

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «**РОЗРОБКА АДГЕЗИВНОЇ ПЛІВКИ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ**
ДІЇ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,6з)-02а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Фармація»

Тетяна ГАВРИЛЕНКО

Керівник: асистент кафедри заводської технології ліків,
к.фарм.н. Тетяна ПОНОМАРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри техноло-
гій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н. доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінки, 6 таблиць, 6 рисунків, список літератури з 45 найменування.

З метою створення адгезивної плівки для лікування пошкоджень шкіри активним фармацевтичними інгредієнтами було обрано бацитрацин цинку і неоміцину сульфат. На підставі проведених технологічних досліджень та характеристик готового продукту запропоновано раціональний склад нашкірної плівки та технологію її одержання.

Ключові слова: плівка біoadгезивна, технологія, хітозан, бацитрацин цинку, неоміцину сульфат

ANNOTATION

The qualification work contains 42 pages, 6 tables, 6 figures, a list of literature with 45 titles.

In order to create an adhesive film for the treatment of skin damage, the active pharmaceutical ingredients were zinc bacitracin and neomycin sulfate. On the basis of the conducted technological studies and the characteristics of the finished product, a rational composition of the epidermal film and the technology of its production are proposed.

Key words: bioadhesive film, technology, chitosan, zinc bacitracin, neomycin sulfate

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ АДГЕЗИВНИХ ФОРМ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОЇ СКЛАДНОСТІ	8
1.1. Фізіологічні процеси репарації пошкоджень шкіри та стадії загоєння ран	8
1.2. Основні принципи лікування ранових ушкоджень	12
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	14
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	15
РОЗДІЛ 2 ВИБІР ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	15
2.1 Переваги полімерних плівок для загоєння ран	15
2.2 Види полімерів, які використовуються для одержання полімерних плівок ранозагоювальної дії	16
2.3 Способи одержання плівок та переваги методу лиття з розчинника	19
2.4 Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку та наукових досліджень щодо розробки полімерних плівок	21
2.5 Обґрунтування вибору АФІ та допоміжних речовин у складі плівок	22
2.6. Характеристика об'єктів та методів дослідження	25
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	28
РОЗДІЛ 3 СТВОРЕННЯ БІОАДГЕЗИВНОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ	29
3.1 Розробка складу плівки для лікування пошкоджень шкіри	29
3.2.Розробка технології одержання плівки для лікування пошкоджень шкіри	36
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

ПЕГ – поліетиленгліколь

ПП – полімерна плівка

ВСТУП

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку медицини та фармацевції в реаліях військового часу одним з перспективних напрямків є створення сучасних ефективних лікарських препаратів для лікування пошкоджень шкіри різного генезу. Ранозагоювальні матеріали, що сприяють регенерації пошкоджених тканин шкіри, можна використовувати у перспективних медичних технологіях, які дозволять швидко виліковувати різноманітні травми шкіри у пацієнтів будь-якого віку. Особливо актуальним в теперішній час є використання перев'язувальних засобів для лікування серйозних пошкоджень без залучення спеціалізованого медичного персоналу для людей, які мешкають у місцях воєнних конфліктів або опинилися в епіцентрі стихійних лих. Прикладом сучасних лікарських форм є гідрогелеві пов'язки та біoadгезивні плівки, які накладаються на пошкоджену ділянку шкіри, в результаті чого забезпечується антимікробний ефект, зупиняється запалення та прискорюється загоєння шляхом покращення епітелізації тканин [1].

Актуальним напрямком для лікування пошкоджень шкіри є розробка нашкірних плівок з введенням до їх складу синтетичних АФІ, що забезпечує прискорення загоєння ран та є зручною формою для використання як амбулаторно, так і у польових умовах [1].

Перспективними компонентами для створення біодеградуючих полімерних матеріалів у вигляді плівок є як природні, так і синтетичні високомолекулярні сполуки, наприклад, желатин, полівініловий спирт, крохмаль, хітозан тощо. Ці матеріали демонструють високу біодоступність, володіють високою сорбційною та біодеградуючою здатністю [1].

Мета та завдання дослідження. Розробка складу та підбір оптимального методу одержання біoadгезивної плівки ранозагоювальної дії на основі комбінації двох антибактеріальних препаратів широкого спектру дії (бацитрацин цинку і неоміцину сульфат). Для досягнення поставлених в завдань в ході роботи необхідно було забезпечити послідовне виконання наступних завдань:

- Провести літературний аналіз по темі, проаналізувати підходи до лікування ран різного походження залежно від стадій загоєння пошкоджень шкіри;
- проаналізувати ринок препаратів ранозагоювальної дії на основі запропонованих антибактеріальних субстанцій в Україні та обґрунтувати перспективу розробки нового продукту;
- вивчити актуальність розробки біoadгезивних плівок для лікування ран та систематизувати сучасні наукові дослідження цієї лікарської форми в світі;
- підібрати оптимальний плівкоутворюючий компонент для одержання готового продукту;
- провести науковий та експериментальний пошук допоміжних речовин та технологічних параметрів одержання плівок;
- запропонувати технологію одержання плівок з урахуванням постадійного контролю параметрів виробництва, напівпродуктів та готового препарату.

Об'єкт дослідження – полімерна біoadгезивна плівка; АФІ: бацитрацин цинку і неоміцину сульфат; допоміжні речовини: хітозан, ПЕГ-400, гліцерол, вода очищена

Предмет дослідження. Встановлення раціональних АФІ та допоміжних речовин у складі плівки для забезпечення захисної дії та репаративного, антибактеріального ефектів для лікування ран різного походження; проведення необхідних фізико-хімічних та технологічних випробувань; обґрунтування технології виробництва нашкірної плівки.

Методи дослідження. У даній кваліфікаційній роботі досліджено наступні властивості:

- органолептичні: – зовнішній вигляд, запах, прозорість;
- фізико-хімічні: – однорідність;
- потенціометричне визначення рН;

- технологічні:
 - вміст вологи;
 - однорідність маси плівки;
 - товщина плівки;
 - стійкість до згортання (пластичність);
 - міцність на розрив;
 - набухання плівки (вологопоглинання);
- математичні:
 - статистична обробка результатів досліджень.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень було представлено на III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» у м. Харків, 24 листопада 2023 року.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Робота складається основних п'яти частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст роботи описано на 41 сторінці основного тексту, що включає 6 таблиць, 6 рисунків та 1 технологічну схему.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ АДГЕЗИВНИХ ФОРМ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОЇ СКЛАДНОСТІ

1.1. Фізіологічні процеси репарації пошкоджень шкіри та стадії загоєння ран

Загоєння рани – це комплекс змін, що відбуваються безпосередньо в самій рані й оточуючих її тканинах та процес репарації (від лат. *reparare* – відновлювати, виправляти) ушкоджених тканин з відновленням їхньої цілісності й функції [2]. Загоєння ран протікає організовано і проходить в чотири етапи: гемостаз, запалення, проліферація та реорганізація. Хоча стадії загоєння ран проходять лінійно, рани можуть прогресувати назад або вперед залежно від внутрішніх та зовнішніх умов пацієнта рис. 1.1 [2,3].



Рисунок 1.1. Чотири етапи загоєння ран

Якщо детальніше розглядати процес репарації з точки зору процесів, які проходять у тканинах, то виділяють три основні процеси, наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Процеси, що відбуваються в тканинах при загоєнні пошкоджень шкіри

Утворення колагену фібробластами	
	При загоєнні ран фібробласти активуються макрофагами. Вони проліферують і мігрують до місця ушкодження, зв'язуючись із фібрілярними структурами через фібронектин. Водночас фібробласти інтенсивно синтезують речовини позаклітинного матрикса, зокрема колагени. Останні забезпечують ліквідацію дефекту тканини й міцність рубця. відбувається в міру міграції клітин епітелію й країв рани на її поверхню [3].
Епітелізація рани	
	Завершена епітелізація ранового дефекту створює бар'єр для мікроорганізмів: чисті рани до 5-ої доби відновлюють резистенцію до інфікування. Однак міграція із країв не може закрити великий дефект, що робить необхідною у деяких випадків шкірну пластику[3].
Ефект стягнення тканин	
	Зумовлений скороченням міофібробластів, забезпечує зменшення ранових поверхонь і закриття ран [3]

Зазначені процеси відбуваються в певній послідовності, що визначається фазами загоєння ран. У наш час найпопулярнішою є класифікація фаз загоєння ран за М.І. Кузину [3,4]:

- I фаза – фаза запалення (1-ша–5-та доба);
- II фаза – фаза регенерації (6–14-та доба);
- III фаза – фаза утворення й реорганізації рубця (з 15-ої доби від моменту травми) [3,4].

I Фаза - фаза запалення триває 5 діб. Складається з двох послідовних періодів: судинних змін й очищення рани від некротизованих тканин. Період

судинних змін. У відповідь на травму, крім безпосереднього руйнування кровоносних і лімфатичних судин, що сприяє порушенню відтоку крові й лімфи, відбувається короточасний спазм, а потім і стійке паретичне розширення мікросудин. Участь у запальній реакції біогенних амінів (брадикінін, гістамін, серотонін), а також системи комплемента призводить до стійкої вазодилатації й підвищення проникності судинної стінки. Це ще більше уповільнює кровотік. Збільшується загусання крові внаслідок виходу рідкої її частини крізь судинну стінку, адгезію й агрегацію тромбоцитів. У результаті відбувається тромбування капілярів і венул [5].

Зниження перфузії призводить до погіршення оксигенації тканин у ділянці рани. Розвивається ацидоз, порушується вуглеводний і білковий обмін. При розпаді клітинних білків (протеоліз) із зруйнованих клітин звільнюються іони K^+ і H^+ , що сприяють підвищенню осмотичного тиску в тканинах, відбувається затримка води, розвивається набряк тканин (гідратація), що є основним зовнішнім проявом запалення [4-6].

Період очищення рани від некротичних тканин. В очищенні рани провідну роль відіграють формені елементи крові й ферменти. Уже з першої доби у тканинах, що оточують рану, і в ексудаті з'являються нейтрофіли, на 2-гу–3-тю добу – лімфоцити й макрофаги [6,7]. Нейтрофільні лейкоцити фагоцитують мікроорганізми й некротичні маси, здійснюють позаклітинний протеоліз, лізують нежиттєздатні тканини й виділяють медіатори запалення. Основними функціями макрофагів є виділення протеолітичних ферментів і фагоцитоз частково зруйнованих лейкоцитами некротичних тканин, продуктів бактеріального розпаду, а також участь в імунних реакціях. Лімфоцити сприяють здійсненню імунної відповіді. При неускладненому перебігу до 5-6-ої доби більша частина запальних реакцій зникає і настає наступна фаза загоєння рани [5-7].

II Фаза регенерації - загоєння рани триває з 6-ї до 14-ї доби від моменту травми. У рані відбуваються два основних процеси: колагенізація та інтенсивне збільшення кількості кровоносних і лімфатичних судин. Зменшується

вміст нейтрофілів і у ділянку рани мігрують фібробласти – клітини сполучної тканини, що мають здатність синтезувати макромолекули позаклітинного матрикса. Крім того, вони синтезують цитокіни, містять рецептори ІЛ-2, фактор росту фібробластів і тромбоцитарний фактор росту [7,8]. Важлива роль фібробластів при загоєнні рани полягає у синтезі компонентів сполучної тканини й побудові колагенових та еластичних волокон. Основна маса колагену утворюється саме у фазі регенерації. Одночасно в ділянці рани відбуваються реканалізація й ріст кровоносних і лімфатичних судин, що сприяє поліпшенню перфузії тканин і постачання кисню фібробластів[8]. Навколо капілярів концентруються гладкі клітки, які сприяють проліферації капілярів. Для біохімічних процесів у цій фазі характерне зменшення кислотності, збільшення вмісту іонів Ca^{2+} і зменшення концентрації іонів K^+ , зниження загального обміну речовин. Запальний процес затихає, зменшується або зовсім зникає набряк (дегідратація), кількість виділень зменшується [9].

ІІІ Фаза утворення й реорганізація рубця – починається приблизно з 15-ої доби і може тривати до 6 місяців [10]. У цій фазі синтетична активність фібробластів та інших клітин знижується й основні процеси зводяться до зміцнення рубця, що утворився. Кількість колагену практично не збільшується. Відбувається його перебудова й утворення поперечних зв'язків між волокнами колагену, за рахунок яких збільшується міцність рубця. Це сприяє не тільки підвищенню міцності рубця, а й скороченню його розмірів [10]. У міру збільшення щільності колагену формування нових кровоносних посудин сповільнюється й рубцева тканина поступово блідне.

Чіткої межі між регенераційною фазою й рубцюванням немає. Дозрівання сполучної тканини відбувається одночасно з епітелізацією рани [11].

На загоєння ран впливають такі чинники [11,12]:

- вік хворого;
- стан харчування й маса тіла;
- наявність вторинного інфікування рани;
- імунний статус організму;

- стан кровообігу в зоні ураження й організмі в цілому;
- хронічні супутні захворювання (захворювання серцево-судинної і дихальної систем, цукровий діабет, злоякісні пухлини та ін.);
- деякі види терапії (прийом протизапальних препаратів, променева терапія тощо [11,12]).

1.2. Основні принципи лікування ранових ушкоджень

Основними завданнями на перших етапах лікування ран різного походження є: боротьба з ранніми ускладненнями, профілактика й лікування інфекції в рані, досягнення загоєння в найкоротший термін, повне відновлення функції ушкоджених органів і тканин.

Серед всіх видів ран, лікування гнійних ран, незважаючи на багатовікову історію вивчення, залишається однією з найважливіших проблем хірургії, як у теоретичному так і практичному плані [2]. За останніми даними літератури післяопераційні ускладнення та гнійно-запальні процеси спостерігаються у 35–60% хворих, що збільшує показники післяопераційної летальності до 25% [2].

На ряду з опіковими пошкодженнями, торакальними та абдомінальними пораненнями з пошкодженням органів грудної порожнини, діафрагми та органів черевної порожнини, на сьогодні значної актуальності набула проблема вогнепальних пошкоджень тканин, як у наслідок прямої дії кулі так і осколкових уражень [4-6]. Вагоме значення у лікуванні вогнепальної рани має раннє хірургічне лікування та ліквідація і попередження розвитку інфекції. При відсутності хірургічної допомоги є висока ймовірність розвитку нагноєння, погіршення клінічного стану та негативний прогноз для подальшого перебігу репаративного процесу [7].

Найпоширеніша і неминуча перешкода загоєнню ран – це інфекції. Хоча бактерії є загальною частиною неушкодженої шкірної мікробіоти та ран але відсутність даних до чутливості існуючих бактерій, утворення ними біоплівки може перешкоджати загоєнню ран. Через ці факти, незалежно від

останніх успіхів у лікуванні ран, не визначення бактеріальних та грибкових інфекцій, як і раніше вважається одним з найбільш колективних і болючих станів [8].

Провідними збудниками більшості гнійних ран шкіри та м'яких тканин, які спричиняють некротичні процеси тканин і уповільнення репаративних процесів насамперед є грампозитивні аероби *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*), *Pseudomonas aeruginosa* та ентеробактерії [9]. Лікування гнійних ран складається з місцевого й загального лікування. Характер лікування визначається фазою ранового процесу. У розпорядженні лікарів є великий спектр різних методик лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин [9].

В процесі лікування найчастіше у хірургічній практиці використовуються ранові покриття, щоб відновити бар'єрну функцію шкіри, прискорити загоєння ран і зменшити ризик ранової інфекції. Ідеальний покрівельний матеріал повинен мати аналогічні характеристики шкіри, такі як

- ✓ сприяння проліферації та міграції фібробластів,
- ✓ прискорення утворення епітеліальної тканини,
- ✓ зменшення утворення рубців і проявляти певні
- ✓ антибактеріальні та протизапальні ефекти [9-11].
- ✓ ранові покриття повинні забезпечувати вологе середовище при поглинанні ранової рідини.
- ✓ підтримувати відповідну температуру тканин для поліпшення кровотоку до рани [11, 12].

Пов'язки або інші покривні матеріали повинні бути біосумісними та гіпоалергійними, напівпроникними для води та кисню, сприяти процесам оновлення тканин та не викликаючи імунних реакцій. Крім того, пов'язка не повинна створювати травм при видаленні, а також її ціна повинна бути економічно обґрунтована [11,12].

Не зважаючи на велику кількість переваг, пов'язки не можна розглядати як найбільш ефективний спосіб лікування ран різного генезу оскільки во-

ни мають очевидні недоліки. Так, традиційні марлеві пов'язки схильні до вторинного пошкодження під час перев'язок, гідроколоїдні пов'язки, як правило, спричиняють накопичення рідини в ранах і не підходять для інфекційних ран, альгінатні - мають високу абсорбцію та схильність до стимуляції місцевих алергічних реакцій. Замінники шкіри та фактори росту дорогі, причому перші є схильними до ризику інфікування. Актуальним є розробка нових прогресивних місцевих лікарських форм, які можуть задовольнити різноманітні вимоги до загоєння ран [13,14].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Загоєння пошкоджень шкіри складний фізіологічний процес, який поділяється на декілька стадій в залежності від біохімічних реакцій організму, які відбуваються у рані.
2. На швидкість та ефективність загоєння впливає ряд факторів, серед яких увагу треба звернути на особливості організму постраждалого, стан кровообігу в зоні ураження, інфікування рани та правильність лікування на перших етапах після пошкодження.
3. Оптимальними засобами, які поєднують максимальну кількість вимог до репаративного препарату є покривні матеріали, наприклад, покривні пов'язки, але і вони мають ряд недоліків, що спонукає до розробки нових ефективних лікарських форм ранозагоювальної дії.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2 ВИБІР ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Переваги полімерних плівок для загоєння ран

Полімерні плівки (ПП) як пов'язки для загоєння ран вперше були широко представлені під час Другої світової війни як відповідь на попит на досягнення в медицині [15]. Блум та ін. [16] були першими, хто задокументував напівпроникні плівки в 1945 році, використовуючи целофан для лікування обпалених військовополонених в Італії; вони повідомили про «приємні результати» з повним загоєнням через дев'ять днів після накладення пов'язки [17].

В даний час ПП зазвичай використовуються в галузі медицини для загоєння як фізичні бар'єри для ран, які допомагають запобігти запаленню, контролювати середовище рани та прискорити загоєння [17]. ПП набули популярності завдяки своїй неінвазивній природі, простоті застосування, біосумісності та потенційному включенню в антимікробну терапію. Крім того, ПП пропонують гнучкість, прихильність, можливості газообміну та прозорість [18]. Гнучкість матеріалу дозволяє плівці відповідати складній формі, одночасно сприяючи газообміну, що, як було доведено, сприяє загоєнню [18]. Крім того, його прозорість дозволяє ретельно стежити за пораненою ділянкою без видалення плівки, тим самим зменшуючи травми під час зміни пов'язки, мінімізуючи вплив бактерій і знижуючи ризик інфікування до одного тижня [18,19].

ПП рекомендуються для лікування різних за розміром ран, незначних опіків, рваних ран і деяких виразок з низьким ексудатом, таких як ішемічні виразки, діабетичні виразки, венозні виразки та пролежні [18]. Однак важливо зазначити, що через оклюзійну природу матеріалу плівки не слід використовувати на ранах, які вимагають значного поглинання рідини, оскільки надлишок ексудату потенційно може призвести до мацерації навколо рани. Тим не менш, підтримання певного рівня вологості може бути корисним для процесу загоєння, сприяючи міграції кератиноцитів до ураженої ділянки [18,20].

2.2. Види полімерів, які використовуються для одержання полімерних плівок ранозагоювальної дії

Ефективність ПП залежить від хімічного складу та типу рани. Полімери, які використовуються для виготовлення ПП, можна розділити на природні, синтетичні та змішані. Таким чином, ПП матимуть різні якості залежно від типу полімерів, які використовуються для формування плівкового покриття (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Види полімерів, які використовуються при литті полімерної плівки

Типи полімерів	Приклади	Властивості
Природні [20,21]	Хітозан, гіалуронова кислота, крохмаль, фіброїн шовку, серицин, кератин, альгінат натрію, желатин, колаген, зеїн, целюлоза та конжак глюкоманнан	Біосумісність, здатність до біодеградації, висока доступність, цілющі властивості, проникність, інертність та біоадгезивність
Синтетичний	Полівініловий спирт, поліакрилова кислота, полікапролактон, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полімолочна кислота та полідиметилсилоксан [20]	Стійкість, гнучкість, структура, високий ступінь полімеризації, термовідповідність, гідрофільність і оклюзійність
Комбінований	Хітозан + пектин [22].	Застосування препарату Флуконазол, протигрибковий, вагінальна плівка, швидкорозчинна
	Крохмаль + карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) [23]	Glipizide in vitro, букальна плівка, тонка, мукоадгезивна, підвищена міцність на роз-

Типи полімерів	Приклади	Властивості
		рив, прозора, біорозкладна, їстівна, гладка
	Хітозан + PVP [24]	Біле забарвлення, знижена механічна міцність (крихкий і легше розривається, ніж хітозанова плівка), підвищена паропроникність, знижені антимікробні властивості (>50% PVP)
	Альгінат + крохмаль саго + наночастинки срібла [24]	Зменшення запалення, швидке загоєння, більша міцність на розрив, пориста (хороше поглинання та обмін кисню)

Природні полімери (біополімери), мають такі переваги, як біосумісність, здатність до біологічного розкладу — на даний момент є затребуваною якістю — фармакологічні властивості, інертність і адгезивність [21]. З цієї причини, як правило, перевагу надають природним полімерам над синтетичними [21]. Однак вони схильні до зараження мікроорганізмами і не мають якісних механічних властивостей для формування оптимальної полімерної плівки. Деякими прикладами природних полімерів, які використовуються для розробки ПП, є хітозан, гіалуронова кислота, крохмаль, фіброїн шовку, серицин, кератин, альгінат натрію, желатин, колаген, зеїн тощо [20]. Хітозан є одним із найбільш використовуваних і поширених природних полімерів у пов'язках для ран, з антимікробними та плівкоутворюючими властивостями [25].

Крім того, завдяки своїй нешкідливості такі полімери, як хітозан, целюлоза, гелланова камедь, альгінати та крохмалі, можуть бути використані для плівок ротової порожнини [24].

На відміну від своїх природних аналогів, синтетичні полімери можуть забезпечувати кращі механічні властивості, такі як міцність, гнучкість, структуру та вищий ступінь полімеризації. Однак цим полімерам бракує біосумісності, що може спричинити імунологічні реакції в організмі, відторгнення плівки, може мати низьку адгезію до місця рани та мати меншу абсорбцію та проникність [21].

Синтетичні ПП можуть бути пасивними або інтерактивними. Пасивні плівки є неоклюзійними і функціонують як покриття для рани. З іншого боку, інтерактивні плівки можуть бути напівоклюзійними або оклюзійними та створювати бар'єр проти бактерій в ураженій ділянці. Напівоклюзійні плівки можуть забезпечити газообмін, що забезпечує кращі умови загоєння, але все ще можуть бути проникними для бактерій, наприклад, поліуретанові плівки. Вважається, що оклюзійність і непроникність для бактерій є бажаними для ранової пов'язки, оскільки вона імітує шкіру. Однак через недостатню абсорбцію напівоклюзійні та оклюзійні плівки мають той недолік, що екsudати можуть просочуватися крізь матеріал [26]. Прикладами синтетичних полімерів, які зазвичай використовуються в ПП, це полівініловий спирт (PVA), поліакрилова кислота (PAA), полі-ε-капролактон (PCL), поліетиленгліколь (PEG), полівінілпіролідон (PVP), полімолочна кислота (PLA) і полідиметилсилоксан (PDMS) тощо [20].

Змішані ПП поєднують декілька полімерів і можуть бути синтетичними та натуральними. Шляхом змішування різних полімерів можна отримати плівку з перевагами обох полімерів, у результаті чого ПП має кращі фізико-хімічні властивості та кращі механічні характеристики [27,28]. Досягнення сумісності має вирішальне значення при змішуванні полімерів, оскільки інакше отримана суміш може продемонструвати погіршені властивості [24]. Поєднання різних полімерів відкриває нові можливості для розробки кращих

біоматеріалів для специфічного загоєння ран [29]. Кількість полімерних комбінацій може бути факторіальною, з нескінченними можливостями відповідно до вимог застосування. Навіть нові дериватизації синтетичних і природних полімерів розширюють спектр варіантів у поєднанні з пластифікатором, який майже завжди важливий для формування плівки.

Хоча полімери, що використовуються в ПП, мають властивості для загоєння ран, такі як антимікробні та антиоксидантні властивості, вони можуть бути обмежені [27]. У результаті додаються інші компоненти для покращення загоєння, наприклад, природні сполуки (куркумін, екстракти, поліфеноли та ефірні олії), антибіотики та наночастинки для контрольованого вивільнення, серед іншого [18]. Наприклад, ПП можна використовувати як лікарську форму з наночастинками для створення систем доставки ліків, які контролюють вивільнення ліків у місці рани та забезпечують кращий контроль концентрації та доставки ліків протягом певного часу [18].

2.3.Способи одержання ПП та переваги методу лиття з розчинника

Існує декілька способів одержання адгезивних полімерних плівок. Найбільш використовувані методи – це вилуговування сіллю, спінування, мікрофлюїдне прядіння, 3D-друк і лиття з розчинника. Кожен метод має свій набір переваг і недоліків.

Метод вилуговування солі заснований на нерозчинності неорганічних солей в органічних розчинниках, які розчиняють біорозкладні полімери. Він передбачає приготування полімерного розчину, додавання пороутворювача, розливання суміші в чашки Петрі та промивання її деіонізованою водою для вимивання кристалів солі. Отримана ПП є пористою [30]. Основною перевагою цього методу є його пористість готового продукту, а основним недоліком - обмеження використання водорозчинних матеріалів, оскільки вони можуть вимиватися разом із сіллю [31].

Метод центрифугування передбачає нанесення однорідних полімерних шарів шляхом диспергування їх на пластині, що обертається, у результаті чо-

го утворюються тонкі шари товщиною 1–10 мкм. Обертання полегшує випаровування розчинника, а швидкість можна регулювати для контролю кінцевої товщини [32]. Основною перевагою спін-коутингу є його універсальність у модифікації товщини кінцевого ПП. Однак низька ефективність є його суттєвим недоліком, оскільки він дає можливість використовувати лише 2–5% дозованого матеріалу [33].

Мікрофлюїдне спінінг працює за принципом мікромасштабної гідродинаміки, де потоки ядра та оболонки створюють коаксіальний потік у спеціально розробленому мікроканалі. Полімерна дисперсія затвердіває за допомогою ультрафіолетового світла, іонного або хімічного зшивання та заміни розчинника [30]. Помітною перевагою цього методу є його здатність формувати тривимірні волокнисті структури шляхом маніпулювання окремими волокнами. Однак це пов'язано з вищими витратами та споживанням енергії [34].

Процес 3D-друку передбачає екструзію відповідних полімерних розчинів для створення біосумісних ПП. Це пропонує перевагу виробництва гнучких матриць із заздалегідь визначеними розмірами пор у відтворюваний спосіб. Однак цей метод є відносно дорогим і вимагає спеціального обладнання [30].

Серед усіх доступних методів метод лиття за допомогою розчинника є надійним, кращим і широко використовуваним методом завдяки його легкій і відносно недорогій процедурі [35]. Метод лиття з розчинника — це процес, який включає сольобілізацію полімеру та пластифікатора, розподіл розчину по підкладці та видалення розчинника, що викликає молекулярну орієнтацію полімерних ланцюгів та інтеркаляцію молекул пластифікатора, що призводить до утворення плівки. [36]. У цьому методі полімер(и) і пластифікатор(и) розчиняють у летких розчинниках, таких як етанол, ацетон, вода або комбінації розчинників. У разі додавання ліки можна суспендувати або розчинити в розчині, відлити у форму та залишити висихати.

2.4. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку та наукових досліджень щодо розробки ПП

Матеріалами для дослідження слугували інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України» [37], «Державний формуляр лікарських засобів України» [38], довідник Компендіум [39] та офіційні дані системи «Таблетка юа» [40]. В основу досліджень покладена класифікаційна система лікарських засобів АТС.

Проведений аналіз дерматологічних ЛЗ залежно від виду ЛФ показав (рис. 2.1), що асортимент препаратів для лікування ран переважно представлений мазями (38,4 %) і кремами (29,5 %). Значно меншими є частки таких ЛФ, як розчини для зовнішнього застосування (14,2 %), гелі (7,5 %), а також аерозолі та спреї (4,2 %). Частка інших ЛФ коливається від 3,2 % (лініменти) до 0,4 % (порошки для нашкірного нанесення) [41].

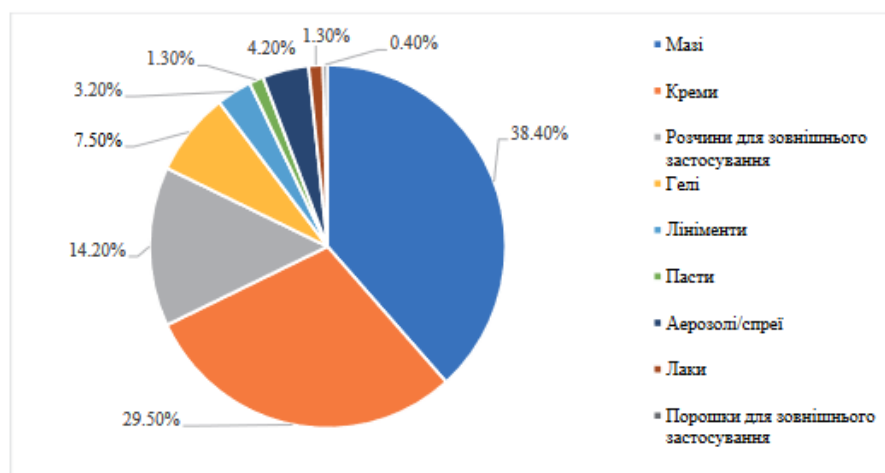


Рисунок 2.1. Аналіз лікарських форм, які використовуються для лікування ран

В результаті проведеного аналізу фармацевтичного ринку виявлено, що найбільш використовуваними серед населення України для лікування ран є такі лікарські форми як мазі, гелі, розчини синтетичних та рослинних антисептиків, піни, пластирі тощо. Якщо розглядати хірургічну практику, то спеціалісти широко використовують мазеві пов'язки, адсорбуючі пов'язки, рідкі пластирі, клеї. Одним з сучасних напрямків лікування гнійних ран в Україні

та світі є місцеве застосування біодоступних покрівельних матеріалів до яких відносять такі лікарські форми як пов'язки та плівки [1].

Закордоном широкого розповсюдження набули стерильні гідроколоїдні пов'язки. Пов'язка загоювальна використовується для свіжих і глибоких ран та виткана з волокон до складу яких входить гідроколоїдний матеріал (наприклад, альгінат), який при контакті з кров'ю або секретом перетворюється в гель, який поступово заповнює всю поверхню рани. Основні функції пов'язки - це створення середовища з оптимальними мікроумовами для активного загоєння пошкоджених тканин, захист від проникнення в рану інфекцій, глибоке очищення рани від частинок епітелію. При цьому на рані утворюється м'яка, желеподібна маса - прошарок, який не дозволяє пов'язці присихати. Гідроколоїдна пов'язка легко знімається і не травмує рану при перев'язках. Також багато переваг для побутового використання мають біoadгезивні плівки. При покритті ран непроникними для води і бактерій плівками, які дозволяють здійснюватися нормальному газообміну, в рані створюється вологе середовище, яке стимулює виведення продуктів аутолізу некротизованих тканин та руйнування надлишку колагену. Відомі плівки, до складу яких введено антисептичні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), наприклад, іони срібла або бентонітові глини, що сприяють прискоренню процесів загоєння. В Україні такі вироби медичного призначення представлено не дуже широко та їх реалізація проводиться здебільше через інтернет-магазини, а не в аптечній мережі. Актуальним напрямком для лікування пошкоджень шкіри є розробка нашкірних плівок з введенням до їх складу синтетичних АФІ, що забезпечує прискорення загоєння ран та є зручною формою для використання як амбулаторно, так і у польових умовах [1].

2.5. Обґрунтування вибору АФІ та допоміжних речовин у складі ПП

Загоєння ран залишається невирішеною проблемою серед хірургічного суспільства. Рани можуть бути смертельними, особливо ті, які представлені

опіками, хронічними захворюваннями та післяопераційними травмами, оскільки вони можуть бути легко заселені мікробами та стійкими бактеріями.

В даний час широкий асортимент перев'язувальних матеріалів, включаючи плівки, гідрогелі, гідроколоїди або піни, застосовуються для різних типів ран і націлені на різні фази процесу загоєння ран. Перев'язувальні матеріали, такі як плівки, використовуються для лікування ран і доставки терапевтичних агентів, включаючи антибіотики та протизапальні агенти, на поверхню рани, щоб контролювати інфекцію та біль [42]. Як правило, плівки є біосумісними, біологічно розкладаними і їх можна легко видалити без травм. Завдяки своїм механічним властивостям їх можна застосовувати навколо різних частин тіла, що мають різні форми та контури, зокрема, навколо суглобів, включаючи коліна, лікті та стегна. При нанесенні на рану плівки сприяють загоєнню рани, запобігаючи накопиченню ексудату в рановому ложі та підтримуючи вологе середовище на місці рани для посилення регенерації тканин з мінімальним утворенням рубців [43].

Біоактивні пов'язки та плівки на рани виготовлені з біоматеріалів, які, як відомо, мають ендогенну активність. Серед цих біоматеріалів існує величезний інтерес до використання природних біополімерів, таких як хітозан, завдяки його тонким плівкоутворюючим властивостям, безпеці, здатності до біологічного розкладання, біосумісності та доступній ціні [44, 45]. Хітозан також відомий у сфері лікування ран завдяки своїй кровоспинній, протимікробній активності, зволожуючим і протизапальним властивостям, тому діє як прискорювач загоєння ран. Однією з ефективних стратегій, що використовуються для покращення властивостей хітозанових плівок, є поєднання хітозану з іншими біополімерами, такими як желатин і Твін 80, для отримання синергічного ефекту складових компонентів. Виявилося, що це цікавий підхід до створення нових матеріалів із кращими властивостями, які неможливо отримати, використовуючи лише кожен окремих компонент [42].

Пластифікатори зазвичай додають для підвищення еластичності та пом'якшення жорсткості структури плівки, оскільки вони зменшують між-

молекулярні сили, створюють нові водневі зв'язки між сусідніми полімерними ланцюгами, збільшують вільний об'єм і збільшують рухливість біополімерних ланцюгів. Гліцерин і поліетиленгліколь 400 (PEG 400) належать до тих пластифікаторів, які зазвичай використовуються, завдяки їхній добрій сумісності та гідрофільній природі, що допомагає біоплівкам подолати жорсткість і мати бажану гнучкість і розтяжність [45]. Таким чином, важливо визначити оптимальну концентрацію та тип полімерів і пластифікаторів, які можна додати до композицій плівки на основі хітозану з бажаними властивостями плівки.

Місцеві антибіотики відіграють важливу роль у лікуванні та профілактиці дермальних бактеріальних інфекцій, спричинених саднами, травмами та хірургічними втручаннями [46].

В Україні на фармацевтичному ринку представлено препарат для зовнішнього застосування Банеоцин, який зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування пошкоджень шкіри. Випускається він у двох ЛФ : мазь та порошок. За своїм складом банеоцин є комбінованим антибактеріальним препаратом, який містить два бактерицидних антибіотики із синергічною дією. Бацитрацин – поліпептидний антибіотик, активний головним чином щодо грампозитивних мікроорганізмів, таких як гемолітичний стрептокок, стафілокок, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Treponema pallidum*, а також відносно деяких грамнегативних патогенних мікроорганізмів, таких як *Neisseria spp.* і *Haemophilus influenzae*. Спектр дії препарату включає також актиноміцети і фузобактерії. Стійкі до бацитрацину штами зустрічаються рідко [39].

Неоміцин активний щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, таких як стафілококи, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*,

Escherichia coli, *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia* і *Leptospira icterohaemorrhagiae* [39].

Комбіноване застосування бацитрацину та неоміцину забезпечує широкий антимікробний спектр. Зазвичай бацитрацин і неоміцин не призначають системно. Місцеве застосування порошку значно зменшує ризик сенсibiлізації, що властиво для системного призначення антибіотиків [39]. Тому в якості АФІ нами обрано комбінацію цих двох антибактеріальних субстанцій.

2.6. Характеристика об'єктів та методів дослідження

Враховуючи проведений аналіз до складу адгезивної плівки в якості АФІ було обрано неоміцин та бацитрацин, а для формування плівки ряд речовин, які наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика інгредієнтів, обраних для дослідження

Інгредієнт	Функціональне призначення
Бацитрацин	АФІ
Неоміцин	АФІ
Хітозан	Плівкоутворювач (матриця-носій)
Оцтова кислота 1%	Розчинник
Поліетиленгліколь 400 (PEG 400)	Пластифікатор
Гліцерин	Пластифікатор

Склади біокомпозитних плівок були виготовлені відповідно до методу лиття з розчинника. Для приготування плівкоутворюючого розчину хітозан розчиняли у водному розчині оцтової кислоти 1% для досягнення концентрації 2% розчину хітозану. Розчин безперервно перемішували протягом при кімнатній температурі зі швидкістю 500 об/хв, щоб гарантувати повне розчинення хітозану. Фіксовану кількість банеоцину розчиняли у попередньо приготовленому розчині. Потім додавали поліетиленгліколь 400 (PEG 400) або

гліцерин як пластифікатори при обережному перемішуванні при 40 °С протягом 1 години, щоб отримати хорошу суміш. Склад готових композицій біокомпозитної плівки наведено в таблиці 1. Отримані в'язкі розчини дегазували під вакуумом протягом 45 хвилин, щоб усунути всі захоплені бульбашки повітря. Після цього розчини розливали в скляні чашки Петрі (9 см²) і сушили в електричній печі при 40 °С протягом 48 годин. Усі висушені плівки знімали вручну з поверхні відливки, кондиціонували при 25 ± 0,2 °С, відносній вологості 50 ± 5% протягом 48 годин і нарізали на невеликі шматочки по 3 см² для подальшого аналізу. Зразки готували в трьох примірниках.

Однорідність маси. Вага складених біокомпозитних плівок була визначена шляхом розрізання кожного зразка плівки на невеликі шматочки (площа 3 см²). Вага кожного зразка була точно виміряна за допомогою цифрових електронних вагів. Випробування проводили тричі для кожного складу плівки. Були розраховані середнє та стандартне відхилення.

Товщина плівки вимірювалась за допомогою ручного цифрового мікрометра (Freemans, модель ID-FDOM25, Індія) з чутливістю 0,001 мм. Кожен зразок плівки вимірювали в шести випадкових точках, включаючи центр. Для кожного зразка плівки розраховували середню товщину та стандартне відхилення.

Вміст вологи в біокомпозитних плівках досліджували шляхом первинного зважування кожної плівки окремо за допомогою цифрових електронних вагів. Плівки сушили в сушильній шафі при 105 °С протягом 24 годин до досягнення рівноважної ваги. Висушені плівки повторно зважували та реєстрували втрату ваги кожної плівки, на підставі якої оцінювали відсотковий вміст вологи за допомогою рівняння, наведеного нижче:

$$\text{Вміст вологи (\%)} = \frac{(M_i - M_f)}{M_i} \times 100,$$

Де M_i - маса вихідного зразка;

M_f - маса висушеного зразка.

Випробування проводили тричі для кожного складу плівки.

Визначення рН поверхні. Кожен зразок плівки розрізали на дрібні шматочки і повністю розчиняли в 15 мл дистильованої води за допомогою магнітної мішалки. Для вимірювання рН поверхні використовували рН-метр. Для кожного зразка плівки було взято три показання. Були розраховані середнє та стандартне відхилення.

Стійкість до згортання вивчали шляхом багаторазового згортання зразків плівки вручну в одному місці, доки вони не розтріскаються. Кількість разів, коли зразок плівки можна скласти в одній точці без розтріскування, представляє значення стійкості до згортання. Проходили тест зразки плівок, які можна скласти більше 30 разів без тріщин.

Здатність до набухання. Усі підготовлені сухі плівкові композиції нарізали на невеликі шматочки та ретельно зважували, щоб отримати точну вагу. Потім плівки занурювали у фосфатно-сольовий буфер (рН 7,4) при 37 ± 1 °C на 24 години. Через регулярні проміжки часу відбирали набряклі зразки плівки та обережно витирали їх фільтрувальним папером, щоб позбутися адсорбованого розчину, а потім миттєво зважували на цифрових вагах. Індекс набухання (SI) визначали за допомогою наведеного нижче рівняння:

$$SI = (W_s - W_d) : W_d$$

Де W_s - вага зразка плівки після проведення дослідження;

W_d - початкова вага зразка.

Випробування проводили тричі. Середнє значення та стандартне відхилення були оцінені для кожного зразка плівки.

Адгезію ПП визначали шляхом нанесення на підкладку (скло)зразка, який розрізали скальпелем, роблячи паралельні надрізи з отриманням решітки з 25 квадратів (відстань між лініями розрізу 1 мм). Цей показник визначали кількістю щільно зчеплених зі склом квадратів, що не обсипались під час надрізання і тертя тупою стороною скальпеля після висихання плівки. Повне відставання ПП аналізували візуально.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Полімерні біoadгезивні плівки є перспективним напрямком для розробки препаратів репаративної дії завдяки ряду переваг перед класичними місцевими ЛФ, такими як мазі, лініменти, креми, покривні пов'язки, порошки тощо.
2. На даному етапі розвитку фармацевтичної науки відомо широкий асортимент полімерів для одержання ПП як природного, так і синтетичного походження, які відповідають вимогам до нашкірних покривних матеріалів.
3. Серед всіх технологій одержання полімерних плівок найбільш простим, економічним та доступним є метод лиття за допомогою розчинника.
4. Актуальним напрямком вітчизняної науки є розробка ранозагоювальної адгезивної полімерної плівки на основі комбінації двох антибактеріальних АФІ – бацитрацина та неоміцина.
5. Описано АФІ та допоміжні інгредієнти для одержання ПП та наведено методи дослідження готових плівок, які дозволяють оцінити якість та споживчі властивості готового продукту .

РОЗДІЛ 3

СТВОРЕННЯ БІОАДГЕЗИВНОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ

3.1. Розробка складу плівки для лікування пошкоджень шкіри

Виготовлення біокомпозитних плівок проводиться декількома способами. Але серед всіх використовуваних метод лиття з розчинника є найбільш широко розповсюдженим підходом до виготовлення плівкових пов'язок для загоєння ран. Завдяки простоті виготовлення та економічній ефективності це є провідною технологією виробництва плівок. Необхідно представити деякі основні ключові параметри для успіху методу лиття з розчинника. Ці ключові елементи включають три основні фактори:

- вибір полімерів, які розчиняються у потенційному використовуваному розчиннику;
- розчин, що утворює плівку, повинен мати достатній вміст твердої речовини;
- одержана плівка має бути однорідною та легко зніматися з поверхні лиття [30-36].

У наших дослідженнях з використанням лиття з розчинника плівкоутворюючим полімером було обрано хітозан, який відповідає всім необхідним параметрам. Наявність гідроксильних ($-OH$) та аміно ($-NH_2$) груп забезпечує хороші плівкоутворюючі властивості завдяки ковалентним взаємодіям [42-45]. ПЕГ 400 та гліцерин запропоновано включити до складу як пластифікатори для корекції властивостей плівки.

Для обрання оптимального складу компонентів запропоновано декілька модельних зразків, які різнилися якісним та кількісним вмістом інгредієнтів. Так було запропоновано 5 складів, один з яких містив окрім АФІ лише плівкоутворюючий компонент хітозан, а до складу інших було введено пластифікатори гліцерин та ПЕГ-400. Склади композицій наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад модельних зразків плівок на основі хітозану

Інгредієнти	Склад 1	Склад 4	Склад 4	Склад 4	Склад 5
АФІ	5	5	5	5	5
Хітозан	95	80	65	80	65
Гліцерол	-	15	30	-	-
ПЕГ - 400	-	-	-	15	30

Фотографії одержаних біокомпозитних плівок з використанням різних типів і концентрацій пластифікаторів показано на рисунку 3.1.

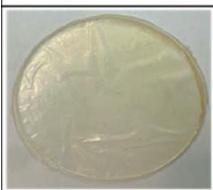


	Без пластифікатора	Гліцерол 15%	ПЕГ-400 15%	Гліцерол 30%	ПЕГ – 400 30%
Хітозан					

Рисунок 3.1. Зразки плівок з використанням різних типів та концентрацій пластифікаторів

Візуальне спостереження показало, що одержані плівки були однорідними, прозорими, напівпрозорими та суцільними без будь-яких включень або бульбашок. Прозорість є важливою властивістю плівкових ранових пов'язок, оскільки вона дозволяє оглядати ранове ложе без необхідності знімати ранову пов'язку, що забезпечує атравматичність та сприяє заживленню. Також слід зазначити, що відповідна кількість пластифікатора забезпечила більш гладку, гнучку та однорідну поверхню плівок, тому їх можна було легко відшарувувати та знімати з поверхні лиття. Це пояснюється ефектом пластифікації, який руйнує щільну впорядковану мережеву структуру хітозану та

утворює нові водневі зв'язки [42]. Додавання молекул лікарського не значно вплинуло на прозорість і вони залишалися досить прозорими. Колір плівки є головним аспектом з точки зору сприйняття споживачем. Таким чином, було помічено, що отримані біоплівки мають жовтуватий колір через присутність хітозану.

У нашому дослідженні було визначено численні параметри, такі як однорідність маси, товщина, вміст вологи, рН поверхні, стійкість до згортання, дослідження набухання, адгезивні властивості, щоб оцінити потенційне використання розробленої плівки для загоєння ран.

Дослідження ваги одиниці плівки

Дослідження ваги плівок проводилися для зразків площею 3 см², шляхом вимірювання за допомогою цифрових електронних вагів, і становила від $0,025 \pm 0,001$ до $0,062 \pm 0,001$ г, як показано в табл. 3.2. Плівки без пластифікаторів мали найменшу вагу порівняно з пластифікованими. Результати показали, що збільшення вмісту полімеру та пластифікатора призводить до отримання важчих плівок.

Таблиця 3.2

Результати випробувань полімерних плівок

Показник	Склади модельних зразків				
	1	2	3	3	3
Гладкість	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Колір	Жовтуватий	Жовтуватий	Жовтуватий	Жовтуватий	Жовтуватий
Прозорість	+	+	+	+	+
Поверхня	Гладка	Гладка	Гладка	Гладка	Гладка
Вага, г	$0,028 \pm 0,21$	$0,045 \pm 0,41$	$0,042 \pm 0,29$	$0,043 \pm 0,29$	$0,044 \pm 0,29$
Товщина, см	$0,088 \pm 0,15$	$0,190 \pm 0,02$	$0,205 \pm 0,41$	$0,201 \pm 0,02$	$0,230 \pm 0,08$

Вміст во- логи, %	3,0±6,8	7,0±5,2	9,0±11,3	4,0±11,3	6,0±11,3
pH	5,40 ± 0,07	5,42± 0,24	5,45 ± 0,04	5,41 ± 0,10	5,43 ± 0,04
Стійкість до згор- тання	-	+	+	+	+
Ступінь набухан- ня, %	1659	2025	2195	1790	1870

Примітка: n=3, P=95%

Товщина становила $0,088 \pm 0,01 - 0,239 \pm 0,02$ мм. Ці показники є прийнятними і їх можна назвати стретч-плівками, оскільки Американське товариство з тестування матеріалів точно визначає «плівку» як таку, що має номінальну товщину $\leq 0,250$ мм. Результати досліджень показали, що концентрація пластифікатора мали значний вплив на товщину плівки (рис.3.2.)

Підвищення концентрації полімеру викликає значне збільшення товщини плівки. Це можна пояснити розширенням скелета хітозанового полімеру під час зшивання [43]. Зі збільшенням концентрації полімеру в розчині, що утворює плівку, збільшується вміст сухої речовини, що призводить до більш товстих плівок. Подібні результати щодо впливу концентрації полімеру на товщину плівки були знайдені в літературі [43]. Також встановлено значний вплив концентрації пластифікатора на товщину плівки. Підвищення концентрації пластифікатора від 0% до 30% викликало значне збільшення товщини плівки. Це можна підтвердити роллю пластифікаторів у руйнуванні та реструктуризації міжмолекулярних мереж полімерних ланцюгів хітозану, таким чином створюючи більше вільних об'ємів [43-45].

Експериментальні результати підтверджують, що відмінності в товщині плівки можуть впливати на вміст вологи біокомпозитних плівок, оскільки між цими двома параметрами була продемонстрована сильна позитивна ко-

реляція. Результати показують, що лише концентрація пластифікатора показала значний вплив на вміст води. Підвищення концентрації пластифікатора від 15% до 30% викликало значне збільшення вмісту води. Ця тенденція може бути пояснена фізичною взаємодією між пластифікатором і хітозаном, що дозволяє воді потрапити в полімерний скелет, що призводить до структурних модифікацій полімерної мережі [44]. У результаті мережа стає менш щільною через збільшення рухливості полімерних ланцюгів. Отже, ці наслідки ефекту пластифікації сприятливі для адсорбції або десорбції молекул води [44]. Численні дослідження показали, що вміст води в біокомпозитних плівках збільшується при додаванні більшої кількості пластифікатора [43-45].

Визначено достовірний вплив типу пластифікатора на вміст води. Плівки з гліцерином, показали більший вміст води, ніж плівки, пластифіковані PEG 400 (рис. 3.3). Це можна пояснити сильною гідрофільною природою гліцерину, який сприяє утриманню молекул води в матриці плівки. Гліцерин має три первинні гідроксильні групи, які дають найбільший внесок в адсорбцію води порівняно з PEG 400, який має дві первинні гідроксильні групи). Отже, гліцерин діє як водоутримуючий агент і має сильну спорідненість до молекул води, що дозволяє йому легко розвивати водневі зв'язки. Подібні результати були отримані [40-45].

Рівень рН поверхні одержаних плівок був злегка кислим у діапазоні між $\text{pH } 5,40 \pm 0,01$ – $\text{pH } 5,50 \pm 0,01$ у дистильованій воді, як показано в таблиці 3.3. Оцінені результати відповідають середньому діапазону природного рН поверхні шкіри. Це гарантує, що біокомпозитні плівки не будуть подразнювати шкіру.

Стійкість до згортання — це стійкість зразків плівки до розтріскування під час згортання. Зразки плівок пройшли випробування на стійкість до згортання, за винятком зразка без пластифікаторів. Це вказує на те, що пластифікація покращила стійкість до згортання зразків плівок шляхом забезпечення кращої еластичності та податливості плівок і, отже, їх можна було прикріпити до шкіри без розтріскування. Подібні висновки повідомили й інші автори.

Дослідження набухання. Ідеальна ранова пов'язка повинна мати здатність адекватно справлятися з рановим ексудатом, підтримувати вологе середовище, уникати запалення та надмірного зневоднення, бути простою у використанні з незначним або безболісним у місці рани, бути економічно ефективною та косметично прийнятною. Виходячи з цього, кінетика набухання є важливим параметром в практичному застосуванні ранових пов'язок. Дослідження проводилися шляхом змочування плівок у буферному розчині (рН 7,4), щоб імітувати рановий ексудат на поверхні рани. Візуальне спостереження показало, що плівки швидко набухають і значно збільшуються у своєму розмірі. Здатність до набухання плівок була максимальною після 30 хвилин замочування. Було помічено, що спочатку набухання плівок було швидким, а потім повільніше зменшувалось у швидкості набухання, доки не було досягнуто рівноважного стабільного стану між 90–150 хвилинами. Цю тенденцію можна пояснити великою кількістю активних гідроксильних груп, які були незайняті на первинній стадії процесу набухання. Активні центри поступово насичувалися, поки вони більше не могли вміщувати будь-яку рідину. Варто зазначити, що експериментальні зразки плівок зберігали свою структурну цілісність протягом усього дослідження набухання.

На рисунку 3.2 показано вплив типу пластифікатора на SI плівок, де складі, що містять гліцерин, призвели до вищого SI порівняно з тими, що містять PEG 400. Вплив типу пластифікатора на підвищення SI був більш вираженим для гліцерину, ніж для PEG 400. Гідрофільна природа гліцерину виправдовує цю ефективність. Внутрішні характеристики гліцерину в основному викликані вивільненням великої кількості вільних аміногруп для зв'язування з рідинами. Гліцерин сприяє стабільності розмірів за рахунок розвитку поперечно-зшитої мережі та збільшення спорідненості до середовища, що набухає, завдяки створенню ефекту кластеризації. Цей результат добре узгоджується з результатом вмісту вологи, де гліцерин призводив до збільшення вмісту вологи, відкриття полімерної структури, збільшення об'єму порівняно з рухомих областей, а отже, збільшення сорбції води в матриці плівки.

Крім того, полярна поверхня гліцерину дозволяє йому легко проникати в полімерну мережу, що призводить до кращого змочування плівок. Подібні дослідження були проведені для покращеного SI плівок, пластифікованих гліцерином, порівняно з плівками, пластифікованими PEG 400.

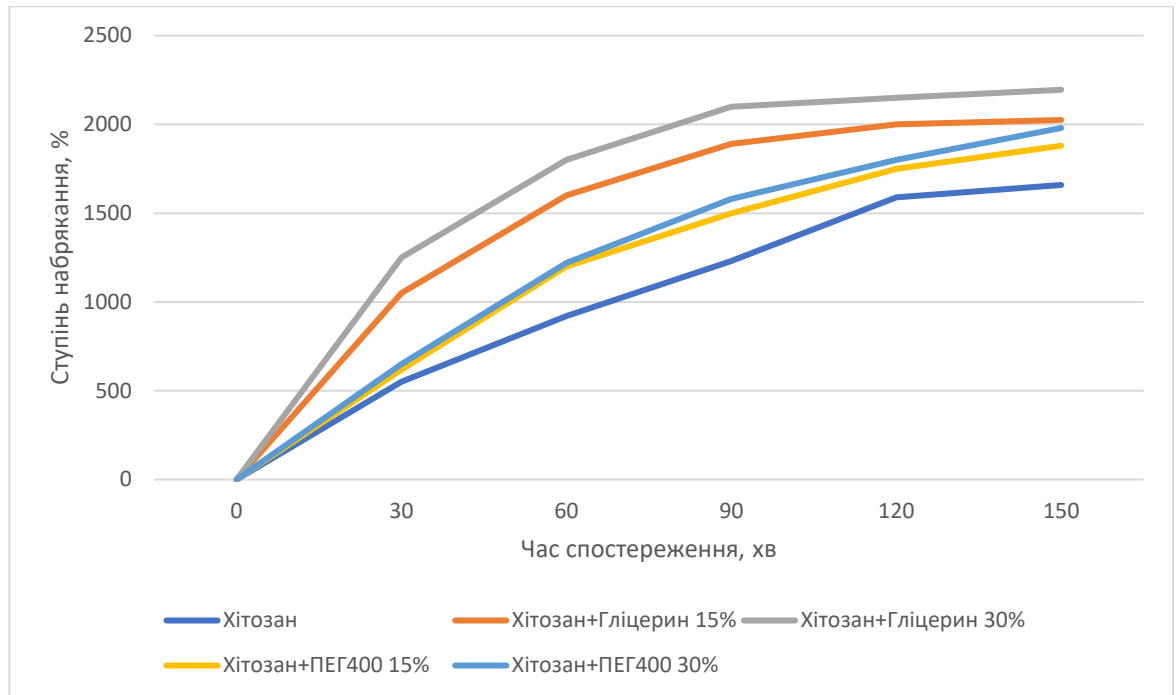


Рисунок 3.2. Кінетика набрякання плівок

З фізіологічної точки зору відомо, що рани зазвичай призводять в середньому 3-5 мл ексудату на 10 см^2 за 24 години. У нашому поточному дослідженні 3 см^2 пластифікованих біокомпозитних плівок поглинули приблизно $1659,70 \pm 1,38 - 2195,12 \pm 1,23\%$ середовища, що набухає. Це показує, що запропоновані зразки можуть поглинати та утримувати великий об'єм рідини, а отже, ідеально підходять для помірних та сильно ексудативних ран.

Адгезію ПП є важливим споживчим показником, так як характеризує здатність ПП утримуватися на шкірі тривалий час. Її визначали шляхом нанесення на предметне скло зразків, з подальшим розрізуванням скальпелем з отриманням решітки з 25 квадратів при відстані між лініями розрізу 1 мм. Цей показник визначали кількістю щільно зчеплених зі склом квадратів, що

не обсипались під час надрізання і тертя тупою стороною скальпеля після висихання плівки. Повне відставання ПП аналізували візуально. В результаті досліджень було встановлено, що з запропонованих зразків найкращими адгезивними властивостями володіють зразки з пластифікаторами, при чому при збільшенні кількості пластифікатора адгезивні властивості покращуються (табл. 3.2).

3.2. Розробка технології одержання плівки для лікування пошкоджень шкіри

Технологія одержання плівок була заснована на методі поливу розчину високомолекулярної речовини, який ще називають методом лиття з розчинника. Отримання експериментальних зразків ранозагоювальної плівки наведено на рис. 3.3. Використовується розчинник, який здатен випаровуватись утворюючи гомогенну плівку. Для приготування використовувався хітозан, який розчиняли у водному розчині оцтової кислоти 1% для досягнення концентрації 2% розчину хітозану. Розчин інтенсивно перемішували при кімнатній температурі для повного розчинення хітозану.



Рисунок 3.3. Схема одержання плівок методом лиття з розчинника.

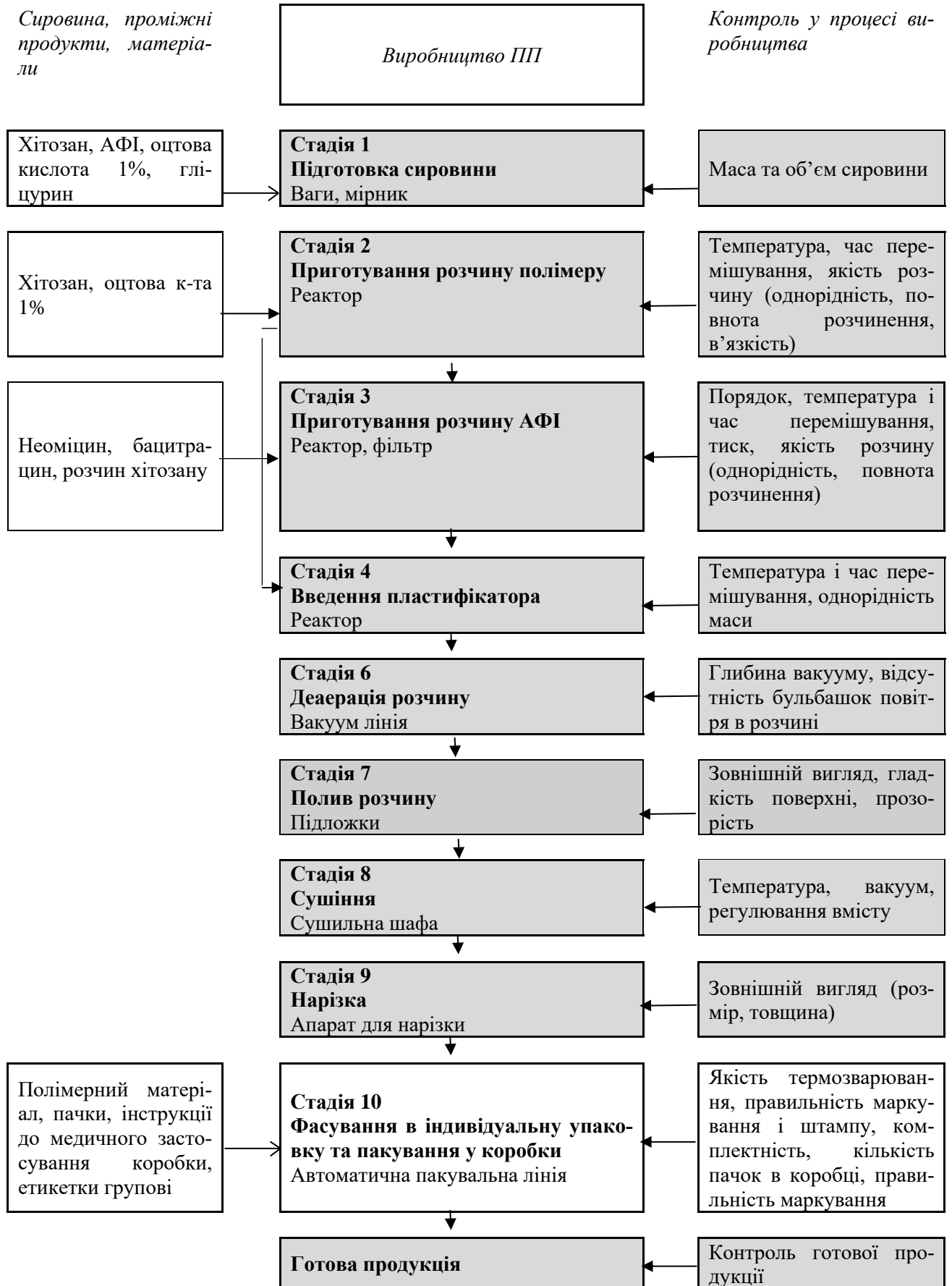


Рисунок 3.4. Технологія промислового одержання плівок методом лиття з розчинника

Фіксовану кількість банеоцину розчиняли у попередньо приготовленому розчині та об'єднували обидва розчини. Потім додавали пластифікатор при обережному перемішуванні при 40 °С протягом 1 години, щоб отримати однорідну суміш. Після цього розчини розливали в скляні чашки Петрі (9 см²) і сушили при 40 °С протягом 48 годин. Усі висушені плівки знімали вручну з поверхні відливки, кондиціонували при 25 ± 0,2 °С, відносній вологості 50 ± 5% протягом 48 годин і нарізали на квадратні шматочки по 3 см².

Технологічний процес одержання ПП, схема та параметри виробництва якого наведені в технологічній схемі (рис.3.4), складається з 9 стадій процесу виготовлення готового продукту та стадії 10 – фасування у ындивидуальну упаковку, пакування в пачки та маркування готової продукції.

Готовий продукт одержували методом виливання з розчинника, АФІ та допоміжні вихідні продукти були підготовлені до виробництва згідно з рецептурою на кондитерську лікарську форму. Процес проводився в декілька етапів послідовність яких відображена в технологічній схемі (рис.3.4)

Оскільки ПП не є фармакопейною формою в Україні, то оцінка їх якості проводиться за літературними даними з іноземних джерел. Параметри та результати досліджень наведено в таблиці 3.3.

Оскільки ПП не є фармакопейною формою в Україні, то оцінка їх якості проводиться за літературними даними з іноземних джерел. Параметри та результати досліджень наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Контроль якості полімерної плівки

Показник	Характеристика	Відповідність серії
Колір	Рівномірний світло-жовтий	Відповідає
Поверхня	Гладка, без тріщин, вкраплень, пухирців	Відповідає

	повітря	
Прозорість	Прозора	Відповідає
Вага, г	0,044± 0,29	0,044± 0,29
Товщина, см	0,201±0,02	Відповідає
Вологість, %	6,0±11,3	Відповідає
pH	Не більше 5,5	Відповідає
Стійкість до згортання	Відсутність пошкоджень після 30 маніпуляцій	Відповідає
Стійкість до роздавлювання, Н	Не менше 30	75

В результаті досліджень по підборі складу та технології до рецептури ПП, яка розробляється було введено АФІ, хітозан та пластифікатор нліцерин у кількості 30% від загальної маси. Запропонована технологія одержання дала можливість одержати готовий продукт у вигляді полімерної адгезивної плівки, який задовольняє параметрам якості до запропонованої лікарської форми

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Розглянуто асортимент плівкоутворювачів для одержання ПП та шляхи покращення технологічних та споживчих характеристик готових плівок для чого запропоновано введення до маси пластифікаторів
2. Для вибору оптимального пластифікатора було запропоновано модельні суміші на основі гліцерину та ПЕГ-400 у концентраціях 15 та 30%.
3. Для вибору оптимального складу було досліджено ряд параметрів ПП, такі як маса, товщина, рН, вміст вологи, стійкість до згортання, ступінь набухання, адгезивні властивості та органолептичні показники.

4. Запропоновано склад та технологію одержання ПП з репаративними властивостями для лікування ран на основі поєднання двох антибактеріальних субстанцій та плівкової основи, яка складається з хітозану та гліцерину

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз ринку засобів для лікування ран в Україні показав актуальність розробки нового препарату на основі антибактеріальних компонентів у формі полімерних біoadгезивних нашкірних плівок.
2. Згідно з даними літературних джерел в якості полімерної основи було обрано полімер природного походження - хітозан, який відповідає всім необхідним параметрам для адгезивних нашкірних плівок.
3. Запропоновано випуск засобу з використанням методу сольвентного лиття, який має ряд переваг в порівнянні з іншими методами одержання плівок.
4. Для оцінки якісних і споживчих характеристик, технологічних властивостей плівок та вивчення параметрів виробництва було використано сучасні методи дослідження.
5. Дослідження показників якості готового продукту проводили за такими показниками: зовнішній вигляд, маса, товщина, рН, вміст вологи, стійкість до згортання, ступінь набухання, адгезивні властивості та органолептичні показники.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пономаренко Т.О. Актуальність створення адгезивних лікарських форм ранозагоювальної дії / Пономаренко Т.О., Гавриленко Т.С. // Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- С. 419-420.
2. Дужий, І. Д. Морфологічні особливості репаративного процесу в зоні трофічних венозних виразок нижніх кінцівок за умов застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами / Дужий І. Д., Попадинець В. М., Романюк, А. М. // Клінічна хірургія. 2018. - № 85 (12). С.- 42-45.
3. Кобза І. І. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг / Терлецький І. Р., Верхола М. Р., Савченко А. А., Яценко А. М. // Галицький медичний вісник. - 2016 . - №23, 3 (2). – С.11-14.
4. Малик, С. В. Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран / Рибалка Я. В., Осипов О. С., Вербка А. В. // Клінічна хірургія. – 2017. – № 10. – С. 49-50.
5. Петренко, О. М. Аналіз результатів консервативного та хірургічного лікування пацієнтів із хронічними ранами за традиційною методикою. Український медичний часопис. – 2017. - № 6.- С. 133-135.
6. Chitturi R. T. The role of myofibroblasts in wound healing, contraction and its clinical implications in cleft palate repair / Balasubramaniam A. M., Parameswar R. A., Kesavan G., Haris K. T., Mohideen K. // J. Int. Oral Health. – 2015. - № 7. - P. 75-80.
7. Witte T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel / Bowen D., Robin M., Malcovati L., Niederwieser D., Yakoub-Agha, I.// Blood. – 2017. - № 129 (13). – P. 1753-1762.

8. Duscher, D. Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? A mini-review / Barrera J., Wong V. W., Maan Z. N., Whittam A.J., Januszyk M., Gurtner G. C. // *Gerontology*. - 2017. - № 62 (2). – P. 216-225.
9. Vig K. Advances in skin regeneration using tissue engineering / Chaudhari A., Tripathi S., Dixit S., Sahu R., Pillai S., Dennis V. A., Singh S. R. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. - № 18 (4). -P. 789.
10. Слободяник С. В. Проблема хронічних ран та можливість застосування мезенхімальних стовбурових клітин при їх лікуванні / Слободяник С. В., Хіміч С. Д., Школьніков В. С. // *Вісник Вінницького національного медичного університету*.- 2020. - №3(24). - С. 518-523.
11. Tewarie L. The effect of ultrasound-assisted debridement combined with vacuum pump therapy in deep sternal wound infections / Goetzenich A, Moza A, Autschbach R, Zayat R. // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018.- №24(3). – P.139.
12. Seifi B. A comparative study between povidone-iodine and manugel 85 on surgical scrub. *Materia socio medica* / Sahbaei F, Zare M, Abdoli A, Heidari // *Scope Med International Medical Journal Management and Indexing System*. – 2016. - № 28(5). – P. 348.
13. Rodrigues, M. Wound healing: a cellular perspective / Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C. // *Physiol Rev*. – 2019. - № 1. – P. 665–706.
14. Reaa B. Use of negative pressure wound therapy on conflict-related wounds / Mjba B., Eae B. // *The Lancet Global Health*. – 2020. - № 3. – P. 319–320.
15. Carla Daunton, S.D. A history of materials and practices for wound management / Kothari S., Smith L., Steele D. // *Wound Pract. Res. J. Aust. Wound Manag. Assoc.* - 2012. - №20. – P. 174-186.
16. Falabella A.F. Wound healing (basic and clinical dermatology) / Kirsner Robert S., Eds. Taylor //Francis Group: Abingdon, UK. - 2005. - № 33. – P. 1985-1997.

17. Wang B. Li. An evaluation of wound healing efficacy of a film dressing made from polymer-integrated amnion membrane. *Organogenesis*. – 2020. - №16. – P. 126–136.
18. Rani Raju. N. Multifunctional and smartwound dressings—a review on recent research advancements in skin regenerative medicine / Silina E., Stupin V., Manturova N., Chidambaram S.B., Achar R.R. // *Pharmaceutics*. - 2022. -№ 14. – P. 1574 – 1592.
19. Zasadzinski K. Modern dressings in prevention and therapy of acute and chronic radiation dermatitis—a literature review / Spałek M.J.; Rutkowski P. // *Pharmaceutics*. – 2022. - №14. – P. 1204-1238.
20. Savencu I. I. Review of advances in polymeric wound dressing films / Iurian S., Porfire A., Bogdan C., Tomut A. // *React. Funct. Polym.* - 2021. – 168p.
21. Naseri-Nosar M. Wound dressings from naturally-occurring polymers: a review on homopolysaccharide-based composites. *Carbohydr. Polym.* - 2018. - № 189. – P. 379–398.
22. Bunge K.E. A phase 1 trial to assess the safety, acceptability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of film and gel formulations of tenofovir. / Dezzutti C.S., Hendrix C.W., Marzinke M.A. // *J. Int. AIDS Soc.* - 2018. - № 21. – P. 125-156.
23. Gayathri D. Evaluation of commercial arrowroot starch. CMC film for buccal drug delivery of glipizide. *Polimeros*. – 2019. - №29. – P. 2019- 2047.
24. Riccio B.V.F. Exploiting polymeric films as a multipurpose drug delivery system / Silvestre A.L.P., Meneguim A.B., de Cassia Ribeiro T., Klosowski A.B. // *AAPS PharmSciTech*.- 2022. - № 23. – P. 269-286.
25. Üstündağ Okur. An alternative approach to wound healing field; new composite films from natural polymers for mupirocin dermal delivery / Hökenek N., Okur M.E., Ayla S., Yolta A // *Saudi Pharm. J.* - 2019.- №27. – P. 738–752.
26. Mir M. Ali. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review / Barakullah A., Gulzar A., Arshad M., Fatima S. // *Prog. Biomater.* - 2018. - №. 7– P.1–21.

27. Alven, S. Polymer-Based Materials Loaded with Curcumin for Wound Healing Applications. *Polymers*.- 2020. - № 12. –P. 22-86.
28. Kong. I. Manufacturing of natural fibre-reinforced polymer composites by solvent casting method. in manufacturing of natural fibre reinforced polymer composites / Tshai K.Y., Hoque M.E. // Springer International Publishing: Cham, Switzerland. - 2015. – P. 331–349.
29. Wang B. Li. An Evaluation of wound healing efficacy of a film dressing made from polymer-integrated amnion membrane. *Organogenesis*.- 2020. - №16. – P. 126–136.
30. Savencu I. Review of advances in polymeric wound dressing films / Iurian S., Porfire A., Bogdan C., Tomut I. // *React. Funct. Polym.* - 2021. - № 168. – P. 105-129.
31. Aramwit P. A Green salt-leaching technique to produce sericin/pva/glycerin scaffolds with distinguished characteristics for wound-dressing applications / Ratanavaraporn J., Ekgasit S., Tongsakul D.// *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* - 2015. - №103. – P. 915–924.
32. Orava J. Deposition techniques for chalcogenide thin films. in chalcogenide glasses / Kohoutek T., Wagner, T.// Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. – 2014. -P. 265–309.
33. Sahu N. Fundamental understanding and modeling of spin coating process: a review / Parija B., Panigrahi S. // *Indian J. Phys.* – 2009. - № 83. – P. 493–502.
34. Cheng J. Electrospinning versus microfluidic spinning of functional fibers for biomedical applications / Jun, Y.; Qin, J.; Lee, S.-H. // *Biomaterials.* – 2017. - № 114. -P. 121–143.
35. Karki S. Thin films as an emerging platform for drug delivery / Kim H., Na S.J., Shin D. // *Asian J. Pharm. Sci.* - 2016. - №. 11. – P. 559–574.
36. Deng, L. Characterization of gelatin/zein films fabricated by electrospinning vs solvent casting/ Kang X., Liu Y., Feng F. // *Food Hydrocoll.* – 2018. – 74. -P. 324–332.

37. Державний реєстр лікарських засобів України [електроний ресурс]. – Режим доступу: URL <http://www.drlz.com.ua/>- Назва з екрану.
38. Державний формуляр лікарських засобів [електроний ресурс]. – Режим доступу: URL [електроний ресурс]. – Режим доступу: URL <http://www.drlz.com.ua/>- Назва з екрану.
- 39.Компендиум OnLine [електроний ресурс]. – Режим доступу: URL <https://compendium.com.ua/> - Назва з екрану.
40. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua/>- Назва з екрану.
41. Кучмістова О. Ф. Фармакотерапевтичне забезпечення місцевого лікування ран / Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О., Рикова О. М. // Матеріали наук. конф. мол. вчених УВМА (м. Київ, 21-22 травня 2021 р.). Ч. II. Київ. 2021. - С. 75- 77.
42. Colobatiu L. Development of bioactive compounds-loaded chitosan films by using a QbD approach – a novel and potential wound dressing material. *React. Funct.* / Gavan A, Mocan A, // *Polym.* – 2019. -№ 138. – P. 46– 58.
43. Hafezi F. 3D printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds / Scoutaris N, Douroumis D, Boateng J. // *Int J Pharm.* – 2019. - №560. – P. 406–415.
44. Sun Y. Effects of plasticizer type and concentration on rheological, physico-mechanical and structural properties of chitosan/zein film / Liu Z, Zhang L. // *Int J Biol Macromol.* – 2019. -№ 143. – P. 334–340.
45. Li B. Drug-loaded chitosan film prepared via facile solution casting and air-drying of plain water-based chitosan solution for ocular drug delivery./ Wang J, Gui Q, Yang H. // *Bioact Mater.* – 2020. - №5. – P. 577–583.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



Матеріали

III міжнародної науково-практичної конференції

Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ТЕХНОЛОГІЇ, ПРИСВЯЧЕНА 100-
РІЧЧЮ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

***FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,
DEDICATED TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE
BIRTHDAY OF D. P. SALO***

24 листопада 2023 р.

November 24, 2023

Харків, Україна

Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвицька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Марченко М. В., доц. Ковальова Т. М., ас. Пономаренко Т. О.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- С. 522 (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала.

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

*Матеріали подаються могою оригіналу.
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2023



мг/мл, бактерицидні концентрації 15,6-32,25 мг/мл. МПК для *E. coli* ATCC 25922 була 32,25-62,5 мг/мл, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *P. vulgaris* ATCC 4636 становила 62,5-125 мг/мл, МБ₀К 125 мг/мл. По відношенню до клінічних зразків МПК складала для *E. faecalis* та *S. aureus* – 32,25-62,5 мг/мл, а МБ₀К 62,5-125 мг/мл. Для *E. coli* та *P. mirabilis* інгібуючі концентрації знаходились на рівні 62,5-125 мг/мл, відповідно МБ₀К становила 125-250 мг/мл, для *P. aeruginosa* 125 мг/мл, МБ₀К – 250 мг/мл. У комбінованого зразка з бруньок *Salix sp* та декаметоксину відмічена антибактеріальна дія по відношенню до всіх тест-штамів. Інгібуюча концентрація комбінації спиртового екстракту відносно штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *B. subtilis* ATCC 6633 знаходилась у межах 15,6-31,25 мг/мл, бактерицидна 31,25-62,5 мг/мл. МПК для *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *P. vulgaris* ATCC 4636 становила 62,5 мг/мл, МБ₀К 125 мг/мл. Для *E. faecalis* та *S. aureus* МПК дорівнювала 31,25 мг/мл, МБ₀К 62,5 мг/мл, для *E. coli*, *P. mirabilis* та *P. aeruginosa* інгібуючі концентрації були у межах 62,5 мг/мл, відповідно МБ₀К становила 125 мг/мл.

Висновки. Результати досліджень свідчать, що комбінація спиртового екстракту з бруньок *Salix sp* та декаметоксину володіють антибактеріальними властивостями, що набуває перспективу подальшого дослідження спиртових екстрактів з верби білої для розробки на їх основі ефективних протимікробних засобів.

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ АДГЕЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ

Пономаренко Т.О., Гавриленко Т.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вступ. Ранозагоювальні матеріали, що сприяють регенерації пошкоджених тканин шкіри, можна використовувати у перспективних медичних технологіях, які дозволять швидко виліковувати різноманітні травми шкіри у пацієнтів будь-якого віку. Особливо актуальним в теперішній час є використання перев'язувальних засобів для лікування серйозних пошкоджень без залучення спеціалізованого медичного персоналу для людей, які мешкають у місцях воєнних конфліктів або опинилися в епіцентрі стихійних лих. Прикладом сучасних лікарських форм є гідрогелеві пов'язки та біoadгезивні плівки, які накладаються на пошкоджену ділянку шкіри, в результаті чого забезпечується антимікробний ефект, зупиняється запалення та прискорюється загоєння шляхом покращення епітелізації тканин.

Мета дослідження. Аналіз українського фармацевтичного ринку сучасних засобів для лікування ранових поверхонь та перспективи розвитку ринку захисних ранозагоювальних матеріалів.

Методи дослідження. Використано методи узагальнення та систематизації, наукові публікації та власні дослідження.

Основні результати. В результаті проведеного аналізу фармацевтичного ринку виявлено, що найбільш використовуваними серед населення України для



лікування ран є такі лікарські форми як мазі, гелі, розчини синтетичних та рослинних антисептиків, піни, пластирі тощо. Якщо розглядати хірургічну практику, то спеціалісти також використовують мазеві пов'язки, адсорбуючі пов'язки, рідкі пластирі, клеї. Закордоном широкого розповсюдження набули стерильні гідроколоїдні пов'язки. Пов'язка заговальна використовується для свіжих і глибоких ран та виткана з волокон до складу яких входить гідроколоїдний матеріал (наприклад, альгінат), який при контакті з кров'ю або секретом перетворюється в гель, який поступово заповнює всю поверхню рани. Основні функції пов'язки - це створення середовища з оптимальними мікроумовами для активного загоєння пошкоджених тканин, захист від проникнення в рану інфекцій, глибоке очищення рани від частинок епітелію. При цьому на рані утворюється м'яка, желеподібна маса - прошарок, який не дозволяє пов'язці прискисати. Гідроколоїдна пов'язка легко знімається і не травмує рану при перев'язках. Також багато переваг для побутового використання мають біоадгезивні плівки. При покритті ран непроникними для води і бактерій плівками, які дозволяють здійснюватися нормальному газообміну, в рані створюється вологе середовище, яке стимулює виведення продуктів аутолізу некротизованих тканин та руйнування надлишку колагену. Відомі плівки, до складу яких введено антисептичні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), наприклад, іони срібла або бентонітові глини, що сприяють прискоренню процесів загоєння. В Україні такі вироби медичного призначення представлено не дуже широко та їх реалізація проводиться здебільше через інтернет-магазини, а не в аптечній мережі.

Висновки. Актуальним напрямком для лікування пошкоджень шкіри є розробка напівірних плівок з введенням до їх складу синтетичних АФІ, що забезпечує прискорення загоєння ран та є зручною формою для використання як амбулаторно, так і у польових умовах.

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ОРОДИСПЕРСНОЇ ПЛІВКИ СНОДІЙНОЇ ДІЇ

Пономаренко Т.О., Козодой Д.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вступ. Практично кожен українець в теперішній час стикається з проблемою порушення режиму сну. Війна викликає у всіх найгірші відчуття: стрес, нервову напругу, розпач, тривогу, що прямо впливає на роботу всього організму. Згідно з дослідженнями, проведеними протягом 2022 та 2023 років 63% українців через стрес та переживання мають тривожний сон, а 45% постійно страждають від безсоння. З медичної точки зору безсонням вважається стан, коли складнощі з засипанням або підтримкою тривалого сну тривають більше трьох днів. Фізіологічний нормальний сон регулюється нейромедіаторами - мелатоніном і серотоніном, саме вони відповідають в організмі за боротьбу зі стресами та нормалізують циркальний ритм.



ВИБІР АКТИВНИХ РЕЧОВИН У СТВОРЕННІ ОЛІВЦІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСУ <i>Пермінова А.Д., Бобрицька Л.О.</i>	409
БІОТЕХНОЛОГІЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ <i>Пихтіна А.В., Двінських Н.В.</i>	410
АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ М'ЯКНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З ЕКСТРАКТАМИ МЕЛІСИ ТА МУЧНИЦІ <i>Пікалова К.Ф., Ковальов В.В., Олійник С.В.</i>	412
ПЕРСПЕКТИВА РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ШТАМАМИ РОДУ <i>BACILLUS</i> <i>Мирончук Т.М., Полова Ж.М.</i>	414
ОБГРУНТУВАННЯ ЗНАЧЕННЯ рН ПІНИ НАШКІРНОЇ З ПОБІОТІКОМ <i>Смішка Т.С., Полова Ж.М.</i>	415
АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ БРУНЬОК ТОПОЛИ ЧОРНОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ <i>Д.І. Поляков, Л.І. Вишневецька</i>	417
ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ КОМБІНАЦІЇ БРУНЬОК ВЕРБИ БІЛОЇ З ДЕКАМЕТОКСИНОМ <i>Понамаренко С.В., Осолодченко Т.П., Лук'яненко Т.В.</i>	418
АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ АДГЕЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ДІЇ <i>Понамаренко Т.О., Гавриленко Т.С.</i>	419
АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ОРОДІСПЕРСНОЇ ПЛІВКИ СНОДІННОЇ ДІЇ <i>Понамаренко Т.О., Козодой Д.Ю.</i>	420
ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ БУЗКУ ЗВИЧАЙНОГО СОРТУ МРАБО <i>Попик А.І., Кисличенко В.С., Іосипенко О.О., Новосел О.М., Скребицова К.С.</i>	421
ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕНДЕНЦІЙ РОЗВИТКУ АПТЕЧНИХ МЕРЕЖ В УКРАЇНІ <i>Попова Л.А., Мазур А.М.</i>	422
ВИЗНАЧЕННЯ ЧИННИКІВ ВПЛИВУ НА РОЗВИТОК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ <i>Попова Л.А., Єфремова Г.Р.</i>	425
ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ЕФЕКТИВНОЇ СИСТЕМИ СТИМУЛЮВАННЯ РОБІТНИКІВ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ <i>Попова Л.А., Іщенко А.Р.</i>	428

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Тетяни ГАВРИЛЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії», керівник кваліфікаційної роботи Тетяна ПОНОМАРЕНКО, к.фарм.н., затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2023 року № 233.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти-бацитрацин цинку, неоміцину сульфат, допоміжні речовини: хітозан, поліетиленгліколь, гліцерин.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 6 таблиць, 6 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
2	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
3	Тетяна ПОНОМАРЕНКО, асистент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2023 р.	листопад 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22» вересня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	1. Фізіологічні процеси репарації пошкоджень шкіри. Принципи лікування ранових ушкоджень. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
3.	Аналіз ринку препаратів для лікування ран. Аналіз ринку плівок та допоміжних речовин для їх одержання. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі адгезивних плівок Розробка технології промислового виробництва адгезивних плівок методом лиття з розчинника Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Тетяна ГАВРИЛЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету

від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 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.	Гавриленко Тетяна Станіславівна	Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії	Development of an adhesive film with wound-healing action	ас. Пономаренко Т. О.	доц. Безрукавий Є. А.

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

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 124420 від «22» грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Гавриленко Тетяни Станіславівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії / Development of an adhesive film with wound-healing action», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

14%

ВІДГУК

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

Тетяни ГАВРИЛЕНКО

на тему: «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії»

Актуальність теми. На сучасному етапі розвитку медицини та фармації в реаліях військового часу одним з перспективних напрямків є створення сучасних ефективних лікарських препаратів для лікування пошкоджень шкіри. Актуальним напрямком для лікування пошкоджень шкіри є розробка нашкірних адгезивних плівок з введенням до їх складу синтетичних АФІ, що забезпечує прискорення загоєння ран та є зручною формою для використання як амбулаторно, так і у польових умовах.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо використання адгезивних плівок на різних стадіях загоєння ран різного генезу, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі плівок на основі хітозану з додаванням пластифікаторів методом лиття з розчинника. Експериментально обґрунтований склад нашкірної плівки на основі таких діючих антибактеріальних субстанцій як бацитрацин цинку та неоміцину сульфат. Розроблена технологія одержання плівок з антибактеріальною, репаративною та захисною дією і складена технологічна схема виробництва.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені в роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Тетяни ГАВРИЛЕНКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Тетяна ПОНОМАРЕНКО
«7» грудня 2023р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Тетяни ГАВРИЛЕНКО

на тему: «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії»

Актуальність теми. Автором роботи продемонстровано та доведено необхідність розробки вітчизняного препарату ранозагоювальної дії. Оптимальними засобами, які поєднують максимальну кількість вимог до репаративного препарату є місцеві лікарські форми на основі біополімерів, які поєднують антибактеріальну, репаративну, захисну дії тощо. На даному етапі розвитку фармацевтичної науки відомо широкий асортимент полімерів для одержання адгезивних плівок, як природного, так і синтетичного походження, які відповідають вимогам до нашкірних покривних матеріалів.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування розробка ранозагоювальної адгезивної полімерної плівки на основі комбінації двох антибактеріальних АФІ – бацитрацина та неоміцина.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано два антибактеріальні компоненти, які чинять комплексну дію. Здобувачем вищої освіти обрано в якості плівкоутворювача у складі полімерної плівки природний полімер хітозан та ряд допоміжних речовин з групи пластифікаторів. Запропоновано випуск засобу з використанням методу сольвентного лиття, який має ряд переваг в порівнянні з іншими методами одержання плівок.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Тетяни ГАВ-РИЛЕНКО за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

«15» грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №5

«20» грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., проф. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О., аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм19(4,6)-02а Тетяну ГАВРИЛЕНКО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії». (Керівник: к.фарм.н. Тетяна ПОНОМАРЕНКО).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм19(4,6)-02а Тетяни ГАВРИЛЕНКО на тему: «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Тетяна ГАВРИЛЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Розробка адгезивної плівки ранозагоювальної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Тетяна ГАВРИЛЕНКО в процесі роботи встановила загальні напрямки лікування ран, обґрунтувала доцільність створення та застосування полімерних адгезивних плівок на основі природних плівкоутворювачів. Автором був обґрунтований оптимальний склад полімерної плівки та розроблена раціональна технологія її отримання. Здобувач вищої освіти Тетяна ГАВРИЛЕНКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

«7» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 09 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА/