування II-ї фази (ефективний захист грануляційної тканини, профілактика вторинного інфікування рани, прискорення епітелізації). Зокрема це стосується репаративних компонентів, коли існує необхідність у стимуляції епітелізації.

**

Потреба одночасної наявності низки терапевтичних ефектів вимагає створення комбінованих препаратів. Але багатокомпонентні ЛЗ проблематичні у розробці як з технологічного боку, так і у біофармацевтичному аспекті. Тому привертають увагу субстанції з різнобічною дією (алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид, лавандова олія).

1.3 Біофармацевтичні аспекти технології м'яких лікарських форм

Фармацевтичні фактори (шлях введення ЛЗ, вид ЛФ, фізико-хімічний стан АФІ, допоміжні речовини, технологія виготовлення) визначають ефективність та безпеку ЛЗ та є базисом фармацевтичної розробки.

Правильний вибір лікарської форми. Склад та конструкція ЛФ є компромісом між жорсткими вимогами до ЛФ та рівнем розвитку сучасних технологій. Вимоги, що пред'являються ЛФ, залежать від виду захворювання, локалізації вогнища патологічного процесу, властивостей АФІ, способу введення препарату, наявності додаткових вимог [4, 14].

На сьогоднішній день номенклатура ЛФ особливо не розширилася, але з'явилися різновиди з модифікованим вивільненням АФІ (продлонгованим чи прискореним). Дослідження в галузі створення ЛФ із заданими фармакокінетичними характеристиками призвели до винаходу безлічі різних типів мікро- та наноносіїв АФІ - систем доставки ліків [5]. Аналіз типів і структур наноносіїв, а також класифікація допоміжних речовин для систем доставок за їхньою функціональною ознакою вже наводяться в роботах вчених.

Таким чином, біофармацевтичний розвиток поняття ЛФ в даний час дає можливість для створення ЛЗ із високими характеристиками ефективності та безпеки [14].

Фізико-хімічні властивості (стан) АФІ. Це стосується подрібненості, поліморфізму, кристалічності, оптичних властивостей АФІ. Хімічна модифікація речовини значно позначається на кінетиці всмоктування та вивільнення його з організму. Для зміни властивостей АФІ використовують

загальні методи фармацевтики: утворення солей, сокрystalів, гідратів, сольватів, поліморфних модифікацій.

Останнім часом субстанції багатьох АФІ випускають на ринок у вигляді твердих дисперсій (дисперсія речовини у водорозчинному носії), в яких як носій використовують поліетиленгліколь, полівінілпіролідон (ПВП), гідроксипропілметилцелюлозу, полівініловий спирт та ін.

Наприклад, вчені Бразильського університету покращили біодоступність дексаметазону шляхом гомогенного диспергування у матриці полімеру. Фармакологічні дослідження показали контрольовану кінетику вивільнення дексаметазону в полімері та значно більше накопичення його в шкірі порівняно зі складами, що містять полімерні частинки або вільний АФІ.

Допоміжні речовини, їх природа та кількість впливають на терапевтичну активність АФІ та фізико-хімічні характеристики ЛФ у процесі їх виготовлення та зберігання .

Міжнародні фармацевтичні організації (ICH, IPEC, FDA) запропонували віднести допоміжні речовини поряд з АФІ до особливої градації речовин «для фармацевтичного застосування», а контроль за їх якістю здійснювати за відповідними фармакопейними статтями [36].

Нині у світі під час виробництва ЛЗ використовують понад 500 найменувань допоміжних речовин. Більшість їх включено до національних і міжнародних фармакопей (Eur.Ph., Br.Ph., USP, JP) чи національні довідники (Inactive Ingredients Guide's of the FDA, Handbook of Pharmaceutical Excipients та інші) [31, 32, 38].

Особливо широкий асортимент допоміжних речовин у технології МЛС, де їх значення та роль як основ вельми важливі та різноманітні.

Відомо кілька класифікацій основ МЛФ, принцип побудови яких має значення для способу їх виготовлення: це рівень спорідненості властивостей АФІ та основ, можливість розчинення АФІ в основі. Відповідно до цього принципу всі мазеві основи ділять на три групи: ліпофільні, гідрофільні,

ліпофільно-гідрофільні [37].

До ліпофільних (гідрофобних) основ відносять: а) жирові основи (тварини та рослинні жири – свинячий жир, гусячий жир, яловичий жир, мигдальне масло, абрикосове, персикове, соняшникове, оливкове та ін), жири гідрогенізовані (продукти промислової переробки жирів рослинних олій); б) вуглеводневі основи (вазелін, парафін, петролатум, вазелінове масло, нафталанська нафта, озокерит, церезин); в) силіконові (полідиметилсиліконова рідина, полідіетилсиліконова рідина, поліметилфенілсиліконова рідина, аеросил, есилон – 4, 5, есилон – аеросильна основа).

Загальним недоліком жирових і вуглеводневих основ є легка гіркість на повітрі, особливо у присутності води. Фармакологічна індиферентність жирів знаходиться в прямій залежності від їх свіжості, прогірклі жири подразнюють шкіру та слизові оболонки. Крім того, жирні основи мають неприємний запах і забруднюючі властивості, знижують швидкість вивільнення АФІ, піддаються мікробної контамінації, є дефіцитними харчовими продуктами і непридатні для приготування мазей, що містять луги, оксиди та солі важких металів.

Гідрофобні основи гарантовано забезпечують форму МЛС, але зводять до мінімуму динамічні процеси, пов'язані з дифузією та вивільненням АФІ, внаслідок чого ЛЗ виявляються малоефективними. При використанні гідрофобних основ розробники ЛЗ повинні підвищувати ефективність препаратів за рахунок збільшення концентрації АФІ. Крім того, такі основи перешкоджають нормальному функціонуванню шкіри, а в окремих випадках застосування мазей на вазелінових засадах категорично протипоказане.

До гідрофільних основ відносять: а) гелі високомолекулярних вуглеводів і білків (мильно-гліцеринові, крохмально-гліцеринові, желатиново-гліцеринові, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ); б) синтетичні (поліетиленоксидні речовини); (Бетонітові глини, аеросил); г) фітостеринові гелі.

Ліпофільно-гідрофільні основи: а) абсорбційні (сплави ліпофільних основ з емульгаторами (ланолін б/у, спермацетом, воском); б) емульсійні (типу

м/в, в/м). Однак ця класифікація неповно відображає сучасні уявлення про допоміжні речовини, т. к. те саме з'єднання може бути використане в різних ЛФ/

Інша класифікація поділяє допоміжні речовини залежно від впливу на фізико-хімічні характеристики та фармакокінетику ЛФ на такі групи: формоутворюючі, стабілізуючі, пролонгуючі, солюбілізуючі, коригуючі.

Але деякі автори виключають групу формотворних речовин, оскільки формоутворення, як правило, є результатом сукупної дії кількох допоміжних речовин з різними технологічними функціями.

Важливе значення для створення нових МЛФ мають полімери. Полімери використовують як безжирові основи та для стабілізації емульсій, суспензій. Основними серед призначених для цього полімерів є поліетиленоксид (ПЕО), полівініловий спирт, ПВП.

Перспективними є полімерні сполуки, молекули яких містять кілька типів мономерних ланок або звані сополімери. Для створення систем доставки АФІ пролонгованої дії найчастіше застосовуваними полімерами є полімолочна, полігліколіва кислоти, і навіть полімери і сополімери з урахуванням молочної і гліколевої кислот [23].

В результаті досліджень в області полімерів для пролонгації запропоновано ряд нових перспективних полімерів, що мають високу спорідненість з біологічними тканинами живих організмів і в деяких випадках - біодеструкції, що піддаються не до вільних кислот, а до спиртів та інших, менш агресивних по відношенню до біологічних систем, мономерів. Як основу для місцевих анестетиків застосовують біодеструктовані поліалкілкарбонати, такі як поліетиленкарбонат, поліпропіленкарбонат, сополімери етилен-і пропіленкарбонатів.

Великі можливості як біологічно сумісних носіїв АФІ мають поліангідриди [23]. Продуктами біодеструкції поліангідридів є відповідні дикарбонові кислоти, які беруть участь у процесах обміну речовин. В результаті деструкції модифікованих поліангідридів додатково утворюються

залишки модифікатора (наприклад, амінокислоти), які вибирають так, щоб вони засвоювалися організмом. У цьому відношенні цікаві поліангідриди - складні ефіри, які здатні піддаватися деструкції з утворенням саліцилової кислоти, що має протизапальні властивості.

Значний інтерес викликають полімерні комплекси, зокрема полііонні, що формуються при змішуванні розчині протилежно заряджених поліелектролітів. Спрямована зміна умов отримання таких комплексів (тип та концентрація полімерів, співвідношення заряджених фрагментів полікатиону та поліаніону, температура тощо) дозволяє отримати наночастинки різних типів (наночастинки, міцели, наногелі, порожнисті наносфери). Як приклад можна навести полііонні комплекси на основі полі- γ -глутамінової кислоти та хітозану, що використовуються для отримання наночастинок, гідрогелів та плівок біомедичного застосування.

Для практичної фармації українські вчені наводять узагальнену інформацію властивостей емульгуючих речовин, що часто використовуються, на основі Міжнародних фармакопей, за допомогою якої можна цілеспрямовано підбирати допоміжні речовини, враховуючи медико-біологічні вимоги до препарату, що розробляється.

Як загусники, структуроутворюючі і пом'якшувальні речовини використовують поліетиленгліколь-400, емульгатор № 1, ПЕО, ПВП-3, олія рицинова, гліцерин, похідні метилцелюлози [16].

У сучасній фармації широко використовується мікрокристалічна целюлоза, враховуючи її здатність під впливом високих зсувних напруг у воді диспергуватися з утворенням стійких гелеподібних дисперсій. Висока хімічна чистота та фізіологічна інертність целюлози у поєднанні з хімічною стійкістю, нерозчинність у воді та органічних розчинниках, відсутність смаку, запаху, забарвлення дозволяють використовувати його як наповнювач, стабілізатор та емульгатор у фармацевтичній та косметичній промисловості.

В даний час ведеться інтенсивний пошук нових допоміжних речовин для збільшення термінів придатності препаратів. Додавання різних стабілізуючих

речовин забезпечує високу ефективність ЛЗ протягом тривалого часу, що має як велике медичне, а й економічне значення, оскільки дозволяє збільшити термін їх придатності.

Найбільш перспективним у цьому відношенні є створення багатокомпонентних композицій з використанням основотворних речовин поліетилгліколь, ПВП, похідних целюлози, колагену. Колаген може бути отриманий у вигляді волокон, плівок, губок, порошку та гелів різної в'язкості. На відміну від інших основотворчих та полімерних речовин він водо- та газопроникний, має високу сорбційну здатність по відношенню до БАВ, індиферентний, як біополімер має високу спорідненість із людським організмом, легко резорбується та утилізується в ньому.

Сьогодні промисловість випускає не тільки значну номенклатуру, а й лінійки одного виду допоміжних речовин, марки яких відрізняються розмірами частинок, насипною щільністю, сипкістю, що дозволяє вибирати продукт, що забезпечує задані технологічні параметри якості, при цьому приділяється увага морфології частинок та їх розмірів. Вже в деяких країнах складено класифікацію частинок, що зв'язує форму та рельєф їхньої поверхні з технологічними характеристиками.

Сьогодні зарубіжні вчені активно застосовують передові технології створення наноемульсії з використанням різних допоміжних речовин. За допомогою ультразвуку виробляють наноемульсії із лауринової кислоти з розміром крапель олії близько 100 нм. Використовують також методику струменя високого тиску створення наноемульсій кокосового масла.

Таким чином, розвиток фізики, хімії, біохімії визначає стрімкий розвиток у галузі фармації. Варіюючи різні поєднання допоміжних речовин, можна регулювати силу та тривалість терапевтичної дії МЛЗ, регулювати біодоступність АФІ, впливати на їх накопичення у тканинах та на процес елімінації. Основна тенденція розвитку виробництва МЛФ пов'язана з використанням все більш ефективних АФІ, сучасних допоміжних речовин та створенням на їх основі комбінованих препаратів, призначених для лікування

певних захворювань, враховуючи їхню етіологію та патогенез.

Висновки до розділу 1

1. Вивчено основні фази ранового процесу, основні принципи градації процесу загоєння ран на окремі фази. Структуровано еволюційні зміни поглядів на фазність РП та представлено можливі класифікації ран за різними ознаками.

2. Досліджено АФІ, що входять до складу мазі Микулича з точки зору доцільності використання даного складу у лікуванні першої фази ранового процесу.

3. Проаналізовано біофармацевтичні та технологічні аспекти створення нових і удосконалення існуючих складів МЛЗ для лікування ранового процесу.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При вивченні властивостей препарату використовували загальноприйняті методи досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати його якість на підставі отриманих, статистично оброблених результатів.

Виготовлення та випробування препарату були проведені відповідно до загальних монографіями «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування. Мазі» (ДФУ 2.0, Т. 1, с.1098 – 1101), «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках» (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 697 – 702), «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках» (ДФУ 2.0, Т. 3, с.713 – 716).

2.1. Об'єкти дослідження

Характеристика діючих речовин

Срібла нітрат, ДФУ, друге вид., 2 том, С. 594

Характеристика. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або прозорі, безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, розчинний в етанолі.

Функціональне призначення: Антимікробний засіб

Зберігання. У герметично закритих, заповнених доверху банках з темного скла, в прохолодному, захищеному від світла місці.

Термін зберігання. 3 роки [8].

Бальзам Шостаковського.

Характеристика. Густи, в'язка рідина від світло-жовтого до коричнево-жовтого кольору зі специфічним запахом. На повітрі не густіє і не висихає. Легко розчиняється у пропанолі і толуолі, практично не розчиняється у воді і спирті етиловому 96 %. Змішується у всіх співвідношеннях з етиловим ефіром, хлороформом, оліями і рідким парафіном.

Зберігання. У при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці [8].

Характеристика допоміжних речовин

Ланолін водний. Lanolinum hydricum (Ph Eur)

Густа в'язка маса жовтувато-білого кольору. При нагріванні на водяній бані плавиться, розділяючись на два шари: верхній – жироподібні і нижній – водний.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що охороняє від дії світла, в сухому, прохолодному місці.

Термін зберігання. 5 років [31].

Емульгатор Т-2 (Emulsifier T-II) (ТУ У 22942814.001-2001).

Виготовляється з моноестерів стеаринової і пальмітинової кислоти.

Характеристика. Колір від світло-коричневого до коричневого у вигляді плит, лусочок або порошку. Запах слабкий, специфічний. Температура плавлення – 45 °С. Число омилення – не менше 140. Кислотне число – не більше 7,0. Застосовую як пластифікатор і стабілізатор в емульсіях. Температура плавлення 50-60 градусів. Концентрація введення до 10 %. Тип емульсії який утворює - вода в олії. Застосовується для створення гідрофільних мазей, бальзамів, розтирань (рис. 2.5).

Термін зберігання 12 місяців при зберіганні в упаковці підприємства-виробника в сухих, чистих приміщеннях, які захищають його від дії прямих сонячних променів і атмосферних опадів на відстані не менше 1 м від закритих джерел тепла при температурі від 0 °С до 45 °С.

Пропіленгліколь. (ДФУ), 1,2 пропандіол Propylenglycolum (Ph Eur), Propylene glycol (USP, BP, JP), 1,2-Propanediol (CAS № 57–55–6, (–)-1,2-Propanediol № 4254–14–2, (+)-1,2-Propanediol № 4254–15–3), C₃H₆(OH)₂, мол. м. 76,10 – двохатомний спирт аліфатичного ряду, що використовується у фармації як допоміжна речовина: розчинник багатьох нерозчинних у воді АФІ.

Характеристика. В'язка, прозора, безбарвна, гігроскопічна рідина. Змішується з водою і 96 % етанолом. Застосовується у виробництві лікарських та косметичних форм як пом'якшуючий і зволожуючий компонент в концентрації 0,3–5%, яка може змінюватись залежно від призначення та виду використаного, як і гліцерин коригує реологічні та осмотичні параметри в'язких систем та їх вологоутримуючі властивості. Також сприяє підвищенню

проникності шкіри (рис. 2.6) [38].

Термін зберігання 12 місяців при температурі від 5 °С до 25 °С у сухому, захищеному від світла місці і відносній вологості не більше 75 % [].

Олія кукурудзяна Oleum Maydis USP р. 2439, Maydis oleum raffinatum (PhEur), Refined maize oil (BP) [38].

Характеристика. Прозора в'язка жовтувато-золотистого кольору масляниста рідина, має приємний запах та смак, від світло-жовтого до червонувато-коричневого кольору. Для її отримання використовують метод пресування з зародків або насіння *Zea mays* L. методом або екстракції з подальшим очищенням. Щільність при 10 °С 924 кг / м³, температура застигання від -10 до -15 °С, кінематична в'язкість при 20 С 60,6·10⁻⁶ м² / сек, показник заломлення (при 20 С): 1,471 –1,473, йодне число 117 – 123. Відноситься до напіввисихаючих олій. Використовуються в рецептурах кремів, що обумовлено його здатністю проникати з поверхні шкіри, а також утворювати тонку захисну пінку, котра попереджає втрату вологи.

Містить в складі вітаміни А, F, Е, та ненасичені жирні кислоти. тому, що до складу входить, олія кукурудзяна має антиоксидантні властивості (завдяки вітаміну Е).

Термін зберігання 18 місяців. в захищеному від світла місці при температурі від +8 °С до +20 °С [38].

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ, 2-е вид., Т. 2, с. 129)

Характеристика. Прозора, безбарвна рідина, без запаху та смаку. рН від 5,0 до 7,0. Воду очищену одержують з води питної методом дистиляції, за допомогою іонообмінників, зворотного осмосу або іншим методом.

Термін зберігання 3 доби, в захищеному від світла місці при температурі від +8 °С до +20 °С [6].

2.2 Методи дослідження

Вивчення властивостей експериментальних зразків емульсійних основ та готової м'якої лікарської форми проводили з використанням методів

дослідження, які дозволяють об'єктивно оцінити органолептичні, фізико-хімічні та механічні властивості готової лікарської форми.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд, колір, запах дослідних зразків. Колір і запах визначали при розгляданні зразків мазі. Зовнішній вигляд вивчали при нанесенні на предметне скло.

Визначення однорідності. Емульсійна мазь повинна бути однорідною. Однорідність визначали за зовнішнім виглядом за методикою, наведеною в ДФУ 2.0., Т.1 [8].

Вивчення структурно механічних властивостей проводили на віскозиметрі BROOKFIELD HB DV -II PRO (США). Визначення реологічних параметрів проводили з використанням шпинделя SC4-21 для камери об'ємом 8,3 г при температурі 20° С, в діапазоні швидкостей зсуву від 18,6 с⁻¹ до 93 с⁻¹.

Вивчення термостабільності

Дослідження проводили згідно методики ГОСТ 29188.3-91. Вироби косметичні. Метод визначення стабільності емульсій.

Даний метод заснований на розшаруванні емульсії на водну і масляну фази при підвищеній температурі.

При проведенні дослідження пробірки діаметром 14 мм висотою 120 мм на 2/3 об'єму наповнювали, закривали пробками і поміщали в термостат з температурою 40 – 42°С.

Зразки витримували в термостаті 24 години, а потім визначали стабільність. Засіб стабільно, якщо після витримання зразків в пробірках не спостерігається виділення водної фази, допускається виділення масляної фази не більше 0,5 см.

Вивчення колоїдної стабільності проводили згідно методики, ДСТУ 29188.3-91. Вироби косметичні. Метод визначення стабільності емульсій.

Метод заснований на поділі емульсії на масляну і водну фазу при центрифугуванні. Згідно методики, регламентованої нормативним документом, пробірки наповнювали на 2/3 об'єму досліджуваним зразком, поміщали їх в термостат і витримували 20 хв при температурі 42 – 45 °С.

Пробірки виймали, насухо витирали і встановлювали в гнізда центрифуги. Центрифугування проводили 5 хв при частоті обертання 3000 с⁻¹, після чого їх виймали і фіксували стабільність емульсії. Якщо в одній пробірці спостерігалось розшарування, то випробування повторювали з новими порціями зразка. При визначенні стабільності мазі, якщо не спостерігається чіткого розшарування, вміст пробірки виливали на листок білого паперу і відзначали наявність або відсутність розшарування.

Вивчення кислотно-лужного балансу (рН) досліджуваних зразків мазей проводили потенціометричним методом відповідно до вимог, наведених в ДФУ 2.0, Т.1. с. 32 [8].

Висновки до розділу 2

1. Наведено перелік та характеристику речовин (об'єктів дослідження), які були використані при розробці екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі.

2. Опрацьовано методики органолептичних, фізико-хімічних та реологічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості препарату.

РОЗДІЛ ІІІ
ДОСЛІДЖЕННЯ З УДОСКОНАЛЕННЯ ОСНОВИ МАЗІ
МИКУЛИЧА

3.1 Маркетингове дослідження лікарських засобів що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран

Під час роботи було досліджені лікарські препарати представлені на вітчизняному ринку для лікування РП, що представлені різними фармакотерапевтичними групами та ЛФ із різним механізмом дії (табл. 3.1) [9].

Таблиця 3.1

Лікарські засоби для місцевого лікування ран, представлених у різних лікарських формах

Вид ЛФ	Назва препарату, фірма-виробник	Фармакодинаміка, показання до застосування
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Фармакотерапевтична група «Препарати для лікування ран та виразкових уражень» (код АТС D03A X)		
Піна нашкірна	ПАНТЕНОЛ СПРЕЙ (PANTHENOL SPRAY) по 130 г у контейнері під тиском; (Др. Герхард Манн, Хем.фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина)	Активною речовиною препарату є декспантенол (провітамін В5), який має таку саму біологічну ефективність, як і пантотенова кислота, завдяки проміжному обміну речовин. У клітинах шкіри декспантенол швидко перетворюється у пантотенову кислоту, що необхідна для формування і загоєння пошкоджених шкіри і слизових оболонок. <i>Показання:</i> різні ушкодження шкіри і слизових оболонок (у т.ч., при саднах, опіках, асептичних післяопераційних ранах, трансплантації шкіри, Бульозному і пухирчастому дерматитах).
Аерозоль	ОЛАЗОЛЬ® (OLASOL®) по 60 г у балоні з клапаном безперервної дії (АТ «Стома», Україна)	Комбінований ЛЗ, який чинить анестезуючу, антибактеріальну і протизапальну дію, зменшує ексудацію, сприяє регенерації тканин та прискорює процес епітелізації ран. <i>Показання:</i> лікування інфікованих ран, у т.ч. опіків, які довго не загоюються; трофічних виразок, а

		також при вільній шкірній пластиці, мікробних екземах.
Мазь	МАЗЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ (UNGUENTUM THIOTRIAZOLINI) по 25 г у тубах (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зір ка», Україна	Фармакотерапевтична дія зумовлена мембраностабілізуючими властивостями, гальмуванням процесів перекисного окислення ліпідів і активацією ферментів антирадикального захисту в ушкоджених тканинах шкіри та слизових оболонках, що призводить до гальмування розвитку травматичного запалення, збільшення інтенсивності та швидкості репаративних процесів, зменшення термінів загоювання ран. <i>Показання:</i> рани, які тривало загоюються, повільно гранулюються та епітелізуються, трофічні виразки, пролежні, псоріаз, дистрофічні форми пародонтиту та виразкові ураження слизової ротової порожнини та ясен.
Гель для зовнішнього застосування	КОНТРАКТУБЕКС® (CONTRACTUBEX®) по 10, 20 або 50 г гелю у тубах (Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КгаА, Німеччина)	Антипроліферативна, розм'якшувальна, протизапальна, бактерицидна, розгладжувальна дії на рубцеву тканину. Препарат загоює рани, сприяє утворенню епітелію та підвищенню здатності тканин до зв'язування води. <i>Показання:</i> гіпертрофічні келоїдні рубці після операцій, опіків, ампутацій та інших травм шкіри, при травматичних контрактурах сухожилів, атрофічних рубцях.
Пластир нічний інтенсивний	КОНТРАКТУБЕКС® (CONTRACTUBEX®) № 21 у індивідуальній упаковці	

Всебічний аналіз досліджень проведених Яковлевою Л. В. із спів. (2013) і Кран О. С. (2015) дозволило представити чіткий перелік вітчизняних МЛЗ, що застосовуються для профілактики та лікування ран у різних фазах РП. Прослідковується чіткий взаємозв'язок між комплексом АФІ та фармакологічною дією ЛЗ, призначених для використання на певній фазі РП (фрагментарно представлено у табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Лікарські препарати з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем для лікування та профілактики ран у різних фазах ранового процесу на фармацевтичному ринку України*

Торгове найменування ЛЗ, форма випуску	Виробник	АФІ	Фармакологічна дія
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>ЛЗ призначені для використання на I-й фазі РП</i>			
АЛЬГОФІН** (мазь)	ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	хлорофіло-каротинова паста	протимікробна, протизапальна, репаративна
БАКТРОБАН (мазь 2 %)	GlaxoSmithKline Export (Великобританія)	мупіроцин	протимікробна
БАНЕОЦИН** (мазь)	Sandoz (Австрія)	бацитрацин, цинк, неоміцину сульфат	бактерицидна
ДІОКСИКОЛЬ (мазь)	Нижфарм (Росія)	гідроксиметилхін, оксиліндіоксид, метилурацил, тримекаїн	протимікробна, протизапальна, аналгетична, ранозагоювальна
РУКСОЛМОНО** (мазь)	Knoll (Німеччина)	хлорамфенікол	протимікробна, ферментативне очищення ран
ЛЕВОМІЦЕТИН (мазь)	Дарниця (Україна)	хлорамфенікол	протимікробна
ЛЕВОСІН (мазь)	ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	хлорамфенікол, сульфаметоксин, метилурацил, тримекаїн	протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна, аналгетична
МАДЕКАССОЛ** (мазь)	Syntex (Швейцарія)	мадекасол, виділений з Центелли віталька (Centella asiatica)	протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна
МІРАМІСТИН (мазь)	Дарниця (Україна)	мірамістин	протимікробна, протигрибкова, протівірусна, ранозагоювальна
ПОВІДОН-ЙОД (лінімент)	Борщагівський ХФЗ (Україна)	повідон-йод	антисептична, гіперосмолярна, протимікробна, протигрибкова, протівірусна
<i>ЛЗ призначені для використання на I-й та II-й фазах РП</i>			

АЦЕРБІН (мазь)	Монтавіт (Австрія)	кислоти яблучна, бензойна, саліцилова	аналгетична, антисептична, репаративна
ЕБЕРМІН (мазь)	Heber Biotec S.A. (Республіка Куба)	людський рекомбі- нантний епідермальний фактор росту, сульфадіазин срібла	бактерицидна, репаративна, дерматопротек- тивна
КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ (мазь)	Фітофарм (Україна)	настоянка календули (<i>Calendulae</i>)	протизапальна, антисептична
	Лубнифарм (Україна)		
	Тернопільська ФФ (Україна)		
	ОСТ-Фарм ТОВ (Україна)		
<i>ЛЗ призначені для використання на II-й фазі РП</i>			
АЛАНТАН ПЛЮС (мазь, крем)	Унія Фарм (Польща)	алантоїн, дексапантенол	репаративна, зволожуюча
БЕТАДИН (мазь)	Egis (Угорщина)	повидон-йод	протимікробна, фунгіцидна, противірусна, осмотична
ВУЛНУЗАН** (мазь)	Sopharma (Болгарія)	стабілізований луг «Солілуг»	протимікробна, протизапальна, стабілізація фагоцитозу та імуногенезу
ДЕРМАТОЛОВА МАЗЬ** (мазь)	Санітса (Литва)	дерматол	в'язуюча, підсушуюча
	Акрихин (Росія)		
КАРБОДЕРМ- ДАРНИЦЯ** (крем)	Дарниця (Україна)	сечовина	антисептична, кератопластична
РЕПАРЕФ (мазь)	Белмедпрепарати (Білорусь)	комплекс етилових ефірів поліненаси- чених жирних омега (Ω)-кислот	протимікробна, ранозагоювальна, дегідратаційна
РЯТІВНИК-	Alfa Intel (Польща)	оксид цинку, ліпіди молока,	прискорення загоєння ран,

ФОРТЕ (мазь)	Sanhelp (Данія)	декспантенол, терпентин, кол- лоїдальне срібло	профілактика інфікування та розвитку рубців
СТРЕПТОНІТОЛ ДАРНИЦЯ (мазь)	Дарниця (Україна)	стрептоцид, нітазол	протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратуюча
ТИТРИОЛ-ОСТ** (крем, гель)	ОСТ-Фарм, ГНЦЛС (Україна)	олія чайного дерева (Melaleuca)	протимікробна, протизапальна, аналгезивна, репаративна
ЕТОНІЯ-МАЗЬ (мазь)	Галичфарм (Україна)	етоній	протимікробна, аналгезивна, репаративна
	Лубнифарм (Україна)		
ЛЗ призначені для використання на II-й та III-й фазах РП			
ВУНДЕХІЛ** (мазь)	Ейм ТОВ (Україна)	настоянка Софори японської (Styphno- lobium), деревію (Achillea), перстачу (Potentilla), прополісу (Propolis); ка- рофілен	репаративна, протизапальна, антисептична, сквамолітична
ЖИВОКОСТУ МАЗЬ** (мазь)	Житомирська ФФ (Україна)	настоянка живокосту (Delphinium), вітамін Є	репаративна, аналгетична, мембрано- стабілізувальна
	Житомир- біопродукт (Україна)		
	Naturwaren (Німеччина)		
ГЕЛЬ ЖИВОКОСТУ Др. ТАЙСС (гель)	Naturwaren (Німеччина)		
МАЗЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ (мазь 2%)	Червона зірка (Україна)	тітріазолін декспантенол	мембраностабі- лізувальна, репаративна, антисептична
ПАНТЕКСОЛ ЯДРАН (мазь 5%, крем 5%)	Jadran (Хорватія)	декспантенол	протизапальна, репаративна

ПАНТЕСТИН-ДАРНИЦЯ (гель)	Дарниця (Україна)	D-пантенол, мірамітин	репаративна, антисептична, протівірусна, протизапальна
РЯТІВНИК** (крем)	Київмедпрепарат (Україна)	декспантенол, хлоргексидину біглюконат	репаративна, антисептична
ЛЗ призначені для використання на III-й фазі РП			
АКТОВЕГІН** (гель 5%, мазь 5%, крем 5%)	Nycomed Austria (Австрія)	депротеїнізований гемодериват із крові телят	покращення процесів обміну та регенерації тканин
	Bayer Consumer Care AG (Швейцарія)		
БЕПАНТЕН, БЕПАНТЕН- ПЛЮС (мазь, крем)	GP Grenzach Productions GmbH (Німеччина)	декспантенол, хлоргексидину дигідрохлорид	репаративна, антисептична
КОНТРАТУБЕКС (гель)	Merz Pharma (Німеччина)	екстракт цибулі (Allium), гепарину натрію, алантоїн	протизапальна, фібрінолітична, кератолітична
МЕФЕНАТ (мазь)	Фармак (Україна)	мефенаміну натрієва сіль, вінілін	протизапальна, репаративна
ПАНТЕКРЕМ (крем)	Фітофарм (Україна)	дексапантенол	репаративна
СОЛКОСЕРИЛ (желе 10%, мазь 5%)	Solko basel (Швейцарія)	депротеїнізований гемодериват із крові телят	репаративна, проліферативна, нормалізує процеси метаболізму
	ICN Switzerland (Швейцарія)		

Якщо всі МЛЗ, що рекомендовані до застосування при лікуванні ран, за 100 %, то у першій фазі РП пропонуються до використання 53 %, у другій фазі – 31 %, у третій – 16 %. Причому складовими ЛЗ відповідного спрямування є компоненти з різною спрямованістю дії [21].

3.2 Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича

Встановлено, що тип основи м'якого лікарського засобу впливає на вивільнення діючих речовин у формі наночасток, зокрема показано, що

найкраще вивільнення відбувається з гідрофільних мазей на основі макроголів, емульсійного крему, повільніше наночастинки срібла вивільняються з гелевої основи і найслабше - з вазелінової основи, що узгоджується із загальновідомими даними біофармацевтичних досліджень про здатність основ до вивільнення лікарських речовин і дає можливість стверджувати, що тип основи має вплив на вивільнення, а відповідно і ступінь місцевої біодоступності м'яких лікарських засобів не лише з лікарськими речовинами у формі мікро-, але і наночастинок.

На основі отриманих даних нами було прийнято рішення розробити емульсійну основу для виготовлення емульсійної мазі для лікування першої фази ранового процесу.

Додатково при виборі ЛФ для терапії ранового ураженнями врахували можливість введення АФІ з різними фізико-хімічними властивостями, здатність проникати в уражені тканини шкіри і забезпечувати необхідний ефект.

При розробки складу зразків емульсійних основи керувались науковими даними, вимогами що висуваються до них та бажаним фармакологічним ефектом, який повинен проявлятися. Зважаючи на мету роботи, а саме – розробку складу МЛФ репаративної дії – було запропоновано виготовлення мазі на емульсійній основі типу емульсій вода в олії (в / о).

Таблиця 3.3.

Вміст компонентів основи крему, %/ номер зразка

Найменування інгредієнтів	Вміст компонентів основи крему, %/ номер зразка									
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Олія кукурудзяна	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Емульгатор Т2	1	2	3	4	5	6	7	-	-	-
Ланолін	-	-	-	-	-	-	-	5	15	25
Пропіленгліколь	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Вода очищена	До 100,0									

У таблиці 3.3 наведено склади зразків. Емульсійні системи під номерами 1, 2, 3 з концентрацією емульгатора Т2 1, 2, 3 % та зразок № 8, де в якості емульгатора використовували ланолін у концентрації 5 % розшарувались після приготування. Зразок № 4 розшарувався протягом доби після приготування, тому у подальших дослідженнях їх не використовували.

Наступним етапом нашої роботи стало дослідження з контролю основних фізико-хімічних властивостей основ. Дослідження проводили одразу після виготовлення та під час зберігання. Результати дослідження наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Властивості зразків основи МЛФ

№ основи	Органолептичні властивості	pH	Колоїдна стабільність	Термостабільність при 32 °C	Структурна в'язкість, η мПа · с при 20 об / хв, Dr 18,6 с-1	Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)
1	2	3	4	5	6	7
На початку експерименту						
5	Кремopodobна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	6,4 ± 0,3	Стабільна	Стабільна	4410 ± 44	65,4
6	Консистенція густа, щільна, всмоктується важко	6,7 ± 0,2	Стабільна	Стабільна	5580 ± 56	67,9
7	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	7,4 ± 0,3	Стабільна	Стабільна	6120 ± 61	74,4
9	Кремopodobна консистенція, всмоктується важко.	6,9 ± 0,2	Стабільна	Стабільна	8340 ± 83	66,1
10	Консистенція густа щільна, всмоктується важче	7,8 ± 0,3	Стабільна	Стабільна	8310 ± 183	75,1
При зберіганні протягом 3 місяців						

5	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	$6,2 \pm 0,4$	–	–	4480 ± 45	54,6
6	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, слідів не залишає	$6,7 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна	5710 ± 57	72,9
7	Жирна мазь, більш щільної консистенції, залишає жирний блиск, добре всмоктується	$7,6 \pm 0,5$	Стабільна	Стабільна	6280 ± 63	78,4
9	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$6,7 \pm 0,2$	–	–	8510 ± 85	54,1
10	Жирна мазь, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,6 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна	9400 ± 194	80,1
При зберіганні протягом 6 місяців						
6	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, слідів не залишає жирного блиска	$6,5 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна	5500 ± 55	72,9
7	Жирна мазь, більш щільної консистенції, залишає жирний блиск, добре всмоктується	$7,3 \pm 0,5$	Стабільна	Стабільна	6100 ± 61	78,4
10	Жирна мазь, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна	9800 ± 198	81,5

Протягом проведення досліджень, зразки № 5 та 9 не витримали випробування на колоїдну та термостабільність, було помітно розшарування олійної та водної фази, під час тесту.

Тому для подальших досліджень були обрані модельні зразки № 6, 7, 10 які були стабільними, володіли необхідними властивостями.

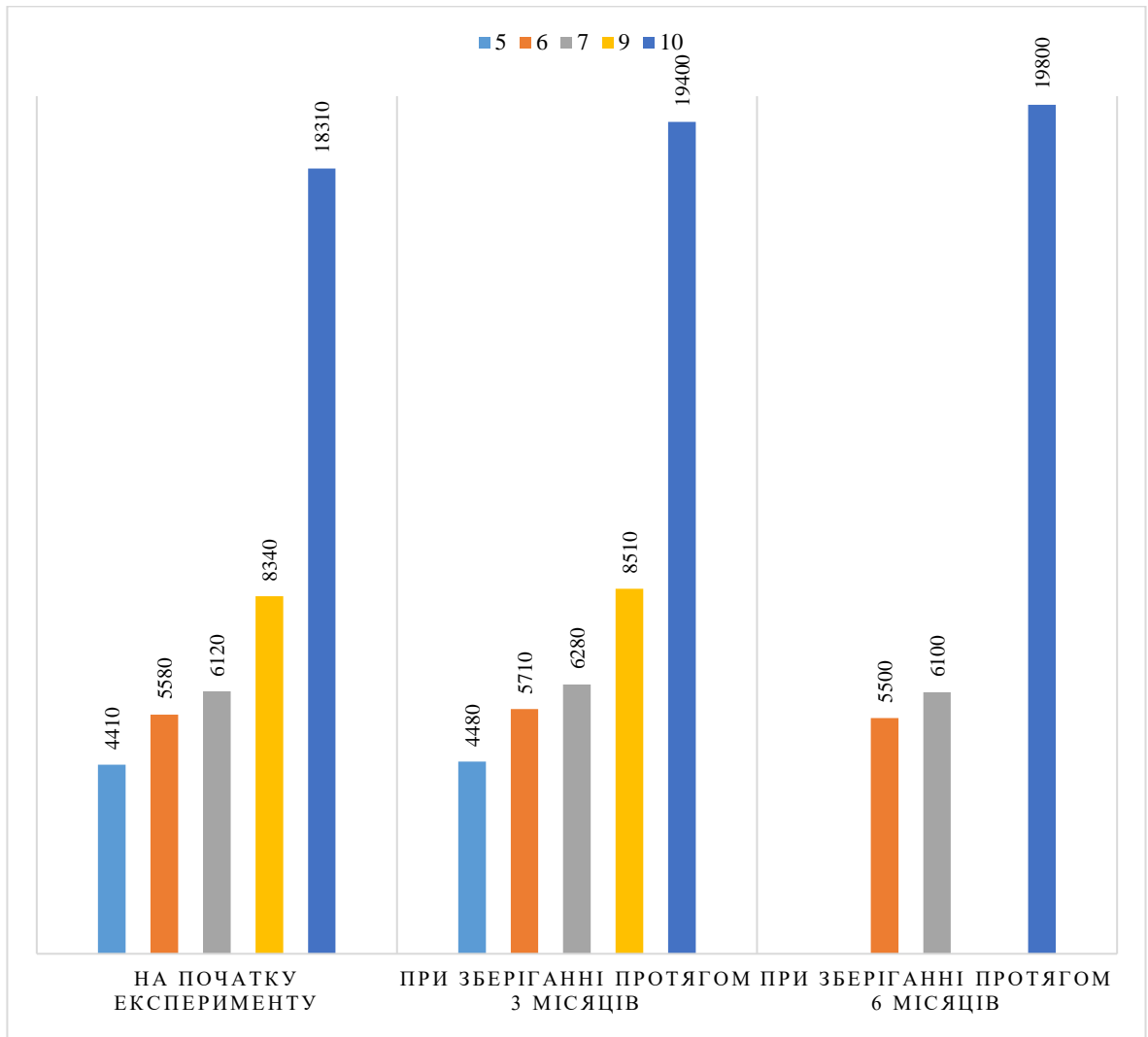


Рис. 3.1 Показники структурної в'язкості модельних зразків емульсійних зразків (на початку експерименту, протягом 3 місяців та протягом 6 місяців).

Наступним кроком роботи стало визначення реологічні властивості розроблених експериментальних зразків. Механічна стабільності, а саме, залежність напруги зсуву від швидкості зсуву, результати якої представлені в діаграмі на рис. 3.1.

Дослідження проводили на віскозиметрі типу BROOKFIELD HB DV -II PRO (США), шпindelь SC4 – 21 при температурі 20 °С. Реограма свідчить, що всі зразки володіють здатністю до відновлення системи після фізичної дії, ці властивості характерні для систем з пружно-в'язкими властивостями і

відповідно підтверджує оптимальність складу. Задовільна здатність до намазуємості і до витискування з туб характеризується наявністю петлі гестерезису.

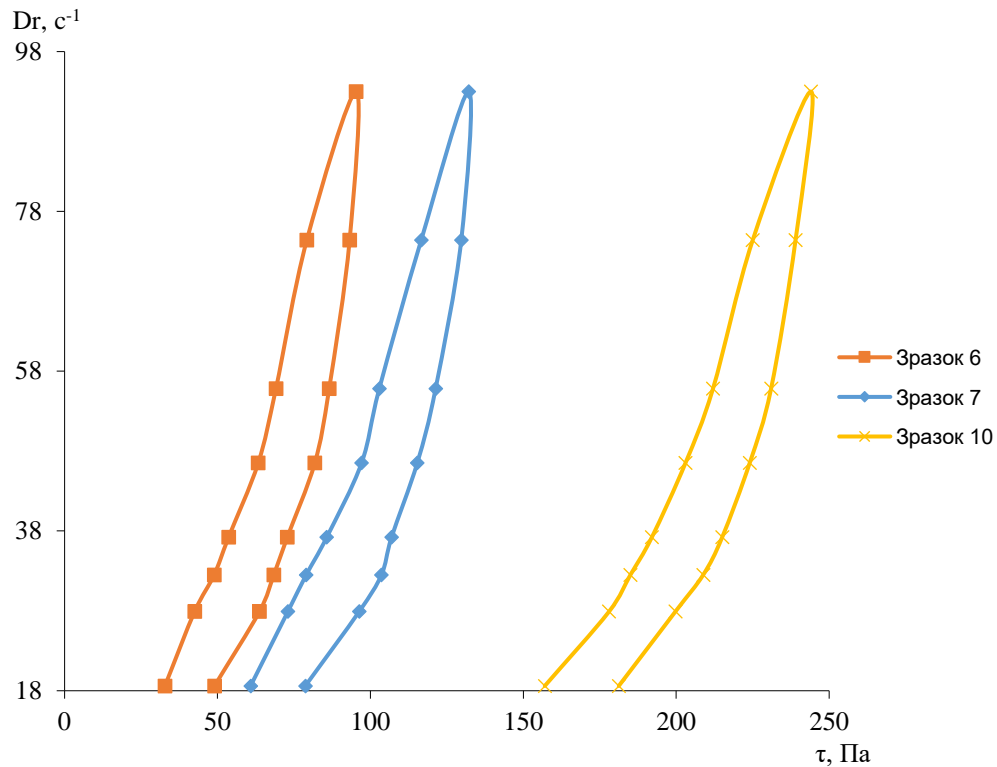


Рис. 3.2 Реограма залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) дослідних зразків при температурі $20\text{ }^\circ\text{C}$

Таким чином, за результатами проведених досліджень, за результатами фізико-хімічних та реологічних досліджень обрано зразок емульсійної основи № 6, до складу якого входять: олія кукурудзяна – 40 %; Емульгатор Т2 – 6,0 %; пропіленгліколь – 5,0 % і вода очищена – до 100,0. Даний склад має задовільні органолептичні, сенсорні, та реологічні властивості витримує тест на колоїдну і термостабільність, тому саме він стане основою-носієм для подальшої розробки екстемпоральної мазі.

3.3 Експериментальне обґрунтування технології екстемпоральної мазі на емульсійній основі

За результатами проведених фармакотехнологічних досліджень розроблено склад мазі Микулича з використанням емульсійної основи (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Склад екстемпоральної мазі

Компонент мазі	Склад
Срібла нітрат	1,0
Бальзам Шостаковського	10,0
Олія кукурудзяна	40,0
Емульгатор Т2	6,0
Пропіленгліколь	5,0
Вода очищена	До 100,0

При виготовленні лікарської форми першочерговий етап технологічного процесу полягає у забезпеченні та дотриманні санітарно-гігієнічних норм.

Безпосередньо технологічний процес виробництва мазі в умовах аптек включає наступні операції:

- приготування водної фази;
- приготування олійної фази;
- змішування фаз і емульгування;
- введення активних речовин;
- гомогенізація;
- пакування, маркування готового лікарського засобу.

При виробництві МЛФ на емульсійній основі необхідно використовувати спеціальне обладнання – гомогенізатори, унговатори [18].

Згідно з розробленим складом і фізико-хімічними властивостями речовин, наводимо технологію препарату.

Стадія підготовки включає підготовку приміщень, персоналу, обладнання, лікарських та допоміжних субстанцій, пакувальних матеріалів, перевірки необхідної нормативної документації.

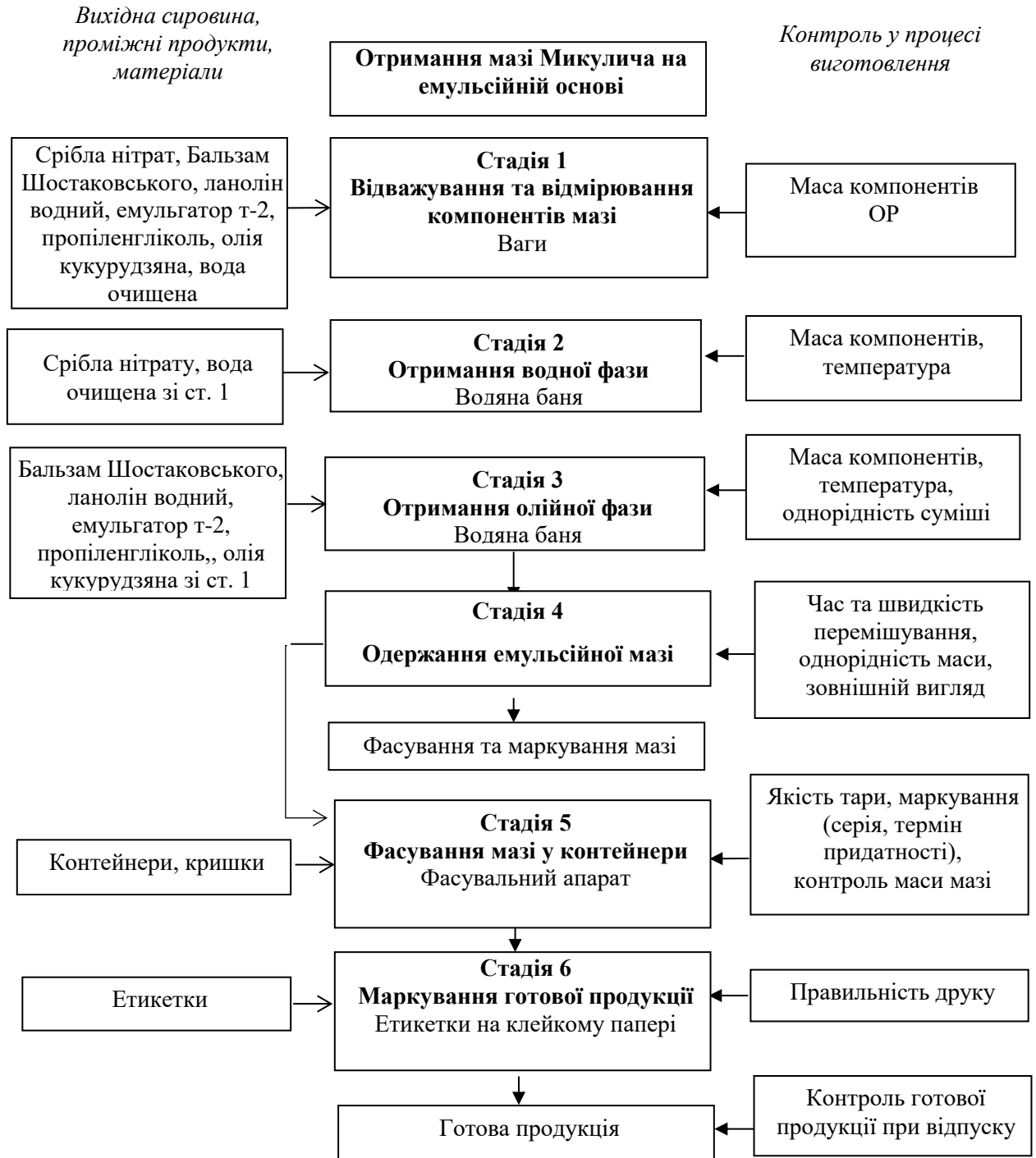


Рис. 3.3 Технологічна схема отримання мазі в умовах аптек

Важливим критерієм якості мазі є її структурно-механічні

характеристики. Більшість мазей, які застосовуються в медичній практиці, відносяться до структурованих дисперсних систем і мають відповідні реологічні властивості, які характеризують не тільки структурно-механічні характеристики, а й вплив на споживчі властивості (екструзію з туб, намазуємість та ін.), Фармакокінетику і терапевтичну ефективність мазі [33, 34].

Вимірювання реологічних параметрів мазі проводили на віскозиметрі типу BROOKFIELD HB DV -II PRO (США), за температурою $20 \pm 2^\circ\text{C}$ (запропонована температура зберігання мазі) і при $34 \pm 2^\circ\text{C}$ (температура, що близька до температурі організму людини). На основі отриманих даних були побудовані графіки залежність в'язкості від швидкості зсуву (τ) при температурі 20°C та 34°C .

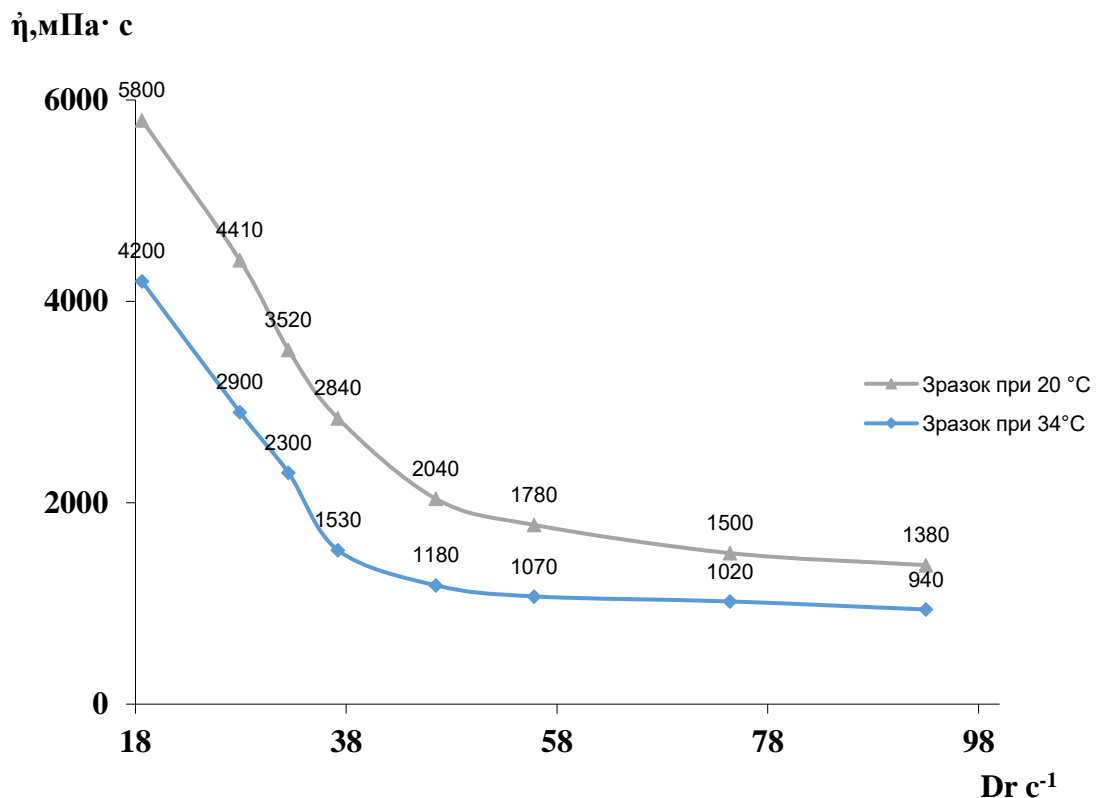


Рис. 3.4 Залежність в'язкості від швидкості зсуву (τ) при температурі 20°C , 34°C

При підвищенні температури спостерігається зменшення ефективної в'язкості. Температурні зміни впливає властивості в'язкості мазі, це

пояснюється зміною швидкості броунівського руху частинок дисперсної системи, що, в свою чергу, впливає на можливість молекулярного взаємодії за рахунок Ван-дер-Вальсова сил, які сприяють утворенню структури коагуляції.

При побудові реограм плинну спостерігалось утворення "петель гістерезису", що свідчить про тиксотропності системи, яка вивчається (рис. 3.3). Досліджувані зразки мають достатню тиксотропність, про що свідчить значна поверхню площі між кривими. Висхідна крива "петлі гістерезису" вказує на спад в'язкості в результаті руйнування структури. Низхідна крива відображає деяку рівноважну, в якій знаходиться система після руйнування структури.

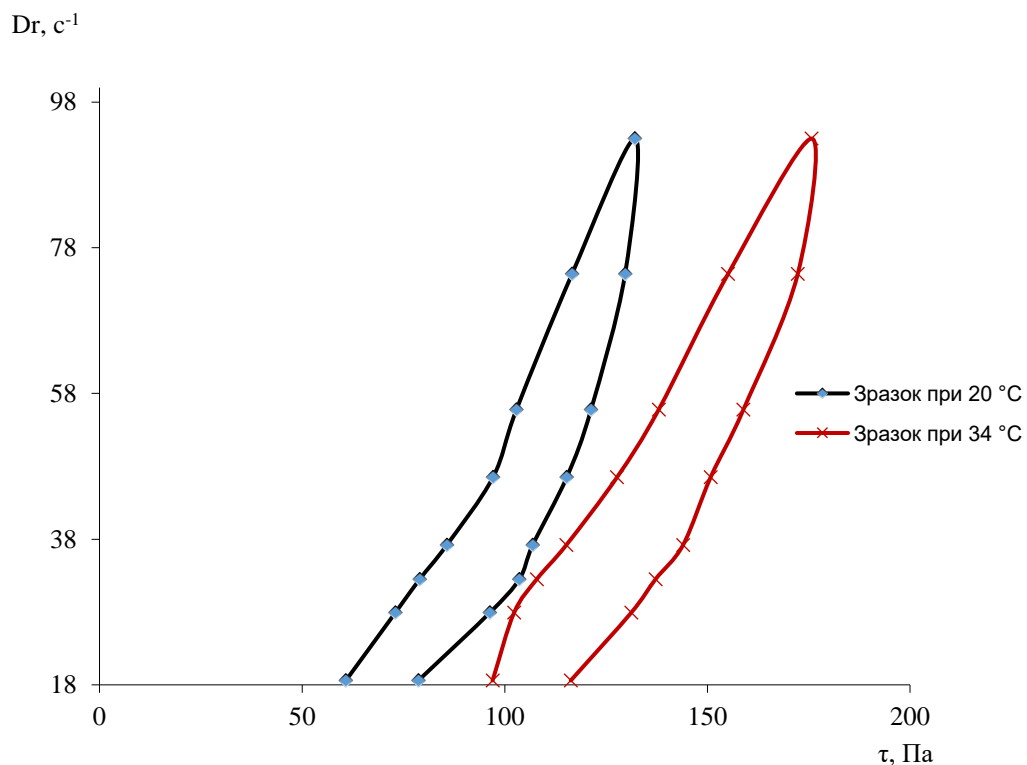


Рис. 3.5 Реограма залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) дослідних зразків при температурі 20 та 34 °C

На основі проведених досліджень було встановлено, що розроблена м'яка лікарська форма є структурованою системою, якій притаманні тиксотропні властивості.

Проведені дослідження з вибору складу, вивчення властивостей розробленого препарату дозволили розробити оптимальну технологію виготовлення препарату. Показники якості наведені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

Показники якості розробленої екстемпоральної мазі

Показники якості	Отримані результати
Термостабільність	стабільний
Колоїдні стабільність	стабільний
Органолептичні і сенсорні властивості	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується
Тип емульсії	Вода / олія
pH	$7,05 \pm 0,5$
Структурна в'язкість, η , мПа·с (20 об/хв., 20 °C)	5800 ± 58
Структурна в'язкість, η , мПа·с (20 об/хв., 32 °C)	4200 ± 42
Коефіцієнт динамічного розрідження (K_d)	67,9
Коефіцієнт температурного розрідження (K_t)	45
Механічна стабільність (МС)	1.14

Висновки до розділу 3

1. На основі отриманих результатів органолептичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад обраної емульсійної основи для екстемпоральної мазі.
2. Експериментально обґрунтовано технологія виготовлення екстемпоральної мазі.
3. Проведено реологічні та структурно-механічні дослідження з встановлення характеристик екстемпоральної мазі для терапії третьої фази ранового процесу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вивчено основні фази ранового процесу, основні принципи градації процесу загоєння ран на окремі фази. Структуровано еволюційні зміни поглядів на фазність РП та представлено можливі класифікації ран за різними ознаками.
2. Досліджено АФІ, що входять до складу мазі Микулича з точки зору доцільності використання даного складу у лікуванні першої фази ранового процесу.
3. Проаналізовано біофармацевтичні та технологічні аспекти створення нових і удосконалення існуючих складів МЛЗ для лікування ранового процесу.
4. Опрацьовано методики органолептичних, фізико-хімічних та реологічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості препарату.
5. На основі отриманих результатів органолептичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад обраної емульсійної основи для удосконалення складу мазі Микулича.
6. Експериментально обґрунтовано технологію екстемпоральної мазі.
7. Проведено реологічні та структурно-механічні дослідження з встановлення характеристик мазі Микулича удосконаленого складу для терапії третьої фази ранового процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бадюк М. І., Гайда І. М. Медична реабілітація учасників бойових дій на регіональному рівні. Екстренна медицина : від науки до практики. 2018; 1(27) : 21-30.
2. Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І., Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. Фармацевтичний журнал. 2010. №2. С.16-27.
3. Гайда І., Бадюк М., Сушко І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних Сил України. Патологія. Запоріжжя. 2018 ; 15(1/42) : 73-76.
4. Гладух Є. В., Сайко І. В., Січкара А. А., Солдатов Д. П. Теоретичні основи фармацевтичної технології: навч. посібник. Харків : НФаУ. 2016. 203 с.
5. Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г., Якимів О.В., Еволюція фармакопейних монографій на м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матер. 1 міжн. наук.-прак. інтернет конф. Харків, 2014. С. 60-61.
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т.2. 724 с. (Інформація та документація).
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т.3. 732 с. (Інформація та документація).
8. Державна Фармакопея України: в 3-х т. / Державне підприємство «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. (Інформація та документація).

9. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.09.2020).

10. Дронов А. И., Скомаровский А. А., Колесник В. А. и др. Современные подходы к лечению ран в зависимости от фаз раневого процесса. Шпитальна хірургія. 2013 ; (2) : 68-69.

11. Жадинский А. Н., Жадинский Н. В. Лечение гнойных ран в первой фазе раневого процесса. Український журнал хірургії. 2012 ; 2(17) : 109-114.

12. Заліська О., Парновський Б., Бик Н., Худзів І. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти / Єженедельник Аптека. 2014. №22 (943). URL: <http://www.apteka.ua/article/293675> (дата звернення: 25.06.2020).

13. Зозуля І. С., Слонецький Б. І., Максименко М. В. та ін. Рани: загальні поняття, діагностично-лікувальні підходи на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах : навч. посібник. Вінниця : ТОВ Меркьюрі Поділля. 2013. 78 с.

14. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине. Фармация. 2013. № 7. С. 44–49.

15. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Зинченко И.А., Ляпунов А.Н., Столпер Ю.М. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии. Фармацевтическая отрасль. 2014. № 5 (46). С. 22–31.

16. Ляпунова, А.М. Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів мометазону фууроату для лікування дерматозів: автореф. дис. канд. фармацев. наук: 15.00.03 / А. М. Ляпунова. - Харків, 2019. - 25 с. - Бібліогр.: с. 19–21.

17. Микуляк М. Я., Олійник А. О. Лікування ран. Ветеринарна медицина України. 2013 ; 10(212) : 41.
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. К.: МОЗ України. 2010. 169 с. (Інформація та документація).
19. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. № 3. С. 214–222. URL: <https://smac-journal.ru/publication/2011/3/smac-2011-t13-n3-p214/> (дата обращения: 18.09.2020).
20. Редькін Р., Сятиня М.Л., Попович В.П., Глущенко О.М., Коновалова Н.Г. Ex tempore: «ручному» виготовленню ліків бути! / Р. Редькін // Фармацевт практик. – 2015. – № 1.– С.20-22. Екстемпоральне виготовлення ліків: аналіз, проблеми, необхідність. Фармація України. Т.2. Актуальні проблеми сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури. 2015. С. 402
21. Сайт аптеки «Апотекет» URL: <https://www.apoteket.se/>. (дата звернення: 25.06.2020).
22. Самборський О.С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. Фармацевтичний часопис. 2018. № 1. С. 102-114.
23. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Давитавян Н.А. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств. Новые технологии. № 2. 2012. С. 247–254.
24. Самсон А.А., Кузьмин Ю.В., Самсон М.А. Антибактериальная терапия гнойных ран. Медицина неотложных состояний. 2018. № 7 (94). С. 13–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-gnoynyh-ran> (дата обращения: 26.02.2020).
25. Соловійов О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г [та ін.] Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення II. Порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до

технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. Фармацевтичний журнал. 2014. № 2. С. 3–12.

26. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Волох Д. С., Кучмістова О. Ф. та ін. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування 32 і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід. Фітотерапія. Часопис. 2020 ; (2) : 43-47.

27. Тарасенко В. О., Шматенко В. В. Організаційно-економічні аспекти екстемпоральної рецептури. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10-11 листопада 2016 р.). Тернопіль : ТДМУ. 2016. С. 245-246.

28. Тихонов О. І., Ярних Т. Г Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фармац. ф-тів / за ред. О. І. Тихонова. Вид. 4-те, випр. та допов. Вінниця: Нова книга, 2016. 536 с

29. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. World Health Organization. 2018. URL: https://www.who.int/docs/defaultsource/primary-health-care-conference/amr.pdf?sfvrsn=-8817d5ba_2 (Date of access: 12.07.2020).

30. Balan S., Hassali M.A., Mak VSL. Challenges in pediatric drug use: a pharmacist point of view. Res Social Adm Pharm. 2017. № 13(3). P. 653-655.

31. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014. Vol. 1. 1456 p

32. Giam J. A., McLachlan A. J., Krass I. Community pharmacy compounding-impact on professional status. Int J Clin Pharm. 2011. Vol. 33, №2 P.177–82.

33. Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies : PE010 – 1. The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) August. Geneva. Brussels. P. 52.

34. Guide to Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments: PE 010 – 2 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). April 2008, Geneva. Brussels. P. 46.

35. Holmes A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10014. P. 176–187. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
36. Minghetti P., Pantano D., Gennari C. G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy*. 2014. Vol. 117 № 3 P. 328–333.
37. Peterson J., WeinStein J. Dermatological preparations available through compounding pharmacies. Florida MD. 2012 URL: <http://www.floridamd.com/dermatology/dermatological-preparations-available-through-compounding-pharmacies/> (Date of access: 12.07.2020).
38. The United States Pharmacopoeia, 37th ed., NF 32., 2014. – 5230 p (Інформація та документація).

ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

Оксана АРКУША

Учасник ІV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю
**«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
 ДО ДОСЯГНЕНЬ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»**

Резстраційне посвідчення № 583 Державної наукової установи «Національний фармацевтичний університет» від 02.08.2021 р.

Ректор Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України

Проректор з науково-педагогічної роботи, доктор фармацевтичних наук, професор





Алла КОТВИЦЬКА



Інна ВЛАДИМИРОВА

19 травня 2022 року, м. Харків







Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
“30” вересня 2021 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Оксани АРКУШИ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження з удосконалення основи мазі Микулича», керівник кваліфікаційної роботи: Єлизавета ЗУЙКІНА, докт. філ., затверджена наказом НФаУ від НФаУ від “18” _____ березня 2022 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: емульсійна основа, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - проаналізувати й узагальнити дані літератури з питань стадійності, етіопатогенетичних особливостей розвитку ранового процесу;
 - вивчити асортимент екстемпоральних мазей, що використовуються при лікуванні ранового процесу.
 - провести дослідження асортименту лікарських форм з групи препаратів, що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України;
 - привести характеристику допоміжних речовин, які застосовуються в технології МЛФ;
 - обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи мазі Микулича;
 - розробити технологію екстемпоральної мазі Микулича.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 8 таблиць, 5 рисунків

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	04.10.2021	04.10.2021
2	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	16.12.2021	16.12.2021
3	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	30.03.2022	30.03.2022

7. Дата видачі завдання: «30» вересня 2021 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	вересень 2021 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень-листопад 2021 р	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	листопад-грудень 2021 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	січень - лютий 2022 р.	виконано
5	Оформлення роботи	березень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Оксана АРКУША

Керівник кваліфікаційної роботи

Єлизавета ЗУЙКІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103
по Національному фармацевтичному університету

від 18 березня 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Аркуша Оксана Юріївна	Дослідження з удосконалення основи мазі Микулича	Research to improve the basis of Mykulych ointment	ас. Зуйкіна Є. В.	доц. Азаренко Ю. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Оксани АРКУШИ

на тему: «Дослідження з удосконалення основи мазі Микулича»

Актуальність теми. Сьогодні в медицині використовуються різноманітні за характером та призначенням лікарські засоби. Проте, потреба в нових, ефективних і доступних лікарських препаратах, які володіють протизапальною, репаративною дією та можуть використовуватися для лікування ран, трофічних виразок, запальних процесів різною етіології, є актуальною, а дослідження з її вирішення – нагальні та затребувані.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Автором були проаналізовано вимоги до екстемпоральних м'яких лікарських форм, виявлені недоліки, що містить застаріла рецептура. Наведено напрямки удосконалення екстемпорального провису шляхом застосування нових, сучасних емульсійних основ. Вивчено асортимент допоміжних речовин, що входять до складу м'яких лікарських форм для використання у дерматологічній практиці. Теоретично та експериментально підтверджено вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи. Експериментально обґрунтована технологія виготовлення мазі на емульсійній основі. Доведено доцільність використання емульсійній основі з метою удосконалення екстемпоральної рецептури мазі Микулича. Проведене вивчення характеристичних показників якості розробленого препарату.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Оксани АРКУШИ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну

комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____ Єлизавета ЗУЙКІНА

"11" квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Оксани АРКУШИ

на тему: «Дослідження з удосконалення основи мазі Микулича»

Актуальність теми. Ураження шкірних покривів людини будь-якого типу та ступеня тяжкості може значним чином погіршити якість життя. За останні роки у зв'язку з важким політичним становищем, обумовленим бойовими діями на Сході України, тяжкість та частота ранового ураження зросла у сотні разів. Тому важливим та актуальним питанням є розробка нових та удосконалення вже існуючих екстемпоральних лікарських форм.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота Оксани АРКУШИ виконана на належному теоретичному рівні. Для вирішення поставленого завдання автором досліджені і вивчені літературні дані щодо номенклатури лікарських препаратів та основні напрями створення м'яких лікарських форм на емульсійній основі, перспективи використання допоміжних речовин, що можуть бути застосовані у екстемпоральному виготовленні м'яких лікарських форм.

Пропозиції автора по темі дослідження. На підставі проведених досліджень автором запропоновано удосконалений склад екстемпоральної мазі Микулича на емульсійній основі та технологія його виготовлення.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі граматичні та орфографічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Оксани АРКУШИ за виконаним обсягом і результатами досліджень відповідає вимогам, до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена для захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

Юлія АЗАРЕНКО

"20" квітня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувача вищої освіти групи Фс17(5,0д)-04 спеціальності
226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Аркушу
Оксану Юріївну – з доповіддю на тему «Дослідження з удосконалення основи
мазі Микулича» (науковий керівник, ас. Зуйкіна Є. В.)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Оксана АРКУША до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з удосконалення основи мазі Микулича»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЄЦОВА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Оксана АРКУША представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ / Єлизавета ЗУЙКІНА

"11" квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Оксана АРКУША допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ / Лілія ВИШНЕВСЬКА

"27" квітня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 7 » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Світлана ГАРНА/