

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

**Фармацевтичний факультет
Кафедра Технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ
ГЕЛЮ З КЕТОРОЛАКОМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17 (5,0д)-09 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація спеціальності 226 Фармація освітньої програми «Фармація»
Лілія ТАРАНЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків, канд. фармацевт. наук, доцент
Володимир КОВАЛЬОВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри технології фармацевтичних препаратів канд. фармацевт. наук, доцент
Дмитро СОЛДАТОВ

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена обґрунтуванню складу та аналізу технологічних параметрів гелю для лікування ревматичних, неврологічних та травматологічних захворювань. Робота викладена на 46 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 49 позицій, серед яких 37 вітчизняні, 12 іноземні. Роботу ілюстровано 12 таблицями і 10 рисунками.

Ключові слова: гель, кеторолак, НПЗЗ, технологія.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to substantiation of the composition and analysis of the gel technological parameters for the treatment of rheumatic, neurological and traumatic diseases. The work is presented on 46 pages of printed text, consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of used sources, appendices. The list of used sources contains 49 items, including 37 Ukrainian and 12 foreign. The work is illustrated by 12 tables and 10 figures.

Key words: gel, Ketorolac, NSAIDs, technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ	9
1.1. Запальний процес та його особливості	9
1.2. Нестероїдні протизапальні засоби, класифікація, характеристика	11
1.3. Лікарські засоби кеторолаку на фармацевтичному ринку України	14
1.4. Гелі та гелеутворювачі у фармацевтичній практиці	24
Висновки до розділу 1	28
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ	29
2.1. Опис, хімічна характеристика та використання кеторолаку	29
2.2. Характеристика компонентів, які входять до складу гелю кеторолаку	30
2.3. Методи дослідження	36
Висновки до розділу 2	37
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ГЕЛЮ І ВИВЧЕННЯ ЙОГО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	38
3.1. Теоретичне обґрунтування складу гелю з кеторолаком	38
3.2. Технологія гелю у лабораторних умовах	41
3.3. Дослідження осмотичних властивостей гелю	42
3.4. Визначення рН зразків гелю	44
Висновки до розділу 3	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

МЛФ – м'яка лікарська форма

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб

НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат

ПГ – пропіленгліколь

ТЕА – триетаноламін

ЦОГ – циклооксигеназа

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Запальні та дегенеративні захворювання суглобів та хребта, міозити, бурсити, тендовагініти, періартрити різних локалізацій посідають четверте місце за поширеністю після захворювань системи кровообігу, дихання та травлення. Економічні витрати суспільства тіснопов'язані з такими захворюваннями та патологічними станами опорно-рухового апарату: остеопороз, остеоартроз, біль у спині, ревматоїдний артрит і травми опорно-рухового апарату. Найчастіше біль зумовлений запальними, механічними або судинними чинниками та в більшості випадків має хронічний характер. Враховуючи складну природу болю у разі ревматичних захворювань, для його пригнічення використовуються різноманітні лікарські засоби, проте найбільш добре патогенетичне обґрунтування має використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [21, 30, 31].

За статистикою препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є найпопулярнішими лікарськими засобами серед лікарів і населення для лікування м'язово-суглобного болю і займають провідне місце в світі за обсягами споживання. Це пояснюється їх високою ефективністю при больовому синдромі запального походження різного характеру і спектром фармакологічних ефектів: протизапальним, аналгетичним та жарознижувальним. НПЗЗ приносять полегшення при багатьох захворюваннях, що супроводжуються симптомами запалення, болю або лихоманки. Клінічно позитивний ефект НПЗЗ виражається у зменшенні больових відчуттів, ознак місцевого запалення та температурної реакції [38, 33, 21].

Актуальність теми. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) — це засоби, які вже понад 100 років успішно використовуються у фармакологічній практиці. На сьогодні до групи НПЗЗ входить більше 70 препаратів різної хімічної структури, для яких є характерними протизапальна, аналгезуюча та жарознижувальна дія.

За даними ВООЗ, понад 20% населення планети регулярно приймають НПЗЗ. При цьому відмічається високий ризик розвитку системних побічних ефектів, а проблема їх переносимості і безпечності стоїть досить гостро. Серед широкого спектру побічних дій НПЗЗ на особливу увагу заслуговують ті несприятливі ефекти, які безпосередньо чи опосередковано становлять загрозу для життя: зміни з боку травного каналу (гастроінтестинальні порушення та гастродуоденальні виразки), нирок (затримка рідини та електролітів, гостра ішемічна ниркова недостатність, інтерстиційний нефрит, нирковий папілярний некроз, мембранозна нефропатія), тромбоцитарного гемостазу (тромбоемболічні ускладнення), кровотворної системи (тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія) та центральної нервової системи (депресія) [21, 7, 38].

Зважаючи на це, з метою запобігання системних побічних реакцій доцільним є застосування лікарських форм (ЛФ) НПЗЗ місцевої дії в тих випадках, коли це доцільно, що відкриває ширший спектр можливостей для подальшого вивчення [21, 7, 38].

Мета дослідження: Метою роботи магістерського рівня є обґрунтування складу та вивчення технологічних параметрів гелю з протизапальними властивостями, діючою речовиною якого є кеторолак.

Завдання дослідження:

- На основі аналізу літератури виявити сучасні тенденції місцевого застосування топічних НПЗЗ;
- Теоретично обґрунтувати оптимальний склад гелю.
- Провести фізико-хімічні та технологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимальної гелевої основи;
- Розробити технологію гелю;
- Вивчити біофармацевтичні, структурно-механічні властивості розробленої МЛФ.

Об'єкт дослідження: М'які лікарські форми з кеторолаком.

Предмет дослідження: Кеторолак, гелева основа.

Методи дослідження: Для досягнення поставленої мети було

використано загальнонаукові методи дослідження: аналіз, синтез, зіставлення, аналогія, узагальнення, порівняння, систематизація для обробки літературних даних; спостереження, порівняння, вимірювання, моделювання, експеримент для приготування та дослідження зразків гелів; а також фізико-хімічні та технологічні методи.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень для приготування в умовах аптек запропоновано гель для місцевого усунення запального процесу та лікування больового синдрому помірної та високої інтенсивності. Проведена робота може бути використана для подальшого вдосконалення складу МЛФ з метою розширення асортименту препаратів вітчизняного виробництва.

Елементи наукових досліджень. На основі даних літератури обґрунтовано склад та розроблено технологію виготовлення гелю з кеторолаком на гелевій основі для лікування больового синдрому сильної та помірної інтенсивності. У роботі апробовано лабораторну технологію гелю, що містить у якості АФІ КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®, вивчено рН та осмотичні властивості гелю.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи представлені на конференціях «Priority directions of science development» (Львів, Україна 3-4 лютого 2020 р.) та Topical issues of new medicines development (м. Харків, 8-10 квітня 2020 року), за темою роботи надруковано 2 наукових публікації («Створення перспективних лікарських форм кеторолаку» та «The study of the assortment of gels bases»).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 49 позицій, серед яких 37 вітчизняні, 12 іноземні. Роботу ілюстровано 12 таблицями і 10 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

1.1. Запальний процес та його особливості

Запалення — комплексна захисна реакція організму, що представлена динамічною взаємодією гуморальних та клітинних реакцій, спрямованих на захист від впливу шкідливих екзо- та ендогенних чинників, у тому числі інфекції, та в підсумку призводить до відновлення функціональної і морфологічної цілісності уражених тканин [23, 2, 18].

Усі запальні процеси пов'язані або залежать від надходження лейкоцитів у запалену тканину, тому що збільшення загальної кількості лейкоцитів є центральним імунним процесом під час запалення. Перший умовний етап запалення характеризується тим, що запальні або інфекційні подразники викликають екстравазацію циркулюючих в кров'яному руслі нейтрофілів у паренхіматозну тканину. Наступна хвиля запалення характеризується залученням моноцитів і запальних лімфоцитів. Рекрутинг лейкоцитів організовується різними стимулами, отриманими з тканини, такими як хемокіни або цитокіни. Підвищення рівня цитокінів запалення в крові в десятки, можливо й в сотні разів є характерним для запального процесу. У разі порушення продукції або реценції окремих цитокінів, а особливо у випадку їх надлишку запускається процес так званої «цитокінової бурі», яка сама стає фактором прогресування захворювання [3, 39, 28].

Спричинювані цитокінами ефекти спостерігаються на місцевому рівні (в осередку запалення) і на рівні організму (системна дія). Адже вони беруть участь у розвитку основних процесів, що складають суть запалення, а саме:

- вторинній альтерації. З-поміж інших цитокінів безпосереднє відношення до ушкодження клітин і позаклітинних компонентів має ФНП- β (лімфотоксин) - продукт активації макрофагів і Т-лімфоцитів. Високі його концентрації спричиняють цитоліз, посилюють продукцію вільних радикалів у вогнищі запалення; індукують синтез колагеназ і, як наслідок, сприяють деградації колагену;

- еміграції лейкоцитів. Ряд цитокінів індують синтез адгезивних білків в ендотеліальних клітинах, що сприяє прилипанню до поверхні ендотелію нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Крім того, деякі інтерлейкіни значно посилюють хемотаксис лейкоцитів у вогнищі запалення;

- проліферації. Однією з властивостей багатьох цитокінів є їхня мітогенна активність, що виявляє себе посиленням процесів проліферації в осередку запалення. Водночас деякі цитокіни (ІЛ-1, ФНП) стимулюють синтез колагену і ангиогенез;

- загальних проявів запалення, відомих як "реакція гострої фази".

Загальні ознаки запалення визначаються реакцією організму в цілому на місцевий запальний процес. До них, зокрема, можна віднести гарячку, яка розвивається внаслідок вивільнення нейтрофільними лейкоцитами і макрофагами речовин - вторинних (лейкоцитарних) пірогенів. Лейкоцитоз особливо характерний для гострого запалення, спричиненого гноєутворювальними мікробами. Основними його рисами є нейтрофіліоз та зсув лейкоцитарної формули вліво. Розвиток лейкоцитозу при запаленні пов'язують по-перше з виходом лейкоцитів з резервного пулу червоного кісткового мозку в кров, по-друге зі стимулюванням лейкопоезу, в основі якого лежить дія на кровотвірні клітини лейкопоетинів, що вивільнюються нейтрофілами та макрофагами у вогнищі запалення. Також на запалення організм реагує збільшенням вмісту в крові "білків гострої фази запалення", до них належать протеїни, концентрація яких у плазмі крові при гострому запаленні зростає більш ніж на 50%. Більшість з них утворюється в печінці під впливом продуктів альтерації, що надходять у кров з вогнища запалення. У свою чергу зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) зумовлено збільшенням концентрації в плазмі крові грубодисперсних білків (α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулінів, фібриногену), що також є білками гострої фази запалення. Зазначені протеїни зменшують поверхневий негативний заряд еритроцитів, унаслідок чого вони легко агрегують. Окрім того, запалення супроводжується процесами інтоксикації, оскільки деякі продукти альтерації, що надходять з

вогнища запалення в кров, чинять токсичний вплив на центральну нервову систему, зумовлюючи симптоми загальної слабкості, головного болю, порушення сну тощо [18, 7, 12, 23].

Згідно із сучасними уявленнями протизапальні та аналгетичні властивості НПЗЗ, пов'язані головним чином з блокадою синтезу простагландинів внаслідок пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ) [21, 12].

Простагландини, окрім короткочасної дії при гострому запаленні, посилюють дію цитокінів на різні типи запальних клітин і стимулюють їхню патогенну конверсію, критично впливаючи на експресію їх генів. Оскільки нестероїдні протизапальні препарати діють шляхом інгібування ЦОГ і пригнічення біосинтезу простагландинів, традиційно вважалося, що простагландини функціонують переважно як медіатори гострого запалення.

Після інвазії чужорідних патогенів або пошкодження тканин вроджена імунна система негайно активується у відповідь на молекули, що несуть патоген-асоційовані молекулярні структури і пов'язані з пошкодженням молекулярні структури, набирає гранулоцити в пошкоджену тканину для звільнення від патогенів, виробляє медіатори запалення, включаючи прозапальні цитокіни і ліпідні медіатори, такі як простагландини і лейкотрієни (LTs), і викликає гострий запальний процес, що може тривати до декількох днів, до знешкодження патогенів і очищення від пошкоджених тканин. Гостре запалення зникає, і тканина відновлюється, коли патоген-асоційовані молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням молекулярні структури, патогени та пошкоджені тканини очищаються. Однак індукцйбельна ізоформа ЦОГ, ЦОГ-2, часто високо експресується в тканинах хронічних захворювань, що свідчить недосконало вивчену роль простагландинів у хронічному запаленні [12, 18, 23].

Саме цей тип запалення лежить в основі різних хронічних захворювань, таких як аутоімунні, нейродегенеративні, судинні, метаболічні та онкологічні захворювання.

Останні дослідження в різних експериментальних системах почали розкривати можливі механізми, завдяки яким запалення набуває хронічної форми. Вони включають генерацію механізмів позитивного зворотного зв'язку, які підсилюють запальні реакції, і придушення механізмів негативного зворотного зв'язку, що призводить до залучення, активації, фенотипової трансформації та синергічної взаємодії різних типів клітин і підтримує передачу сигналів прозапальних цитокінів в місцях запалення.

Також, гостре запалення часто стає хронічним, коли набутий імунітет підвищується проти патологічних антигенів, що утворюються в осередках запалення, і викликає імунне запалення. Антигени, що генеруються в осередках запалення, поглинаються антигенпрезентуючими клітинами, такими як дендритні клітини і макрофаги, які активуються при цьому поглинанні, мігрують до лімфатичних вузлів і представляють системи [7, 12].

1.2. Нестероїдні протизапальні засоби, класифікація, характеристика

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) посідають одну із найбільш важливих позицій у клінічній практиці. Основними показаннями їх призначення є запальні процеси різного генезу, біль, лихоманка, захворювання сполучної тканини. Окрім цього, сьогодні НПЗЗ – одна з найбільш ефективних груп лікарських препаратів для лікування захворювань опорно-рухового апарату. Кожного дня у всьому світі більше 30 млн людей приймають НПЗП, причому 2/3 з них – без рецептурні [21, 25, 30].

Дія нестероїдних протизапальних засобів полягає не тільки в придушенні запального процесу, але також у виразному аналгетизуючому та антипіретичному ефекті. НПЗП найбільш широко застосовуються при лікуванні гострого та хронічного болю при захворюваннях опорно-рухового апарату: запальних та дегенеративних захворюваннях суглобів та хребта, дифузних захворюваннях сполучної тканини, хворобах позасуглобових м'яких тканин, великій групі захворювань із болями в нижній частині спини,

остерозах, що супроводжуються болями. Вони застосовуються також у кардіології при запальних кардіопатіях і як засіб профілактики тромбозів, у передопераційній підготовці та веденні хворих після «малих» операцій (ацетилсаліцилова кислота), при головних болях, дисменореї, багатьох інших запальних процесах, що супроводжуються підвищенням температури та болем. Однак їх застосування може супроводжуватися розвитком серйозних ускладнень у вигляді порушень серцево-судинної системи та ШКТ. В даний час у розпорядженні лікарів є широкий спектр НПЗП, кожен з яких має свої переваги і недоліки [19, 30, 33, 21].

Існує кілька класифікацій НПЗП, їх розподіляють за хімічною структурою, тривалістю і силою ефектів, селективністю, впливом на метаболізм хрящової тканини суглобів.

Згідно з класифікацією за вираженістю протизапальної активності та хімічної структури (табл. 1.1.) виділяють дві групи: до першої групи включені препарати з вираженою протизапальною дією, в той час як НПЗЗ другої групи мають слабкий протизапальний ефект. Представники другої групи часто позначають термінами «ненаркотичні анальгетики» або «анальгетики-антипіретики» [47, 33].

Таблиця 1.1.

Класифікація НПЗЗ за активністю та хімічною структурою.

НПЗЗ із вираженою протизапальною активністю	
Саліцилати	1) Ацетильовані: Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) Лізинмоноацетилсаліцилат 2) Неацетильовані: Саліцилат натрію Холінсаліцилат Дисалцид

Піразолідини	Фенілбутазон
Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин Суліндак Етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак
Оксиками	Піроксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен Напроксен Флурбіпрофен Кетопрофен Тіапрофенова кислота
Алканони	Набуметон
Похідні сульфонаміду	Німесулід Целекоксиб Рофекоксиб
НПЗЗ зі слабкою протизапальною активністю	
Похідні антранілової кислоти (фенамати)	Мефенамова кислота Етофенамат Морніфлумат
Піразолони	Метамізол Амінофеназон Пропіфеназон
Похідні пара амінофенолу	Фенацетин Парацетамол
Похідні гетероариоцтової кислоти	Кеторолак Толметин

Механізм дії НПЗП був з'ясований у 1971 р., коли було показано, що вони пригнічують біосинтез простагландинів, блокуючи взаємодію арахідонової кислоти з активною ділянкою ферменту ЦОГ. Пізніше були виявлені дві ізоформи цього ферменту – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Вони мають різні функції: ЦОГ-1 відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки ШКТ, регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку, а другий ізофермент (ЦОГ-2) бере участь у синтезі ПГ при запаленні. Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності ЦОГ-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні ЦОГ-1 [31, 30].

До групи селективних інгібіторів ЦОГ-1 відносять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, інгібіторами ЦОГ-1 і ЦОГ-2 є більшість нестероїдних протизапальних препаратів, серед них: диклофенак, індометацин, ібупрофен та кеторолак. Групу селективних інгібіторів ЦОГ-2 представляють німесулід, мелоксикам, лорноксикам, а високоселективних – целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб та інші [19, 30, 46].

1.3. Лікарські засоби кеторолаку на фармацевтичному ринку України

На ринку НПЗЗ представлені широким переліком лікарських форм: капсули, таблетки, таблетки пролонгованої дії, супозиторії, мазі, гелі, розчини для ін'єкцій та інфузій. Станом на 2018 рік в Україні було зареєстровано 393 препарати [34, 49].

Сьогодні на ринку України зареєстровано 23 препарати діючою речовиною яких є кеторолак та 6 субстанцій (табл. 1.2). Вони представлені в різних лікарських формах [49].

Таблиця 1.2.

Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Заявник
<p>КЕТОРОЛАК-МІКРОХІМ розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл, по 1 мл в ампулі, по 5 ампул у касеті, по 2 касети у пачці з картону</p>	<p>1 мл розчину для ін'єкцій містить кеторолаку трометаміну 30 мг</p>	<p>Приватне акціонерне товариство "Лекхім-Харків" (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, не включаючи випуск серії), Україна Товариство з обмеженою відповідальністю Науково-виробнича фірма "МІКРОХІМ" (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, включаючи випуск серії), Україна</p>	<p>Товариство з обмеженою відповідальністю Науково-виробнича фірма "МІКРОХІМ", Україна</p>
<p>АМБІТ® розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл, по 1 мл в ампулі, по 10 ампул у блістері, по 1 блістеру у пачці; по 1 мл в ампулі, по</p>	<p>1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг</p>	<p>АТ "Фармак", Україна</p>	<p>АТ "Фармак", Україна</p>

5 ампул у блістері, по 2 блістери у пачці			
КЕТОРОЛ ЕКСПРЕС таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 10 мг, по 10 таблеток у блістері; по 1 або 10 блістерів в коробці	1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія
КЕТОРОЛ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у пачці	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Виробнича дільниця - II, Індія	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія
КЕТОРЗ розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл у флаконі; по 5 або по 10 флаконів в коробці	1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг	Аспіро Фарма Лімітед, Індія	Аспіро Фарма Лімітед, Індія
КЕТОРОЛАК ГРІНДЕКС розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл, по 1 мл в ампулі; по 5 ампул в контурній чарунковій упаковці (піддоні); по 2 або 20 контурних	1 мл розчину (1 ампула) містить кеторолаку трометамолу 30 мг	АТ "Гріндекс" (виробник який відповідає за випуск серії, включаючи контроль серії/випробування), ЛатвіяХБМ Фарма	АТ "Гріндекс", Латвія

чарункових упаковок (піддонів) в пачці з картону		с.р.о. (всі стадії виробничого процесу, крім випуску серії), Словаччина	
НЕОСПАСТИЛ®розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці	1 мл розчину містить: кеторолаку трометаміну 15 мг, пітофенону гідрохлориду 5 мг, фенпіверинію броміду 0,05 мг	Прат "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна	Прат "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
КЕТАЛЬГІН®таблетки по 0,01 г, по 10 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери у пачці	1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 0,01 г (10 мг)	Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна	Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна
МЕДРОЛГІНрозчин для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл розчину в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій	1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг	Фармавіжн Сан. Ве Тідж. А. Ш., Туреччина	УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А. Ш., Туреччина

упаковці в картонній коробці			
КЕТОРОЛрозчин для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл в ампулі; по 10 ампул у блістері	1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія
КЕТОЛАКтаблетки по 10 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці	1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна
КЕТОРОЛАК-ЗДОРОВ'Ярозчин для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл в ампулі; по 10 ампул у картонній коробці; по 1 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці; по 1 мл в ампулі; по 10 ампул у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці	1 мл розчину містить: кеторолаку трометамолу 30 мг	Товариство обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна	Товариство обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
КЕТОРОЛАК -ЗДОРОВ`Ятаблетки по 10 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в картонній коробці; по 30 таблеток у	1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг	Товариство обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (всі стадії	Товариство обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія

контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці		виробництва, контроль якості, випуск серії), УкраїнаТовариство з обмеженою відповідальністю "ФАРМЕКС ГРУП" (всі стадії виробництва, контроль якості), Україна	"Здоров'я", Україна
КЕТОРОЛ ГЕЛЬгель 2 % по 30 г у тубі; по 1 тубі в коробці	1 г гелю містить кеторолаку трометаміну 20 мг	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія
МЕДРОЛГІНкраплі очні, розчин, 5 мг/мл, по 5 мл у флакони-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в картонній коробці	1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 5 мг	К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія	УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД, Грузія
КЕТАНОВтаблетки, вкриті оболонкою, по 10 мг, по 10 таблеток у блістері; по 1, 2, або 10 блістерів у картонній упаковці	1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг	КК Терапія АТ, Румунія	КК Терапія АТ, Румунія

КЕТАНОВрозчин для ін'єкцій, 30 мг/мл, по 1 мл в ампулі; по 10 ампул у картонній коробці	1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг	КК Терапія АТ, Румунія	КК Терапія АТ, Румунія
АСПІКСспрей назальний дозований, 15,75 мг/доза по 4 мл (40 доз) у флаконі; по 1 флакону у пачці з картону	1 флакон містить кеторолаку трометаміну 0,63 г(1 доза містить 15,75 мг кеторолаку трометаміну)	ТОВ НВФ "МІКРОХІМ", Україна	ТОВ НВФ "МІКРОХІМ", Україна
КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®таблетки по 10 мг, по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці	1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг	Прат "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна	Прат "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
МЕДРОЛГІНкраплі очні, розчин, 5 мг/мл по 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в картонній коробці	1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 5 мг	УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина	УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІК С ІЛАЧЛАРІ ЛТД. ШТІ., Туреччина

<p>КЕТАЛЬГИН® ЛОНГрозчин для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл в ампулі; по 10 ампул у пачці; по 1 мл в ампулі; по 100 ампул у пачці; по 1 мл в ампулі; по 5 ампул в блістері; по 2 блістери в пачці</p>	<p>1 мл розчину містить 30 мг кеторолаку трометаміну у перерахуванні на 100 % сухо речовину</p>	<p>Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна</p>	<p>Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна</p>
<p>КЕТАЛЬГИН®таблетки по 0,01 г in bulk: по 5000 таблеток у контейнерах</p>	<p>1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 0,01 г (10 мг)</p>	<p>Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна</p>	<p>Приватне акціонерне товариство "Лекхім - Харків", Україна</p>
<p>КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®розчин для ін'єкцій, 30 мг/мл, по 1 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці; по 1 мл в ампулі; по 10 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці</p>	<p>1 мл розчину містить кеторолаку трометаміну 30 мг</p>	<p>Прат "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна</p>	<p>Прат "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна</p>

КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування	Кеторолаку трометаміну не менше 98,5 % та не більше 101,5 % у перерахунку на суху речовину	Васудха Фарма Хем Лімітед, Індія	Приватне акціонерне товариство "Лекхім-Харків", Україна
КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	Кеторолаку трометаміне від 98,5 % до 101,5 % в перерахунку на суху речовину	Кіміка Сінтетіка, С.А., Іспанія	Чемо Іберіка, С.А., Іспанія
КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН порошок кристалічний (субстанція) у пакетах подвійних поліетиленових для фармацевтичного застосування	Кеторолаку трометаміну не менше 98,5 % і не більше 101,5 %, у перерахуванні на суху речовину	Симед Лебс Лімітед, Індія	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна
КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН порошок кристалічний (субстанція) у подвійних	Кеторолаку трометаміну не менше 98,5 % і не	Саймед Лабс Лімітед, Індія	Товариство з обмеженою відповідальністю

поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	більше 101,5% у перерахуванні на суху речовину		"Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН кристалічний порошок (субстанція) у поліетиленовому пакеті для фармацевтичного застосування	Кеторолаку трометаміну не менше 98,5 % і не більше 101,5% (м/м) в перерахунку на суху речовину	Саймед Лабз Лімітед, Індія	Саймед Лабз Лімітед, Індія
КЕТОРОЛАКУ ТРОМЕТАМІН кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування	Кеторолаку трометаміну не менше 98,5 % та не більше 101,5% у перерахунку на суху речовину	Васудха Фарма Хем Лімітед, Індія	Приватне акціонерне товариство "Лекхім-Харків", Україна

Найбільше препаратів у формі розчинів для ін'єкцій - 11, їх частка від загальної кількості зареєстрованих ЛЗ складає 48%, друге місце посідають таблетки – 8 представників, їх частка дорівнює 35% та 2 представника у формі очних крапель. Найменше ЛП у формі гелю та спрею назального, по одному представнику відповідно. Лікарських препаратів кеторолаку у формі мазей та

супозиторіїв станом на перший квартал 2022 року на фармацевтичному ринку України не зареєстровано.

На сьогоднішній день у «Державному реєстрі лікарських засобів» група M02AA «НПЗЗ, що призначаються місцево при болю у суглобах та м'язах» налічують 71 найменування і серед них всього один лікарський засіб містить кеторолак [49].

1.4. Гелі та гелеутворювачі у фармацевтичній практиці

М'які лікарські засоби (МЛЗ) займають важливе місце в лікуванні захворювань різної етіології. До м'яких лікарських форм (МЛФ) відносять мазі, гелі, креми, супозиторії, пасти тощо.

МЛФ не повинні перешкоджати нормальному функціонуванню шкіри, порушувати обмін речовин, дихання, виділення та терморегуляцію, утворюючи на шкірі повітронепроникні плівки. У табл. 1.3. наведено вимоги фармакопей різних країн світу до МЛФ [15, 20].

Таблиця 1.3.

Вимоги фармакопей до МЛФ

Показник	ДФУ	EuPh 7.0	USP 35	JP 15
Однорідність за зовнішнім виглядом	+	+	+	+
Маса та об'єм вмісту контейнера (пакування)	+	+	+	+
pH водного витягу	+	-	-	-
Розмір частинок	+	+	+	+
Герметичність упаковки (для стерильних МЛФ)	+	-	+	-
Стерильність (для очних лікарських форм)	+	+	+	+
Вміст металевих частинок (для очних МЛФ, упакованих у металеві туби)	-	-	+	+

Кислотне та перекисне число	+	-	-	-
Реологічні властивості: консистенція методом пенетрометрії, в'язкість	- +	+ +	- +	- +
Мікробіологічна чистота чи стерильність	+	+	+	+

Об'єктом нашого дослідження є гелі.

Гелі – м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю гелеутворювачів у невеликих концентраціях [40, 36].

У порівнянні з іншими м'якими лікарськими формами гелі мають ряд переваг: легко наносяться на поверхню шкіри, добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт з обробленою поверхнею [21, 15, 20, 29].

Трансдермальна доставка ліків через шкіру має багато переваг, оскільки дозволяє уникнути ризиків, пов'язаних із внутрішньовенним і внутрішньом'язовим введенням, а також запобігає виникненню побічних ефектів, пов'язаних із зміною рН шлунка, порушеннями травлення та печінкового метаболізму. Але трансдермальне введення ліків також має свої складнощі через непроникуваність шкіри. Роговий шар, товщина якого варіюється від десяти до кількох сотень мікрометрів, забезпечує першу лінію захисту - «бар'єр проникності», не дозволяючи макромолекулам легко проникати в організм. Роговий шар складається з шарів мертвих кератиноцитів, які оточені ліпідним матриксом, що ускладнює проходження молекул ліків через шкіру [23, 36, 40].

Залежно від властивостей гелеутворювачів можуть бути використані різні технології виготовлення гелів. Наприклад, гель карбополу може бути отриманий при його введенні у воду при постійному перемішуванні для

запобігання утворенню бульбашок повітря та подальшому додаванні нейтралізатора [36, 44, 45].

Як правило, лікарські речовини необхідно вводити до дисперсійного середовища перед утворенням корпусу гелю. В якості гелеутворювачів можна використовувати камедь акації, альгінову кислоту, бентоніт, карбопол, натрій КМЦ, желатин, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, спирт полівініловий, повідон, крохмаль, натрію альгінат, трагакант тощо [36, 40].

Таблиця 1.4.

**Короткий перелік гідрофільних основ для
м'яких лікарських форм**

Білки	Желатин, колаген
Полісахариди	Ефіри целюлози: метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза тощо
Речовини неорганічної природи	Бентонітові глини, аеросили
Синтетичні високомолекулярні сполуки	Поліетиленоксиди та поліетиленгліколі Полівініловий спирт Полівінілпіролідон Поліакриламід Співполімери акрилової кислоти (еудисперт, карбопол, ареспол)
Олігоєфіри	Ефіри багатоатомних спиртів (гліцерину, сорбіту, діетиленгліколю) з багатоосновними кислотами (винною, лимонною, бурштиною тощо)
Інше	Регенкур, фітостерин, хітозан, ксантанова камедь, гуарова камедь, альгінати, карагінани та ін.

Як правило, гелі можна диференціювати на два різних види залежно від типу дисперсної системи: гідрогелі та олеогелі.

Гелі, які складаються з дисперсійного середовища, представленого очищеною водою або сумішшю вода/гідрофільний розчинник (ПЕГ, гліцерин), та відповідного гідрофільного гелеутворюючого агента, відомі як гідрогелі. Гідрофільні полімери, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), карбопол і альгінат натрію – найбільш розповсюджені гелеутворюючі агенти. Наявність гелеутворювача обумовлює реологічні властивості гелів – здатність зберігати форму, пружність і пластичність протягом часу, а також в'язку консистенцію [1, 15, 26, 40].

Гідрогелі можуть утворюватися за допомогою хімічних або фізичних зв'язків, які забезпечують мережеву структуру та фізичну стабільність. Гідрогелі, утворені за рахунок фізичних зв'язків (взаємодії Ван-дер-Ваальса, водневі зв'язки), відомі як «оборотні» або «фізичні» гідрогелі. Навпаки, «хімічні» або «постійні» гідрогелі, утворюються за рахунок ковалентних зв'язків [6, 40, 29].

Олеогелі складаються з розчинника, яким може бути рослинне або вазелінове масло, і гелеутворювача (цинкове або алюмінієве мило, та ін.) гідрофобної природи. Залежно від механізму утворення тривимірного скелета, який допомагає іммобілізувати неполярну фазу, олеогелі далі класифікуються на олеогелі, що мають наповнену рідиною структуру та олеогелі на основі твердих волокон [6, 40, 1].

Висновки до розділу 1

Запалення – типовий патологічний процес, який є захисною реакцією організму і має характерні ознаки: почервоніння, біль, набряк та підвищення температури. Цей процес є невід'ємною частиною перебігу багатьох захворювань людини. У зв'язку з цим широкого поширення набули нестероїдні протизапальні засоби, які безпосередньо впливають на біосинтез

простагландинів, блокуючи взаємодію арахідонової кислоти з активною ділянкою ферменту ЦОГ, а також чинять анальгезуючу та антипіретичну дію. Проте, варто зазначити, що при пероральне застосування НПЗП може спровокувати розвиток ускладнень у вигляді порушень серцево-судинної системи та ШКТ. Тому рекомендовано розпочинати лікування з місцевих лікарських форм НПЗП. Станом на перший квартал 2022 у «Державному реєстрі лікарських засобів» група M02AA «НПЗЗ, що призначаються місцево при болю у суглобах та м'язах» містить 71 позицію, серед яких зареєстровано лише один препарат, діючою речовиною якого є кеторолак. З огляду на це можна зробити висновок, що розробка складу та технології гелю з кеторолаком є перспективним напрямком для дослідження.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ
ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Опис, хімічна характеристика та використання кеторолаку

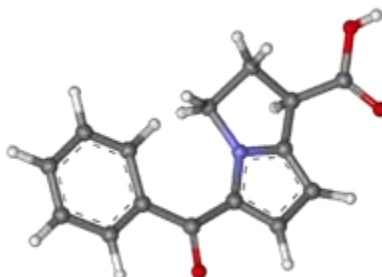


Рис. 2.1. Кеторолак (структурна формула)

Таблиця 2.1.

Властивості кеторолаку

ЮПАК	(±) -5-бензоіл-2,3-дигідро-1Н-пірролізин-1-карбонова кислота
Хімічна формула	$C_{15}H_{13}NO_3$
Молярна маса	255,273 г/моль
АТХ	M01AB15
Фармакокінетика	
Метаболізм	В печінці
Період напіввивед.	від 3,5 до 9,2 годин у молодих люди; від 4,7 до 8,6 годин у людей похилого віку (середній вік 72 роки)
Екскреція	Нирками (91,4%), з жовчю (6,1%)

Кеторолак – лікарський засіб з групи НПЗП – ненаркотичних анальгетиків, що в спектрі своїх властивостей має сильний знеболюючий ефект і помірну протизапальну активність [37, 14].

Кеторолак - сполука з групи гетероциклічних похідних оцтової кислоти і є рацемічною сумішшю (S)-(-)-форми (активна) та (R)-(+)-форми.

Механізм дії полягає в пригніченні активності циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2). В наслідок дії кеторолаку на циклооксигеназний шлях обміну арахідонової кислоти, інгібується біосинтез простагландинів, які є медіаторами больової чутливості у місці пошкодження тканин і таким чином знижується периферична ноцицептивна чутливість [25, 32, 46].

Клінічні дослідження показують, що ефективність однієї дози кеторолака вище, ніж морфіна, при помірному та тяжкому післяопераційному болю, при цьому частота виникнення побічних ефектів помітно нижче, ніж при використанні морфіну або петидину. Ефективність кеторолака також вище в порівнянні з аспірином, парацетамолом (ацетамінофеном) та іншими нестероїдними протизапальними препаратами [14, 37].

Кеторолак – це біла або білувата кристалічна субстанція, що знебарвлюється при тривалій експозиції на світлі. Може існувати у трьох кристалічних формах. Всі форми однаково розчиняються у воді.

На фармацевтичному ринку зустрічається у формі таблеток, розчинів для ін'єкцій, очних крапель, гелю та спрею назального дозованого [32, 49].

2.2. Характеристика компонентів, які входять до складу гелю кеторолаку

Метилпарабен (Ніпагін)

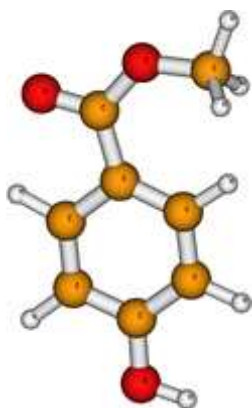


Рис. 2.2. і 2.3. Метилпарабен

Таблиця 2.2.

Властивості метилпарабену

ІЮПАК	Метилловий естер пара-гідроксибензойної кислоти
Хімічна формула	$C_8H_8O_3$
Молярна маса	152,15 г/моль
Опис	безбарвні кристали або білий прозорий порошок
Фармакокінетика	
Метаболізм	В печінці
Екскреція	З сечею у незмінному стані

Метилпарабен (метил-4-гідроксибензоат, метил-п-гідроксибензоат) — органічна сполука, метиловий естер пара-гідроксибензойної кислоти. За звичайних умов - це білий порошок, що погано розчиняється у воді (0,25% при 20 °С). Розчиняється в рослинних оліях (мигдальній, касторовій, кукурудзяній, арахісовій (1:200), соєвій), а також в ізопропілміристаті, ланоліні, етанолі (1:2), етанолі 95% (1:3), етанолі 50% (1:6), ефірі (1:10), гліцерині (1:60), пропіленгліколі (1:5). Практично нерозчинний у мінеральній олії [24, 36, 48].

Застосовується як консервант у косметиці та як харчова добавка E218, завдяки своїй активності проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Ефективний у широкому діапазоні рН, але найбільшу антимікробну активність виявляє при рН 4–8.

Водні розчини метилпарабену з рН 3–6 можуть стерилізуватися в автоклаві, вони є стабільними впродовж 4 років при кімнатній температурі, тоді як розчини з рН 8 або вище швидко гідролізуються [24, 36].

Триетаноламін (ТЕА)

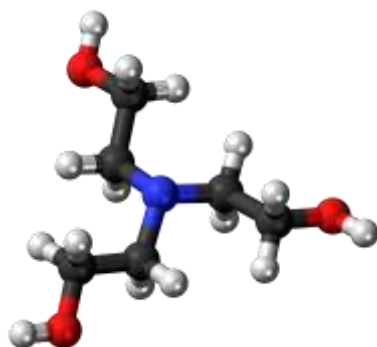


Рис. 2.4. та 2.5. Триетаноламін

Таблиця 2.3.

Властивості триетаноламіну

ІЮПАК	Три-(2-гідроксиетил)-амін
Хімічна формула	$(\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$
Молярна маса	149,19 г/моль
Густина	1,124 г / см ³
Опис	В'язка, прозора або блідо-жовта рідина зі слабким запахом аміаку

Триетаноламін або N, N-(2-гідроксиетил)-2-аміноетанол – це речовина, що виявляє слабкі основні властивості, змішується з водою в усіх відношеннях (розчинність у воді 149 г / 100 мл) і використовується у виробництві ЛП для зовнішнього застосування.

Триетаноламін при змішуванні в еквімолярних кількостях із жирними кислотами (стеариною або олеїною) утворює аніонне мило з рН 8,0, яке використовується як емульгатор [4, 11, 48, 26].

Новеон® полікарбофіл



Рис. 2.6. Новеон

Таблиця 2.4.

Властивості полікарбофілу

Щільність (насіпна)	0,19–0,24 г / см ³
Опис	Білий або майже білий порошок із слабким кислуватим смаком і легким запахом оцту

Карбополи (рідкозшиті акрилові полімери - РАП) - похідні акрилової кислоти, високомолекулярні полімери з молекулярною масою від 800 000 до 3 000 000. У США і Європі карбополи прийнято називати карбомерами [26, 35, 43, 45].

Ці гелеутворювачі можна назвати одними із найбільш поширених у косметичі. Мінімальна концентрація гелеутворення – 0,5%, що значно нижче від похідних целюлози. Це дозволяє отримувати високі показники в'язкості дисперсних систем при низьких значеннях концентрації. Окрім того застосування карбополів може забезпечувати високу стійкість дисперсних систем при зміні температур, стабільність рівня в'язкості при широкому діапазоні значень рН та осмотичні властивості гелів [35, 43, 45].

Noveon® AA-1 Polycarbophil, USP - це високомолекулярний полімер акрилової кислоти, зшитий з дивінілгліколем. Це гігроскопічна речовина, тому її потрібно зберігати в щільно закупореній тарі. Noveon® нерозчинний у воді

через свою крос-зшиту природу, але він набухає у воді та деяких полярних розчинниках, утворюючи в'язкі дисперсії [27, 35].

Пропіленгліколь

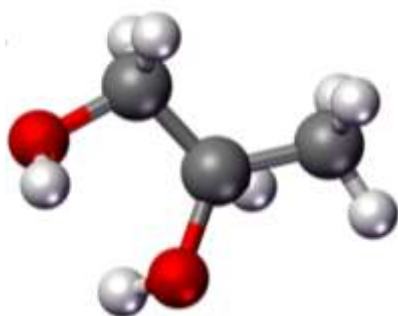


Рис. 2.7. та 2.8. Пропіленгліколь

Таблиця 2.5.

Властивості пропіленгліколю

ЮПАК	пропан-1,2-діол
Хімічна формула	$C_3H_8O_2$
Молярна маса	76,1 г/моль
Густина	1,035-1,037 г / см ³
Опис	Безбарвна з солодким смаком густа рідина
Фармакокінетика	
Метаболізм	В печінці
Екскреція	З сечею в незміненому вигляді

Пропіленгліколь – (RS)-пропан-1,2-діол за хімічною структурою є двоатомним спиртом аліфатичного ряду і використовується в фармації як допоміжна речовина, у якості розчинника, а також виявляє стабілізуючі та осмотичні властивості.

Пропіленгліколь добре змішується з водою, етиловим спиртом, ацетоном, хлороформом та іншими органічними розчинниками, погано

розчиняється в етері, нерозчинний в жирних оліях.

Малотоксична речовина, не викликає подразнення при нанесенні на шкірні покриви [26, 42, 48].

Вода очищена

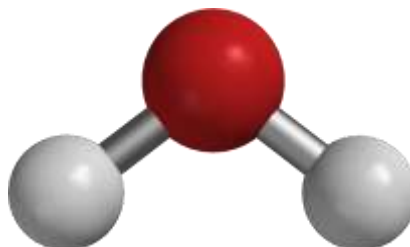


Рис. 2.9. Вода

Таблиця 2.6.

Властивості води

Хімічна формула	H ₂ O
Молярна маса	18,02 г/моль
Температура кипіння	100 °C
Опис	Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху

Вода очищена (ДФУ), Aqua purificata (Ph Eur), Purified Water (BP; JP; USP), Water (CAS № 7732–18–5); син.: Aqua; hydrogen oxide.

Вимоги до «Води очищеної» згідно документу Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) наведені у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7.

Показник	Значення
pH	7,2 ± 0,2
Сухий залишок, %, не більше	0,001
Мікробіологічна чистота	не більше 100 мікроорганізмів в 1 мл
Загальний органічний вуглець	Не більше 0,5 мг/ дм ³

Питома електропровідність, не більше	4,3 мкСм·см ⁻¹ (20 °С)
Важкі метали, мг/ дм ³	0,1
Нітрати, мг/дм ³	0,2
Алюміній, мг/ дм ³ , не більше	0,01
Хлориди, мг/ дм ³	0,25
Амонію солі, мг/дм ³	0,2
Кальцій і магній. мг/ дм ³	0,15...0,6
Бактеріальні ендотоксини, не більше	0,25 МО/мл,

Стандартна технологічна схема отримання води очищеної включає попереднє очищення водопровідної води, основний та фінішний метод очищення і зберігання.

Вода очищена використовується для виготовлення пероральних лікарських засобів, наскірних препаратів, розчинів для розпилення та назальних і вушних препаратів [13, 20, 26].

2.3. Методи дослідження

Під час виконання роботи були застосовані сучасні технологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні, біологічні методи досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати використані зразки вихідних речовин і готових форм.

Визначення величини рН водних витяжок МЛФ

Величина рН є однією з характеристик, що описує фізико-хімічні властивості МЛФ. Від цього значення залежить стабільність та індиферентність гелю, всмоктування лікарських речовин.

Точну наважку гелю - 2,5 г, вносили в хімічну склянку місткістю 25 мл і розчиняли у 22,5 мл води очищеної при перемішуванні склянкою паличкою, залишали на 10 хвилин для седиментації нерозчинних компонентів, після чого потенціометрично визначали величину рН одержаної водної дисперсії (ДФУ 2.0.) [36, 41].

Визначення осмотичної активності

Осмотичні властивості гелів і гелевих основ вивчали методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану.

Наважку гелю (або гелевої основи) в кількості 10,0 г рівномірним шаром наносили на поверхню мембрани. Внутрішній циліндр разом зі зразком поміщали до камери для діалізу, з попередньо наливою водою очищеною. Вимір маси внутрішнього циліндру проводили через рівні проміжки часу – щогодини, до досягнення постійної, незмінної маси. За різницею між одержаними і попередніми результатами визначали кількість рідини, що поглиналася. Досліди проводили при температурі $34 \pm 1^\circ\text{C}$, що відповідає температурі шкіри людини, що досягалося за допомогою термостатування. Зважування проводили на терезах AXIS з точністю до 0,01 г. [36, 17].

Висновки до розділу 2

2.1. Враховуючи фізико-хімічні, технологічні характеристики, а також біологічну дію активної речовини - кеторолаку, теоретично обґрунтовано склад гелю.

2.2. Наведено перелік методів досліджень.

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ГЕЛЮ І ВИВЧЕННЯ ЙОГО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

3.1. Теоретичне обґрунтування складу гелю з кеторолаком

Серед головних цілей фармації сьогодення однією з найбільш важливих є забезпечення населення високоефективними та безпечними лікарськими засобами. Проте необхідно зазначити, що незважаючи на стрімкий розвиток фармацевтичної промисловості попит на препарати не задовольняється в повному обсязі.

Це пов'язано з постійно зростаючими обсягами споживання препаратів з групи нестероїдних протизапальних засобів, що є найпопулярнішими лікарськими засобами для лікування м'язово-суглобного болю [8, 30, 33].

Клінічно дія НПЗЗ проявляється у зменшенні ознак місцевого запалення, зникненні або послабленні болю та зменшенні температури. Але, не беручи до уваги високу клінічну ефективність, навіть короткочасне застосування НПЗЗ доволі часто може провокувати розвиток ряду ускладнень. Як лікувальні, так і побічні ефекти цієї групи препаратів базуються на механізмі їх дії – пригніченні ЦОГ, що ініціює каскад перетворень від арахідонової кислоти до простагландинів (ПГ) і тромбоксанів. Інгібування синтезу ПГ, означає вплив не лише на запальний процес, але і на різні молекулярні гомеостатичні реакції, а отже – на нормальні фізіологічні функції різних органів. Вплив НПЗЗ на ЦОГ, яка міститься у більшості тканин і бере участь у реалізації фізіологічних функцій, означає підвищення ймовірності порушення цілісності слизової оболонки ШКТ, функції тромбоцитів, ниркового кровообігу тощо [30, 33, 18, 38].

Сьогодні наука має багато доказів ефективності саме місцевих НПЗЗ в лікуванні гострого і хронічного скелетно-м'язового болю.

Безпечність місцевих форм НПЗЗ була доведена дослідженнями, результати яких показали, що побічні ефекти були виявлені менш, ніж у 3,6% випадків, переважно це були місцеві шкірні реакції і лише в 0,5% випадків -

системні реакції. З огляду на це відміна препаратів також була досить рідкою – всього 0,5% випадків. Дослідження типу «випадок—контроль» не встановили взаємозв'язку між кровотечами або перфораціями верхніх відділів ШКТ і застосуванням місцевих форм НПЗЗ [21, 38].

Аналіз міжнародних клінічних рекомендацій також продемонстрував, що топічні НПЗЗ рекомендовані Американською асоціацією ортопедичної хірургії (AAOS), Британським Національним інститутом клінічної майстерності (NICE), Міжнародною спілкою дослідження остеоартриту (OARSI) та іншими медичними асоціаціями. У Великій Британії Національний інститут клінічної майстерності (NICE) в своєму керівництві з лікування остеоартриту в 2008 році (NICE 2008) рекомендував місцеві НПЗЗ, як препарати першої лінії терапії [38, 19, 21].

Крім значно меншої кількості побічних ефектів, зумовлених системним впливом НПЗЗ, відомі й інші переваги місцевих НПЗЗ:

- відносна простота і безпечність застосування;
- забезпечення на тривалий період високої концентрації діючих речовин безпосередньо в місці нанесення препарату;
- зменшення дози та тривалості прийому системних НПЗЗ.

МЛФ характеризуються простотою та безпечністю в застосуванні порівняно з багатьма іншими ЛФ, відсутністю протипоказань до застосування, стабільністю ЛФ тощо. На сьогодні у фармацевтичній технології існує багато підходів до класифікації МЛФ [21, 20, 15].

Згідно з загальною статтею «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування», що наведена в ДФУ 2.0, м'які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі нашкірні. Окрім того мазі поділяються на водно-емульсійні, гідрофобні та гідрофільні. Креми також класифікують на ліпофільні та гідрофільні, а гелі – на олеогелі й гідрогелі. Пасти характеризуються як МЛФ, що містять значну кількість твердих речовин, які рівномірно розподілені по основі. Припарки складаються з гідрофільної

основи, в якій дисперговані АФІ і яка виконує функцію утримання тепла, адже їх підігрівають безпосередньо перед аплікацією. Пластирі лікувальні та нашкірні містять одну або більше АФІ та призначені для утримання їх у тісному контакті зі шкірою з метою повільної адсорбції лікарських речовин, здійснення захисної чи кератолітичної дії залежно від типу пластира [9, 10, 20].

Нашу увагу привернули МЛФ у вигляді гелів, оскільки у порівнянні з іншими м'якими лікарськими формами гелі мають ряд переваг: легко наносяться на поверхню шкіри, добре утримуються на ній і забезпечують тривалий контакт з обробленою поверхнею, не залишаючи на ній жирного блиску, більш повно та рівномірно вивільнюють лікарські речовини, володіють помірними осмотичними властивостями, мають охолоджуючу, зволожуючу та пом'якшувальну дію, економічно доступні тощо [29, 44].

З технологічної точки зору важливим кроком є встановлення оптимальної сумісності речовини та основи у складі гелів. З метою вибору оптимальної основи ми проаналізували основи для МЛФ. Спочатку необхідно звернути увагу на класифікацію основ, які ми розглядали: ліпофільні, гідрофільні та дифільні. З літературних джерел відомо, що біодоступність лікарських речовин підвищується при нанесенні на шкіру ЛЗ на гідрофільній основі. Також, враховуючи те, що кеторолак – це розчинна у воді речовина, було прийнято розглядати лише гідрофільні основи [29, 15].

Найбільш поширеними гелеутворювачами у складі лікарських та косметичних гелів є похідні поліакрилової кислоти — карбомери. Все більшого й більшого поширення у клінічній практиці набувають гелі саме на цій основі. Це також зумовлено рядом переваг у порівнянні з іншими основами:

- висока в'язкість при низькій концентрації;
- сумісність з багатьма активними компонентами;
- хороші біoadгезивні властивості;
- температурна стабільність;

- чудові органолептичні характеристики;
- хороша переносимість пацієнтами [44, 45, 35].

З огляду на всі переваги та поширеність у фармацевтичній промисловості в якості гелеутворювача було обрано Новеон® з групи карбомерів.

Тож, актуальною є розробка ЛП з АФІ кеторолаком у формі гелю для зовнішнього застосування.

За даними літературних джерел та враховуючи вищезазначене, розроблено та науково обґрунтовано склад гелю з Кеторолаку трометаміном (10,0):

Кеторолаку трометаміну	2,1%
Метилпарабен	0,1%
ПГ	10%
Новеон®	1%
Вода очищена	до 100 %
Триетаноламін	до рН 7,5

Для приготування гелю використано Кетолонг-Дарниця розчин д/ін. 30 мг/мл по 1 мл №10 в амп. (7 ампул для приготування 10.0 гелю).

3.2. Технологія гелю у лабораторних умовах

Стадії технологічного процесу:

1. Підготовчі роботи:

1.1. Фармацевтична експертиза рецепту.

1.2. Розрахунки.

1.3. Приготування допоміжних матеріалів, активних та допоміжних речовин.

2. Технологія:

2.1. Відмірювання води очищеної у мірному циліндрі та перенесення у підставку.

2.2. Відмірювання АФІ (кеторолаку) та змішування з водою.

2.3. Зважування допоміжних речовин (метилпарабену, ПГ, новеону) та розчинення їх у воді.

2.4. Перемішування.

2.6. Додавання триетаноламіну до рН 7,5 водного розчину.

2.6. Утворення гелю.

2.7. Перемішування до однорідності.

3. Контроль якості: письмовий контроль, фізичний контроль (відхилення у масі), органолептичний контроль, перевірка ППК.

4. Пакування. Маркування.

5. Контроль при відпуску.

3.3. Дослідження осмотичних властивостей гелю

Осмотична активність є важливим показником м'яких лікарських форм. Нанесення на шкіру лікарської форми з високою осмотичною активністю призводить до її дегідратації, тобто пересушення, що супроводжується появою подразнення. Задовільними показниками величини осмотичної активності характеризуються гелі на основі карбомерів і полікарбофілу, у тому числі утворені за допомогою новеону [36, 17, 27].

У виробництві лікарських препаратів у формі гелів серед полімерів найбільшою популярністю користується новеон. У порівнянні з іншими широко вживаними гелеутворювачами, новеон має низку важливих переваг, що полягають у простоті технології (не вимагає нагрівання), оптимальних органолептичних властивостях (безбарвний прозорий або трохи мутний гель, без запаху і смаку), нейтральному рівні рН та широкому діапазоні в'язкості і біоадгезивних властивостей [36, 17, 5].

Вивчення осмотичної активності зразків проводили за методикою наведеною у розділі II.

Склад зразків:

№1 Кеторолаку трометаміну 2,1%, метилпарабен 0,001%, триетаноламін, очищена вода, новеон 1%;

№2 Кеторолаку трометаміну 2,1%, метилпарабен 0,001%, триетаноламін, ПГ 10%, очищена вода, новеон 1%. Результати вивчення осмотичної активності зразків наведені на рис 3.1.

Осмос

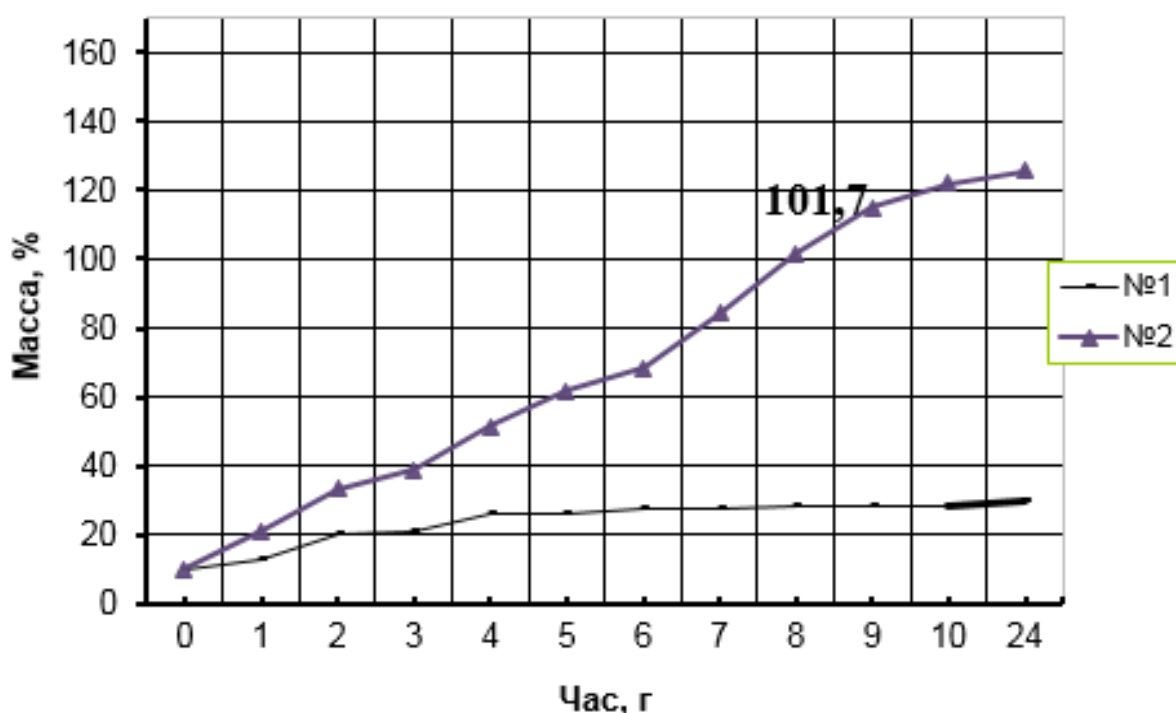


Рис. 3.1. Залежність осмотичної активності зразків гелів

Результати експерименту (рис. 3.1). Зразок №1 гелю демонструє низьку осмотичну активність і адсорбує за 8 годин експерименту приблизно 28% води. Зразок №2, що містить 10% ПГ характеризується значно вищою осмотичною активністю і здатний адсорбувати близько 102% рідини, при цьому зразок №2 не буде пошкоджувати тканини. Для подальших досліджень нами було обрано зразок № 2.

3.4. Визначення рН зразків гелю

Показник рН - один з індикаторів гелю, що впливає на стабільність гелю під час зберігання та описує фізичні і хімічні процеси, що відбуваються з ЛП - руйнування, взаємодію компонентів тощо. Рівень рН є дуже важливим для оцінки терапевтичних властивостей гелю, а його зміна може супроводжуватись інактивацією біологічної активності компонентів [36, 16].

Потенціометрично досліджено рН 5% водного розчину гелю за методикою наведеною в розділі II та ДФУ 2.0.

Таблиця 3.1.

Статистична обробка даних визначення рН гелю

m	n	X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	P	t (P, n)	Довірчий інтервал			$\varepsilon, \%$
1	2		3	4	5	6	7	8			9
6	5	5,264	5,374	0,0696 09200	0,1077	0,95	2,78	5,374	±	0,29	5,5719
		5,853									
		5,178									
		5,372									
		5,125									
		5,452									

У результаті проведених досліджень було встановлено, що водневий показник $5,37 \pm 0,29$.

Висновки до розділу 3

1. Теоретично обґрунтовано склад гелю, що містить кеторолаку трометаміну 2,1%, метилпарабен, триетаноламін, ПГ 10%, воду очищену та новеон 1%. Розроблено технологію гелю.
2. Вивчені осмотичні властивості гелей. Зразок гелю показує помірну осмотичну активність і адсорбує за 8 годин приблизно 102% рідини.
3. При визначенні рН гелів встановлено, що значення рН становить $5,37 \pm 0,29$.
4. На підставі проведених досліджень розроблена технологія гелю для зовнішнього застосування, що містить кеторолак.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено літературні дані про сучасний стан фармацевтичного ринку щодо топічних НПЗП. На основі досліджень доведений оптимальний склад гелю, що містить кеторолак. Обґрунтована і практично перевірена технологія гелю.

2. Вивчені осмотичні властивості гелю. Зразок гелю показує помірну осмотичну активність і адсорбує за 8 годин приблизно 102% рідини.

3. Значення рН становить $5,37 \pm 0,29$, що свідчить про можливість застосування гелю без шкоди для шкірних покривів.

4. На підставі проведених досліджень розроблено гель для зовнішнього застосування з протизапальним та знеболювальним ефектом, що містить кеторолак.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Balasubramanian, Raj Kapoor; Sughir, Abdussalam A.; Damodar, Goupale. Oleogel: A promising base for transdermal formulations. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*: Free full text articles from Asian J Pharm. 2012, 6.1.
2. Cildir, Gökhan; Akincilar, Semih Can; Tergaonkar, Vinay. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends in molecular medicine*. 2013. 19.8: 487-500.
3. Hajishengallis, George; Chavakis, Triantafyllos. Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment // *Trends in immunology*. 2013. 34.1: 1-6.
4. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / Ed. by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. London, Chicago. 2006.
5. Lacey CJ, Woodhall S, Qi Z, Sawant S, Cowen M, McCormack S, et al. Unacceptable side effects associated with a hyperosmolar vaginal microbicide in a phase 1 trial. *Int J STD AIDS*. 2010;21:714–717. doi: 10.1258/ijsa.2010.010215.
6. Rehman, Khurram; Zulfakar, Mohd Hanif. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*. 2014, 40.4: 433-440.
7. Schmid-Schönbein G. W. Analysis of inflammation // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2006. T. 8. C. 94, 96.
8. The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomised trials. / M. Boers, M. J. Tangelder, H. Van Ingen, et al. // *Ann Rheum Dis*. 2007. Vol. 66. P. 417–418.
9. *The State Pharmacopoeia of Ukraine: 1 vol.* Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Vol.1 [Державна Фармакопея України: в 3 т./ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2- евид.]: Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015.

10. The United States Pharmacopoeia, 36th ed., NF 31., New York. 2013.
11. Turkoglu M., Yener S. Design and in vivo evaluation of ultrafine inorganic-oxide-containing-sunscreen formulations // Int. J. Cosmet. Sci. 1997. № 19.
12. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. Br J Pharmacol. 2019 Feb;176(3):337-354. doi: 10.1111/bph.14530. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30381825; PMCID: PMC6329627.
13. Алексик А. І. Відділення підготовки води очищеної для фармакологічних потреб. 2020. Bachelor's Thesis. КПІ ім. Ігоря Сікорського.
14. Алмакеева Л. Г., Науменюк Л. Г., Либина В. В., Орлова И. А. Разработка состава пролонгированного лекарственного средства на основе кеторолака трометамин // Фармаком. 2011, 39-44.
15. Анурова М. Н., Демина Н. Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация // Фармация. 2014, 8: 44-48.
16. Анурова М., Vakhrushina Elena, Демина Н., Миронова Е., Бардаков А. Разработка состава и технологии дерматологического геля сухого экстракта босвелии пильчатой. 2016. С. 127-132.
17. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Лапик И.В., Шитова А.С., Краснюк И.И. Изучение осмотической активности офтальмологических гелей // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. С. 30-34.
18. Атаман, О.В. Запалення: навч. посіб. / О.В. Атаман. — Суми :СумДУ, 2007. С. 67.
19. Бадюкин В. В. Сложности выбора оптимального нестероидного противовоспалительного препарата: в фокусе мелоксикам. РМЖ, 2016, 24.26: 1772-1776.
20. Блажко І. В., et al. Сучасні вимоги провідних фармакопей до характеристики, класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм // Фармацевтичний часопис. 2021, 4: 73-81.

21. Борткевич О. П., Белявська Ю. В. Використання місцевих форм нестероїдних протизапальних засобів у ревматології. 2005. С. 96.
22. Вахніна Н. Г. Вивчення залежності зв'язку «структура-протизапальна дія» та «структура-анальгетична дія» серед похідних амідів малонової та шавлевої вислот // Фармацевтичний часопис. 2016, 4.
23. Волковой В.А., Кононенко Н.М., Гнатюк В.В., Березнякова А.І., Тюпка Т.І., Шевцов І.І., Крижна С.І. Патологічна анатомія. 2013. С. 57.
24. Гриценко В. І. Метилпарабен // Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних ; Нац. фармац. ун-т України. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — Київ : МОРІОН, 2010. ББК 52.8Я-20. — УДК 615(031). — ISBN 978-966-2066-34-0.
25. Демченко С. А., et al. Гідробромід (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6, 7, 8, 9-тетрагідро-5Н-[1, 2, 4] триазоло [4, 3-а] азепін-3-їл) феніл] аміну, що проявляє анальгезуючу активність. 2016.
26. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. Львів, 1996.
27. Зирко А., Демин М. Полимеры Carborol® и Noveon® в матрицах модифицированного высвобождения. Фармацевтическая отрасль/ Pharmaceutical Industry review. 2019, №2 (73).
28. Зоценко В. М., Шмаюн С. С., Андрійчук А. В., Кушнерьов Б. Б. Цитокіни – регуляторні молекули імунореактивності організму. 2017.
29. Зубченко Т. М. Дослідження гідрофільних основ для розробки гелю ібупрофену. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика, 2016. 26: 179-183.
30. Зупанець І. А., Безугла Н. П., Нестероїдні протизапальні препарати // Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — Київ : МОРІОН, 2010. ББК 52.8Я-20. — УДК 615(031). — ISBN 978-966-2066-34-0.

31. Катеренчук І. П., Ярмола Т. І. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці // Практикуючий лікар. 2014, 1: 53-60.
32. Кеторолак // Компендіум 2019 — лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка — К.: МОРІОН, 2019. — 2480 с.
33. Кукес В. Г., Жестовская А. С. Современные возможности применения нестероидных противовоспалительных средств // Спортивная медицина: наука и практика. 2016, 6.1: 51-56.
34. Купріяненко А., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М. Вивчення асортименту нестероїдних протизапальних засобів в Україні.
35. Лисянська Г. П., Пухальська І. О., Пухальська Д. М. Застосування гелеутворювачів органічної природи в сучасних косметичних засобах // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010, 23, № 2: 89-91.
36. Ляпунов А. Н. и др. Исследование некоторых физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ на этапе фармацевтической разработки препаратов в форме гелей // Фармаком. 2017. № 4. С. 7-15.
37. Макогончук А. В. Применение кеторолака в травматологической практике // Травма. 2013, 16.2: 95-98.
38. Міщенко О. Я., Березняков А. В., Мищенко О. Я. Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування: аналіз доказів ефективності в терапії м'язово-суглобного болю. 2017. С. 1.
39. Недоборенко В. М. Хронічне запалення низької інтенсивності та кверцетин: від молекулярного механізму до клінічного значення // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017. 17.1 (57). С. 313-316.
40. Орищенко А. Ю., etal. Гелі, як м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування. 2021.

41. Патент на корисну модель № 76971. Антимікробний, протизапальний, регенеруючий, знеболюючий засіб для терапії 2-3 фази ранового процесу, опіків, гнійно-запальних захворювань шкіри / С.Г. Сидорчук, І.М. Бобиляк, Р.М. Федін, І.В. Стубіцький, Р.З. Огоновський, Ю.Б. Пастернак; реєстрація - 25.01.2013.
42. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В. и др. Фармацевтические и медико-биологические аспекты мазей. Х., 2003.
43. Перцев І. М. Карбомери // Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних ; Нац. фармац. ун-т України. — 2-ге вид., переробл. і доповн. — Київ : МОРІОН, 2010. ББК 52.8Я-20. — УДК 615(031). — ISBN 978-966-2066-34-0.
44. Половко Н. П., Башура О. Г. Дослідження властивостей поліетиленоксидних гелів карбомерів // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2010, 5, № 1: 46-48.
45. Романко Т. В., et al. Оптимизация реологических свойств адсорбционного вагинального геля на основе карбомера // Башкирский химический журнал. 2008, 15.4: 85-89.
46. Тимофеев А. А. Сравнительная характеристика применения обезболивающих средств при посттравматических повреждениях // The 7th International scientific and practical conference “Science, innovations and education: problems and prospects” (February 9-11, 2022) CPN Publishing Group, Tokyo, Japan. 2022. 842 p. 2022. p. 106.
47. Фунтовая К. Д., et al. Рациональное использование НПВС при лечении воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Медицинское образование и ВУЗовская наука. 2018, 3-4: 173-178.
48. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия / Под общ. ред. В.П. Черных. 2-е изд. Х., 2007.
49. Чушенко В. М., Рухмакова О. А., Тараненко Л. Ю. Створення перспективних лікарських форм кеторолаку // Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference. 2020, С. 141.

ДОДАТКИ

SCI-CONF.COM.UA

**PRIORITY DIRECTIONS
OF SCIENCE DEVELOPMENT**



**ABSTRACTS OF IV INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
FEBRUARY 3-4, 2020**

**LVIV
2020**

28. Фадєєв П. В., Михневич К. Г., Волкова Ю. В. Фактори ризику виникнення ускладнень у пацієнтів з тяжкою опіковою травмою 117
29. Федорова О. А., Кашапова Н. Р. Обґрунтування вибору екстракту слини об'єктом тезиграфічного встановлення онкомаркерів 120
30. Федорова О. А. Порівняльний аналіз існуючих кристалографічних методів встановлення онкомаркерів в екстрактах біорідин людини 123
31. Федорович У. М., Менів Н. П., Березовська І. Б. Новітні методи діагностики ВІЛ-інфекції 128
32. Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Кононова І. І., Шамелашвілі К. Л. Експериментальне дослідження модифікуючої дії цитрату церію на ембріотоксичність хлориду кадмію у шурів 132

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

33. Сєдакова К. С., Азаренко Ю. М., Герасимова І. В. Обґрунтування складу мазі для застосування в терапії синдрому діабетичної стопи 137
34. Столяр О. М., Герасимова І. В., Ярних Т. Г. Обґрунтування вибору діючих речовин для створення мазі ранозагоювальної дії 139
35. Чушенко В. М., Рухмакова О. А., Тараненко Л. Ю. Створення перспективних лікарських форм кеторолаку 141

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

36. Pisanenko D. A., Nesterenko S. A., Petrenko N. M. Synthesis of methoxysubstituted 1,3-diphenylcyclohexanes 143
37. Васькевич А. І., Голубка К. О. Технологія виробництва поверхнево-активної речовини на основі вівсяних висівків 145
38. Качковський І. О., Власенко Н. Є. Перспективи використання сонячних батарей на основі кремнію 147
39. Маркушин І. О., Подобій О. В. Технологія отримання ароматизатору закріпленого на субстраті 150
40. Михайленко В. Г., Антонов О. В., Лук'янова О. І., Гиль З. П., Юрченко В. О. Про чинники появи розчинних сполук феруму у природних водах та розсолах 153
41. Осокін Є. С. Особливості електронної будови деяких монолігандних комплексів Cu(II) з малеїною та фумаровою кислотами 157
42. Перит В. В. Антиокислювальні ефекти біологічно активних речовин у складі олій 161
43. Рудковська О. В., Шепеліна С. І. Аналіз та оцінка мінерального складу питного водопостачання м.Одеси 164

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

44. Afanasieva T. Trends in the processing of fruits and vegetables for healthy foods 167
45. Borovyk O. V., Rudyk O. Y., Ganovskiy V. M. Implementation in the educational process of the solidworks simulation 169

СТВОРЕННЯ ПЕРСПЕКТИВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ КЕТОРОЛАКУ

Чушенко Валентина Миколаївна

к. фарм. наук, доцент

Рухмакова Ольга Анатоліївна

доктор фарм. наук, доцент

Тараненко Лілія Юріївна

Студентка

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

Вступ. Кеторолак— синтетичний препарат, що є похідним оцтової кислоти, він може існувати в трьох кристалічних формах. Всі форми кеторолаку в рівній мірі розчиняються у воді. За фармакологічною класифікацією кеторолак відноситься до групи нестероїдних протизапальних препаратів з вираженим анальгетичним ефектом. Виявляє протизапальну, жарознижувальну, знеболювальну, антиагрегантну дію. Механізм дії пов'язаний з неселективним пригніченням активності ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що каталізує утворення ПГ з арахідонової кислоти, які відіграють важливу роль у патогенезі болю, запалення і лихоманки. За анальгезуючою активністю кеторолак перевершує більшість НПЗЗ, таких як диклофенак, ібупрофен, кетопрофен тощо.

Мета. Визначення шляхів та оцінка перспективності створення нових лікарських форм кеторолаку, що досі не були представлені на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи. Для вирішення проблем, поставлених у роботі, проведено пошук, збір та детальний аналіз сучасних літературних джерел. Пошук літератури здійснювався за допомогою наукової бази даних PubMed та пошукової системи, яка індексує повний текст наукових публікацій всіх форматів і дисциплін - Google Scholar.

Отримані результати. На фармацевтичному ринку України представлені лікарські засоби на основі кеторолаку та його похідних, кеторолаку трометаміну та кеторолаку трометамолу, у вигляді форм: розчинів для

внутрішньовенного (в/в) і внутрішньом'язового (в/м) введення, таблеток, краплі очні й гель для зовнішнього застосування. Проведений аналіз показав, що на ринку України зареєстровано 45 лікарських форм кеторолаку. Найбільший відсоток, біля 51,1 %, складають розчини для в/в та в/м, таблетки - біля 33,3 %, краплі очні – 13,3 % і гелі - 2,3 %. Тобто, на фармацевтичному ринку України практично відсутні лікарські форми для місцевого застосування.

Висновки. Результати аналізу зібраної інформації вказують на те, що на фармацевтичному ринку України представлені не всі можливі лікарські форми кеторолаку. Отже, розробка нових лікарських форм на основі кеторолаку є перспективним напрямком.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**TOPICAL ISSUES OF NEW MEDICINES
DEVELOPMENT**

МАТЕРІАЛИ
XXVII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ УЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

8-10 квітня 2020 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2020

THE STUDY OF THE ASSORTMENT OF GELS BASES

Taranenko L., Rukhmakova O.

Scientific supervisor: assoc. prof. Chushenko V. M.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
chushenkovn@gmail.com

Introduction. Gels are soft medicinal forms for local use that represent dispersive systems with a liquid dispersive medium, the rheological properties of which are due to the presence of gelling agents at low concentrations. Bases are important components of gels and are 90 % or more of the total weight of the medicine. Therefore, in the development of a medicine is an important to choose the right base due to of its physicochemical and rheological properties.

The **aim** of this work is the analysis of the assortment of gels bases, their classification by physicochemical parameters with subsequent selection of the base for the development of a new dosage form based on the active pharmaceutical ingredient.

Materials and Methods. In order to achieve this aim, various literature sources were searched, collected and analyzed in detail. The literature was searched using scientific database "PubMed", Scientific Electronic Library "CyberLeninka" and search system that indexes the full text of scientific publications of all formats and disciplines – Google Scholar.

Results and Discussion. When analyzing the literature on gel bases, it was found that by State Pharmacopoeia of Ukraine gel bases are classified by their affinity for water: lipophilic and hydrophilic; by the type of dispersive systems: single-phase and multiphase. As hydrophilic solvents can be used purified water, propylene glycol, glycerol, ethanol, isopropanol, PEG-400. In this case, synthetic carbomers, collagen, cellulose derivatives, and tragacanth are used as gelling agents. Hydrophilic bases are compatible with many active pharmaceutical ingredients, easily releasing them from the external aqueous phase into the environment of the body. Such hydrophobic solvents as vaseline or vegetable oils, silicone liquids are used for the preparation of oleogels. Unlike fatty oils, silicone liquids do not bite during storage. Such gelling agents as low molecular weight polyethylene or colloidal silicon are used for preparing oleogels.

Conclusions. The choice of the gel base should be justified with the consideration of physical, chemical and rheological properties, as well as compatibility with these indicators with active pharmaceutical ingredients. Results of the analysis of the collected information indicate that the pharmaceutical market of Ukraine has a quite wide range of different bases for gel production.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА

нагороджується

Тараненко Лілія

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
технології ліків

II Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2021 р.,
м. Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра технології ліків
Рівень вищої освіти другий магістерський
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач(ка) кафедри
технології ліків,

Тетяна ЯРНИХ
“15” вересня 2021 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Лілії ТАРАНЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу та розробка технології гелю з кеторолаком», керівник кваліфікаційної роботи: Володимир КОВАЛЬОВ, канд. фарм. наук, доцент кафедри технології ліків, затверджений наказом НФаУ від «18» березня 2021 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: _____ квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи:
обґрунтування складу та аналізу технологічних параметрів гелю для лікування ревматичних, неврологічних та травматологічних захворювань.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
- на основі аналізу літератури виявити сучасні тенденції місцевого застосування топічних НПЗЗ;
- теоретично обґрунтувати оптимальний склад гелю.
- провести фізико-хімічні та технологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимальної гелевої основи;
- розробити технологію гелю;
- вивчити біофармацевтичні, структурно-механічні властивості розробленої МЛФ.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
Роботу ілюстровано 12 таблицями і 10 рисунками.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків	17.09.21	17.09.21
2	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків	08.11.21	08.11.21
3	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків	04.03.22	04.03.22

7. Дата видачі завдання: “15” вересня 2021 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2021 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень- листопад 2021 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-січень 2022р.	виконано
4	Оформлення роботи	лютий -квітень 2022 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	травень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Лілія ТАРАНЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Володимир КОВАЛЬС

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.	Тараненко Лілія Юріївна	Обґрунтування складу та розробка технології гелю з кеторолаком	Composition substantiation and technology development of the gel with Ketorolac	доц. Ковальов В. В.	доц. Солдатов Д. П.

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 рівня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Лілії ТАРАНЕНКО**

на тему: **«Обґрунтування складу та розробка технології гелю з кеторолаком»**

Актуальність теми. Номенклатура лікарських засобів для лікування ревматичних, неврологічних та травматологічних захворювань постійно оновлюється, але не завжди відповідає вимогам щодо ефективності та безпеки застосування НПЗЗ, тому проблема розширення номенклатури м'яких лікарських форм для місцевого лікування запальних процесів та больового синдрому на сьогодні є актуальною. Кваліфікаційна робота Лілії Тараненко присвячена цьому актуальному питанню. Мета роботи обґрунтування складу та вивчення технологічних параметрів гелю з протизапальними властивостями, діючою речовиною якого є кеторолак.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

У роботі апробовано лабораторну технологію екстемпорального гелю, вивчено його осмотичні властивості, рН та термін придатності. На основі даних літератури обґрунтовано склад та розроблено технологію гелю з кеторолаку трометаміном. Здобувачем вищої освіти запропоновано емульгель з кеторолаку трометаміном, що проявляє виражений знеболюючий ефект.

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 Лілії ТАРАНЕНКО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Володимир КОВАЛЬОВ

«12» квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Лілії ТАРАНЕНКО

на тему: «Обґрунтування складу та розробка технології гелю з кеторолаком»

Актуальність теми. Актуальним завданням сучасної фармації є вдосконалення технології екстемпоральних м'яких лікарських форм з протизапальними властивостями. Кваліфікаційна робота Лілії Тараненко присвячена обґрунтуванню складу та вивченню технологічних параметрів гелю з протизапальними властивостями, діючою речовиною якого є кеторолак.

Теоретичний рівень роботи. Для вирішення даного питання здобувач вищої освіти проаналізувала та узагальнила літературні дані щодо сучасних НПЗЗ, лікування запальних процесів та больового синдрому, виділила основні напрямки використання екстемпоральних гелів, вивчила особливості екстемпорального приготування МЛФ, обґрунтувала склад гелю, розробила технологію екстемпорального гелю з кеторолаком.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором теоретично обґрунтовано вибір АФІ та основи, розроблено та обґрунтовано технологію гелю з кеторолаком, що проявляє протизапальний та виражений знеболюючий ефекти.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. На основі аналізу літературних даних обґрунтовано вибір АФІ та основи. У роботі апробовано лабораторну технологію екстемпорального гелю, вивчено рН та осмотичні властивості гелю. На основі даних літератури обґрунтовано склад та розроблено технологію гелю з кеторолаком.

Недоліки роботи. За текстом роботи зустрічаються орфографічні та граматичні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Лілії ТАРАНЕНКО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____ доц. Дмитро СОЛДАТОВ

«18» квітня 2022 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 10

«28» квітня 2022 року
м. Харків

**засідання кафедри
технології ліків**

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Тетяна ЯРНИХ
Секретар: канд. фарм. наук, доцент Володимир КОВАЛЬОВ

ПРИСУТНІ: професор Олександр КОТЕНКО, професор Юлія ЛЕВАЧКОВА,
доцент Марина БУРЯК, доцент Оксана ДАНЬКЕВИЧ, доцент Ганна ЮР'ЄВА,
доцент Вікторія ПУЛЬ-ЛУЗАН, асистент Світлана ОЛІЙНИК

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

- 1. Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт другого (магістерського) рівня вищої освіти**

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс17(5.0д)-09 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Лілію ТАРАНЕНКО з доповіддю на тему «Обґрунтування складу та розробка технології гелю з кеторолаком» (науковий керівник: доцент Володимир КОВАЛЬОВ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова засідання

Тетяна ЯРНИХ

Секретар

Володимир КОВАЛЬОВ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Лілія ТАРАНЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування складу та розробка технології гелю з кеторолаком»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЕЦОВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

Володимир КОВАЛЬОВ

«12» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
технології ліків

Тетяна ЯРНИХ

«28» квітня 2022 р.

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ червня _____ 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Світлана ГАРНА/