

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: РОЗРОБКА ОРОМУКОЗНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(4,0д)мед-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Валерія МОРОЗ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, к.фарм.н., доцент
Катерина РОМАСЬ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технології ліків, к.фарм.н., доцент
Марина БУРЯК

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена удосконаленню складу та технології багатокомпонентного рідкого оромукозного лікарського засобу для профілактики та лікування сухого кашлю.

Кваліфікаційна робота складається з таких структурних одиниць: вступ, огляд літератури, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки, викладена на 53 сторінках, включає 2 таблиць, 5 рисунків, 45 джерел літератури.

Ключові слова: сухий кашель, отоларингологія, спрей, рідка лікарська форма, оромукозний засіб, мірамістин, ожина звичайна

ANNOTATION

Qualification work is devoted to improving the composition and technology of multicomponent liquid oromucosal drug for the prevention and treatment of pharyngeal cough.

Qualification work consists of the following structural units: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used literature sources, appendices, set out on 53 pages, includes 2 tables, 5 figures, 45 literature sources.

Key words: pharyngeal cough, otolaryngology, rinse aid, spray, oromucosal agent, miramistin, blackberry

З М І С Т

стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗІ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РІДКОГО ОРОМУКОЗНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ СПРЕЮ. ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ.....	9
1.1. Етіопатогенетичні передумови виникнення сухого кашлю.....	10
1.2. Обговорення сучасного алгоритму діагностування та лікувальної терапії сухого кашлю	19
1.3. Перспективи використання мірамістину у складі оромукозного лікарського засобу.....	23
1.4. Використання лікарської рослинної сировини ожини звичайної (Rubus fruticosus) у складі оромукозного лікарського засобу.....	26
ВИСНОВКИ.....	32
РОЗДІЛ 2. ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ....	33
2.1. Об'єкти досліджень	33
2.2. Методи досліджень	34
ВИСНОВКИ.....	36
РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ОРОМУКОЗНОГО СПРЕЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА ГОРЛА	37
3.1. Вивчення фармацевтичного ринку оромукозних засобів для застосування в отоларингології	39

3.2.	Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу багатокomпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини	47
3.3.	Обґрунтування технології багатокomпонентного рідкого лікарського засобу на основі мірамістину та екстракту плодів ожини звичайної	49
ВИСНОВКИ.....		52
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ		53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АНД	Аналітична нормативна документація
БАР	Біологічно активні речовини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГРВІ	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ДФУ	Державна фармакопея України
ЄФ	Європейська фармакопея
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛП	Лікарський препарат
МКЯ	Методи контролю якості
МНН	Міжнародна непатентована назва
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
НФаУ	Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність теми. Скарги на сухий непродуктивний кашель є однією з найпоширеніших проблем, з якими пацієнти звертаються до лікаря загальної практики. Цей симптом не є самостійною патологією, його поява характерна для початку цілого ряду інфекційних та запальних процесів, гострих респіраторних захворювань, алергічних реакцій. Сухий кашель часто є причиною порушення сну, регулярно повторювані напади здатні призвести до астенизації хворого та вираженого зниження якості життя. Правильна постановка діагнозу відіграє основну роль у виборі тактики лікування. Терапія проявів сухого кашлю має бути комплексною та спрямованою на ліквідацію не так симптомів, як причини його появи.

Високий рівень розповсюдженості гострих та хронічних інфекційно-запальних стоматологічних захворювань та захворювань лор-органів призводить до необхідності нових перспективних фармакологічних розробок.

Беручи до уваги тенденції сьогодення до зростання кількості зареєстрованих лікарських препаратів (ЛП) для терапії різноманітних захворювань на вітчизняному фармацевтичному ринку, при плануванні нових досліджень зі створення сучасних оромукозних ЛП одним з етапів є проведення маркетингового аналізу. Для розуміння актуальності розробки нового оромукозного препарату необхідно дослідження ринку оромукозних лікарських засобів (ЛЗ).

Перспективність використання спрею є бесперечною при вказаних вище захворюваннях через низку переваг: легкість дозування, велика площа поверхності при розпилюванні та інші.

Саме тому актуальним є виготовлення лікарського оромукозного засобу для профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота, горла та верхніх дихальних шляхів, симптомами яких є сухий кашель.

Мета дослідження. Метою роботи є розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії у формі спрею.

Завдання дослідження. Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- проаналізувати та узагальнити сучасні дані літератури щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії сухого кашлю;
- провести аналіз фармацевтичного ринку України оромукозних лікарських препаратів;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад нового екстемпорального оромукозного лікарського засобу;
- розробити раціональну технологію нового екстемпорального лікарського препарату;
- обґрунтувати вибір лікарської форми для лікування вказаних захворювань;
- розробити методики якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини.

Об'єкти дослідження – мірамістин, екстракт ожини звичайної, рідкий лікарський засіб для ротової порожнини.

Предмет дослідження. Удосконалення науково обґрунтованого складу та раціональної технології оромукозного препарату у вигляді рідкої лікарської форми на основі мірамістину, гідрофільного екстракту ожини звичайної. Визначення фармакотехнологічних і фізико-хімічних показників препарату. Вивчення якісного та кількісного складу діючих речовин

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і в повній мірі оцінити якісні та кількісні показники розробленого препарату, на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини новий оригінальний вітчизняний екстемпоральний багатокомпонентний оромукозний лікарський препарат комплексної дії.

Елементи наукових досліджень. Вперше на підставі обробки сучасних літературних джерел, результатів власних фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень експериментально розроблено склад та технологію багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини на основі мірамістину, екстракту ожини звичайної. Визначені фармакотехнологічні і фізико-хімічні показники препарату.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з таких структурних одиниць: вступ, огляд літератури, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки, викладена на 53 сторінках, включає 2 таблиць, 5 рисунків, 45 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗІ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РІДКОГО ОРОМУКОЗНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ СПРЕЮ. ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ

Однією з найпоширеніших проблем сучасної отолорингології, терапії та пульмонології є часті скарги на сухий непродуктивний кашель, з якими пацієнти звертаються до лікаря загальної практики, особливо в холодну та сиру пору року. Саме сухий кашель є одним із патогномонічних симптомів коронавірусу, проте водночас може свідчити про початок десятка інших захворювань. Цей симптом не є самостійною патологією, його поява характерна для початку цілого ряду інфекційних та запальних процесів, гострих респіраторних захворювань, алергічних реакцій.

Сухий кашель може зустрічатися при попаданні стороннього тіла у верхні дихальні шляхи, а також свідчити про серйозні проблеми в діяльності органів дихальної, а часом і серцево-судинної системи. Сухий кашель часто є причиною порушення сну, регулярно повторювані напади здатні призвести до астенизації хворого та вираженого зниження якості життя. Правильна постановка діагнозу відіграє основну роль у виборі тактики лікування. Терапія проявів сухого кашлю має бути комплексною та спрямованою на ліквідацію не так симптомів, як причини його появи.

В даній роботі мова йде про створення лікарського засобу, який сприяє усуненню сухого кашлю, який викликаний сухістю та зневодненням слизової оболонки горла та носоглотки та не потребує застосування протикашльових лікарських засобів.

Зазвичай до складу оромукозних засобів введені спеціальні компоненти, що володіють цілеспрямованою дією, призначені для профілактики запальних явищ порожнини рота і карієсу. Деякі спреї містять компоненти, що володіють

вираженою антимікробною дією. Однак ефективність цієї дії досі не нормується вітчизняною нормативно-технічною документацією, і споживачеві доводиться вірити на слово виробникам, які заявляють про антимікробних властивості їх продукції.

Саме тому актуальним є виготовлення лікарського оромукозного засобу для профілактики та лікування захворювань горла, що викликають частий сухий кашель, як один із симптомів.

1.1. Етіопатогенетичні передумови виникнення сухого кашлю



У суспільстві, на жаль, велика кількість людей займаються самолікуванням і, якщо при артеріальній гіпертензії вони ще готові звернутися до лікаря, то при кашлі навряд чи. Чомусь, вважається серед людей, які не мають медичної освіти,

що «сухий» кашель, як правило, виникає тільки при бронхолегеневих захворюваннях і його неодмінно потрібно лікувати протикашльовими препаратами. Насправді, це не так. Можна виділити кілька причин виникнення сухого кашлю.

- Перша, і найчастіше зустрічається - це бронхолегеневі захворювання. І тут, кашель – це складний рефлекторний акт, що у відповідь роздратування верхніх дихальних шляхів, бронхів, трахеї, він здійснюється з участю кашльового центру, що у довгастому мозку, і був із дихальним центром. При такому кашлі протикашльові препарати потрібні та призначаються лікарями.

- Крім цього, «сухий» кашель є симптомом гастроєзофагеального рефлюксу. Кашель, викликаний цим захворюванням, з'являється зазвичай у

положенні лежачи і знімається протикашльовими лікарськими препаратами, оскільки він виникає через закидів вмісту шлунка в стравохід. Для вирішення цієї проблеми необхідно звернутися до гастроентеролога.

- Також «сухий» кашель може бути побічною дією інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Лікарські препарати цієї групи призначаються при артеріальній гіпертензії, при хронічній серцевій недостатності (у складі комбінованої терапії), для профілактики коронарної ішемії. До них відносяться Еналаприл, Лізіноприл, Періндоприл, Каптоприл та інші лікарські препарати. Пацієнти, яким вони призначаються, мають бути проінформовані про можливість виникнення цього побічного ефекту. Інакше вони можуть не віднести цей симптом до прийому інгібіторів АПФ і лікуватимуть його протикашльовими засобами, які в даному випадку дають лише тимчасовий ефект і кашель починається відразу після закінчення їх прийому.

- «Сухий» кашель може бути ознакою алергії. У цьому випадку необхідно звернутися за консультацією до алерголога, визначити алерген і, по можливості, усунути його, а також приймати, призначені лікарем протиалергічні лікарські препарати. Протикашльові лікарські препарати в цьому випадку також не потрібні.

- Причиною «сухого» кашлю можуть бути будь-які розлади нервової системи. Неврологічний кашель - кашльовий рефлекс, що розвивається на нервовому ґрунті. Він пов'язаний не з фізіологічними причинами, а з роздратуванням відповідного центру в мозку, що відповідає за дану захисну реакцію організму. У цій ситуації потрібне лікування, призначене невропатологом. Звідси можна зробити висновок, що протикашльові лікарські препарати при «сухому» кашлі не потрібні. Перед початком лікування необхідно встановити причину сухого кашлю і для цього звернутися до лікаря. Тільки тоді лікування буде правильним, якісним та ефективним.

Кашель – це захисний рефлекс, який забезпечує прохідність дихальних шляхів та допомагає вчасно очистити їх від сторонніх тіл, слизу, частинок пилу. Однак сухий дратівливий кашель, який стає надмірним і непродуктивним, втрачає свою роль і може знижувати якість життя. За статистикою, такий кашель на першому місці серед усіх скарг при гострих респіраторних інфекціях, з якими дорослі приходять до лікаря. Це один із найпоширеніших симптомів при запаленні верхніх дихальних шляхів [2, 30].

Кашльовий рефлекс формується при дії певних факторів на рецептори, що розташовані по задній стінці гортані, трахеї, бронхів. Є рецептори, які швидко реагують на подразники, такі як дим, холодне або сухе повітря, пил, а є ті, що активуються при запаленні. За рахунок центрального нервового регулювання людина може свідомо стримувати кашель або викликати його.

По тривалості кашель ділять на:

- Гострий (до 3 тижнів)
- Піддрострий або затяжний (від 3 до 8 тижнів)
- Хронічний (більше 8 тижнів)

Гострий кашель – це один з основних проявів застуди (ГРВІ), що часто супроводжується нежиттю, першінням та хворобливими відчуттями у горлі. Спочатку він сухий, а через 2-3 дні стає вологим, що пов'язано із закономірністю процесів запалення у слизовій оболонці дихальних шляхів. Тому основні принципи лікування полягають у зменшенні запального процесу, регуляції в'язкості та обсягу мокротиння, формуванні захисту слизової оболонки бронхів. У цьому випадку симптом самостійно дозволяється і непокоїть хворого значно менше. Застосовувати протикашльові препарати недоцільно, оскільки це перешкоджає нормальному перебігу захворювання [1, 3, 31].

Затяжний кашель є зазвичай у періоді одужання і пов'язані з тим, що у деяких ділянках бронхів може зберігатися запалення. Крім того, рецептори стають більш чутливими до подразнюючих дій.

Хронічний кашель може бути ознакою хронічного захворювання, тоді він триває короткий проміжок часу, але кілька разів на рік. Так, хронічний бронхіт за визначенням ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я) – це кашель, який спостерігається сумарно понад 3 місяці протягом року. Це важливо для розуміння того, як лікувати кожен із видів кашлю [4, 35].

На рис. 1.1 наглядно наведені найчастіші причини виникнення кашлю та їх поширеність.

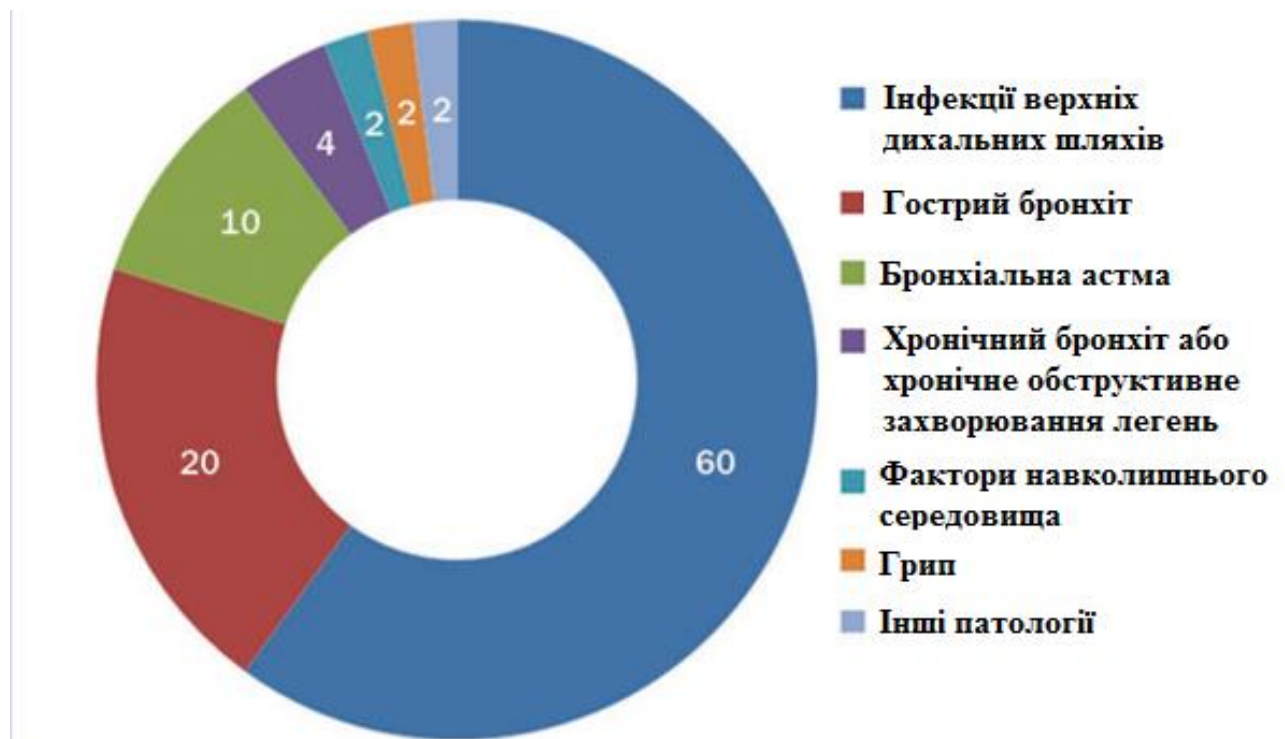


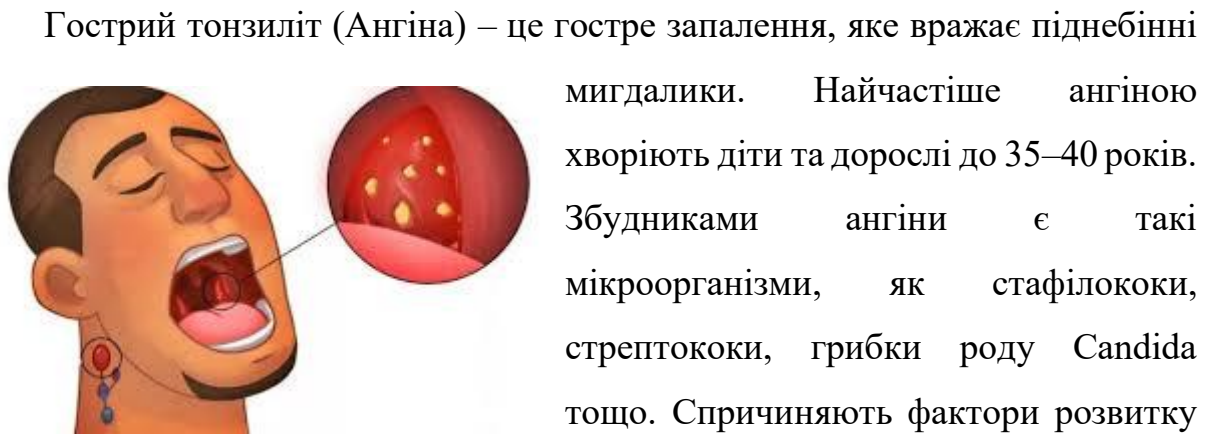
Рис. 1.1. Причини сухого кашлю

Як видно з рис. 1.1, найпоширенішим етіологічним фактором появи сухого кашлю є інфекційно-запальні захворювання дихальних шляхів, а саме фарінгіт, тонзиліт, ларингіт.

Тонзиліт – це запалення піднебінних мигдаликів. Хронічний тонзиліт зустрічається переважно у дітей. Тривалий вплив патогенної мікрофлори на піднебінні мигдалики у поєднанні із загальною ослабленістю організму призводить до хронічного тонзиліту. При хронічному тонзиліті виникає зроговіння епітелію, у лакунах формуються щільні пробки, розростається

сполучна тканина, розм'якшується лімфоїдна тканина, порушується лімфовідтік з мигдаликів, запалюються регіонарні лімфатичні вузли, порушуються рецепторні функції мигдаликів.

При хронічному тонзиліті застосовують консервативне лікування (судинозвужувальні препарати, місцеві протимікробні засоби, загальнозміцнюючі препарати, фізіотерапію). Або застосовують оперативне лікування (тонзилектомію).



Гострий тонзиліт (Ангіна) – це гостре запалення, яке вражає піднебінні мигдалики. Найчастіше ангіною хворіють діти та дорослі до 35–40 років. Збудниками ангіни є такі мікроорганізми, як стафілококи, стрептококи, грибки роду *Candida* тощо. Спричиняють фактори розвитку ангіни відносяться переохолодження, перегрівання, зниження імунітету, задимленість і запиленість повітря, механічні пошкодження мигдаликів. Інфікування при ангіні може відбуватися двома шляхами: екзогенним (у більшості випадків) та ендогенним. Екзогенне інфікування відбувається повітряно-крапельним та аліментарним шляхом, ендогенне інфікування – внаслідок наявності в порожнині рота або носоглотки вогнища запалення (карієс, хвороби ясен, хронічний тонзиліт тощо) [2, 4, 5, 30].

Розрізняють чотири різновиди ангіни: катаральну, фолікулярну, лакунарну та флегмозну.

Катаральна ангіна в першу добу проявляється сухістю та першінням у глотці та болем при ковтанні. Потім у хворих підвищується температура, погіршується загальне самопочуття, з'являються слабкість та біль голови. У хворих на катаральну форму ангіни, крім зазначених симптомів, збільшуються лімфовузли і злегка змінюється склад крові.

Фолікулярна та лакунарна форми ангіни виявляються більш гостро. Їх симптомами є озноб, пітливість, сильне підвищення температури тіла, біль голови, слабкість, ломота в суглобах, відсутність апетиту, збільшеність і болючість лімфовузлів.

При фолікулярній та лакунарній формах ангіни піднебінні мигдалики сильно розпухають. При фолікулярній формі ангіни крізь слизову оболонку мигдаликів видно фолікули, що нагноилися (маленькі бульбашки жовтуватого кольору). При лакунарній формі ангіни в гирлах лакун з'являється жовтувато-білий наліт, який поступово повністю покриває мигдалики (цей наліт добре видаляється шпателем). У чистому вигляді фолікулярна та лакунарна форми ангіни зустрічаються досить рідко (як правило, вони проявляються разом). Флегмозна форма ангіни є гнійним запаленням околоминдаликової клітковини, яке проявляється, як правило, на тлі однієї з описаних вище форм ангіни та хронічного тонзиліту. Ознаками флегмозної ангіни є: різкий біль при ковтанні, різкий головний біль, гугнявість, біль у жувальних м'язах, неприємний запах з рота, озноб, сильне підвищення температури, сильне збільшення та болючість лімфовузлів. Діагностують ангіну за допомогою анамнезу, фарингоскопії та лабораторних досліджень (бактеріологічних, цитологічних тощо). Хворих на ангіну необхідно в міру можливостей убезпечити від контактів з іншими людьми (особливо дітьми), так як це захворювання відноситься до розряду гострих інфекційних. озноб, сильне підвищення температури, сильне збільшення та болючість лімфовузлів. Діагностують ангіну за допомогою анамнезу, фарингоскопії та лабораторних досліджень (бактеріологічних, цитологічних тощо). Хворих на ангіну необхідно в міру можливостей убезпечити від контактів з іншими людьми (особливо дітьми), так як це захворювання відноситься до розряду гострих інфекційних. озноб, сильне підвищення температури, сильне збільшення та болючість лімфовузлів. Діагностують ангіну за допомогою анамнезу, фарингоскопії та лабораторних досліджень (бактеріологічних, цитологічних

тощо). Хворих на ангіну необхідно в міру можливостей убезпечити від контактів з іншими людьми (особливо дітьми), так як це захворювання відноситься до розряду гострих інфекційних [3, 45].

Як лікування використовують антибіотики, місцеві протимікробні препарати, жарознижувальні та загальнозміцнюючі засоби. Лікують ангіну, як правило, вдома. У особливо тяжких випадках пацієнтів госпіталізують.

Фарингіт – це запалення слизової поверхні глотки. Гострий фарингіт зустрічається як у вигляді окремого захворювання, так і у вигляді одного з проявів ГРВІ. До факторів, що впливають на розвиток гострого фарингіту, відносяться: вживання надмірно холодної або гарячої їжі, вдихання забрудненого або холодного повітря. Симптомами гострого фарингіту є: біль при ковтанні, сухість у глотці. Зазвичай, загального погіршення самопочуття немає, температура не підвищується. При проведенні фарингоскопії можна побачити, що задня стінка горлянки та небо запалені. Гострий фарингіт своїми симптомами нагадує катаральну ангіну (але при катаральній ангіні запалюються лише піднебінні мигдалики).

Гострий фарингіт лікується полосканням горла теплими лужними розчинами та відварами лікарських трав, що мають протизапальну дію. Хронічний фарингіт, зазвичай, є наслідком гострого фарингіту. Розвитку хронічної форми фарингіту із гострої сприяють синусит, риніт, хвороби травного тракту, куріння, зловживання алкогольними напоями. Загальними симптомами хронічного фарингіту, що виявляються у всіх хворих, є сухість та біль у горлі, відчуття грудки у глотці. Для лікування хронічного фарингіту використовують місцеві протимікробні засоби, антибіотики, загальнозміцнюючі препарати та фізіотерапію. У деяких випадках при лікуванні хронічного фарингіту потрібне оперативне втручання [6, 31].

Ларингіт – це запалення слизової поверхні гортані. Причинами розвитку гострого ларингіту, як правило, є перенапруга голосу, переохолодження або деякі хвороби (грип, кір, кашлюк тощо). При гострому ларингіті може

запалюватися як вся слизова оболонка гортані, так і слизова оболонка тільки деяких ділянок гортані. У місцях запалення слизова оболонка гортані набрякає і набуває яскраво-червоного відтінку. Симптомами гострого ларингіту є: сухість у горлі, першіння, біль при ковтанні, кашель (спочатку сухий, потім – мокрий), хрипкість голосу, у деяких випадках – відсутність голосу, невелике підвищення температури, біль голови. Як правило, гострий ларингіт проходить через 7-10 днів. Гострий ларингіт діагностують за допомогою анамнезу, огляду хворого, ларингоскопії, бактеріологічного дослідження зіскрібка зі зівя тощо. Лікування гострого ларингіту зводиться до усунення причин виникнення даного захворювання (паління, гучні та довгі розмови, гостра їжа, алкоголь, переохолодження тощо), гірчичникам або компресам на грудину та шию, полосканню горла трав'яними відварами. Як правило, гострий ларингіт добре виліковується, але в деяких випадках може перейти в хронічну форму [1, 35].

Симптомами хронічного ларингіту є: кашель, першіння у горлі, хрипоту, періодична втрата голосу. Як правило, в іншому самопочуття хворого не погіршується, хоча в деяких випадках спостерігається слабкість та швидка стомлюваність. Хронічний ларингіт діагностується за допомогою анамнезу, ларингоскопії та біопсії (з метою диференціальної діагностики з пухлинами та сифілітичними ураженнями гортані). Для лікування хронічного ларингіту використовують місцеві протимікробні засоби, антибіотики, загальнозміцнюючі препарати та фізіотерапію. У деяких випадках при лікуванні хронічного ларингіту потрібне оперативне втручання.

Крім ГРВІ, причинами сухого кашлю можуть бути:

1. Гострий:

- захворювання верхніх дихальних шляхів;
- серцева недостатність;
- вдихання стороннього тіла або дратівливих речовин;
- загострення бронхіальної астми;

- наслідки деяких діагностичних процедур: фібробронхоскопії, ларингоскопії та інших.

2. Затяжний:

- залишкові явища після перенесеної інфекції;
- кашлюк;
- плеврити.

3. Хронічний:

- хвороби органів травної системи;
- захворювання серця та судин;
- психічні та нервові розлади;
- пухлинні процеси за грудиною;
- системні захворювання сполучної тканини;
- прийом деяких лікарських засобів: антигіпертензивних, метотрексату, нітрофуранів тощо.

Симптоми малопродуктивного кашлю: сухий кашель має нападоподібний гавкаючий характер, часто викликає хворобливі відчуття в грудній клітці і посилюється вночі. Напад закінчується виділенням щільного грудочка слизу, що не полегшує стан пацієнта.

Такий виснажливий кашель може викликати:

- слабкість, стомлюваність,
- погіршення апетиту та сну,
- головні болі,
- зниження фізичної та розумової активності,
- перенапруження м'язів у ділянці ребер, грудини та черевного преса.

Крім того, часті напади кашлю можуть призвести до таких ускладнень, як блювання, крововилив у кон'юнктиву очей, ларингіт (осиплість або втрата голосу), переломи ребер (особливо у людей похилого віку з остеопорозом) нетримання сечі, пахвинні грижі.

Все це завдає чимало занепокоєння не тільки кашляючій людині, але і її оточенню [35].

Іноді хронічний продуктивний кашель теж може бути неефективним і його іноді помилково приймають за сухий³. Фахівці пов'язують це зі слабким кашльовим рефлексом, великою в'язкістю мокротиння, недостатньо сильним повітряним струменем або недостатньо глибоким диханням. Хворий може щадити грудну клітину при травмі ребер, після оперативних втручань тощо. Ці фактори також враховуються при призначенні того чи іншого препарату.

Навпаки, при затіканні секрету носових пазух, що спостерігається при алергічному риніті, синуситі чи курінні, кашель стає оманливо продуктивним. Основний механізм його розвитку – подразнення кашлевих рецепторів, ознак ж ураження трахеї та бронхів немає. Тоді насамперед займаються лікуванням основного захворювання.

1.2. Обговорення сучасного алгоритму діагностування та лікувальної терапії сухого кашелю

Діагностика. При гострому сухому кашлі для того, щоб поставити діагноз, достатньо ретельного опитування та огляду хворого. Додаткові дослідження зазвичай не потрібні.

Хронічний сухий надсадний кашель потребує більш поглибленого обстеження визначення його причини. У цьому випадку, залежно від клінічної ситуації, призначають лабораторні та інструментальні дослідження.

Лікування сухого кашлю. Схема терапії складається з урахуванням причини кашлю, його характеру та тривалості. Вона включає немедикаментозні та медикаментозні методи.

До перших відносяться:

- збільшення обсягу рідини для розрідження мокротиння при ГРВІ;
- забезпечення достатньої вологості повітря у кімнаті;

- відмова від куріння;
- відміна препаратів, що провокують сухий кашель;
- фізіотерапія;
- дренажний масаж.

Ліки від кашлю для дорослих:

1. Протикашльові засоби – пригнічують кашльовий рефлекс лише на рівні центральної нервової системи. Використовуються при тривалому сильному сухому кашлі, характерному для кашлюку, а також спостерігається у пацієнтів з пухлинними захворюваннями дихальних шляхів, уродженими патологіями.

2. Засоби, які здатні змінити кількість та якість мокротиння:

- муколітики – зменшують в'язкість бронхіального секрету, деякі з них працюють у просвіті бронхів, решта нормалізує продукцію;
- мукокінетики (відхаркувальні) – впливають на об'єм та рухливість мокротиння, можуть бути прямої та рефлекторної дії²;
- мукорегулятори – змінюють продукцію мокротиння;
- препарати, які відновлюють активність та захищають клітини в'ійчастого епітелію, що впливає на просування слизу по бронхіальному дереву.

Залежно від характеру кашльового синдрому, для лікування гострого та хронічного сухого кашлю лікар призначає засоби з певної групи:

Препарати для лікування кашлю випускаються у вигляді таблеток, сиропів, розчинів для інгаляцій.

Вибір небулайзера залежить від діагнозу та органу-мішені. Якщо це гортань, трахея, достатньо інгалятора, який розпорошує частинки діаметром близько 10 мкм, так як вони осаджуються на слизовій верхніх дихальних шляхів. При патології бронхів та легень частки мають бути від 1 до 5 мкм.

Прийом відповідного препарату, його дози та спосіб розпилення необхідно погоджувати з лікарем, оскільки неправильно виконані інгаляції

призводять до неадекватного розподілу лікарської речовини та збільшення побічних ефектів.

Ретельна діагностика та комплексний підхід до лікування сухого кашлю у дорослих з використанням інгаляцій дозволяє досягти ефекту та не допустити розвитку ускладнень або переходу хвороби у хронічну форму.

Першіння у горлі – одне з характерних ознак простудних захворювань. Воно проявляється своєрідними відчуттями лоскотання, печіння, подразнення, садіння в горлі, які суб'єктивно неприємні, завдають дискомфорту та викликають сухий кашель. Незважаючи на те, що першіння відзначається при відносно легких захворюваннях, без лікування висока ймовірність переходу інфекції на нижні дихальні шляхи з розвитком бронхіту або пневмонії.

Причини першіння у горлі. Всі причини першіння в горлі можна розділити на великі групи:

1. Інфекційні. До них відносяться різні простудні захворювання верхніх дихальних шляхів, наприклад, фарингіт (запалення слизової глотки) і ларингіт (запалення слизової гортані). Вони можуть розвиватися на тлі вірусних, бактеріальних та грибкових інфекцій. Крім першіння у горлі, такі захворювання супроводжуються підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації (головний біль, слабкість, зниження апетиту), нежиттю, сухим чи вологим кашлем;

2. Неінфекційні. У разі першіння може бути обумовлено:

- алергічними реакціями – на пил, пилок рослин, частинки епідермісу та шерсті тварин, на продукти харчування та напої;
- надлишковим навантаженням на голосові зв'язки – вчителі, співаки, актори;
- вдиханням речовин з подразнюючою дією (тютюновий дим, гаряче, холодне та запилене повітря, виробничий та хімічний пил);
- невротичними реакціями;

- травмами глотки та сторонніми тілами (рибна кістка, що прилипли до слизових частинки їжі, дрібні деталі іграшок у дітей).

Згідно даних ВООЗ та МОЗ України серед дорослого населення при першінні горла до лікаря звертається не більше 5 % протягом перших трьох днів захворювання, та спостерігається збільшення цього показника до 10 % протягом п'яти днів від початку симптомів.

Серед педіатричної групи аналогічні дані мають інші значення, а саме у перші три дні захворювання до педіатрів звертаються батьки приблизно 80 % дітей, і цей відсоток зростає.

Методи лікування.

Немедикаментозні методи. Перед тим, як позбавитися першіння в горлі, необхідно з'ясувати точні причини, що викликали його появу. У ситуаціях, коли діагноз простудного захворювання не викликає сумнівів (є інші типові симптоми), а сама інфекція протікає відносно легко, можна обмежитися немедикаментозною терапією та застосуванням безпечних лікарських, переважно натуральних засобів.

Залишати навіть легке першіння в горлі поза увагою не варто – за відсутності лікування захворювання може «опуститися вниз» із залученням до запального процесу нижніх дихальних шляхів або перейти в хронічну, важковилікову форму.

Медикаментозні методи. У випадках, коли прибрати першіння у горлі не виходить протягом тривалого часу (тиждень і більше) або якщо відзначаються інші тривожні симптоми (висока температура, виражена слабкість, сильний кашель), рекомендується звернутися до лікаря та після його призначення використовувати медикаменти:

- засоби для місцевого застосування – пастилки та таблетки для розсмоктування, спреї для горла, розчини антисептиків для полоскання;
- засоби для системного застосування – протизапальні, протівірусні, протимікробні та ін.

1.3. Перспективи використання мірамістину у складі оромукозного лікарського засобу

Мірамістин (Myramistinum) чинить виражену бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи госпітальні штами, резистентні до антибіотиків. Лікарський засіб ефективний щодо грампозитивних бактерій (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* ін.) та грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. та ін.), діє на збудники захворювань, що передаються статевим шляхом (*Chlamydia* spp., *Treponema* spp, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), а також на віруси герпесу, імунодефіциту людини тощо.

- Чинить протигрибкову дію на аскоміцети роду *Aspergillus* і роду *Penicillium*, дріжджові гриби (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata* тощо) і дріжджоподібні (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* тощо), дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* тощо), а також на інші патогенні гриби, наприклад, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*), у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи грибкову мікрофлору з резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів.

- Ефективно запобігає інфікуванню ран та опіків, активізує процеси регенерації.

- Стимулює захисні реакції в місці застосування, за рахунок активації поглинальної і перетравлюючої функції фагоцитів, потенціює активність моноцитарно-макрофагальної системи.

- Володіє вираженою гіперосмолярною активністю, внаслідок чого купірує ранове і перифокальне запалення, абсорбує гнійний ексудат, сприяючи формуванню сухого струпа.
- Не ушкоджує грануляції і життєздатні клітини шкіри, не пригнічує крайову епітелізацію.
- Не має алергезуючих властивостей та не чинить місцево-подразнювальної дії.
- При місцевому застосуванні не всмоктується через шкіру і слизові оболонки.

Сфера застосування мірамістину:

- Хірургія, травматологія: місцеве лікування інфікованих ран різної локалізації та етіології; профілактика вторинної інфекції гранулюючих ран.
- Комбустіологія: лікування опіків II і III А ступенів; підготовка опікових ран до дерматопластики.
- Акушерство та гінекологія: профілактика та лікування нагноєння післяпологових ран, післяпологових інфекцій, ран промежини та піхви; запальні захворювання зовнішніх статевих органів і піхви (вульвовагініт).
- Дерматологія: комплексне лікування кандидозу шкіри і слизових оболонок, мікозу стоп і великих складок.
- Венерологія: індивідуальна профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, генітальний герпес).
- Оториноларингологія: комплексне лікування гострого і хронічного отиту, гаймориту, тонзиліту. При гнійних гайморитах під час пункції верхньощелепну пазуху промивати достатньою кількістю лікарського засобу. При лікуванні тонзиліту, фарингіту і ларингіту проводити полоскання горла розчином Мірамістину® 3-4 рази на добу. Кількість лікарського засобу на одне полоскання становить 10-15 мл. При отитах тампон, змочений лікарським засобом, вводити у зовнішній слуховий прохід 4-6 разів на добу протягом 10-14 днів [10, 40].

- Стоматологія: лікування пародонтиту, стоматиту; гігієнічна обробка знімних протезів; профілактика мікробних ускладнень після оперативних втручань на слизовій оболонці порожнини рота. При лікуванні пародонтитів розчин мірамістину вводять у пародонтальні кишені на турундах із подальшими аплікаціями на ясна протягом 15 хвилин. При загостреннях проводити промивання Мірамістином® пародонтальних кишень за допомогою шприца і вводити у порожнину абсцесу турунди з лікарським засобом. Після проведення вестибулопластики і френулектомії лікарський засіб застосовувати у вигляді ванночок в амбулаторних умовах. При стоматиті, гінгівіті, рекомендується полоскання ротової порожнини 10-15 мл лікарського засобу 3-4 рази на добу. З метою гігієнічної обробки змінних протезів

В рамках проведення удосконалення складу оромукозного засобу, нами також розглядався також хлоргексидину біглюконат в якості активного фармацевтичного інгредієнту. Були детально вивчені інструкції спреїв промислового виробництва, які містять хлоргексидин [42].

Авторами Аванесов А. М., Калантаров Г. К (2017) проведено імунологічні дослідження та надано оцінку впливу на місцевий імунітет антисептичних препаратів мірамістин та хлоргексидин при лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом легкого ступеня тяжкості. Група досліджуваних складала 42 особи віком від 18 до 37 років з діагнозом хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня тяжкості без супутньої патології. Усі пацієнти були розподілені на дві підгрупи. У 1-й підгрупі до курсу лікування пацієнтів входив антисептичний препарат мірамістин 0,01%. У другій підгрупі як антисептичний препарат використовували хлоргексидину біглюконат 0,05%. Аналіз результатів досліджень, отриманих в обох підгрупах, показав різний характер впливу антисептиків мірамістин та хлоргексидин на місцевий імунітет у ротовій порожнині у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом легкого ступеня тяжкості.

Результати отриманих даних дозволяють припустити наявність у антисептичного препарату мірамістин мірамістин-індукованого впливу на епітеліальні клітини слизової оболонки та нейтрофіли в порожнині рота, що сприяє відновленню основних параметрів місцевого імунітету та взаємозв'язків між ними. Даний факт дозволяє рекомендувати антисептик мірамістин до ширшого застосування в лікуванні та профілактиці запальних захворювань пародонту як препарат, що підвищує імунореактивність місцевого імунітету, що надалі впливає на якість лікування та частоту рецидивів.

Щодо хлоргексидину – лікарський засіб експериментально підтвердив антисептичні властивості згідно низки наукових джерел літератури, однак не зазначено позитивного впливу на регенерацію тканин та здатність до зволоження слизової оболонки.

1.4. Використання лікарської рослинної сировина ожини звичайної (*Rubus fruticosus*) у складі оромукозного лікарського засобу



Ожина звичайна (*Rubus fruticosus*) відноситься до роду Рубус (лат. *Rubus*) сімейства Рожеві (лат. *Rosaceae*). Рід Рубус включає більше 300 видів рослин, більша частина яких росте в Північній півкулі.

Ботанічний опис. Являє собою чагарник з пагонами, що лежать або піднімаються до півтора метра у висоту.

Пагони у ожини зазвичай двох типів: однорічні – трав'янисті, рясно вкриті невеликими щетиноподібними шипами та дворічні – дерев'янисті, посипані твердими шипами. Плодоносять виключно дворічні пагони. Після

плодоношення відмирають. У природних умовах пагони розростаються настільки, що утворюють непрохідні колючі чагарники.

Листя ожини сизою поділяються на три частки, пофарбовані у світло-зелений колір, мають ланцетні прилистки та черешки, вкриті шипами. Опушені волосками з обох боків. Краї листя зубчасті.

Квітки обох статей, п'ятичлені, відносно великі, до 2-3 см в діаметрі. Вони з'являються недружно та пізно – з червня до серпня. Мають опушені зелені чашечки та білі, рідше рожеві пелюстки. Квітки містять багато тичинок і маточок, практично рівних один одному по довжині. Зав'язі голі.

Плоди складаються з нечисленних чорних або чорно-червоних кісточок з великими плескатими кісточками. Покриті сизим нальотом і не відокремлюються від м'якого плодоложа. На смак плоди кисло-солодкі, соковиті, ароматні. Дозрівають хаотично, з липня по вересень, тож урожай можна збирати кілька разів за сезон.

Поширення. Ожина росте по берегах струмків і річок, поблизу боліт, в ярах та у вологих лісах. Широко поширена у Північній Америці, Україні, а також у Криму, Казахстані, на Кавказі та в Середній Азії. У добре освітлених місцях утворює густі чагарники. Зустрічається у дикому вигляді, а й вирощується на присадибних ділянках.

Заготівля сировини. Лікарською сировиною є коріння, листя та ягоди ожини сизою. Коріння викопують ранньою весною або восени, потім очищають від землі, ретельно промивають, ріжуть на шматки розміром до 15 см і висушують у сушарці. Термін придатності висушеного коріння становить 3 роки.

Листя збирають та висушують протягом усього літа, бажано – під час цвітіння. Робити це можна кількома способами. Найпростіший - зрізати їх так, щоб залишок черешка не перевищував трьох сантиметрів, і висушити на свіжому повітрі в тіні, в приміщенні, що добре провітрюється, або в печі при

температурі близько 50 градусів. Висушене листя повинне зберігати природний колір і не мати бурих плям.

Інший спосіб полягає в тому, що листя зрізають ранньою весною разом з молодими пагонами чагарника. Сушіння, як і в першому випадку, виробляють у тіні або приміщенні з гарною вентиляцією. Листя залишають прив'язані, а потім розминають, змочують водою і загортають у чисте полотно. Через добу, коли листя ферментується і набуде приємного аромату, його потрібно швидко висушити і прибрати на зберігання в темне місце. Зберігати висушене листя слід у щільно закритій тарі.

Плоди вживають у свіжому вигляді або сушать. Збирати плоди для сушіння бажано у сонячну погоду вранці. Не годяться недозрілі, перезрілі та зіпсовані ягоди, тому насамперед їх необхідно розсортувати, а потім по можливості очистити від квітконіжок. Сушити плоди слід спочатку на сонці, а потім у сушарці при температурі 70-75 градусів на початку та 45-50 градусів наприкінці. Як альтернативу можна використовувати духовку. Починати сушіння слід за нормальної температури 30-40 градусів, а закінчувати за нормальної температури 60°C. Термін придатності запасених плодів та листя становить один рік [4, 35, 37].

Хімічний склад. Плоди всіх ожина їстівні. Вони містяться безліч корисних речовин. Калорійність 100 г ягід становить 31-36 ккал (залежно від сорту). У ожині відсутні жири, кількість білків досягає 1,5-2 г, а вуглеводів 4,4-7,4 г. Ожина на 88% складається з води, тому вона дуже добре втамовує спрагу. Крім того, в ній міститься до 10% цукрів (в основному глюкоза та фруктоза). Також у ожині присутні органічні кислоти, клітковина та 0,7% золи.

Ягоди ожини багаті на вітаміни, а також макро- і мікроелементами. Так, у 100 г ягід міститься 21 мг натрію, 30 мг кальцію, 29 мг магнію, 1 мг заліза, 32 мг фосфору та у невеликих кількостях марганець, мідь, хром, нікель тощо. На 100 г плодів виявляється до 2 мг вітамінів групи В, до 48 мг вітаміну С, 0,1

мг каротину, 0,3 мг вітаміну Е та 0,5 мг вітаміну К. Крім того, ягоди ожини багаті на дубильні речовини.

Листя ожини також багаті дубильними речовинами (до 14%), інозитолом і вітаміном С. Крім того, в них виявлено органічні кислоти, флавоноїди та сліди ефірної олії. У коренях є ефірна олія, смоли, танін, крохмаль і дубильні речовини. У насінні ожини міститься близько 12% жирної олії.

Застосування у народній медицині. Користь ожини очевидна, тому всі частини рослини широко використовуються в народній медицині. Плоди мають загальнозміцнюючу, жарознижувальну та протизапальну дію. Саме тому в народній медицині їх рекомендують використовувати для зниження температури при застуді, грипі та інших інфекційно-запальних захворюваннях. Крім того, ожина є відмінним сечогінним та потогінним засобом, завдяки чому її нерідко використовують для боротьби із захворюваннями нирок та сечостатевої сфери.

Незрілі плоди мають в'язучий, а зрілі – легкий проносний ефект. Тому ожина сиза використовується ще й для регулювання роботи шлунково-кишкового тракту. Застосовується при гастриті, коліті та діареї, викликаних серед іншого та інфекційними захворюваннями, наприклад дизентерією.

Також плоди ожини мають заспокійливу дію. Свіжоприготовлений настій із сушених ягід рекомендується пити у стресових ситуаціях, перед сном, а також у період клімаксу.

Сік із плодів ожини показаний для профілактики зневоднення при різних інфекціях. Крім того, він є чудовим лікувально-профілактичним засобом проти залізодефіцитної анемії, авітамінозу та порушень у роботі імунної системи.

Відвар з коріння ожини ефективний при хворобах печінки, асциті та гемороїдальних кровотечах. Також він є відмінним діуретичним та протизапальним засобом.

Відвар та настій з листя ожини рекомендується для нормалізації перистальтики кишечника, а також при гастриті та гельмінтозі. Зовнішньо його можна використовувати при неглибоких ранах, виразках, опіках та екземі. Для полоскань відвар з ожинового листя застосовується при стоматиті, гінгівіті, фарингіті, ангіні та інших захворюваннях горла та порожнини рота.

Сік зі свіжого листя призначається при застуді для зниження температури та посилення потовиділення. Зовнішньо його добре використовувати при лишай, дерматитах та трофічних виразках. Однак це далеко не всі корисні властивості ожини. Листя рослини входять до складу зборів, що призначаються при атеросклерозі та гіпертонії. Крім того, вони використовуються як заспокійливий засіб при істеричних нападах.

Рослина має іражені властивості, корисні для лікування простудних захворювань, такі як: загальнозміцнюючі, жарознижувальні, кровоочисні, сечогінні, потогінні, дезінфікуючі, заспокійливі.

Відвар листя:

- знищує віруси, мікроби, бактерії,
- знижує високу температуру тіла,
- зменшує будь-які запальні процеси.

Однак настоювати листя ожини потрібно за температури не вище 60 градусів, щоб зберегти всі біологічно активні речовини, що містяться в листі.

Настоем листя полощуть горло при ангіні, запаленні слизової оболонки рота. Відвар гілок також використовують як заспокійливе при:

- підвищеної збудливості,
- нервових розладах,
- істерії,
- безсоння,
- клімаксі з припливами,
- порушенні менструального циклу,
- хворобливих менструаціях.

Примочки з відвару застосовують при:

- всі можливі ушкодження шкіри,
- шкірних захворюваннях,
- виразках,
- гнійних ранах,
- псоріазі,
- лишаях,
- екземі, вони мають бактерицидну, протизапальну дію.



При захворюваннях суглобів роблять примочки з відвару, компреси з розпареного листя. Ожина багата залізом і показана при анемії, зниженому гемоглобіні, гіпертонії та атеросклерозі [6, 32, 37].

Антиоксиданти та дубильні речовини у складі ожини покращують стан шкіри та зберігають її молодість.

При кровоточивості ясен застосовують настій для полоскання ротової порожнини, який має кровоспинні властивості.

На фармацевтичному ринку України відсутні екстемпоральні оромукозні засоби на основі ЛРС ожини.

Саме тому є актуальним створення лікарського оромукозного засобу екстемпорального виробництва з використанням водного екстракту ожини, враховуючи технологічні аспекти виготовлення рідкої лікарської форми.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що актуальною проблемою фармацевтичної науки сьогодення є розробка орамукозних лікарських засобів вираженої антисептичної та протизапальної дії екстемпорального виробництва для профілактики та лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, що викликають сухий кашель.
2. Зазначена поширеність та розповсюдженість отоларингологічних захворювань та захворювань верхніх дихальних шляхів. Встановлені фактори ризику їх виникнення та шляхи зменшення тенденції росту.
3. Проаналізовано фармацевтичний ринок орамукозних препаратів України. Встановлено, що вони представлені в основному препаратами закордонного виробництва, а також рідкими лікарськими формами через низку переваг.
4. Доведена перспективність та доцільність використання для створення нового профілактично-лікувального орамукозного лікарського засобу у рідкій лікарській формі в умовах аптек.
5. Визначена актуальність використання у якості активних фармацевтичних інгредієнтів при створенні нового екстемпорального орамукозного засобу екстракту з лікарської рослинної сировини ожини звичайної та мірамістину завдяки наявності широкого спектру фармакологічної дії.
6. Враховуючи вищезазначене, нами були проведені дослідження з розробки складу та технології орамукозного профілактично-лікувального препарату на основі лікарської рослинної сировини ожини звичайної та мірамістину.

РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти досліджень

Мірамістин (Miramistin) (European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 6.0th Edition. Vol.2.2).

Хімічна назва. Бензилдиметил [3–(міристоїламіно) пропіл] амонію хлорид, моногідрат.

Хімічна формула. C₂₆H₄₇ClN₂O



CAS 15809-19-5

Опис. Порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали.

Розчинність. Дуже легко розчиняється у воді, легко розчиняється в 96 % етанолі. Розчин мірамістину 0,01 % — це безбарвна прозора рідина, що піниється при струшуванні. Активна речовина препарату — бензилдиметил [3–(миристоїламіно)пропіл] амоній хлорид моногідрат, допоміжна речовина — очищена вода. Концентрація розчину для місцевого застосування — 0,01 %

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Вода очищена. Aqua purificata (ДФУ 2.0, Т. 2), (ДФУ 1.2, с. 391–392).

Опис. Прозора, безбарвна рідина.

Зберігання. Воду очищену «in bulk» зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти зростанню мікроорганізмів та уникнути будь-яких забруднень.

Екстракт - концентрат ягід ожини звичайної. Extracti Rubus fruticosus soluti (<https://www.aromashka.ru/ezheviki-extract.html>, Aromashka)

Опис. Рідина від фіолітового кольору, ненав'язливий має ніжний і м'який аромат ромашки.

Характеристика екстракту ягід ожини

Колір: від оранжевого до оранжево-рожевого

Відносна щільність при 20 ° С: 1,25 - 1,27

Вміст гліцерину: від 95%

Вміст води: не більше 5%

Загальні поліфеноли: від 30 мг/кг

Рослинний гліцерин, як основа екстракту, має власні властивості.

Спосіб введення: у водну фазу емульсії перед нагріванням або сформувалася емульсію при 40°C.

У повністю водні засоби вводиться без нагріву.

Розчиняється у воді та спирті.

Не розчинний у оліях.

Рекомендоване дозування: 2 – 5% у засобах, що не змиваються, до 10% у змиваються.

Розчинність. Дуже легко розчиняється у воді, легко розчиняється в етанолі.

Зберігання. В захищеному від світла місці при температурі від +5 до +25 С⁰, а після відкриття - в умовах холодильнику.

2.2. Методи дослідження

Зовнішній вигляд. Визначення проводили за органолептичними показниками: прозорість, кольоровість, запах, смак.

Прозорість. Використовували пробірку з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном, що має внутрішній діаметр від 15 мм до 25 мм. Визначення проводили в розсіяному денному світлі, переглядаючи уздовж вертикальної осі на чорному тлі.

Кольоровість. Визначали візуально шляхом порівняння кольору досліджуваних зразків з водою очищеною. Порівняння проводили в однакових

пробірках з безбарвного прозорого скла при розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки горизонтально на бе лом тлі.

Об'єм вмісту контейнера досліджували за відомою методикою ДФУ. Середнє значення об'єму вмісту контейнера має бути не меншим зазначеного на етикетці. Випробування проводять на 10 контейнерах, попередньо витриманих при температурі 20 град.С протягом 30 хв. Якщо середнє значення об'єму вмісту менше зазначеного на етикетці, визначення проводять на додаткових 20 контейнерах. Середнє значення об'єму вмісту контейнера, визначене на 30 контейнерах, має бути не меншим зазначеного на етикетці.

Якісне та кількісне визначення мірамістину. Спектрофотометрія. Спектр поглинання випробуваного розчину в області довжин хвиль від 220 до 320 нм повинен мати максимуми при 264 нм (розділ 2 «Кількісне визначення»).

Кількісне визначення проводять методом спектрофотометрії (ОФС «Спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях»).

УФ-спектр мірамістину має три різних максимуми при 258, 264, 270 нм бензольного типу, обумовлених π - π^* переходом електронів ароматичного ядра, як і не можна вважати аналітичною смугою для визначення міра-містину методом прямої спектрофотометрії.

Зміст мірамістину в препараті у відсотках від заявленої кількості (X) розраховують за формулою:

$$X = \frac{A \cdot F \cdot 100 \cdot 1000}{330 \cdot 2 \cdot L} = \frac{A \cdot F \cdot 5000}{33 \cdot L}$$

де А - оптична щільність досліджуваного розчину;

330 - питомий показник поглинання мірамістину при довжині хвилі 258 нм;

F - фактор розведення препарату;

L - заявлена кількість мірамістину в препараті, мг / мл.

Зберігання. В захищеному від світла місці.

ВИСНОВКИ

1. Визначено загальну методологію досліджень. Представлено об'єкти та методи досліджень, що використані при розробці оромукозного засобу екстемпорального виготовлення.
2. Наведено основні методи і методики фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних досліджень оромукозного засобу екстемпорального виготовлення для профілактики та лікування захворювань горла та верхніх дихальних шляхів, а також умови їх проведення та статистична обробка отриманих даних.

РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ОРОМУКОЗНОГО СПРЕЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА ГОРЛА

Враховуючи тенденції сьогодення до зростання кількості зареєстрованих лікарських препаратів (ЛП) для терапії різноманітних захворювань на вітчизняному фармацевтичному ринку, при плануванні нових досліджень зі створення сучасних ЛП для отоларингології одним з етапів є проведення маркетингового аналізу. Для розуміння актуальності розробки нового оромукозного препарату необхідно дослідження ринку оромукозних лікарських засобів (ЛЗ).

Проведення аналізу фармацевтичного ринку оромукозних ЛЗ вказало на необхідність розробки рідкої лікарської форми екстемпорального виготовлення профілактично-лікувальної дії при інфекційно-запальних захворюваннях ротової порожнини, верхніх дихальних шляхів та горла, що виявляє виражену ефективність та безпечність при застосуванні.

Таким чином, в розділі 1 «Дослідження доцільності створення екстемпорального багатокомпонентного рідкого оромукозного лікарського засобу. Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів складу лікарського засобу комбінованої дії» відзначена актуальність та доцільність використання у якості діючих речовин оромукозного ЛЗ, що розробляється, наступних компонентів:

Мірамістин (Miramistinum), що чинить виражену бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи госпітальні штами, резистентні до антибіотиків. Чинить протигрибкову дію в тому числі на грибкову мікрофлору з резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів. Ефективно запобігає інфікуванню ран та опіків, активізує процеси регенерації.

Стимулює захисні реакції в місці застосування, за рахунок активації поглинальної і перетравлюючої функції фагоцитів, потенціює активність моноцитарно-макрофагальної системи. Володіє вираженою гіперосмолярною активністю, внаслідок чого купірує ранове і перифокальне запалення, абсорбує гнійний ексудат, сприяючи формуванню сухого струпа.

Мірамістин використовується в медицині та фармації у вигляді спиртового та водного розчинів, але при створенні оромукозного ЛЗ доцільно буде використовувати саме його водний розчин через відсутність негативного впливу етанолу на слизову порожнини рота та горла [10, 40].

У якості активних фармацевтичних інгредієнтів у складі оромукозної рідкої лікарської форми було використано водний екстракт плодів ожини, що має загальнозміцнюючу, жарознижувальну та протизапальну дію. Саме тому в народній медицині його рекомендують використовувати для зниження температури при застуді, грипі та інших інфекційно-запальних захворюваннях. Для полоскань відвар з ожинового листа застосовується при стоматиті, гінгівіті, фарингіті, ангіні та інших захворюваннях горла та порожнини рота. Також вказаний компонент сприяє помякшенню сухого кашлю [5, 32].

Актуальність створення екстемпорального багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини, горла та верхніх дихальних шляхів також полягає в тому, що на фармацевтичному ринку України майже відсутні вказані засоби, що виготовляються в умовах аптек. Більш того, номенклатура фармацевтичного ринку лікарських засобів вказаного призначення визначається в основному засобами закордонного виробництва.

На фармацевтичному ринку України відсутні екстемпоральні оромукозні засоби на основі ЛРС ожини звичайної та мірамістиновиїсні препарати в тому числі і в формі спреїв.

Саме тому є актуальним створення лікарського орамукозного засобу екстемпорального виробництва з використанням водного екстракту ожини, враховуючи технологічні аспекти виготовлення рідкої лікарської форми.

3.1. Вивчення фармацевтичного ринку орамукозних засобів для застосування в отоларингології

Лікування сухого кашлю часто проходить за допомогою призначення протикашльових лікарських препаратів.

Серед протикашльових засобів особливе місце займають засоби центральної дії – ті, які пригнічують гострий, підгострий та хронічний сухий кашель шляхом інгібуючого впливу на кашльовий центр. Нижче коротко представлені сучасні дані про їх клінічну ефективність та безпеку.

Кодеїн – неефективний при гострому кашлі, спричиненому інфекціями верхніх дихальних шляхів. Препарат спричиняє побічні ефекти, для нього характерний ризик розвитку залежності. Одним із найбільш широко застосовуваних засобів лікування сухого кашлю є кодеїн. Проте накопичені до сьогодення дослідження свідчать, що цей препарат неефективний при гострому кашлі, спричиненому інфекціями верхніх дихальних шляхів. Вище згадувалося, що цього виду гострого кашлю припадає 60 % від усіх випадків гострого кашлю. На додаток до цього необхідно зазначити, що для кодеїну характерний ряд побічних ефектів – при його прийомі у пацієнтів можуть розвиватися седативний ефект і запори. З іншого боку, прийому кодеїну є ризик розвитку залежності, хоча величина його невелика.

Декстрометорфан – спірна ефективність при гострому кашлі, спричиненому інфекціями верхніх дихальних шляхів. У метааналізі, виконаному L. Pavesi та співавт. і що включало 6 подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень одноразової дози декстрометорфану (30 мг) при гострому кашлі внаслідок інфекцій верхніх

дихальних шляхів, було показано, що препарат достовірно ефективніший за плацебо. Проте в інших окремих дослідженнях було виявлено, що ефективність декстрометорфану не перевищує ефективність плацебо при цій патології.

Глауцин на фармацевтичному ринку України є у вигляді комерційного препарату Глаувент. Крім того, в даний час пошук нових засобів для лікування кашлю йде в напрямку створення комбінованих препаратів, що дозволяють вимагати високої комплайентності, зводити до мінімуму кількість і кратність прийому лікарських засобів, а отже, і ризик побічних реакцій.

У зв'язку з цим у комплексній терапії захворювань, що супроводжуються непродуктивним кашлем, гідне місце зайняв Бронхолітин — комбінований препарат, який має протикашльову, бронходилатувальну та бронхоантисептичну дію. Основні компоненти глауцину гідробромід і ефедрину гідрохлорид, що входять до його складу, забезпечують комплексний вплив на механізми формування сухого кашлю. Так, глауцин гідробромід пригнічує кашльовий центр, не пригнічуючи при цьому дихальний центр.

Глауцин має протизапальний ефект, діючи як інгібітор PDE4 та кальцієвих каналів. Крім того, глауцин має слабо виражену бронхоспазмолітичну та адренолітичну дію, потенціюючи таким чином дію другого компонента препарату — ефедрину гідрохлориду, який також має спазмолітичну дію на гладкі м'язи бронхів. Виражена стимулююча дія ефедрину на адренергічні рецептори сприяє тривалому розслабленню бронхіальних м'язів.

У численних дослідженнях було показано, що Бронхолітин зменшує спастичну дію гістаміну на бронхи, забезпечуючи тим самим додатковий бронходилатируючий ефект. Олія базиліка, що входить до складу препарату Бронхолітин, має протизапальну, анестезуючу та слабку антисептичну дію, заспокійливий вплив на нервову систему, що покращує суб'єктивне сприйняття кашлю пацієнтом.

Таким чином, Глауцин є ефективним і безпечним протикашльовим лікарським засобом, який може бути гідною альтернативою кодеїну та декстрометорфану при лікуванні різних видів сухого кашлю в тому випадку, якщо результати діагностики вказують на необхідність застосування противокашльових препаратів.

Незважаючи на різноманітність етіологічних факторів, що викликають біль у горлі, здебільшого вони об'єднані загальним патогенезом, в основі якого лежить запальний процес різної природи.

Лікування болю в горлі включає застосування препаратів місцевої дії з знеболюючим, протизапальним, антисептичним та антибактеріальним ефектом [2, 4, 6, 36-38].

В даний аналіз включені лікарські засоби у формі жувальних таблеток, цукерок, льодяників, пастилок та буккальних (защічних) таблеток, що мають прямі показання до застосування при гострих інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота та глотки, зокрема тонзиліту, ларингіту та фарингіту. У розрізі АТС-класифікації було відібрано такі групи:

R02A A – Препарати, що застосовуються при захворюваннях горла, антисептики;

R02A B – Препарати, що застосовуються при захворюваннях горла, антибіотики;

R05X – Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, інші препарати;

M01A E – Нестероїдні протиревматичні засоби.

Педіатри, терапевти/сімейні лікарі та отоларингологи віддають перевагу препаратам, віднесеним до групи R02A A АТС-класифікації 4-го рівня, а саме антисептикам (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Асортимент лікарських препаратів, що застосовуються при фарингіальному кашлі, на фармацевтичному ринку України

Автором (Галковська Г., 2014) проаналізовано призначення лікарів за наступними нозологічними групами діагнозів МКБ-10:

J06 – Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинної та неуточненої локалізації;

J02 – Гострий фарингіт;

J04 – Гострий ларингіт і трахеїт;

J01 – Гострий тонзиліт.

У таблиці представлені препарати за міжнародними непатентованими назвами (МНН), які найчастіше призначалися сімейними лікарями, педіатрами, стоматологами та отоларингологами.

Таблиця 1.1

МНН препаратів АТС-групи R02A A (антисептики), що найчастіше призначаються лікарями

№ з/п	МНН	Кількість аналогів за складом на фармацевтичному ринку
1	Деквалінія хлорид + цинхокаїн	1
2	Амбазон	2
3	Цетрарія ісландська	5
4	Аскорбінова кислота + деквалінію хлорид	2
5	Ацетиламінонітропропоксибензен	4
6	Цетилпіридинію хлорид	4
7	Амілметакрезол + дихлорбензиловий спирт	2
8	Декаметоксин	5
9	Аскорбінова кислота + хлоргексидин	3
10	Бензокаїн + цетилпіридинію хлорид	4

Лінійка лікарських засобів (жувальних таблеток, цукерок, льодяників, пастилок та букальних таблеток) для застосування при болю та першінні в горлі досить широка, нині на українському фармринку маркетується 30 брендів без урахування форм випуску.

Так, лідерами споживання є препарати, що наведені на малюнку 3.2.

Слід взяти до уваги, що блакитним зазначена кількість препаратів придбаних за призначенням лікаря, рожевим – загальна кількість товарообігу за вказаними групами. Це підтверджує, що звертаються до лікаря не більше ніж 60-70 % хворих, інші 30-40 % займаються самолікуванням.

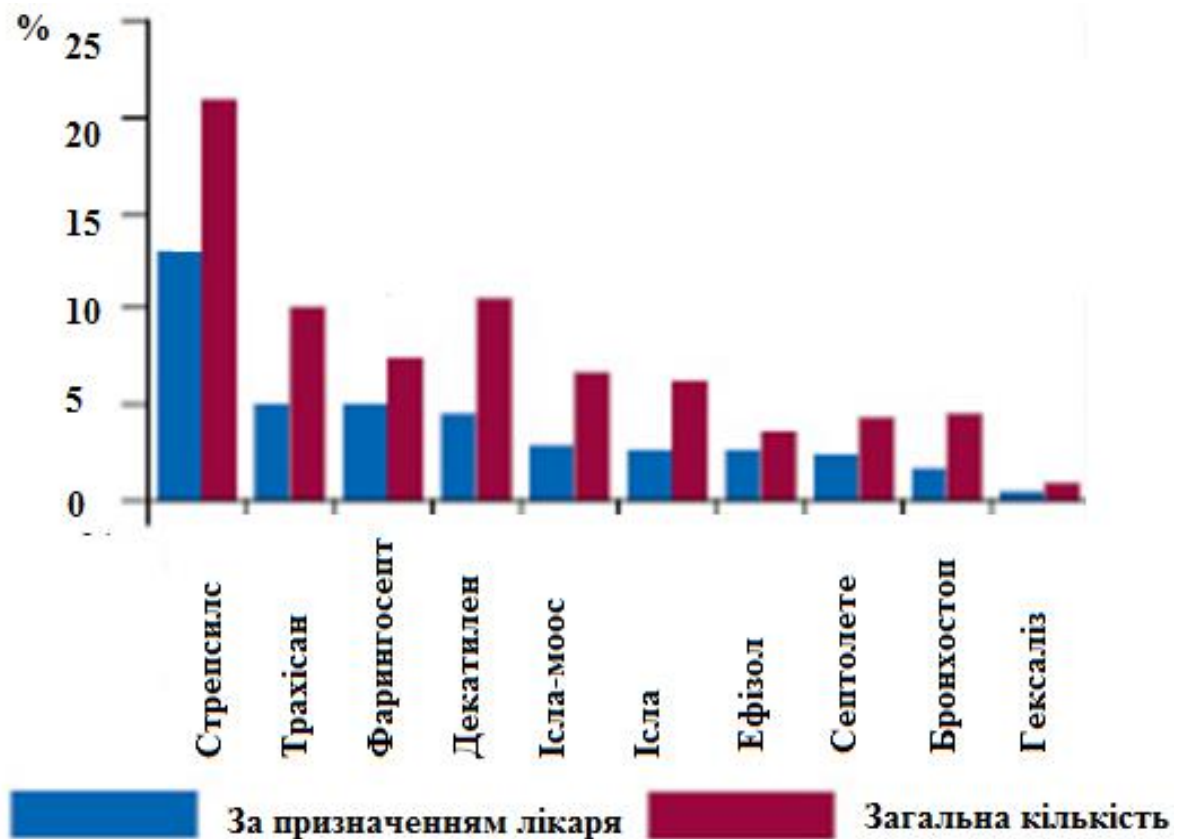


Рис. 3.2. Лікарські препарати, що є лідерами споживання серед оромукозних засобів (у вигляді твердих лікарських форм), представлених на фармацевтичному ринку України

Найбільшою широтою асортиментного ряду характеризуються лікарські засоби у вигляді твердих лікарських форм високовартісної ніші. До неї входять такі бренди, як стрепсілс, трахісан, фарингосепт, декатилен, ісла та ін. Ці препарати давно завоювали лояльність лікарів та пацієнтів. Вони характеризуються досить високим рівнем ефективності та попиту. Крім того, бренди стрепсілс та декатилен мають потужну рекламну підтримку на телебаченні [5, 37].

Аналізована група препаратів характеризується широтою асортиментного ряду, представлена декількома різними МНН (моно- та комбіновані препарати) та декількома десятками брендів.

Найбільш широко представлені препарати, віднесені до високовартісної цінової ніші. Вони користуються високим попитом споживачів (акумулюють близько 40% реалізації препаратів групи у натуральному вираженні та понад 70% маржинального доходу).

Серед препаратів, що застосовуються при болі в горлі, що супроводжує гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, представлено велику кількість брендів, реалізація яких виправдана як з терапевтичного погляду (містять МНН, активно призначаються лікарями), так і з фінансової (характеризуються високими показниками маржинального доходу) на упаковку). Досягти цього можна шляхом рекомендації в аптеках таких препаратів.

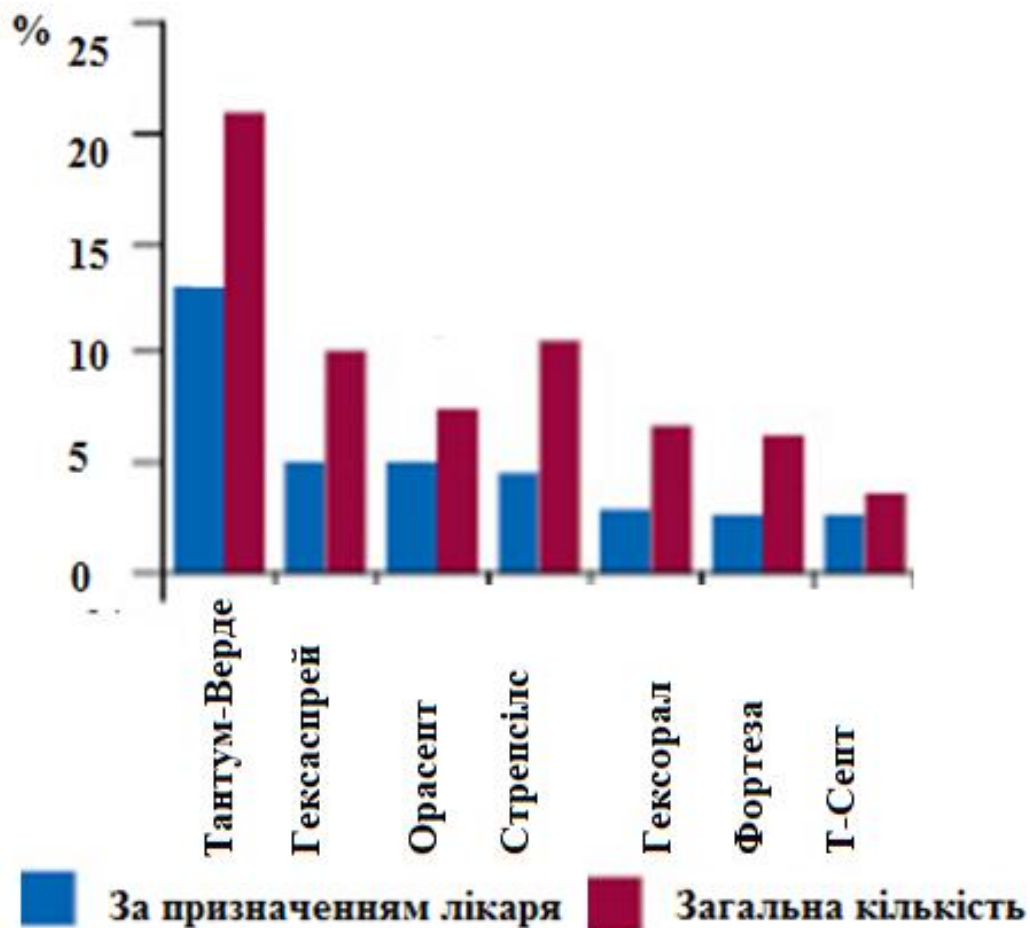


Рис. 3.3. Лікарські препарати, що є лідерами споживання серед оромукозних засобів (у вигляді рідких лікарських форм та спреїв), представлених на фармацевтичному ринку України

Найбільшою широтою асортиментного ряду характеризуються лікарські засоби у вигляді рідких лікарських форм та спреїв високовартісної ніші. До неї входять такі бренди, як тантум-верде, гексаспрей, орасепт, стрепсілс, гексорал, фортеза, т-септ ін. Ці препарати давно завоювали лояльність лікарів та пацієнтів. Вони характеризуються досить високим рівнем ефективності та попиту. Крім того, вказані бренди мають потужну сезонну рекламну підтримку на телебаченні.

Щодо асортименту лікарських засобів, що містять мірамістин на фармацевтичному ринку України, то переважно вони представлені м якими лікарськими формами.

Щодо фармакотерапевтичної направленості ліків з мірамістином, то в порядку убивання вони призначені для лікування наступних патологій:

- Урологія
- Гінекологія
- Дерматологія
- Хірургія
- Стоматологія
- Отоларингологія

Асортимент представлених засобів, що містить мірамістин представлений лише двома оромукозними засобами, а саме:



1. Целіста (Київ, Україна, ФК «Дарниця») у формі спрею та розчину для полоскання.
2. Бактероцид (Україна, ФК «Еліксир») у формі спрею для горла та ротової порожнини).

Оромукозні лікарські засоби екстемпорального виготовлення, що містять мірамістин відсутні на фармацевтичному ринку.

3.2. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини

Беручи до уваги перспективні обрані активні фармацевтичні інгредієнти оромукозного лікарського засобу, він має рідку лікарську форму та за типом дисперсної системи скоріше за все утворює гомогенну систему, а саме водний розчин.

При приготуванні даного препарату буде використано масо-об'ємний спосіб виготовлення, де мірамістин буде використовуватися у вигляді сухої речовини з відважуванням та наступним розчиненням, потім фільтруванням та перевіркою якісних та кількісних ознак, наявності механічних домішок.

Теоретичне обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів (мірамістину та екстракту плодів ожини звичайної) у складі оромукозного засобу детально наведено у розділі 1 «Дослідження доцільності створення екстемпорального багатокомпонентного рідкого оромукозного лікарського засобу. Обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів складу лікарського засобу комбінованої дії».

Згідно даних сучасних літературних джерел, та інструкції фірми-виробника водного екстракту плодів ожини звичайної, його концентрація у складі оромукозного засобу має складати $5 \pm 0,5\%$, при розробці складу лікарських форм для внутрішнього застосування $2 \pm 0,1\%$.

Щодо дозування мірамістину, то в якості антисептичного,

протизапального, репаративного, зволожуючого засобу найчастіше використовується водний розчин вказаної речовини з концентрацією 0,01 %.

Розрахунки:

Сухої речовини мірамістину:

0,01 – 100

$x - 200 \quad x = (200 * 0,01)/100 = 0,02 \text{ г}$

Екстракту ожини звичайної рідкого:

200 (мл) – 100 %

$X (\text{г}) - 5 \% \quad X = (200*5)/100 = 10,0 (\text{г})$

Води очищеної: 200 (мл).

Враховуючи, що при виготовленні оромукозного лікарського засобу ми використовували гліцериновий екстракт ожини, то його кількість визначається за масою в грамах.

Додатковий вміст гліцерину у складі оромукозного засобу, який позиціонується для профілактики та лікування сухого кашлю, сприяє зволоженню слизової оболонки горла та верхніх дихальних шляхів, що в свою чергу підвищує терапевтичний ефект та прискорює одужання [33, 39, 44].

Таким чином нами розроблено склад оромукозного засобу для профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини, верхніх дихальних шляхів та горла, що сприяє зниженню запального процесу, зволоженню слизової та, як наслідок, усуненню сухого кашлю:

<i>Мірамістину</i>	<i>0,02</i>
<i>Води очищеної</i>	<i>90 мл</i>
<i>Екстракту ожини</i>	<i>10,0</i>
<hr/>	
<i>Об'єм загальний</i>	<i>100 мл</i>

3.3. Обґрунтування технології багатокомпонентного рідкого лікарського засобу на основі мірамістину та екстракту плодів ожини звичайної

З метою подальшого спрощення математичних розрахунків (заповнення ППК зворотнього боку) та технологічного процесу виготовлення екстемпорального багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини, процес розчинення мірамістину проводили з використанням мірної колби масо-об'ємним способом [8, 9, 22, 39].

На електронних вагах або ВР-1 відважують 0,02 г водорозчинної субстанції мірамістину, переносять через суху лійку в стерильну мірну колбу на 200 мл і додають для розчинення частину води очищеної, доводять водою очищеною до мітки.

Проводять якісний і кількісний аналіз отриманого розчину спектрофотометричним методом (див розділ 2), фізико-хімічні дослідження.

Після позитивного аналізу розчин фільтрують через подвійний складчастий стерильний паперовий фільтр і жмутик стерильної довговолокнутої вати або скляний фільтр № 4 у контейнер для відпуску.

До контейнеру додають відважений на електронних вагах 10,0 г гліцеринового екстракту ожини звичайної. Збовтують до однорідності.

Оформляють номером рецепта, етикеткою «Зовнішнє», з додатковими попереджувальними надписами «Зберігати в захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».

Термін зберігання у відповідності з нормативними документами – не більше 15 днів.

Технологічна схема виготовлення оромукозного рідкого лікарського засобу в умовах аптек наведена на рисунку 3.4.



Рис. 3.4. Технологічна схема виготовлення оромукозного спрею в умовах аптек

Результати спектрофотометричних досліджень препарату та фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень наведені на рисунку 3.4.

Таблиця 3.1.

**Результати фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень
розробленого препарата**

Найменування показників	Результати випробування	
	Стандартний розчин порівняння/норми за вимогами ДФУ	Розроблений оромукозний ЛЗ
Ідентифікація:		
УФ спектр поглинання випробуваного розчину препарату у діапазоні від 220 до 320 нм має максимуми при 258 нм і 264 нм і мінімум при 242 нм	+/-	+/-
Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження		
Прозорість	+/-	+/-
Кольоровість	+/-	+/-
Об'єм вмісту контейнера	+/-	+/-
Наявність механічних включень	+/-	+/-

Згідно даним таблиці можна зробити висновок, що препарат відповідає вимогам ДФУ щодо вимог до рідких лікарських засобів [8, 9].

Наразі продовжується поглиблене дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних характеристик лікарської форми, а саме вивчення розміру частинок оромукозних спреїв як основного параметру, що визначає якість і характеристики продукції.

ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин та їх концентрацію у складі оромукозного лікарського препарату для застосування у отоларингології у формі спрею. Встановлено доцільність та раціональність використання мірамістину у якості основного АФІ. Аргументовано доцільність введення у склад засобу екстракту лікарської рослинної сировини ожини звичайної.
2. Раціоналізовано технологію екстемпорального оромукозного препарату для застосування при захворюваннях ротової порожнини у вигляді рідкої лікарської форми. Обґрунтовано порядок введення, розроблено алгоритм технології лікарського препарату в умовах аптек.
3. На основі проведеного комплексу теоретичних та експериментальних досліджень встановлено раціональний склад та технологічний режим отримання багатокомпонентного рідкого оромукозного лікарського засобу.
4. Визначено якісний склад рідкого лікарського засобу для ротової порожнини шляхом спектрофотометричного визначення мірамістину за вимогою нормативної документації.
5. Проведено дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників розробленого лікарського засобу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Показано, що актуальною проблемою фармацевтичної науки сьогодення є розробка орамукозних лікарських засобів антисептичної та протизапальної дії екстемпорального виробництва для профілактики та лікування захворювань, що призводять до сухого кашлю.
2. Вивчено етіопатогенез сухого кашлю, встановлено фактори, що спричиняють його поширеність та розповсюдженість.
3. Проаналізовано фармацевтичний ринок орамукозних препаратів України за лікарськими формами. Встановлено, що вони представлені в основному препаратами у вигляді твердих лікарських форм та розчинами для полоскання закордонного виробництва.
4. Встановлена повна відсутність екстемпоральних оромукозних лікарських засобів на фармринку України, у складі яких є мірамістин.
5. Визначена актуальність використання у якості активних фармацевтичних інгредієнтів при створенні нового екстемпорального оромукозного засобу мірамістину та екстракту ожини звичайної плодів завдяки наявності широкого спектру фармакологічної дії.
6. Визначено загальну методологію досліджень. Представлено об'єкти та методи досліджень, що використані при розробці оромукозного засобу екстемпорального виготовлення.
7. Обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у складі оромукозного лікарського препарату для застосування у отоларингології.
8. Раціоналізовано технологію екстемпорального оромукозного препарату для застосування при сухому кашлі у вигляді рідкої лікарської форми.
9. Визначено якісний склад та фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження оромукозного рідкого лікарського засобу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аляутдин Р.Н. Фармакология. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 281-282.
2. Антипкін Ю.А., Марушко Ю.В., Крамарьов С.О. та інші. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей. Навчально-методичний посібник. К., 2011. 350 с.
3. Антоненко М.Ю. Принципи профілактики захворювань пародонту у вагітних / М.Ю.Антоненко, Л.Ф.Сідельнікова, О.В. Будяківська // Современная стоматология. 2015. №3. С. 42- 44.
4. Барусова С. А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения антисептического лекарственного препарата октенисепт в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дисс. на соиск. ученой степ. канд. мед. наук : спец.14.00.21 «Стоматология» / С.А. Барусова. М., 2010. 24 с.
5. Битюкова Е. В. Состояние и регуляция кислотно-основного равновесия в полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис. на соисканиеуч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е. В. Битюкова. Тверь, 2018. – 25 с.
6. Борисенко А.В. Индексная оценка интенсивности воспалительных и деструктивных изменений в тканях пародонта при генерализованном пародонтите / А.В. Борисенко, А.Г. Ткаченко // Современная стоматология. - 2015. №1. С. 64-65.
7. Венгеровский А. И., Фармакология. Курс лекций : учеб. пособие / А. И. Венгеровский. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 348 с.
8. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Друге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 775–776.

9. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

10. Дунаевский А. М., Кириченко И. М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы : обзор литературы. Поликлиника. 2013. № 5. С. 6–12.

11. Захарова И. Н., Коровина Н. А., Заплатников А. Л. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике // Российский мед. журнал. 2004. № 1. С. 3-16.

12. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Роль отхаркивающих препаратов в терапии кашля // РМЖ. 2011. Т. 19. С. 113-115.

13. Марушко Ю.В., Московенко О.Д., Брюзгіна Т.С. Ефективність сиропу первоцвіту в лікуванні гострих бронхітів у дітей // Современная педиатрия. 2013. № 5(53). С. 15-19.

14. Некрасова Л. С., Свита В. М., Глушкевич Т. Г. та ін. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: Метод. вказівки МВ 9.9.5-143-2007. К.: Офіц. вид., 2007. – 73 с.

15. Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем : наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197 // Відомості Верховної Ради України, 1993.

16. Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог замовлень: наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 // Офіційний вісник України. 2005. № 37. – 22 с.

17. Разработка методики определения фрагмента ацикловира в составе инновационного лекарственного препарата ациклогерманий методом ВЭЖХ. Идентификация основной примеси / С. В. Алешин и др. Сорбционные и хроматографические процессы. 2016. Т. 16, № 1. С. 93–99. URL: <http://www.sorpchrom.vsu.ru/articles/20160111.pdf>

18. Ромась К. П. Актуальність створення багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини на основі ЛРС / К. П. Ромась, О. І. Жилко, Г. О. Єрьоміна // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали IV Міжнародній науково-практичній internet-конференції (26–27 лист. 2020 р., м. Харків). – Х. : НФаУ, 2020. С. 221-222.

19. Ромась К.П. Вивчення фенольного складу лікувально-профілактичного засобу у формі капсул андрогенної дії / К. П. Ромась, Л.І. Вишневська, Т. М. Зубченко // Український біофармацевтичний журнал. – № 2 (63). 2020. С. 66-71.

20. Руденко В. В., Власенко І. О., Ващук В. А. Вивчення осмотичної активності комбінації гідрофільних неводних розчинників для моделювання препарату при лікуванні 1 фази ранового процесу // Фармац. журн. – 2013. – № 1. С. 46–49.

21. Справочник экстенпоральной рецептуры / Под ред. А.И.Тихонова. – К.: МОРИОН, 1999. – 496 с.

22. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

23. Стандартизація фармацевтичної продукції : нормативні документи МОЗ України : в 2 т. / М. О. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2014. Т. 1. 1509 с.

24. Стандартизація фармацевтичної продукції : нормативні документи МОЗ України : в 2 т. / М. О. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2016. Т. 2. 709 с.

25. Харкевич Д.А., Фармакология: учебник / Д.А. Харкевич. 11-е изд., испр. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.С. 180-182.
26. Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. J. Pharmaceutical Sci. 2016. V. 105, N 7. P. 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
27. American Academy of Periodontology. Guidenes for the management of patients with periodontal diseases // J. Periodontal. 2016; Vol. 77. P. 1607-1611.211.
28. Chan B. A., Sunting X., Li A. et al. Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties // Biopolymers. 2017. <https://doi.org/10.1002/bip.23070>
29. Chan, J. F.-W., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K.-W., Yuan, S., & Yuen, K.-Y. (2020). “Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan“. *Emerging Microbes&Infections*, vol. 9 (1), pp. 221–236.
30. Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults // Lung. 2010. 188 (Suppl. 1). P. S33-S40.
31. De Jongste J.C., Shields M.D. Cough 2: Chronic cough in children // Thorax. 2013. № 58 (11). P. 998-1003.
32. ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd ed. 2003.
33. European Pharmacopoea 5.0. Council of Europe. Strasbourg, 2005. 2779 p.
34. European pharmacopoeia 6th edition, 2008.
35. Gumeniuk MI, Deny`sova OV, et al. Efekty`vnist` dekametoksy`nu v kompleksnij terapiyi infekcijnogo zagostrennya bronxial`noyi astmy (Efficiency of decamethoxin in complex therapy of infectious exacerbation of bronchial asthma). *Astma and alergy*. 2016; 2:45–49.
36. <https://tabletki.ua>

37. <https://www.apteka.ua/article/310040#list>
38. <https://www.piluli.kharkov.ua>
39. Kateryna Romas. The Development of Granules Based on Arginine and Ginseng / Natalya Polovko, Liliia Vishnevskaya, Olga Antonenko // Research Journal of Pharmacy and Technology. - Volume 13. - Issue 11 (2020). - pp. 5370-5374. Twetman S. Caries prevention with fluoride toothpaste in children: an update. Eur Arch Paediatr Dent 2012; 10(3): 162-167.
40. Maisch T. Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future. Lasers in Medical Science. 2017. V. 22, N 2. P. 83–91. <https://doi.org/10.1007/s10103-006-0409-7>
41. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine / L. Kienko et al. EUREKA: Health Sciences. 2020. № 3. P. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001285>
42. Study of antiherpetic activity of a soft dosage form with acyclovir and miramistin / V. I. Hrytsenko et. al. JGPT. 2020. Vol. 12. P. 397–404.
43. Sucharew H., Ryan P.H., Bernstein D. Exposure to night cough during early childhood: the CCAAPS birth cohort // Pediatr. Allergy Immunol. 2016. 21 (2 Pt 1). — P. 253-259.
44. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical science and technology. – Fourth Edition, Six Volume Set Daseel Marcel Dekker, New York, 2013. ISBN 9781841848198-CAT# H100233.
45. Van Dyke. Risk factors for periodontitis / Van Dyke, D. Sheilesh // J. Int. Acad. Periodontol. 2015. Vol.7, No1. P. 3-7.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра аптечної технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач(ка) кафедри
аптечної технології ліків**

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«30» вересня 2021 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Валерії МОРОЗ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії», керівник кваліфікаційної роботи: Катерина РОМАСЬ, к.фарм.н., доцент затверджений наказом НФаУ від «28» березня 2022 року № 105
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Мета дослідження. Метою роботи є розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії у формі спрею.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:
 - проаналізувати та узагальнити сучасні дані літератури щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії сухого кашлю;
 - провести аналіз фармацевтичного ринку України оромукозних лікарських препаратів;
 - теоретично та експериментально обґрунтувати склад нового екстемпорального оромукозного лікарського засобу;
 - розробити раціональну технологію нового екстемпорального лікарського препарату;
 - обґрунтувати вибір лікарської форми для лікування вказаних захворювань;
 - розробити методики якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів багатокомпонентного рідкого лікарського засобу для ротової порожнини.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 2, рисунків – 5, джерел літератури 45

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Катерина РОМАСЬ, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	30.09.2021	30.09.2021
2	Катерина РОМАСЬ, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	8.10.2021	8.10.2021
3	Катерина РОМАСЬ, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	2.11.2021	2.11.2021

7. Дата видачі завдання: «30» 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 2021 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2021 р.	виконано
4	Оформлення роботи	листопад-грудень 2021 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2021 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Валерія МОРОЗ

Керівник кваліфікаційної роботи

Катерина РОМАСЬ

ВИТЯГ з наказу № 105
по Національному фармацевтичному університету
від 28 березня 2022 р.

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 4 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають освітньо-кваліфікаційний рівень «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 3 р. 10 міс., очна (денна) форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Мороз Валерія Євгенівна	Розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії	Development of oromucosal drug of complex action	К.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків Ромась К.П.	К.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків Буряк М.В.

Ректор
КОТВІЦЬКА

Алла

Декан факультету
фармацевтичних технологій та менеджменту
ЖИВОРА



Наталія

ВІДГУК

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

Валерії МОРОЗ

на тему: «Розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії».

Актуальність теми. Дана робота присвячена розробці екстемпорального багатокомпонентного рідкого лікарського засобу у формі спрею комплексної дії. Високий рівень розповсюдженості гострих та хронічних запальних та інфекційних захворювань лор-органів призводить до необхідності нових перспективних фармакологічних розробок.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність роботи базується на теоретично та експериментально обґрунтованому виборі активних фармацевтичних інгредієнтів при створенні багатокомпонентного оромукозного спрею для ротової порожнини. Обґрунтовано вибір лікарської форми. Здобувачем вищої освіти створено і запропоновано для практичної медицини новий оригінальний вітчизняний екстемпоральний спрей для застосування у профілактично-лікувальних цілях.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Валерії МОРОЗ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник

_____ Катерина РОМАСЬ

«15» квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Валерії МОРОЗ

на тему: «Розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії».

Актуальність теми. На сьогоднішній день спостерігається досить високий рівень розповсюдженості гострих та хронічних інфекційно-запальних захворювань лор-органів. Встановлений факт призводить до необхідності нових перспективних фармакологічних розробок.

Теоретичний рівень роботи. У роботі проведено аналіз літератури з питань розповсюдження гострих та хронічних запальних та інфекційних захворювань лор-органів, основних аспектів терапії вказаних патологій; обґрунтовано доцільність створення нового оромукозного препарату.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором теоретично обґрунтовано склад багатокомпонентного спрею в умовах аптечного виробництва.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. На підставі проведених автором органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень розроблено склад та технологію багатокомпонентного екстемпорального спрею.

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

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

Рецензент _____

доц. Марина БУРЯК

«22» 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 Фс18(4,0д)мед-01 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Мороз Валерію Євгенівну – з доповіддю на тему «Розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії» (науковий керівник, доц. Ромась К.П.)

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 Валерія МОРОЗ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка оромукозного лікарського засобу комплексної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Валерія МОРОЗ представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Петро ПЕТРОВ

«15» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Валерія МОРОЗ 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

« _6_ » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /