

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МАЗИ
МИКУЛИЧА»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм19(4,6з)-016

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анна ПУГАЧ

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д. фарм.н., професор
Галина СЛІПЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізовано сучасні технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів. Наведено напрямки удосконалення екстемпоральних мазей шляхом застосування нових сучасних емульсійних основ. Розглянута стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку ранового процесу. Запропоновано склад та технологію удосконаленого складу екстемпоральної мазі Микулича. Робота викладена на 46 сторінках, включає 7 таблиць, 4 рисунків, 39 джерел літератури та 1 додаток.

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

ANNOTATION

The qualification work analyzes the modern technological aspects of the creation of semi-solid dosage form. The directions of improvement of extemporaneous ointments by using new modern emulsion bases are given. The stages and etiopathogenetic features of the wound process are considered. The composition and technology of the improved composition of Mykulych's extemporaneous ointment are proposed. The work is presented on 46 pages, includes 7 tables, 4 figures, 39 references and 1 appendix.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів.....	8
1.2 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у технології м'яких лікарських форм.....	11
1.3 Стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку ранового процесу	15
Висновки до розділу 1.....	20
РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
2.1. Об'єкти дослідження.....	21
2.2. Методи досліджень.....	23
Висновки до розділу 2.....	27
РОЗДІЛ III ДОСЛІДЖЕННЯ З УДОСКОНАЛЕННЯ ОСНОВИ МАЗІ МИКУЛИЧА.....	28
3.1. Маркетингове дослідження лікарських засобів що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран.....	28
3.2. Обґрунтування АФІ у складі мазі Микулича для лікування першої фази ранового процесу	34
3.3. Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича.....	37
3.4. Експериментальне обґрунтування технології екстемпоральної мазі на емульсійній основі	40
Висновки до розділу 3.....	45
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	47
ДОДАТКИ.....	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

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

ВСТУП

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

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

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

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

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

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

Мета дослідження. Проведення досліджень з удосконалення основи мазі Микулича.

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені у III Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвяченій 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.) та IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (6–7 грудня 2023 рік, м. Харків).

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

Робота викладена на 46 сторінках, включає 7 таблиць, 4 рисунків, 39 джерел літератури та 1 додаток.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування відіграють ключову роль у лікуванні ран завдяки їх здатності безпосередньо впливати на основні чинники патогенезу, такі як збудники захворювань, некротично-запальні і репаративні процеси в пораненому місці. Відповідно до Державної Фармакопеї України, МЛЗ розділяються на різні типи, такі як мазі (на водоемульсійних, гідрофільних, гідрофобних основах), креми (ліпофільні, гідрофільні), гелі (ліпофільні, гідрофільні), пасти, припарки, медичні та шкірні пластирі, а також лініменти (МЛФ, що розплавляються при температурі тіла).

Декілька авторів пропонують інтегровані класифікації МЛЗ. Наприклад, Є.В. Гладух визначає п'ять ознак для класифікації: тип отримання (безформні, формовані), характер дії (поверхнева, глибока), місце застосування (дерматологічні, офтальмологічні, назальні та інші), консистенція (лініменти, мазі, креми, гелі, пасти, сухі мазі) та тип дисперсної системи (гетерогенні, гомогенні). Інші, такі як Т.А. Шостак з колегами, використовують три основні характеристики для класифікації: тип засобу (мазь, гель, крем, паста та інші), спорідненість до води (ліпофільні, гідрофільні) і тип дисперсної системи (гомогенні – мазі-розчини, мазі-сплави, мазі екстракційні, гелі однофазні; гетерогенні – суспензійні мазі, емульсійні мазі, комбіновані мазі, креми, гелі двофазні, гелі багатофазні).

Визначення складу лікарського засобу, типу лікарської форми та використання технологічних методів відбувається на етапі фармацевтичної розробки, що є визначальним для забезпечення якості, ефективності та безпеки ЛЗ. Однією з ключових умов дії топічних лікарських засобів є вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з ЛФ та їх проникнення через біологічні мембрани до ураженої ділянки.

Процес вивільнення АФІ є критичним на етапі забезпечення терапевтичної дії, і важливу роль у цьому відіграють фармацевтичні чинники, такі як фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість тощо), природа і кількість основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, а також вид ЛФ і застосовані технологічні операції.

Основи-носії, що складають більше 90 % загальної маси МЛЗ, впливають на активність АФІ та реологічні властивості ЛФ. Згідно з вимогами Державної Фармакопеї України, основи МЛЗ класифікуються з урахуванням спорідненості до води (гідрофобні, водо-емульсійні, гідрофільні для мазей; ліпофільні та гідрофільні для кремів і гелів) та типу дисперсної системи (однофазні або багатофазні).

Фармакопея США, додатково до означених ознак, використовує диференціацію за здатністю абсорбувати воду. Це призводить до виділення чотирьох класів основ для мазей: вуглеводневі (гідрофобні), абсорбційні (розділені на дві групи залежно від типу утворюваної емульсії – в/о або о/в), водно-змивні та водорозчинні. Кожен клас має свої характеристики і властивості, які визначають їх застосування у фармацевтичних формах.

Мазі

м'яка лікарська форма, призначена для зовнішнього використання, утворює на поверхні шкіри несповзаючу суцільну захисну плівку. Мазі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, а також на слизові оболонки. З погляду технології ліків мазі складаються із маzewої основи, у якій рівномірно розподіленні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), також при необхідності додатково вводяться стабілізатори, поверхнево-активні речовини (ПАР), консерванти та інші допоміжні речовини (ДР).

Гелі

засоби м'якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсним середовищем. Гелі призначені для нанесення на шкіру та придатки, рани, виразки та на слизові оболонки. За призначенням гелі поділяють на: гелі для зовнішнього та перорального застосування (желе), назальні, вушні, очні, стоматологічні, вагінальні, цервікальні,

Креми

засоби м'якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи. Креми, зазвичай, містять одну або більше АФІ та ексципієнтів, що утворюють основу. Креми призначені для нанесення на шкіру та придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки.

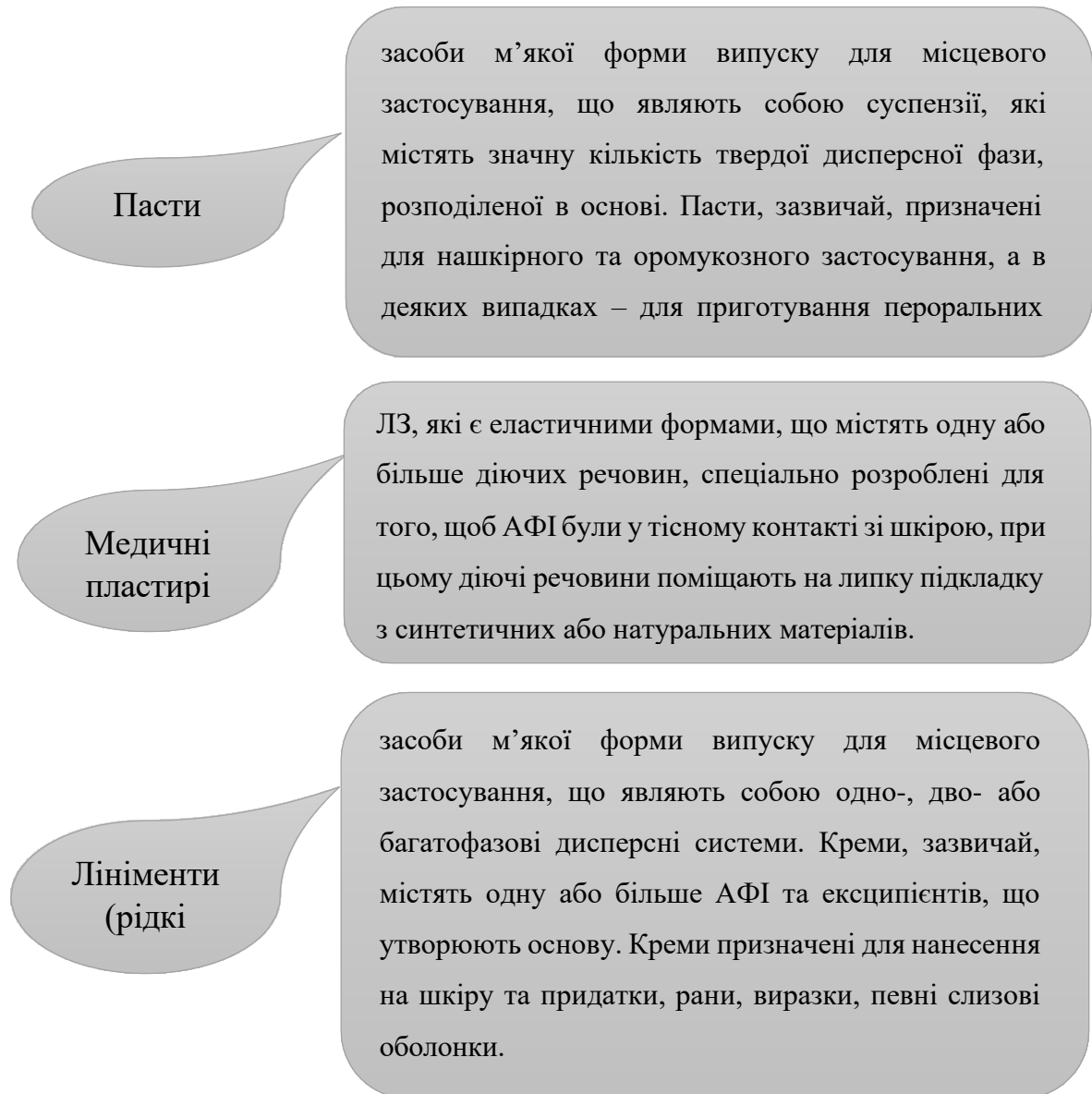


Рис. 1.1 Класифікація м'яких лікарських форм

1.2. Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у технології м'яких лікарських форм

В сучасному виробництві ефективних лікарських препаратів важливим аспектом є не лише використання біологічно активних речовин, а й широкий спектр допоміжних компонентів, які можуть виконувати різноманітні функції. Допоміжні речовини мають різні фізико-хімічні властивості та хімічну будову, і вони використовуються для різних цілей: визначення механізмів взаємодії з

організмом, вплив на фармакокінетику препарату (швидкість та повнота вивільнення та всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів), а також вплив на фармакодинаміку. Роль ДР у виробництві ліків важко переоцінити, оскільки іноді отримання якісної продукції без їхньої участі неможливе [].

Допоміжні речовини, які використовуються у виробництві лікарських препаратів і можуть бути застосовані для отримання конкретної лікарської форми, поділяються за функціональним призначенням: основи, гелеутворювачі, наповнювачі, розчинники та ін. Крім того, необхідні речовини для забезпечення тривалості терміну придатності включають стабілізатори, антиоксиданти та антимікробні консерванти, а також пролонгатори, які забезпечують тривалий термін придатності препарату [].

Діючі речовини використовуються також для оптимізації технологічних процесів, включаючи піногасники, солюбілізатори, загущувачі, диспергенти та інші.

У більшості виробництва ліків приблизно 70 %, використовуються напівсинтетичні та синтетичні допоміжні речовини, що пояснюється їхньою стабільністю та доступністю порівняно з природними компонентами. На вітчизняному фармацевтичному ринку існують лікарські засоби, дозволені лише Міністерством охорони здоров'я України, затверджені відповідним наказом від 19.06.2007 № 339. Цей перелік включає 586 допоміжних речовин та 38 барвників.

У складі мазей, липких форм та лікарських пластирів часто використовуються гідрофобні основи, такі як силіконові, вуглеводні та жирові. Жирні основи можуть бути отримані з рослинних джерел (персикова, мигдальна, арахісова, тощо) або тваринного походження (свинячий, гусячий жир, тощо). Для мазей і паст використовують парафін, церезин, озокерит. Однією з популярних вуглеводневих основ у технології лікарських мазей є вазелін.

Гідрофільні основи включають поліетиленгліколь (оксиди поліетилену), гелі поліцукрів (целюлоза та її похідні), гелі сополімерів акрилової кислоти (карбомери різних марок), основи проксанолу, желатин-гліцерин, тощо. Крім основи, у склад лікарських форм лікування також вводять емульгатори (типу в/о чи о/в), розчинники, гелеутворювачі, солюбілізатори, регулятори рН, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, барвники та інші допоміжні речовини. Ці компоненти впливають на швидкість та повноту вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, стабільність лікарських засобів та тривалість їхньої придатності, а також поліпшують реологічні властивості [].

Поверхнево-активні речовини відіграють важливу роль у стабілізації лікарської форми, і серед всіх можливих засобів для стабілізації вибирають ті, у яких критична концентрація міцелоутворення є найменшою. Окрім поліпшення розчинності та проникності активних фармацевтичних інгредієнтів, поверхнево-активні речовини можуть утримувати АФІ у своїх міцелах та запобігати їхній передчасній дифузії.

Для другого типу емульсій часто використовуються емульгатори, які включають високомолекулярні циклічні спирти та неповні ефіри сорбітану та вищих жирних кислот (прольотів), а також вищі жирні спирти та їх похідні, такі як емульсійний віск [].

Емульгатори першого типу можуть включати неіонні та іонні поверхнево-активні речовини, такі як твін-20 на основі лауринової кислоти, твін-40 на основі пальмітинової кислоти, та полісорбат (твін)-60 та полісорбат (твін)-80 на основі олеїнової та стеаринової кислот відповідно [].

Для поліпшення розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до складу мазей, лікарських лосьйонів та фармацевтичних гелів можуть бути додані розчинники, такі як очищена вода, неводні гідрофільні розчинники (етанол, гліцерин та ін.), або неводні гідрофобні розчинники (вазелінова олія, бензилбензоат та ін.). Гелеутворювачі включають альгінову кислоту та її солі, аеросил, похідні целюлози, карбомери (особливо карбомери 980 та 940), поліетиленгліколь 1500–8000, желатин та ін.

Додавання етанолу, пропіленгліколю, гліцерину, цетилпальмітату та цетилового спирту може поліпшити розчинення та проникнення АФІ через біологічні мембрани. До складу препарату також можуть бути включені антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота та її солі, метабісульфіт натрію, динатрію едетат, бутилгідроксианізол і ін.

Антимікробні консерванти використовуються для забезпечення мікробіологічної чистоти та стабільності лікарської форми протягом періоду її використання та зберігання. У фармацевтичній промисловості часто використовують парабени (ніпагін та / або ніпазол), сорбінову і бензойну кислоти та їхні солі [1].

Для покращення споживчих властивостей до складу мазей, лікарських лосьйонів та гелів додають ароматизатори, такі як рослинні ефірні олії (м'яти, апельсина, хвої, лаванди та ін.) або синтетичні речовини (ванілін, ментол, тимол), а також барвники, такі як тартразин (E 102), хіноліновий жовтий (E 104), кармоїзин (E 122), синій барвник (E 133), комплекс хлорофілу (E 141), діоксид титану (E 171). До стоматологічних препаратів можуть бути додані підсолоджувачі, такі як сахарин, аспартам та його солі, сахароза, кокоат сахарози та ін [1].

Сучасний підхід до оцінки безпеки допоміжних речовин включає системний підхід у багатьох країнах, оскільки вони можуть мати не тільки позитивні, але й негативні властивості. Стандарти якості регулярно переглядаються з урахуванням новітніх інформаційних даних, результатів моніторингу побічних ефектів та їхнього фармакопейного статусу в передових країнах (BP, JP, Ph. Eur., USP). Допоміжні речовини повинні відповідати вимогам біосумісності з тканинами організму, бути схваленими для використання в медичній та фармацевтичній практиці, не викликати алергійних або токсичних ефектів у використанні та відповідати заявленим фізико-хімічним, структурно-механічним, органолептичним та іншим характеристикам, а також забезпечувати бажану біодоступність АФІ (з урахуванням їх фармакодинаміки та фармакокінетики) [1].

1.3 Стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку ранового процесу

Наразі лікування ранової інфекції стоїть нагальною задачею, яка виникає як серед військовослужбовців ЗСУ, задіяних у бойових діях, так і серед цивільного населення. Системний підхід до терапії ранового процесу вимагає злагодженого використання знань та практичного досвіду фахівців різних напрямків, таких як клініцисти, провізори, фізіологи, мікробіологи, імунологи, фармакологи, клінічні епідеміологи, організатори охорони здоров'я та інші. Це спільне прагнення може призвести до спрямованого впливу на вирішення даної проблеми [3].

Фахівці визначають рановий процес (РП) як типовий патофізіологічний процес, який представляє собою склад біохімічних та фізико-хімічних змін на рівні органів і тканин, виявляється клінічними проявами та має значний вплив на якість та тривалість життя. Це об'єднання клітинних і молекулярних процесів спрямоване на репарацію пошкоджених тканин і відновлення їх цілісності [10, 11].

Сучасне розуміння етіології, патогенезу та характеру загоювання ран, яке висвітлено в наукових працях, надає можливість глибоко проаналізувати підходи до поліпшення якості їх лікування. Фармакотерапія, зокрема, відкриває шлях для створення нових ефективних лікарських форм, спрямованих на етіологію, патогенез та симптоми ранового процесу. Чіткість та достовірність діагнозу дозволяють вибрати конкретну стратегію лікування. На жаль, на сьогодні відсутні універсальні підходи до прогнозування ходу загоєння ран та відсутня єдина лікувально-діагностична тактика [19].

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

- біологічні закони загоєння ран і патогенез ранової інфекції;
- місцеве та загальне лікування ран;

- об'єктивне оцінювання течії РП на підставі точних клініко-лабораторних критеріїв [13, 15].

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

- I. запалення (гнійно-некротична);
- II. генерації (грануляції);
- III. реорганізації рубця з епітелізацією.

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

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

Класичною моделлю загоєння ран запропонованою Корнієнко В. В.

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

Таблиця 1.1

Еволюційні зміни поглядів на фазовий перебіг ранового процесу

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

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

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

- очищення ранового дефекту від некротичних мас через запалення;
- проліферацію сполучнотканинних елементів із формуванням грануляційної тканини, що заповнює рану;
- утворення рубця, його ремоделювання й епітелізація тканин.

Однією з ключових завдань у місцевій терапії ран залишається вибір топічного засобу для лікування та впливу на локальний інфекційний процес. За останні десятиліття, з урахуванням стрімкого розвитку основних природно-наукових дисциплін, арсенал доступних місцевих засобів для лікування ран нараховує декілька сотень. Один із ключових принципів місцевого лікування інфікованих ран полягає в урахуванні фазового характеру ранового процесу, оскільки завдання, поставлені на кожній фазі загоєння, значно відрізняються.

Наукове обґрунтування цього підходу досліджено провідними клініцистами під керівництвом Привольнева В. В. (2015), які проаналізували сучасний асортимент лікарських засобів на основі іонів срібла для місцевого лікування інфікованих ран. Вони визначили переваги срібловмісних препаратів, включаючи комбінації з антимікробними речовинами, такими як сульфадіазин або сульфатіазол. Важливо відзначити, що додаткові компоненти не підсилюють антимікробну дію, яка є ключовою для срібла на

початковій фазі ранового процесу. Отже, використання таких препаратів у II-III фазах обмежене через підвищене ризик цитотоксичної дії [17, 29].

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

Таблиця 1.3

Принцип підбору ЛЗ залежно від фази РП

Фаза РП	Методи лікування
1	2
Перша фаза РП*	ЛЗ широкого спектру протимікробної дії (з антибактеріальною, протигрибковою і вірулоцидною активністю); осмотичними властивостями (для поглинання ранового ексудату); протизапальної, некролітичної, імуномодулювальної та анальгезивної дії (до комплексних ЛЗ введення місцевих анестетиків – тримекаїн, лідокаїн, анестезин тощо). При цьому всмоктування в кров має бути мінімальним для зниження загальних токсичних ефектів. При виявленні ознак регенераторного процесу на фоні відсутності значного виділення гною і не різко виражених симптомах запалення, що залишились, можливо лікування ран під пов'язками з використанням водовмісних розчинів (10 % йодопірон, 1 % повідон-йод, сульфодопірон). Використовують ЛФ із антисептиками (хлоргексидину біглюконат, повідон-йод, мірамістин, бензалконію хлорид, хлорхінальдол, хлорофіли, етоній тощо), антибіотиками та хіміотерапевтичними субстанціями. Існують і ферментні препарати, що сприяють відходженню нежиттєздатних тканин. Ушкоджена поверхня очищується, усуваються умови для швидкого розвитку інфекції.
Друга фаза РП**	ЛЗ бактерицидної дії з метою попередження вторинної інфекції; стимуляція зростання грануляції; репаративна, протизапальна, помірна вологопоглинальна дія. В якості репаративів вводять речовини природного (настоянки Софори японської, перстачу, деревію, алантоїн, гемодеріват телячої крові тощо) та синтетичного походження (метилурацил, декспантенол). Доведена доцільність застосування МЛЗ на гідрофільній основі з малим осмотичним тиском, які володіють контрольовано дегідратувальною дією. Насамперед, це в'язко-пластичні гелі, адже гелева основа забезпечує створення осмотичної рівноваги на тривалий час (до 18-24 год), що запобігає

	<p>зневодненню тканин рани; забезпечує добре вивільнення активних компонентів з основи та їх глибоке проникнення в осередок ураження, ранові канали і порожнини. Ці основи рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. При висиханні здатні утворювати еластичну плівку, що виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників.</p>
Третя фаза РП*	<p>Основні вимоги до ЛЗ багато в чому співпадають з вимогами до препаратів для лікування II-ї фази (ефективний захист грануляційної тканини, профілактика вторинного інфікування рани, прискорення епітелізації). Зокрема це стосується репаративних компонентів, коли існує необхідність у стимуляції епітелізації. Потреба одночасної наявності низки терапевтичних ефектів вимагає створення комбінованих препаратів. Але багатокомпонентні ЛЗ проблематичні у розробці як з технологічного боку, так і у біофармацевтичному аспекті. Тому привертають увагу субстанції з різнобічною дією (алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид, лавандова олія).</p>
**	

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчено основні фази ранового процесу, основні принципи градації процесу загоєння ран на окремі фази.
2. Структуровано еволюційні зміни поглядів на фазність РП та представлено можливі класифікації ран за різними ознаками.
3. Досліджено допоміжні речовини, які використовуються у технології м'яких лікарських форм.
4. Проаналізовано біофармацевтичні та технологічні аспекти створення нових і удосконалення існуючих складів МЛЗ для лікування ранового процесу.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

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

2.1. Об'єкти дослідження

Характеристика діючих речовин

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

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

Функціональне призначення: Антимікробний засіб

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

Термін зберігання. 3 роки [8].

Бальзам Шостаковського.

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

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

Характеристика допоміжних речовин

Сорбітан олеат (*Sorbitani oleas, Span 80*) (ЄФ. 8.0 Р. 3282).

Коричнево-жовта в'язка рідина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, розчиняється в жирних оліях, утворює каламутний розчин, змішується зі спиртом. В'язкість – 1,068 г/см³, точка кипіння – 579,3 °С при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. За своєю функціональністю може виступати в ролі емульгатора і диспергувального агента. Відсоток уведення – 0,5–10 %, ГЛБ – 4,3.

Сорбітан стеарат (*Sorbitani stearas, Span 60*) (ЄФ. 8.0 Р. 3283).

Суміш зазвичай отримують шляхом часткової етерифікації сорбіту та його моно- і діангідридів зі стеариновою кислотою. Блідо-жовта воскоподібна тверда речовина. Практично не розчиняється, але диспергується у воді, слабо розчиняється у спирті. Температура плавлення – 50–60 °С; щільність – 1,00 г/см³; точка кипіння – 579,01 °С при 760 мм рт. ст. Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. Використовується як нейногенний емульгатор для прямих емульсій. Відсоток уведення – 0,5–6 %, ГЛБ – 4,7.

Цетилстеариловий спирт (*Cetostearyl alcohol*) (30:70) (ЄФ. 8.0, с. 1833).

Воскоподібна маса, пластинки або гранули білого або блідо-жовтого кольору. Практично не розчиняється у воді Р, розчиняється в етанолі (96 %) Р і в легкій нафті. Коли плавиться, добре змішується з жирними оліями та рідким парафіном. Температура плавлення – 49–56 °С, температура кипіння – 249 °С.

Галузь використання: фармацевтична і парфумерно-косметична промисловості. Використовується як допоміжна речовина, структуроутворювач (загущувач), емульгатор, емомент, розчинник (солюбілізатор), піноутворювач, стабілізатор емульсій; неводний стабілізатор в'язкості. Відсоток введення – 0,5–6 %, ГЛБ – 15,5.

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

Характеристика. Прозора в'язка жовтувато-золотистого кольору масляниста рідина, має приємний запах та смак, від світло-жовтого до

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

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

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

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

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

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

2.2 Методи дослідження

Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень

Опис. Відповідно до вимог ДФУ 2.0 та ДФУ 1.2, С. 312. контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані зразки ЛЗ також контролювали щодо наявності згірклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, розшарування).

Визначення однорідності проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0. Брали чотири проби кожного зразка по 20–30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим

предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

Отримані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не було виявлено видимих частинок, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності: агрегації і коалесценції частинок, коагуляції. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб повинні були витримувати тест [7].

Визначення термостабільності (ДСТУ 29188.3-91). Брали 5–6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм, наповнювали їх 8–10 мл досліджуваних зразків і поміщали в термостат марки ТС-80М-2 із температурою $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 7 діб.

Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник із температурою $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і потім протягом 3 діб витримували їх у кімнатній температурі.

Стабільність визначали візуально – якщо в жодній із пробірок не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним [39].

Визначення колоїдної стабільності (ДСТУ 29188.3-91). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок. Центрифугували протягом 25 хв зі швидкістю 3000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 г).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо у повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним [39].

Визначення рН (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 51). Величина рН є одним із показників, що характеризують фізико-хімічні властивості МЛЗ. Від його значення залежить стабільність препарату, всмоктування лікарських речовин, індиферентність МЛЗ щодо живих тканин. Визначення рН

модельних зразків проводили потенціометричним методом у 10 % водній витяжці з крему на рН-метрі рН 150 МИ (РФ) [].

Визначення реологічних властивостей зразків (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, С. 58–60). Реологічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD НВ DV-II PRO (США) в діапазоні швидкостей зсуву від 18,6 до 93 с⁻¹ (шпindelь SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) за температури 20 та 32 °С. Його використовують для проведення широкого спектра реологічних досліджень неньютонівських систем [39].

Механічну стабільність (МС) зразків розраховували як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою:

$$МС = \tau_1 / \tau_2. \quad (2.1)$$

Значення МС характеризує ступінь руйнування структури мазі у процесі необоротної деформації [].

Для визначення структурно-механічних характеристик розроблених мазей розраховували коефіцієнти температурного (K_t) та динамічного (K_d) розрідження, які характеризують реологічні властивості препарату при нанесенні на шкіру. Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження за формулою:

$$X = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \cdot 100 \%}{\eta_{18,6}}, \quad (2.2)$$

де $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи за швидкості зсуву 18,6 с⁻¹;

$\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 с⁻¹ [39].

$$K_t = \frac{\eta_{20} - \eta_{32}}{\eta_{20}} \cdot 100 \%, \quad (2.3)$$

де K_t – коефіцієнт температурного розрідження;

η_{20} – структурна в'язкість за температури 20 °С;

η_{32} – структурна в'язкість за температури 32 °С [39].

Розрахунки проводили з використанням програми Excel (Microsoft Office™, 2013).

Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних досліджень проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0, Т.1, п. 5.3, С. 840–854 [39].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

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

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

РОЗДІЛ ІІІ

ДОСЛІДЖЕННЯ З УДОСКОНАЛЕННЯ ОСНОВИ МАЗІ МИКУЛИЧА

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

Під час проведення дослідження були вивчені лікарські засоби, які пропонуються на ринку України для лікування ранового процесу. Ці препарати належать до різних фармакотерапевтичних груп і представлені лікарськими формами з різними механізмами дії (таблиця 3.1). [9].

Таблиця 3.1

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

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

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

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

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

Торгове найменування ЛЗ, форма випуску	Виробник	АФІ	Фармакологічна дія
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>ЛЗ призначені для використання на I-й фазі РП</i>			
Альгофін (мазь)	ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	хлорофіло-каротинова паста	протимікробна, протизапальна, репаративна
Бактробан (мазь 2 %)	GlaxoSmithKline Export (Великобританія)	мупіроцин	протимікробна
Банеоцин (мазь)	Sandoz (Австрія)	бацитрацин, цинк, неоміцину сульфат	бактерицидна
Левоміцетин (мазь)	Дарниця (Україна)	хлорамфенікол	протимікробна
Левосін (мазь)	ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	хлорамфенікол, сульфаметоксин, метилурацил, тримекаїн	протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна, анальгезувальна
Мірамістин (мазь)	Дарниця (Україна)	мірамістин	протимікробна, протигрибкова, противірусна, ранозагоювальна
Неоміцин плюс (мазь)	«Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна)	бацитрацину цинку; неоміцину сульфату.	бактерицидна
Повідон-йод (лінімент)	Борщагівський ХФЗ (Україна)	повідон-йод	антисептична, гіперосмолярна, протимікробна, протигрибкова, противірусна

Швидка допомога Ілан Фарм (Крем-бальзам)	ТОВ «Ілан Фарм»	Екстракт ромашки, Екстракт календули, Олія чайного дерева, Обліпихова олія, Олія м'яти, Вітамін Е, Гліцерин, Борна кислота, Лізоцим, Окид цинку	протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна
<i>ЛЗ призначені для використання на I-й та II-й фазах РП</i>			
Ацербін (мазь)	Монтавіт (Австрія)	кислоти яблучна, бензойна, саліцилова	аналгезувальна, антисептична, репаративна
Календули мазь (мазь)	Фітофарм (Україна)	настоянка календули (<i>Calendulae</i>)	протизапальна, антисептична
	Лубнифарм (Україна)		
	Тернопільська ФФ (Україна)		
	ОСТ-Фарм ТОВ (Україна)		
<i>ЛЗ призначені для використання на II-й фазі РП</i>			
Алантан плюс (мазь, крем)	Унія Фарм (Польща)	алантоїн, дексапантенол	репаративна, зволожувальна
Бетадин (мазь)	Egis (Угорщина)	повидон-йод	протимікробна, фунгіцидна, протівірусна, осмотична
Вулнузан (мазь)	Sopharma (Болгарія)	стабілізований луг «Солілуг»	протимікробна, протизапальна, стабілізація фагоцитозу та імуногенезу
Дерматолова Мазь (мазь)	Санітса (Литва)	дерматол	в'яжуча, підсушувальна
Карбодерм- Дарниця (крем)	Дарниця (Україна)	сечовина	антисептична, кератопластична

Рятівник- Форте (мазь)	Alfa Intel (Польща)	оксид цинку, ліпіди молока, декспантенол, терпентин, кол- лоїдальне срібло	прискорення загоєння ран, профілактика інфікування та розвитку рубців
	Sanhelp (Данія)		
Стрептонітол Дарниця (мазь)	Дарниця (Україна)	стрептоцид, нітазол	протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратувальна
Титріол-Ост (крем, гель)	ОСТ-Фарм, ГНЦЛС (Україна)	олія чайного дерева (Melaleuca)	протимікробна, протизапальна, аналгезивна, репаративна
Етонія-Мазь (мазь)	Галичфарм (Україна)	етоній	протимікробна, аналгезувальна, репаративна
	Лубнифарм (Україна)		
<i>ЛЗ призначені для використання на II-й та III-й фазах РП</i>			
ВУНДЕХІЛ (мазь)	Ейм ТОВ (Україна)	настоянка Софори японської (Styphno- lobium), деревію (Achillea), перстачу (Potentilla), пропо- лісу (Propolis); ка- рофілен	репаративна, протизапальна, антисептична, сквамолітична
Живокосту Мазь (мазь)	Житомирська ФФ (Україна)	настоянка живокосту (Delphinium), вітамін Є	репаративна, аналгезувальна, мембрано- стабілізувальна
	Житомир- біопродукт (Україна)		
	Naturwaren (Німеччина)		
Гель живокосту др. Тайсс (гель)	Naturwaren (Німеччина)		
Мазь Тіотріазоліну (мазь 2%)	Червона зірка (Україна)	тітріазолін декспантенол	мембраностабі- лізувальна, репаративна, антисептична

Пантексол Ядран (мазь 5%, крем 5%)	Jadran (Хорватія)	декспантенол	протизапальна, репаративна
Пантестин- Дарниця (гель)	Дарниця (Україна)	D-пантенол, мірамітин	репаративна, антисептична, протівірусна, протизапальна
Рятівник (крем)	Київмедпрепарат (Україна)	декспантенол, хлоргексидину біглюконат	репаративна, антисептична
ЛЗ призначені для використання на III-й фазі РП			
Актовегін (крем 5%, гель 5%, мазь 5%)	Nycomed Austria (Австрія)	депротеїнізований гемодериват із крові телят	покращення процесів обміну та регенерації тканин
	Bayer Consumer Care AG (Швейцарія)		
Бепантен, Бепантен- Плюс (мазь, крем)	GP Grenzach Productions GmbH (Німеччина)	декспантенол, хлоргексидину дигідрохлорид	репаративна, антисептична
Контратубекс (гель)	Merz Pharma (Німеччина)	екстракт цибулі (Allium), гепарину натрію, алантоїн	протизапальна, фібрінолітична, кератолітична
Мефенат (мазь)	Фармак (Україна)	мефенаміну натрієва сіль, вінілін	протизапальна, репаративна
Пантекрем (крем)	Фітофарм (Україна)	дексапантенол	репаративна
Солкосерил (гель 10%, мазь 5%)	Solko basel (Швейцарія)	депротеїнізований гемодериват із крові телят	репаративна, проліферативна, нормалізує процеси метаболізму
	ICN Switzerland (Швейцарія)		

Якщо розглядати усі лікарські засоби, рекомендовані для лікування ран, як повний обсяг на 100 %, то у першій фазі ранового процесу пропонується використовувати 53 %, у другій фазі – 31 %, в третій – 16 %. Важливо відзначити, що ці препарати включають компоненти з різною спрямованістю дії. [21].

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

Вже більше століття срібло використовується у клінічній практиці як антимікробний засіб через його ефективність проти різноманітних бактерій, грибів та вірусів, включаючи аеробні, анаеробні, грампозитивні та грамнегативні види. Початково схвалене для використання у 1920-х роках, використання срібла зменшилося з появою антибіотиків у 1940-х роках для лікування бактерійних інфекцій. Нещодавно срібло знову набуло популярності, особливо в області лікування відкритих ран із поширенням метицилін-резистентного золотистого стафілококу.

Серед усіх металів срібло вирізняється найбільш вираженою бактерицидною, фунгіцидною, противірусною та імуномодулювальною дією, залишаючись при цьому малотоксичним. Препарати срібла входять до протоколів фармацевтичної опіки безрецептурних лікарських засобів для симптоматичного лікування опіків та поверхневих ран, які схвалені наказом МОЗ України № 875 від 11.10.2013 р. Ці протоколи рекомендують використовувати антибактеріальні засоби для топічного застосування, що містять сульфадіазин срібла, при самолікуванні опіків та поверхневих ран.

Срібло є мікроелементом, який регулює обмін речовин, функції ферментів, вітамінів і гормонів у людському організмі. Воно володіє потужною імуномодулюючою дією, яка може як стимулювати, так і пригнічувати фагоцитоз залежно від дози. Крім того, срібло проявляє протизапальні властивості, які підтверджуються зменшенням почервоніння хронічних ран, що лікували препаратами колоїдного срібла.

У 1960-х роках, срібло в медицині стало використовуватися для лікування опіків, спочатку у вигляді 0,5 % розчину срібла нітрату, а пізніше – за допомогою 1% крему сульфадіазину срібла.

Проте, тривале використання 0,5 % розчину срібла нітрату може викликати втрату електролітів через його високу розчинність, що відбувається в результаті реакції з фізіологічними рідинами. Йони срібла можуть

потрапляти в кров, сполучаючись з хлоридами і викликаючи їх зниження та дефіцит.

Сульфадіазин срібла характеризується низькою розчинністю, завдяки чому його концентрація в рані залишається стабільною при місцевому застосуванні. Срібло нітрат і сульфадіазин срібла вимагають частого нанесення і можуть бути неактивовані ексудатом. Крім того, при використанні сульфадіазину срібла може утворюватися псевдо-струп, який потрібно видалити перед наступним нанесенням крему. У лікуванні опіків препарати із сульфадіазином срібла застосовуються зазвичай двічі на день, а срібло нітрат – до 12 разів, що може призводити до механічного ушкодження рани та неприємних відчуттів для пацієнта.

З введенням антибіотиків на фармацевтичний ринок у 1940-х роках інтерес до препаратів срібла зменшився через їхні недоліки, із зменшенням наукових досліджень в цьому напрямку.

В останні роки знову зростає цікавість вчених до препаратів срібла як антимікробних засобів, і активно проводяться дослідження нових лікарських засобів на його основі, особливо для лікування ран різної етіології.

Аналіз ринку готових лікарських засобів в Україні станом на 2023 рік виявив наявність зареєстрованих препаратів срібла, які містять активні фармацевтичні інгредієнти у вигляді солей сульфонамідів. Серед таких препаратів варто відзначити сульфадіазин срібла, представлений, зокрема, Аргедином Босналек (1 % крем, «Босналек д.д.» (Боснія і Герцеговина), Сульфаргіном (1 % мазь, Таллінський фармацевтичний завод (Естонія), Дермазином (1 % крем, «Салютас Фарма ГмбХ», підприємство компанії Сандоз (Німеччина), та Еберміном (1 % мазь, що містить епідермальний фактор росту людський рекомбінантний, Центр Генної Інженерії і Біотехнології (Республіка Куба)). Щодо сульфатіазолу срібла, то відомий препарат Аргосульфан (2 % крем, «Єльфа» (Польща). Ці лікарські засоби віднесені до групи сульфаніламідних препаратів, і їхні інструкції вказують на широкий спектр антибактеріальної активності проти різних видів

мікроорганізмів, що викликають інфікування ран шкіри.

Бактерицидні властивості цих препаратів зумовлені дією іонів срібла на мембрани та клітинні стінки бактерій, які вивільнюються у рану під час дисоціації сульфадіазину або сульфатіазолу срібла. Також варто відзначити бактериостатичний ефект сульфаніламідів, що також вивільнюються під час дисоціації. На даний момент український ринок не має аналогічних лікарських засобів [22, 23, 24].

Поряд з цим були досліджені екстемпоральні прописи, які включають сполуки срібла, такі як срібла нітрат, коларгол та протаргол. Протаргол і коларгол представляють собою захищені колоїди, що містять колоїдний оксид срібла, який захищений продуктами гідролізу білка. Через гідрофобний захист колоїдів макромолекулами, ці препарати мають важливі технологічні характеристики, включаючи добру розчинність у воді. У коларголі та протарголі срібло перебуває в неіонізованому стані, що виключає подразнення тканин, спричинене хімічною взаємодією іонів важкого металу з тканинними білками. Дані препарати характеризуються більше бактериостатичною, ніж бактерицидною дією. Завдяки розміру частинок захищених колоїдів, який не дозволяє їм пройти через фізіологічні мембрани, вони не поглиблюються і мають лише місцеву дію [12, 20, 26].

Зазначені АФІ входять до складу низки ЕЛПІ (табл.1.2).

Таблиця 1.2

Екстемпоральні м'які лікарські засоби, що містять сполуки срібла

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

За даними Державного реєстру лікарських засобів України, зареєстровані субстанції срібла колоїдного (коларгол) та срібла протеїнату (протаргол), що виробляються «Laboratorios Argenol S.L.» (Іспанія). Ці лікарські засоби використовуються для виготовлення різних форм лікарських препаратів.

На жаль, станом на 2023 рік субстанція срібла нітрату в Україні не була зареєстрована, що ускладнює виготовлення екстемпоральних лікарських засобів.

3.3 Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича

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

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

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

При розробки складу зразків емульсійних основи керувались науковими даними, вимогами що висуваються до них та бажаним фармакологічним

ефектом, який повинен проявлятися. Зважаючи на мету роботи, а саме – розробку складу МЛФ репаративної дії – було запропоновано виготовлення мазі на емульсійній основі типу емульсій вода в олії (в / о).

У таблиці 3.3 наведено склади розроблених зразків.

Таблиця 3.3.

Вміст компонентів основи мазі, %/ номер зразка

Найменування інгредієнтів	Вміст компонентів основи мазі, %/ номер зразка									
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№9	№10
Олія кукурудзяна	50							60		
Span 80 (сорбітан олеат)	6	6	6	6	–	–	–	–	–	–
Span 60 (сорбітан стеарат)	4	4	4	4	–	–	–	–	–	–
Цетилстеариловий спирт	–	1	3	5	–	–	–	–	–	–
Olivem 900					6	8	10	6	8	10
Вода очищена	До 100,0									

Емульсійна система під номерами 1 з концентрацією емульгаторів Span 80 (сорбітан олеат) 6 %, Span 60 (сорбітан стеарат) 4 % розшарувався після виготовлення. Зразки під номерами № 5, 6 та 8 розшарувались протягом доби після виготовлення, тому у подальших дослідженнях їх не використовувались.

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

Таблиця 3.4.

Властивості зразків основи МЛФ

№ основи	Органолептичні властивості	pH	Колоїдна стабільність	Термостабільність за температури 32 °C

1	2	3	4	5
На початку експерименту				
2	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	$6,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
3	Консистенція густа, щільна, всмоктується важко	$6,7 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна
4	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
7	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
8	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	$6,8 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна
9	Кремоподібна консистенція, всмоктується важко.	$6,9 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна
10	Консистенція густа, щільна, всмоктується важче	$7,8 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
При зберіганні протягом 3 місяців				
2	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	$6,4 \pm 0,3$	Не стабільна	Не стабільна
3	Консистенція густа, щільна, всмоктується важко	$6,7 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна
4	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
7	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
8	Кремоподібна консистенція, добре всмоктується, не залишає слідів	$6,8 \pm 0,2$	Не стабільна	Не стабільна
9	Кремоподібна консистенція, всмоктується важко.	$6,9 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна

10	Консистенція густа, щільна, всмоктується важче	$7,8 \pm 0,3$	Не стабільна	Не стабільна
При зберіганні протягом 6 місяців				
3	Кремopodobна консистенція, щільна, всмоктується важко	$6,7 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна
4	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
7	Жирна консистенція, залишає жирний блиск, консистенція досить щільна	$7,4 \pm 0,3$	Стабільна	Стабільна
9	Кремopodobна консистенція, всмоктується важко.	$6,9 \pm 0,2$	Стабільна	Стабільна

Протягом проведення досліджень, зразки № 2, 8 та 10 не витримали випробування на термо- та колоїдну стабільність, було помітно розшарування олійної та водної фази, під час тесту.

Тому для подальших досліджень були обрані модельні зразки № 3, 4, 7, 9 які були стабільними, володіли необхідними властивостями.

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

Дослідження проводили на віскозиметрі типу BROOKFIELD HB DV -II PRO (США), шпindelь SC4 – 21 за температури 20 °С.

Реограма свідчить, що всі зразки володіють здатністю до відновлення системи після фізичної дії, ці властивості характерні для систем з пружно-в'язкими властивостями і відповідно підтверджує оптимальність складу. Задовільна здатність до намазування і до видавлювання з туб характеризується наявністю петлі гистерезису.

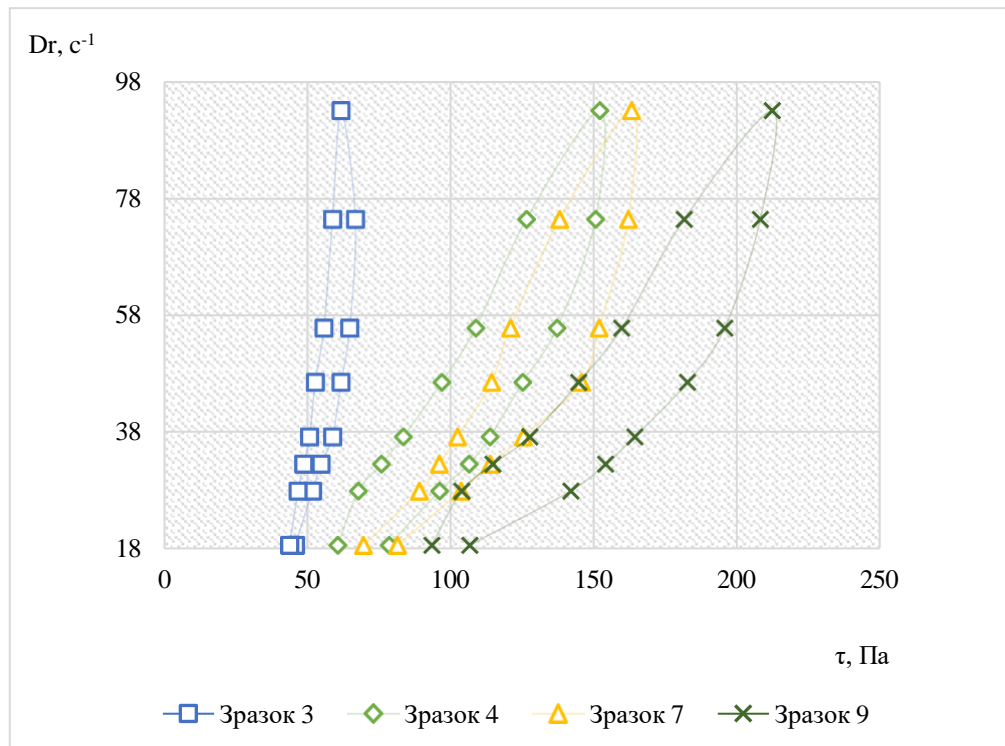


Рис. 3.1 Реограма залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) дослідних зразків за температури 20 °С

Таким чином, за результатами проведених досліджень, за результатами фізико-хімічних та реологічних досліджень обрано зразок емульсійної основи № 3, до складу якого входять: олія кукурудзяна – 50 %; Span 80 (сорбітан олеат) - 6,0; Span 60 (сорбітан стеарат) - 4,0; цетилстеариловий спирт – 3,0 і вода очищена – до 100,0. Даний склад має задовільні органолептичні, сенсорні, та реологічні властивості витримує тест на колоїдну і термостабільність, тому саме він стане основою-носієм для подальшої розробки екстемпоральної мазі.

3.4 Експериментальне обґрунтування технології екстемпоральної мазі на емульсійній основі

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

Таблиця 3.5.

Склад екстемпоральної удосконаленої мазі Микулича

Компонент мазі	Кількість, г
Срібла нітрат	1,0
Бальзам Шостаковського	10,0
Олія кукурудзяна	50,0
Span 80 (сорбітан олеат)	6,0
Span 60 (сорбітан стеарат)	4,0
Цетилстеариловий спирт	3,0
Вода очищена	До 100,0

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

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

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

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

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

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

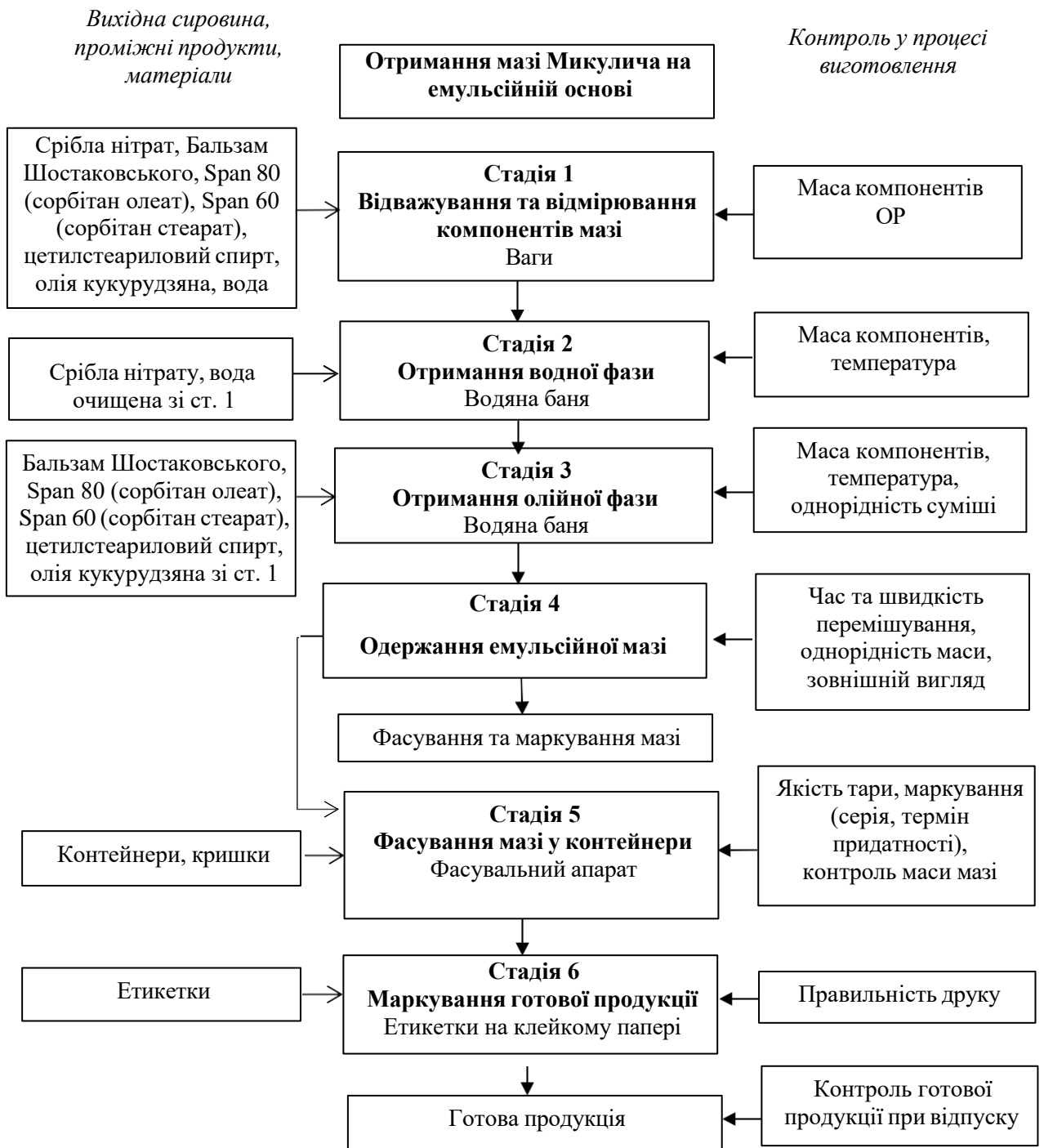


Рис. 3.3 Технологічна схема отримання мазі Микулича удосконаленого складу в умовах аптек

Таблиця 3.6.

Показники якості мазі Микулича удосконаленого складу

Показники якості	Отримані результати
Термостабільність	стабільний
Колоїдні стабільність	стабільний
Органолептичні і сенсорні властивості	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується
Тип емульсії	Вода / олія
pH	$6,7 \pm 0,2$
Структурна в'язкість. η . мПа·с (20 об/хв..20 °С)	2310 ± 38
Структурна в'язкість, η , мПа·с (20 об/хв.,32 °С)	2160 ± 22
Коефіцієнт динамічного розрідження (K_d)	67,9
Коефіцієнт температурного розрідження (K_t)	45
Механічна стабільність (МС)	1.06

Для готової лікарської форми були проведенні фізико-хімічні та органолептичні дослідження, за якими можна було контролювати відповідні якісні характеристики.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо лікарських засобів що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран.
2. На основі отриманих результатів органолептичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи для удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича.
3. Експериментально обґрунтовано технологію виготовлення екстемпоральної мазі Микулича удосконаленого складу.
4. Проведено реологічні та структурно-механічні дослідження з встановлення якісних та кількісних характеристик екстемпоральної мазі Микулича на емульсійній основі для терапії третьої фази ранового процесу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вивчено основні фази ранового процесу, основні принципи градації процесу загоєння ран на окремі фази. Структуровано еволюційні зміни поглядів на фазність РП та представлено можливі класифікації ран за різними ознаками.
2. Досліджено допоміжні речовини, які використовуються у технології м'яких лікарських форм. Проаналізовано біофармацевтичні та технологічні аспекти створення нових і удосконалення існуючих складів МЛЗ для лікування ранового процесу.
3. Наведено перелік та характеристику речовин (об'єктів дослідження), які були використані при розробці екстемпоральної мазі репаративної дії на емульсійній основі. Опрацьовано методики органолептичних, фізико-хімічних та реологічних досліджень, що дозволяють розробити оптимальний склад, технологію та провести контроль якості препарату.
4. Проведено маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо лікарських засобів що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран.
5. На основі отриманих результатів органолептичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи для удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича.
6. Запропоновано технологію виготовлення екстемпоральної мазі Микулича удосконаленого складу.
7. Проведено реологічні та структурно-механічні дослідження з встановлення якісних та кількісних характеристик екстемпоральної мазі Микулича на емульсійній основі для терапії третьої фази ранового процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

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

вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т.1. 1128 с. (Інформація та документація).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35. Holmes A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10014. P. 176–187. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
36. Minghetti P., Pantano D., Gennari C. G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy*. 2014. Vol. 117 № 3 P. 328–333.
37. Peterson J., WeinStein J. Dermatological preparations available through compounding pharmacies. Florida MD. 2012 URL: <http://www.floridamd.com/dermatology/dermatological-preparations-available-through-compounding-pharmacies/> (Date of access: 12.07.2020).
38. The United States Pharmacopoeia, 37th ed., NF 32., 2014. – 5230 p (Інформація та документація).
39. Zuikina, Ye., Polovko, N., Strilets, O., Strelnikov, L. The in vitro release testing and the antimicrobial activity of semi-solid dosage forms which contain salicylic acid. *Farmaci* this link is disabled, 2021, 69(6), P. 1073–1079.

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



розчинення), мікробіологічні методи. Об'єкти: субстанція триметазидину, сухий екстракт раувольфії, сухий екстракт стовпчиків з приймочками кукурудзи.

Основні результати. Тверді желатинові капсули дозволяють розробляти нові лікарські препарати із застосуванням раціональної технології прямого наповнення. Для поліпшення основних технологічних властивостей доцільно застосовувати сучасні допоміжні речовини: модифікований крохмаль «Starch 1500», лактозу 80, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200, сахарозу марки В, багатофункціональну целюлозу PROSOLV® SMCC HD 90 «три в одному» з властивостями наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку під назвою CompactCel®MAB (виробник Biogrund).

Висновки. Тверді капсули є перспективною та раціональною лікарською формою для створення нових лікарських препаратів для лікування захворювань різної етіології.

МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Зуйкіна Є. В., Пугач А. Ю., Кривцова Л. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Останнім часом збільшується увага дослідників до проблем поширення та терапії дерматологічних захворювань це пов'язано зі збільшенням кількості хворих з цією патологією, що відзначається в усьому світі і має тенденцію до її подальшого збільшення. Це пов'язують із впливом різних факторів зовнішнього середовища на організм людини, зміною екології навколишнього середовища, широким використанням хімічних засобів, забрудненням повітря. На фармацевтичному ринку України наявна велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування шкіри у вигляді кремів, мазей, гелів, розчинів тощо. Незважаючи на великий асортимент дерматологічних препаратів, спостерігається нерівномірний розподіл їх за сферами застосування. І саме маркетингові дослідження дають можливість виявити вільні сегменти та окреслити можливості заповнення їх затребуваними препаратами.

Мета дослідження. Маркетингове дослідження дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України з метою встановлення ринкових потреб.

Методи дослідження. Для досліджень було використано реєстр зареєстрованих в Україні лікарських препаратів та інші електронні, паперові офіційні джерела інформації. Застосовували загальноприйняті системний, графічний і структурний аналіз, порівняння та узагальнюючий аналіз. У процесі дослідження всі зареєстровані дерматологічні лікарські засоби були розподілені за фармакологічними груп згідно класифікаційної системи АТС, розробленої і рекомендованої Європейським регіональним відділенням ВООЗ.

Основні результати. На першому етапі дослідження на основі аналізу довідників і Реєстру лікарських засобів сформували інформаційний масив

Міністерство охорони здоров'я України
 Національний фармацевтичний університет
 Кафедра аптечної технології ліків
 Кафедра заводської технології ліків

Сертифікат №329

Даний сертифікат засвідчує, що

Пугач А. Ю.

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції

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

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної
 роботи НФаУ, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА



III Міжнародна науково-практична конференція
 «ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ
 ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
 ТЕХНОЛОГІЇ», присвячена 100-річчю з дня
 народження Д. П. Сала





Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА

нагороджується

Пугач Анна

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
аптечної технології ліків

IV Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна



Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
« 01 » вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анни ПУГАЧ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича»
керівник кваліфікаційної роботи: Єлизавета ЗУЙКІНА, докт. філ.,
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Проаналізовано сучасні технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів. Наведено напрямки удосконалення екстемпоральних мазей шляхом застосування нових сучасних емульсійних основ. Розглянута стадійність, етіопатогенетичні особливості розвитку ранового процесу. Запропоновано склад та технологію удосконаленого складу екстемпоральної мазі Микулича.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): проаналізувати й узагальнити дані літератури з питань стадійності, етіопатогенетичних особливостей розвитку ранового процесу; вивчити асортимент екстемпоральних мазей, що використовуються при лікуванні ранового процесу; провести дослідження асортименту лікарських форм з групи препаратів, що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України; привести характеристику допоміжних речовин, які застосовуються в технології МЛФ; обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи мазі Микулича; розробити технологію екстемпоральної мазі Микулича.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 7, рисунків – 4

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	04.09.2023	04.09.2023
2	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	19.10.2023	19.10.2023
3	Єлизавета ЗУЙКІНА, асистент кафедри аптечної технології ліків	01.12.2023	01.12.2023

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	вересень 2023 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень 2023 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	листопад-грудень 2023 р.	виконано
5	Оформлення роботи	грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

_____ Анна ПУГАЧ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Єлизавета ЗУЙКІНА

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.	Пугач Анна Юріївна	Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича	Improving the composition of Mikulich's extemporaneous ointment	ас. Зуйкіна Є. В.	доц. Сліпченко Г. Д.

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**

№ 122545 від « 11 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Пугач Анни Юріївни, 5 курсу, 016 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича / Improving the composition of Mikulich's extemporaneous ointment», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

9%

14%

ВІДГУК

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

Анни ПУГАЧ

на тему: «Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича».

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

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Автором були проаналізовані вимоги до екстемпоральних м'яких лікарських форм, виявлені недоліки, що містить застаріла рецептура. Наведено напрямки удосконалення екстемпорального пропису шляхом застосування нових, сучасних емульсійних основ. Теоретично та експериментально підтверджено вибір допоміжних речовин у складі емульсійної основи. Експериментально обґрунтована технологія виготовлення мазі на емульсійній основі. Доведено доцільність використання емульсійної основи з метою удосконалення екстемпоральної рецептури мазі Микулича.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Анни ПУГАЧ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Єлизавета ЗУЙКІНА

«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анни ПУГАЧ

на тему: «Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича».

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

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

Пропозиції автора з теми дослідження. Обґрунтовано склад та технологію емульсійної основи екстемпоральної мазі ранозагоювальної дії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати досліджень можуть бути використані у подальших дослідженнях з метою розширення екстемпоральної рецептури.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анни ПУГАЧ може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного

Фармацевтичного університету на присвоєння освітньо кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент

проф. Галина СЛІПЧЕНКО

«12» грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

« 19 » грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: докт. філ., доц. Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Сагайдак-Нікітюк Р.В, проф. Зуйкіна С.С., проф. Левачкова Ю.В., доц. Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Ковальов В.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., доц. Живора Н.В., ас. Зуйкіна Є.В., ас. Іванюк О.І., асп. Бондар Л.А., асп. Паливода П.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: Здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,63)-016 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Анна ПУГАЧ – з доповіддю на тему «Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича» (науковий керівник, ас. Єлизавета ЗУЙКІНА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____
(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

доцент _____
(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Анна ПУГАЧ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Удосконалення складу екстемпоральної мазі Микулича»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Анна ПУГАЧ представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ / Єлизавета ЗУЙКІНА

« 05 » грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Анна ПУГАЧ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ / Лілія ВИШНЕВСЬКА

« 19 » грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 08 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА /