

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КРАН ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЇВНА**

УДК: 615.262.55:615.454.1:616 – 001.4

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН  
У ДРУГІЙ ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі косметології і аромології Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**БАШУРА ОЛЕКСАНДР ГЕННАДІЙОВИЧ,**  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків  
завідувач кафедри косметології і аромології.

**Офіційні опоненти:** заслужений працівник охорони здоров'я України,  
доктор фармацевтичних наук, професор  
**ГУДЗЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ,**  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»  
МОЗ України, м. Рубіжне  
декан фармацевтичного факультету,  
професор кафедри технології ліків, організації  
та економіки фармації;

доктор фармацевтичних наук, професор  
**МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ,**  
Запорізький державний медичний університет,  
завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії  
та технології ліків факультету післядипломної освіти.

Захист дисертації відбудеться « 18 » березня 2016 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий « 17 » лютого 2016 р.

В.о. вченого секретаря  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. І. Вишнеvsька

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За даними Держкомстату, в Україні кожного року отримують поранення різного генезу понад 2 млн людей. Серед головних причин є дорожньо-транспортні пригоди (ДТП), виробничий травматизм, нещасні випадки. Хронічні рани та язви зустрічаються у 1-2 % дорослого населення та 4-5 % серед людей похилого віку.

Широка розповсюдженість поранень різного генезу пояснює велику кількість існуючих методів і засобів лікування ран, але жоден з них не задовольняє хірургів повністю. Великий інтерес до цієї проблеми пояснюється постійною мутацією патогенних штамів, зміною антибактеріальної чутливості патогенів до існуючих лікарських засобів, що призводить до погіршення ефективності фармакотерапії ранового процесу. До сучасних препаратів місцевої дії для лікування ран, зокрема у другій фазі ранового процесу, висуваються такі вимоги: бактерицидна активність з метою попередження вторинної інфекції; захист грануляційної тканини від механічних ушкоджень; помірна вологопоглинальна дія; стимуляція зростання грануляції. Тобто очевидно, що необхідно використовувати місцеві препарати саме комплексної дії.

Вирішенням цієї проблеми займаються видатні вітчизняні вчені, також і провідні науковці НФаУ, а саме: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, О. І. Тихонов, В. Г. Гунько, С. Б. Білоус та ін.

Для швидкого загоєння ран доцільно використовувати лікарські засоби у формі мазей, кремів та гелів. Вибір форми лікарського засобу залежить від фази ранового процесу. Як основа для препаратів, що застосовуються у другій фазі ранового процесу, все більшу увагу привертають гелі. Вони рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці і не перешкоджають вивільненню лікарських речовин. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. Також гідрогелі при висиханні здатні утворювати еластичну плівку, яка виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників.

Отже, створення нового препарату комплексної дії (репаративна, антиальтеративна та антимикробна) для лікування ран у другій фазі ранового процесу у формі гелю є актуальним напрямом у розробці вітчизняних лікарських засобів.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темами «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних формах» (НДР № 0108U009174, 2008-2013 рр.), «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (НДР № 0114U000945, 2014-2019 рр.) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Розробка науково обґрунтованого складу гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу; наукове обґрунтування

та опрацювання технології виробництва та розроблення методів контролю якості (МКЯ).

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури з питань етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів фармакотерапії ран у другій фазі ранового процесу;
- провести маркетинговий аналіз цінової і товарної політики та визначити асортимент лікарських препаратів у вигляді гелів для терапії ран у другій фазі ранового процесу на фармацевтичному ринку України;
- провести комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біологічних досліджень експериментальних зразків із метою створення оптимального складу гелю комплексної дії;
- теоретично та експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію запропонованого препарату в промислових умовах;
- провести дослідження зі встановлення основних показників якості, обґрунтувати умови зберігання і термін придатності розробленого гелю;
- встановити специфічну фармакологічну активність та біологічну нешкідливість розробленого препарату;
- розробити та опрацювати у промислових умовах нормативно-технічну документацію на запропонованийгель для лікування ран у другій фазі ранового процесу (проекти МКЯ та технологічного регламенту).

*Об'єкти дослідження.* Дані літературних джерел з питань етіопатогенезу ран, їх класифікації та сучасних методів лікування з урахуванням фази ранового процесу; вітчизняна нормативно-правова база, що регулює організацію фармацевтичного забезпечення вищезазначених груп хворих в Україні; дані Державної реєстрації лікарських препаратів і вітчизняного ринку препаратів, що використовуються у терапії ранових ушкоджень; глюкозаміну гідрохлорид, алантоїн, лавандова олія, допоміжні речовини (гелеутворювачі, консерванти тощо), гелеві основи та дослідні зразки розробленого гелю.

*Предметом дослідження* є розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ): глюкозаміну гідрохлориду, алантоїну, лавандової олії, та його всебічне дослідження.

*Методи дослідження:*

- системний аналіз – вивчення літературних даних та встановлення загальних підходів до технології м'яких лікарських засобів для застосування в терапії ранових ушкоджень біологічних тканин;
- органолептичні – колір, запах;
- фізико-хімічні – встановлення реакції середовища, визначення структурно-механічних характеристик (структурна в'язкість, напруга зсуву, наявність тиксотропії, механічна стабільність тощо), ідентифікація та кількісний вміст АФІ та допоміжних речовин сучасними методами хроматографії (ГХ та ВЕРХ);
- мікробіологічні – визначення концентрації лавандової олії та дослідження мікробіологічної чистоти розробленого гелю;

- біологічні – визначення оптимальної концентрації алантоїну, вивчення специфічної активності та безпечності розроблених експериментальних зразків;
- статистичні – обробка отриманих експериментальних даних за допомогою прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 6.0 та MS EXCEL 7.0.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше науково та експериментально обґрунтовано доцільність створення гелю з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

Уперше вивчено фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні властивості розробленого гелю. Досліджено вплив обраних допоміжних речовин на органолептичні, технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні властивості розробленого засобу.

Розроблено та опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ (алантоїну, глюкозаміну гідрохлориду, лавандової олії), консерванта (натрію бензоату) та розчинника (етанолу).

Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують стабільність розробленого лікарського засобу.

Експериментально обґрунтовано термін і умови зберігання розробленого засобу та доведено, що гель має стабільні показники якості у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі не вище 25 °С протягом 2 років.

На підставі фармакологічних та мікробіологічних досліджень доведено специфічну активність розробленого гелю (репаративну, антиальтеративну та антимікробну дію) та його біологічну нешкідливість.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 87249 «Гель для лікування ран у другій фазі ранового процесу».

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень створено та запропоновано для фармакотерапії ранових ушкоджень новий оригінальний вітчизняний лікарський препарат з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією у формі гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

Розроблено проекти методів контролю якості та технологічного промислового регламенту на виробництво гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу, які апробовано в умовах виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» (акт апробації від 29 квітня 2014 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 5.11.2013 р.), кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного інституту (акт впровадження від 19.12.2013 р.), кафедри фармації Таджицького національного університету (акт впровадження від 27.01.2014 р.), кафедри фармації Державного університету КДМУ імені

С. І. Георгієвського (акт впровадження від 10.02.2014 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 17.03.2014 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 31.03.2014 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Особисто дисертантом:

- проведено інформаційний пошук і аналіз даних літератури про сучасний стан фармакотерапії ранового процесу, узагальнено дані стосовно етіології, патогенезу та сучасних методик лікування;
- проаналізовано стан ринку лікарських препаратів, які застосовуються для терапії ран у різних фазах ранового процесу, зокрема у другій фазі;
- оцінено перспективи застосування як активних речовин глюкозаміну гідрохлориду, алантоїну та лавандової олії з метою створення фармацевтичного препарату для лікування ран у другій фазі ранового процесу;
- проведено експериментальну частину роботи, викладену в дисертації;
- теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу;
- проведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біологічних досліджень властивостей модельних зразків гелю з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом і лавандовою олією;
- встановлено термін і умови придатності досліджуваного гелю в обраному виді тари;
- розроблено проект МКЯ на опрацьований склад гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу на основі відпрацьованих методик якісного та кількісного аналізу діючих і допоміжних (розчинника та консерванта) речовин;
- розроблено проект технологічного регламенту на опрацьований склад гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу;
- за участю здобувача проведено біологічні та мікробіологічні дослідження з вивчення специфічної, антимікробної активності та безпечності розробленого препарату;
- результати проведених досліджень статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані.

Наукові праці опубліковані у співавторстві з О. Г. Башурою, І. І. Барановою, І. А. Зупанцем, А. Ю. Куліковим, Ю. В. Ковтун, А. А. Обіщенко. Особиста участь автора наведена за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення, практичні результати дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2012 р.); міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього»

(Одеса, 2012 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія: сьогодні та майбутнє» (Харків, 2013 р.); I міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014 р.); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання наукової і практичної косметології 2014» (Запоріжжя, 2014 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з яких 6 статей (5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – Республіки Казахстан), 1 патент України на корисну модель, 7 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація виконана на 144 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, 10 додатків, списку використаних джерел, що містить 138 найменувань, серед яких 73 іноземні. Робота ілюстрована 13 таблицями та 23 рисунками. Обсяг основного тексту – 115 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, визначено об'єкт, предмет та методи досліджень, сформульовано мету та основні завдання досліджень, наведено опис основних наукових результатів, їх практичної цінності та новизни, відомості про впровадження, апробацію результатів роботи, а також її структуру.

У **першому розділі «Сучасні тенденції створення лікарських препаратів для лікування ран у другій фазі ранового процесу»** проаналізовано дані літератури, що стосуються класифікації, етіопатогенезу, клініки ранових ушкоджень м'яких тканин, описано сучасні методи та засоби їх лікування. Огляд особливостей лікування ранового процесу показав, що застосування місцевих лікарських форм є базовою складовою терапевтичних схем. Сучасні методи місцевого лікування ран передбачають вибір препаратів залежно від завдань терапії з урахуванням фази ранового процесу.

Наведено перелік лікарських препаратів, характеристику основних АФІ, які застосовуються для лікування ран на різних фазах ранового процесу. Представлено результати аналізу асортименту лікарських препаратів місцевої дії для лікування ран та профілактики ускладнень на ринку України. Показано, що гелі є перспективною формою при розробці лікарських препаратів для місцевого застосування при лікуванні ран у другій фазі ранового процесу, що вони добре розчинні у воді, рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці і не перешкоджають вивільненню лікарських речовин. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру завдяки випаровуванню води, але не зневоднюючи клітини шкіри або слизової оболонки при тривалому контакті. Також гелеподібні основи при висиханні здатні утворювати еластичну плівку, що виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників.

Також представлена інформація щодо використання перспективних гелеутворювачів, які дозволені для місцевого застосування і найчастіше використовуються при розробці сучасних гелів.

На підставі аналізу літературних даних для подальшого вивчення як АФІ нами обрано такі речовини: алантоїн (антиальтеративна та репаративна дія), глюкозаміну гідрохлорид (репаративна дія) та лавандова олія (антимікробна дія). Обґрунтовано доцільність розробки та впровадження нового вітчизняного засобу у формі гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

У **другому розділі «Обґрунтування напряму, методів та загальної методології дисертаційного дослідження»** сформульовано методологічний підхід до створення гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу та обговорено доцільність використаних методів на всіх етапах роботи. Розроблено загальну методологію проведення досліджень, яка дозволяє підібрати ефективну та безпечну концентрацію АФІ і допоміжних речовин, обґрунтувати раціональний склад засобу і технологію його виробництва. Системний підхід до розробки гелю, який був використаний нами, полягає в одночасному дотриманні наведених вимог як факторів, які будуть впливати на якість препарату.

У ході дослідження використано фармакотехнологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, біологічні, мікробіологічні та інші методи, які дозволили об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готового лікарського засобу.

У **третьому розділі «Розробка складу і технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу»** наведено результати експериментальних досліджень з розробки оптимального складу та раціональної технології гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

Першим етапом дослідження був вибір основного допоміжного компонента – гелеутворювача. Нами було проведено низку структурно-механічних досліджень експериментальних зразків на основі гелеутворювачів, які найчастіше використовуються при розробці засобів місцевої дії. Це гелеутворювачі різної природи походження, а саме: натрію альгінат, гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) та карбомер марки «Ultrez 10 NF». Як нейтралізатор для карбомеру нами було обрано органічний амін – трометамол, як менш токсичний з речовин цього класу. Крім того, використання цієї речовини дозволяє впливати на концентрацію іонів водню (рН) і стандартизувати в'язкість гелів у межах рН 6,0 – 10,0.

З метою вибору оптимального гелеутворювача проводили структурно-механічні та фізико-хімічні дослідження зразків з такими гелеутворювачами у таких концентраціях: гелі з ГЕЦ (зразки № 1 (1,5 %) і № 2 (2,0 %)); гелі з карбомером марки «Ultrez 10 NF» (зразки № 3 (0,5 %), № 4 (1,0 %)); гелі з натрію альгінатом (зразки № 5 (1,5 %) та № 6 (2,0 %)).

На цьому етапі досліджували взаємодію гелевих основ з глюкозаміну гідрохлоридом у визначеній на підставі попередніх фармакологічних досліджень концентрації 1 %. Отримані результати представлені в табл. 1.



Результати досліджень гелевих основ  
та зразків гелів із глюкозаміну гідрохлоридом (n = 5; P = 95 %)

№ зразка	Структурна в'язкість, $\eta$ , мПа·с		МС		рН (10 % р-н)	
	гелеві основи	гелеві основи з 1,0 % глюкозаміну гідрохлоридом	гелеві основи	гелеві основи з 1,0 % глюкозаміну гідрохлоридом	гелеві основи	гелеві основи з 1,0 % глюкозаміну гідрохлоридом
1 (з ГЕЦ 1,5 %)	3400	Розшаровувався	1,41	–	5,40 ± 0,10	–
2 (з ГЕЦ 2,0 %)	7000	Розшаровувався	1,20	–	5,50 ± 0,10	–
3 (з карбомером 0,5 %)	8200	6500	1,00	1,21	6,65 ± 0,12	6,42 ± 0,22
4 (з карбомером 1,0 %)	18900	8960	1,00	1,06	6,79 ± 0,10	6,40 ± 0,20
5 (з натрію альгінатом 1,5 %)	200	160	1,33	–	4,50 ± 0,13	–
6 (з натрію альгінатом 2,0 %)	240	200	1,50	–	4,60 ± 0,11	–

За отриманими експериментальними даними було виключено з подальших досліджень зразки № 1 та 2, тому що через 5-10 хв під впливом діючої речовини руйнувалася гелева структура.

Зразки № 5 та 6 за реологічними показниками не відповідали вимогам до гелів – були рідкі, а при збільшенні концентрації гелеутворювача ставали липкими і мали незадовільні споживчі властивості. Також припустимо, що протягом терміну зберігання можливе їх розшарування.

Додавання глюкозаміну гідрохлориду до гелевої основи з концентрацією карбомеру 0,5 % (зразок № 3) знизило показники структурної в'язкості. Тому для подальшого дослідження був відібраний зразок № 4 із карбомером у концентрації 1,0 %, який мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості.

На наступному етапі досліджень з метою визначення концентрації лавандової олії ми вивчали *in vitro* протимікробну активність дослідних зразків методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Дослідження проводилися на базі лабораторії кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О. П. Стрілець.

Для аналізу було зроблено чотири зразки гелів із вмістом лавандової олії в різній концентрації: зразок № 1 – лавандова олія 0,1 %; зразок № 2 – лавандова

олія 0,3 %; зразок № 3 – лавандова олія 0,5 %; зразок № 4 – лавандова олія 0,7 %.

Результати проведених дослідів з вивчення антимікробної дії зразків м'якої лікарської форми – гелю з лавандовою олією для лікування ран у другій фазі ранового процесу – наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Антимікробна дія експериментальних зразків (n = 5; P = 95 %)

Номер зразка	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	–	–	–	–
2	21,1 ± 0,2	12,3 ± 0,3	11 ± 0,1	18,01 ± 0,2
3	25,2 ± 0,4	12,2 ± 0,2	12,2 ± 0,3	20,3 ± 0,3
4	25,3 ± 0,2	12,3 ± 0,1	12,3 ± 0,1	20,2 ± 0,2

Примітка: «-» – немає зони затримки росту мікроорганізмів.

Дані, що були отримані експериментально і наведені в таблиці, свідчать про те, що досліджуваний зразок гелю № 1 не має антимікробної активності по відношенню до всіх використаних мікроорганізмів – зон затримки росту не виявлено.

Зразки № 2, 3, 4 виявляють антимікробну дію різного ступеня й відносно всіх бактеріальних культур і дріжджоподібного гриба роду *Candida*, що вказує на широкий спектр антимікробної активності. Слід зазначити, що ці зразки найбільшу активність виявляють по відношенню до грампозитивної культури *S. aureus* і дріжджоподібного гриба *C. albicans*.

Отже, проведені дослідження показали, що зразки гелів з концентрацією 0,3, 0,5 і 0,7 % мають антибактеріальну і фунгіцидну активність, але найбільш оптимальною концентрацією лавандової олії є концентрація 0,5 %, тому що подальше підвищення концентрації до 0,7 % практично не збільшує активність зразків і тому є недоцільним. Тому зразок гелю № 3 із концентрацією лавандової олії 0,5 % є перспективним для розробки препарату для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

На наступному етапі досліджень було вивчено вплив активних речовин на структурно-механічні, фізико-хімічні та технологічні властивості гелевої основи. Для аналізу було виготовлено п'ять зразків гелю: зразок № 1 – гелева основа; зразок № 2 – основа з алантоїном (за результатами біологічних досліджень доведено його ефективну концентрацію – 1,5 %); зразок № 3 – основа з глюкозаміну гідрохлоридом (1 %); зразок № 4 – основа з лавандовою олією (спиртовий розчин 0,5 %); зразок № 5 – гель для лікування ран. Для об'єктивної оцінки отриманих зразків проводили порівняльне вивчення споживчих, структурно-механічних і фізико-хімічних показників (табл. 3).

Як видно з табл. 3 і рис. 1, додавання обраних активних речовин по різному впливало на реопараметри досліджуваних зразків, наприклад, структурна в'язкість та значення рН усіх зразків знизилось (у порівнянні з гелевою основою).

Таблиця 3

Вивчення стабільності зразків гідрогелів (n = 5; P = 95 %)

Показник	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5
Зовнішній вигляд	Прозорий безбарвний	Прозорий безбарвний	Прозорий жовтого кольору	Непрозорий білого кольору	Непрозорий жовтого кольору
рН	6,79±0,10	6,17±0,01	6,40±0,20	6,47±0,02	6,53±0,03
η, мПа·с (20 об/хв)	18900	12000	8960	18600	7500
МС	1,00	1,14	1,06	1,20	1,24

Ці дані підтвердили розраховані значення механічної стабільності (МС), яка характеризує ступінь руйнування структури внаслідок необоротної деформації. З розрахованих даних видно, що введення активних речовин, особливо глюкозаміну гідрохлориду, суттєво впливає на реопоказники, тобто на стабільність системи. Усі зразки мали значення МС більше одиниці, однак, на наш погляд, важливим є незмінність цього значення саме у період зберігання, що свідчить про стабільність розробленого гелю.

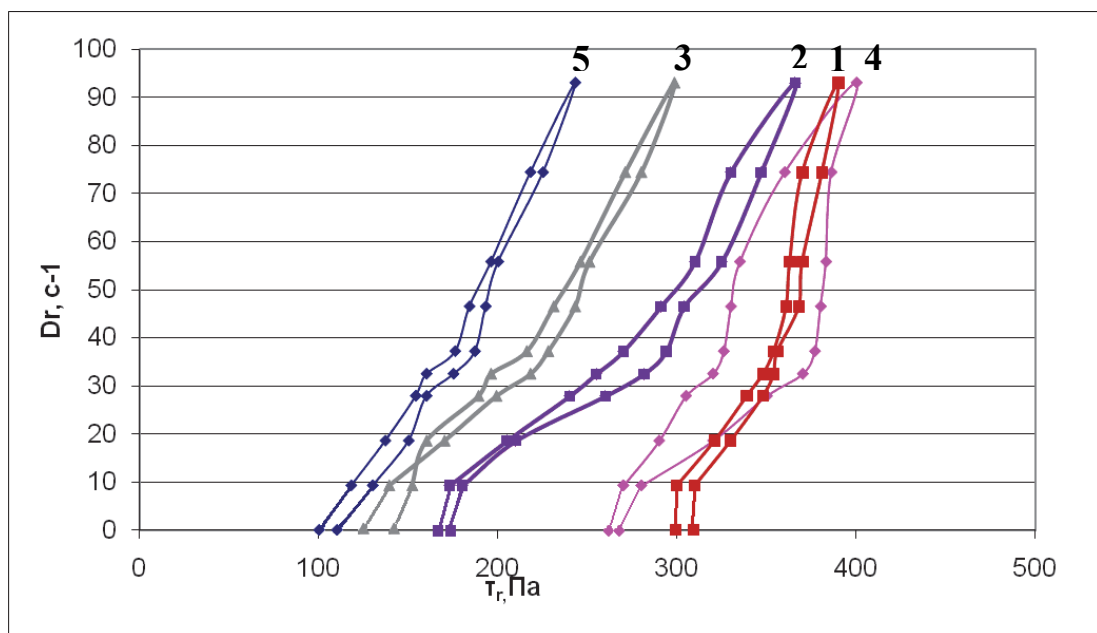


Рис. 1. Реограми експериментальних зразків: 1 – гелева основа; 2 – основа з алантоїном; 3 – основа з глюкозаміну гідрохлоридом; 4 – основа зі спиртовим розчином лавандової олії; 5 – розроблений засіб

Із побудованих реограм (рис. 1) видно, що всі гелі мали тип течії пластичний з нижньою межею плинності.

У всіх випадках експериментальні зразки мали незначні тиксотропні властивості, що характерно для гідрогелів (за винятком зразка № 4, що пов'язано з наявністю етанолу).

Встановлено, що алантоїн також впливає на реопараметри. Як видно з рис. 1, реопараметри цього гелю також знижуються (зразок № 2).

На наступному етапі нами була вивчена залежність структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву розробленого засобу, для порівняння було взято основу цього ж гелю (рис. 2).

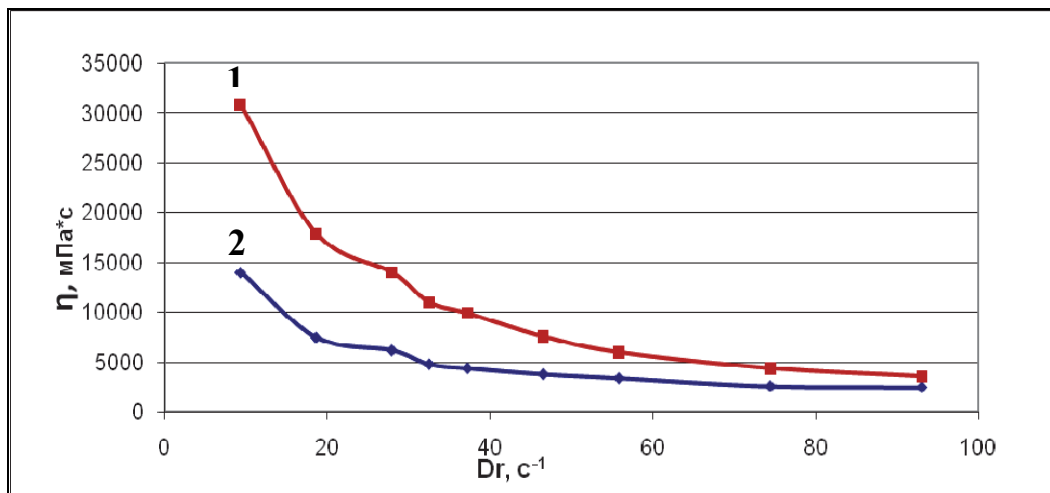


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості основи й розробленого гелю від швидкості зсуву: 1 – гелева основа, 2 – розроблений склад гелю

В обох випадках структурна в'язкість зменшувалася із збільшенням градієнта швидкості зсуву, що характерно для не ньютонівських систем з пластичним типом течії і характеризує розроблений гель як структуровану дисперсійну систему із задовільними споживчими та структурно-механічними властивостями.

Засоби з високим вмістом водної фази (гелі, розчини) являють собою сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів, що призводить до псування готової продукції. Це потребує додаткового введення консерванта. Для досліджень були приготовані такі зразки гелів: зразок № 1 – без консерванта; зразок № 2 – з натрію бензоатом 0,5 %; зразок № 3 – з натрію бензоатом 0,8 %; зразок № 4 – з натрію бензоатом 1,0 %; зразок № 5 – з бронополом 0,05 % (максимально допустима концентрація в лікарських препаратах).

Протимікробну активність консервантів дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод орієнтовний). Результати проведених досліджень з вивчення антимікробної дії консервантів у зразках гелю по відношенню до різних культур мікроорганізмів наведено в табл. 4.

Антимікробна активність консервантів зразків гелю (n = 5; P = 95 %)

Номер зразка	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	26,0 ± 0,5	13,0 ± 0,5	12,8 ± 0,5	21,2 ± 0,6
2	26,0 ± 0,3	13,7 ± 0,4	17,5 ± 0,6	22,0 ± 0,5
3	28,2 ± 0,4	21,1 ± 0,5	22,8 ± 0,4	24,5 ± 0,3
4	28,0 ± 0,4	21,5 ± 0,4	23,0 ± 0,4	24,3 ± 0,5
5	26,1 ± 0,5	22,0 ± 0,3	23,2 ± 0,5	23,3 ± 0,4

Досліджені зразки гелю мали антимікробну активність по відношенню до всіх використаних тест-штамів. Зразок № 1 володів помірною антимікробною активністю. Серед зразків № 2 – 4 найбільш активним до тест-штамів *S. aureus* та *C. albicans* виявився зразок № 3. Подальше збільшення концентрації консерванта (зразок № 4) не приводило до суттєвої зміни протимікробної активності. Зразок № 5 теж володів протимікробною активністю по відношенню до всіх тест-культур, перевищуючи активність зразка № 3 по відношенню до бактеріальних культур *B. subtilis* та *E. coli*.

Але, як відомо з літературних джерел, при збільшенні значення рН навіть до слабокислого і підвищенні температури відбувається розпадання бронополу з відщепленням формальдегіду. Бронопол не розщеплюється лише в препаратах, які мають рН не вище 6 і зберігаються при низьких температурах. Це суттєво обмежує умови зберігання та знижує термін придатності готового препарату. Максимально допустима концентрація бронополу в лікарських препаратах складає 0,05%. Однак у цій концентрації фунгістатична дія бронополу може бути недостатньою для запобігання росту плісняви, що потребує додавання інших співконсервантів. Це ускладнює технологічні аспекти виробництва та збільшує собівартість препарату. При контакті з деякими металами, зокрема і з алюмінієм, бронопол швидко забарвлюється – це впливає на органолептичні показники. Тобто використання бронополу в складі препарату обмежує вибір тари для пакування поліетиленовими та пластмасовими матеріалами.

Тобто, враховуючи високу ефективність і універсальність бронополу, але звертаючи увагу на рН готового препарату, термін та умови його зберігання, вибір тари для пакування, найбільш відповідним для досліджуваного гелю є натрію бензоат. Тобто, найбільш перспективним є зразок № 3 із натрію бензоатом 0,8 %.

З метою визначення доцільності додавання натрію бензоату (0,8 %) до складу гелю і стабільності лікарської форми протягом всього терміну зберігання була вивчена антимікробна активність цього консерванта. При дослідженні використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів згідно з ДФУ.

Результати дослідження (табл. 5) свідчать про те, що у досліджуваному засобі не спостерігалось збільшення колонієутворювальних одиниць (КУО) усіх використаних тест-мікроорганізмів через 28 діб після культивування.

Таблиця 5

## Антимікробна активність консерванта в дослідних зразках гелю

Тест-культури	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження			
		2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4,99	2,1	3,5	Не спостерігалось збільшення КУО	Не спостерігалось збільшення КУО
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	4,99	2,15	3,3	Не спостерігалось збільшення КУО	Не спостерігалось збільшення КУО
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	4,98	1,38	1,98	2,17	Не спостерігалось збільшення КУО
<i>As. niger</i> ATCC 16404	4,99	1,45	2,01	2,12	Не спостерігалось збільшення КУО

Отримані дані показують, що використаний у складі гелю консервант (натрію бензоат 0,8%) володіє антимікробною активністю та відповідає вимогам ДФУ до групи лікарських засобів для місцевого застосування.

Отже, на підставі результатів проведених комплексних досліджень, а саме фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структуро-механічних, мікробіологічних та біологічних, обрано склад сучасного засобу місцевої дії, на який отримано патент України на корисну модель № 87249 «Гель для лікування ран у другій фазі ранового процесу», %: алантоїн – 1,5; глюкозаміну гідрохлорид – 1,0; лавандова олія – 0,5; карбомер Ultrez 10 – 1,0; трометамол – 1,0; етанол – 5,0; натрію бензоат – 0,8; вода очищена – до 100,0.

У результаті проведеного термогравіметричного аналізу встановлено, що термічні ефекти зразків основ з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією, а також розробленого гелю мають подібний характер, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії. Також отримані дані дериватограм показали, що алантоїн можна розчиняти у воді очищеній при температурі (80 ± 2) °С, а інші досліджувані компоненти рекомендується вводити при кімнатній температурі.

Гелева система була приготовлена шляхом диспергування карбомеру в необхідній частині води очищеної при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Процес диспергування цього гелеутворювача відбувався протягом 1 години. Для нейтралізації карбомеру готували розчин трометамолу для уникнення локального залуження та руйнування структури карбомеру при його внесенні у вигляді порошку.

Через те, що алантоїн погано розчинний у холодній воді, його розчиняли в необхідній частині води очищеної при температурі 80 °С. Після охолодження розчину алантоїну до нього вносили глюкозаміну гідрохлорид та перемішували до повного розчинення. Розчин додавали до виготовленої основи при постійному перемішуванні. Внаслідок того, що лавандова олія не розчинна у гідрофільних розчинниках, її попередньо розчиняли в етанолі при постійному перемішуванні до отримання однорідного прозорого розчину, а потім цю суміш додавали до гелю.

З метою розробки технологічної схеми гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу застосовані результати експериментальних досліджень. До основних етапів створення розробленого гелю відповідно до вимог GMP належать: отримання гелевої основи, приготування розчинів діючих компонентів та уведення їх до основи, гомогенізація, фасування одержаного гелю в туби, пакування, маркування і транспортування.

Результати експериментальних досліджень використані при розробці технологічної інструкції гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

Схема технологічного процесу цього засобу наведена на рис. 3.

Промислова технологія розробленого засобу була апробована і повністю відтворювалася в умовах мазевого цеху ПАТ «ХФЗ Червона Зірка», м. Харків (акт апробації від 29 квітня 2014 р).

**У четвертому розділі «Розробка методик аналізу, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу»** наведено результати досліджень з розробки контролю якості препарату, дослідження його стабільності та аналіз результатів вивчення специфічної активності.

Розроблено методики якісного і кількісного визначення АФІ та деяких допоміжних речовин з використанням сучасних методів аналізу, які відповідають вимогам ДФУ. Дослідження проводилися на базі ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (м. Харків) під керівництвом ст. наук. співробітника, д. хім. н. А. Ю. Кулікова.

Для підтвердження наявності в гелі алантоїну та глюкозаміну гідрохлориду було проведено їх ідентифікацію та кількісне визначення за допомогою методу вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) зі спектрофотометричним детектором. Для підтвердження наявності в гелі лавандової олії були проведені її ідентифікація та кількісне визначення ліналолу та ліналілацетату за допомогою методу газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором (ГХ). Для ідентифікації та кількісного визначення натрію бензоату (згідно з вимогами ДФУ) використовували метод ВЕРХ. Ідентифікацію та кількісне визначення етанолу в складі гелю для лікування ран проводили методом ГХ згідно з вимогами ДФУ 1.0. Доведено відсутність впливу інших компонентів лікарських форм на валідаційні критерії методик.

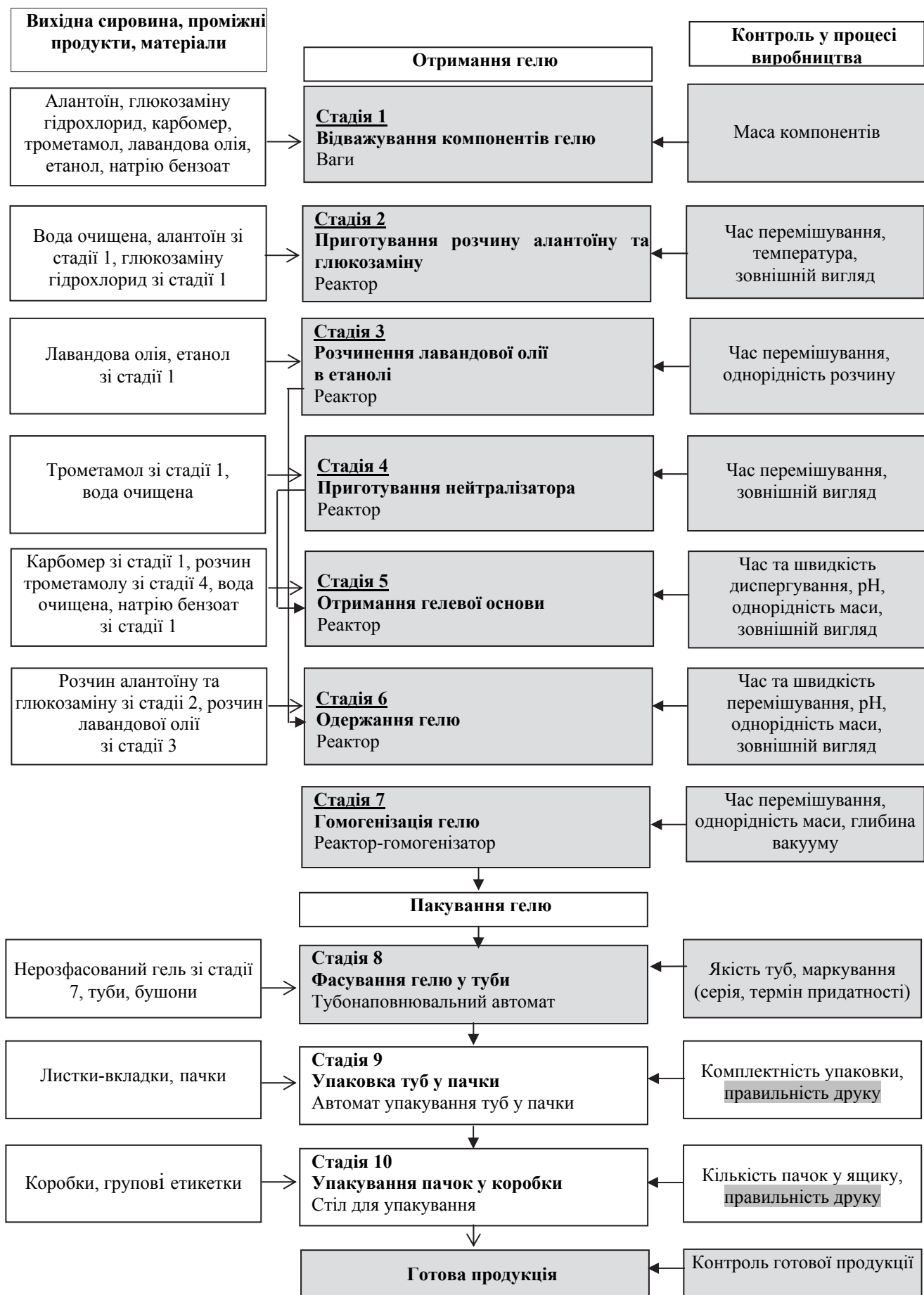


Рис. 3. Технологічна схема виробництва розробленого гелю



З метою комплексного дослідження розробленого гелю вивчали його структурно-механічні параметри у процесі зберігання. За даними дослідження були побудовані повні реограми течії зразків розробленого гелю через 6, 12, 18, 24 місяців (рис. 4).

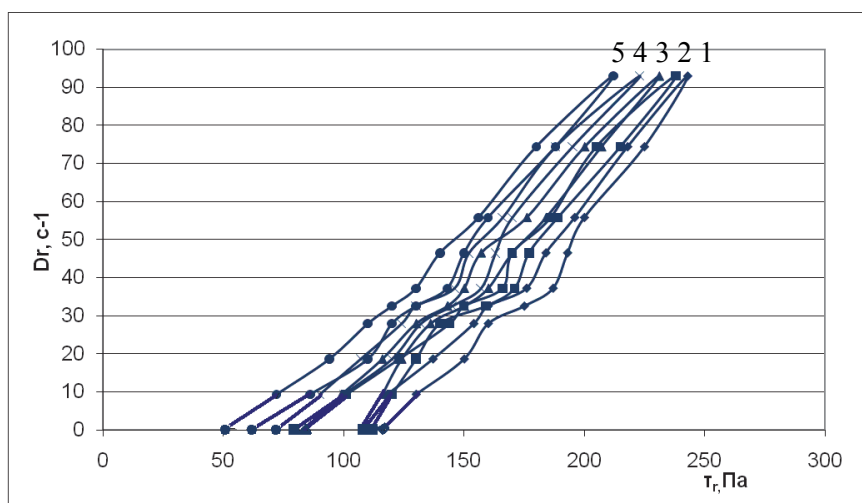


Рис. 4. Реограми зразків гелів: 1 – після приготування; 2 – через 6 місяців; 3 – через 12 місяців; 4 – через 18 місяців; 5 – через 24 місяці

Як видно з рис. 4, зразки гелів як після приготування, так і при зберіганні впродовж двох років практично не змінюють свої реологічні характеристики і тип течії, що свідчить про правильний вибір АФІ та допоміжних речовин, їх концентрацій, а також раціональність технології.

Для визначення стабільності препарату в процесі зберігання за результатами вимірювань були розраховані значення МС, які протягом усього терміну зберігання змінюються у межах від 1,24 до 1,26, що свідчить про позитивні показники структурно-механічних властивостей, а саме про стабільність препарату в процесі зберігання (табл. 6).

Таблиця 6

#### Значення МС гелів

Термін спостереження	МС
Відразу після приготування	1,24
Через 6 місяців	1,22
Через 12 місяців	1,22
Через 18 місяців	1,20
Через 24 місяці	1,20

У роботі було узагальнено результати досліджень органолептичних і фізико-хімічних властивостей розробленого лікарського препарату за такими показниками: зовнішній вигляд, колір, запах, рН, ідентифікація та кількісний вміст АФІ (алантоїну, глюкозаміну гідрохлориду, лавандової олії (ліналол і

ліналілацетат)) та допоміжних речовин (натрію бензоату, етанолу), середня маса вмісту упаковки, її герметичність та мікробіологічна чистота. Контроль за вказаними показниками здійснювали протягом 27 місяців кожні 6 місяців. Результати експериментального дослідження стабільності гелів у різних умовах показали, що засіб був стабільним протягом передбачуваного терміну зберігання (24 місяці) при досліджуваних температурах у тубах алюмінієвих. Тобто, рекомендується зберігатигель для лікування ран при кімнатній температурі в обраному виді тари протягом двох років.

Фармакологічні дослідження розробленого гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу проводили на базі лабораторії кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ під кер. проф. І. А. Зупанця. За допомогою проведених фармакологічних досліджень на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів було експериментально вивчено та доведено антиальтеративну активність гелю. На моделі лінійної різаної рани у щурів доведена висока репаративна активність розробленого гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

Визначені показники гострої токсичності розробленого гелю дозволяють віднести його, за класифікацією К. К. Сидорова, до VI класу токсичності – практично нетоксичні речовини ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг).

## ВИСНОВКИ

Уперше у дисертації представлено теоретичне та експериментальне обґрунтування наукових підходів до розробки складу, технології та методів контролю якості гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

1. На підставі даних спеціалізованих літературних джерел систематизовано інформацію з етіопатогенезу, клінічних проявів, засобів і методів лікування ран з урахування фази ранового процесу. Проведено маркетинговий аналіз й обґрунтовано доцільність створення вітчизняного препарату для місцевого лікування ран у другій фазі ранового процесу у формі гелю з алантоїном (антиальтеративна та репаративна дія), глюкозаміну гідрохлоридом (репаративна дія) та лавандовою олією (антимікробна дія).

2. На підставі проведеного комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень розроблено гелеву основу, до складу якої входить карбомер марки «Ultrez-10 NF» з концентрацією 1 % і нейтралізатор трометамол у співвідношенні до гелеутворювача 1 : 1.

3. На основі біологічних досліджень було обрано оптимальну концентрацію АФІ: алантоїну – на моделі асептичного запалення шкіри і підшкірної клітковини у щурів (1,5 %), глюкозаміну гідрохлориду (1 %). За допомогою мікробіологічних досліджень доведено, що лавандова олія у концентрації 0,5 % забезпечує певний рівень антимікробної дії.

4. Проведено випробування ефективності антимікробних консервантів (натрію бензоату та бронополу) і доведено, що введення до складу розробленого гелю натрію бензоату в концентрації 0,8 % забезпечує належний захист

лікарського препарату від мікробного забруднення. Розроблений препарат за рівнем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ з передбаченим терміном придатності.

5. Опрацьовано раціональну технологію розробленого гелю, на підставі якої розроблено проект технологічного регламенту на виробництво лікарського засобу для лікування ран у другій фазі ранового процесу з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією. Технологія апробована в умовах заводу ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка».

6. За допомогою проведених комплексних досліджень обрано показники якості розробленого препарату, опрацьовано проект МКЯ на гель для лікування ран у другій фазі ранового процесу. Експериментально встановлено стабільність розробленого гелю при зберіганні в алюмінієвих тубах при кімнатній температурі протягом 24 місяців.

7. Фармакологічними дослідженнями доведено, що розроблений препарат – гель для лікування ран у другій фазі ранового процесу – виявляє виражену антиальтеративну та репаративну активність. Встановлений  $LD_{50}$  для гелю дозволяє віднести його до VI класу токсичності – практично нетоксичні речовини ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг). Дослідження гострої подразливої дії показали, що розроблений гель не викликає прямого подразнення шкіри у тварин – індекс прямого подразнення шкіри склав 0 балів.

8. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес низки вищих медичних і фармацевтичних закладів IV рівня акредитації України, Узбекистану, Таджикистану. Наукова новизна одержаних результатів захищена патентом України на корисну модель № 87249.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Статті у наукових фахових виданнях

1. Кран О. С. Вивчення біологічної активності гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, І. А. Зупанець, О. Г. Башура // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 5. – С. 450–457 (*Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті*).

2. Кран О. С. Розробка технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура, І. І. Баранова // Вісник фармації. – 2013. – № 3 (75). – С. 18–20 (*Особистий внесок: планування та проведення експерименту, обробка результатів досліджень, підготовка статті до друку*).

3. Kran O. S. Determination of the shelf-life and storage conditions of the gel for treatment of wounds in the II phase of the wound process / O. S. Kran, O. G. Bashura // News of pharmacy. – 2014. – № 1 (77). – P. 17–20 (*Особистий внесок: виготовлення зразків, планування експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті*).

4. Кран О. С. Ідентифікація та кількісне визначення глюкозаміну гідрохлориду в гелі для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, А. Ю. Куліков, О. Г. Башура // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 91–94 (*Особистий внесок: виготовлення зразків, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті*).

5. Кран О. С. Створення комбінованого гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура, І. І. Баранова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2015. – № 4 (42). – С. 33–41 (*Особистий внесок: виготовлення зразків, проведення реологічних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку*).

#### Статті в іноземних журналах

6. Кран А. С. Обоснование состава геля комплексного действия для лечения ран во II фазе раневого процесса / И. И. Баранова, А. С. Кран, А. Г. Башура // Фармация Казахстана. – 2014. – № 3. – С. 37–40 (*Особистий внесок: виготовлення зразків, планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, написання статті*).

#### Патенти

7. Патент на корисну модель № 87249 (Україна). МПК 2013.01 А 61 К 9/06. Препарат «Гель для лікування ран у другій фазі ранового процесу» / Кран О. С., Баранова І. І., Башура О. Г. – № 87249; заявл. 26.09.2013; опубл. 27.01.2014, бюл. № 2 (*Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, розробка складу та технології досліджуваного засобу, підготовка формули винаходу та опис патенту, оформлення патенту*).

#### Тези доповідей

8. Кран О. С. Обґрунтування вибору складових гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. – Х. : НФаУ, 2012. – Т. 1. – С. 216.

9. Кран О. С. Перспективи створення гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура, Ю. В. Ковтун // Молодь – медицині майбутнього : матеріали Міжнар. наук. конф. студ. та молодих вчених, м. Одеса, 19-20 квіт. 2012 р. – Одеса, 2012. – С. 97.

10. Кран О. С. Актуальність створення лікарського засобу на гелевій основі для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура, А. А. Обіщенко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 листопада 2012 р. – Х. : НФаУ, 2012. – С. 87.

11. Кран О. С. Алантоїн – перспективна субстанція для створення ранозагоювального засобу / О. С. Кран, О. Г. Башура // Косметологія: сьогодні та майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю,

м. Харків, 15 листоп. 2013 р. / М-во охорони здоров'я України; Нац. фарм. ун-т. – Х., 2013. – С. 67–68.

12. Кран О. С. Розробка методики кількісного визначення лавандової олії в гелі для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, А. Ю. Куліков // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I міжнар. наук.-практ. internet-конференції, м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 241–242.

13. Кран О. С. Термогравіметричний аналіз гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран // Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 27-28 берез. 2014 р. – Луганськ, 2014. – Укр. мед. альм., 2014 – Т.17 : Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі. – С. 89–90.

14. Кран О. С. Дослідження антимікробної активності гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура // Актуальні питання наукової і практичної косметології 2014 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 17-18 квіт. 2014 р. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2014. – С. 33–34.

## АНОТАЦІЯ

**Кран О. С. Розробка складу та технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Дисертаційна робота присвячена питанню створення нового комбінованого лікарського препарату для місцевого лікування ран у другій фазі ранового процесу у формі гелю антиальтеративної, репаративної та антимікробної дії для застосування у терапії та хірургії.

На підставі проведеного комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, біологічних і мікробіологічних досліджень розроблено склад і технологію гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу із вмістом алантоїну (антиальтеративна та репаративна дія), глюкозаміну гідрохлориду (репаративна дія) та лавандової олії (антимікробна дія).

За допомогою проведених комплексних досліджень запропоновано методики стандартизації розробленого лікарського засобу опрацьовано проект МКЯ. Експериментально встановлено умови і термін його зберігання. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями встановлено антиальтеративну, репаративну та антимікробну дію препарату.

**Ключові слова:** рана, друга фаза ранового процесу, гель, алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид, лавандова олія, склад, технологія.

## АННОТАЦИЯ

**Кран А. С. Разработка состава и технологии геля для лечения ран во второй фазе раневого процесса. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Диссертационная работа посвящена вопросам создания нового комбинированного лекарственного препарата в форме геля для лечения ран во второй фазе раневого процесса.

Проведен анализ ассортимента лекарственных средств местного применения в мягкой форме выпуска, которые представлены на рынке Украины для терапии ран в различных фазах раневого процесса, в частности во второй фазе. Показана ограниченность ассортимента лекарственных препаратов, которые зарегистрированы в Украине и рекомендованы для фармакотерапии ран во второй фазе раневого процесса именно комплексного действия. Современное состояние проблемы скрининга группы АТС-D03 «Препараты для лечения ран и язв» указывает на перспективность использования активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) широкого спектра действия для создания комплексного лекарственного препарата для лечения ран во второй фазе раневого процесса.

Впервые на основании фармакотехнологических, физико-химических, структурно-механических, микробиологических и биологических исследований разработан состав комбинированного геля для лечения ран во второй фазе раневого процесса в форме геля с АФИ синтетического и природного происхождения, в частности алантоина, глюкозамина гидрохлорида, эфирного масла лаванды. Алантоин оказывает регенерирующее, противовоспалительное, обезболивающее и антиоксидантное действие. Глюкозамина гидрохлорид оказывает репаративное и обезболивающее действие. Эфирное масло лаванды обладает выраженным антимикробным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием.

По результатам анализа данных литературы было доказано преимущество использования при терапии ран во второй фазе раневого процесса препаратов на гидрогелевой основе. Эта основа соответствует ряду требований, предъявляемых к препаратам для фармакотерапии во второй фазе раневого процесса, а именно: умеренная осмотическая активность, создание защитной пленки на раневой поверхности, адсорбция раневого экссудата, умеренное влагопоглощающее действие (не пересушивает грануляционную ткань).

На основании патентного поиска, а также комплекса исследований (физико-химических и структурно-механических) изучены свойства гелевых основ с рядом гелеобразователей, которые наиболее часто используются при разработке средств мягкой формы выпуска местного действия (натрия альгинатом, карбомером марки «Ultrez 10 NF», гидроксипропилцеллюлозой).

Экспериментальным путем выбрана основа с карбомером марки «Ultrez 10 NF» в рациональной концентрации 1 %. В качестве нейтрализатора использовали органический амин – трометамол – в соотношении (1 : 1).

Был проведен комплекс исследований гелевой основы с карбомером марки «Ultrez 10 NF» (структурная вязкость, механическая стабильность, значение показателей pH и т.д.). Подтверждено, что использование выбранного гелеобразователя обеспечивает удовлетворительные потребительские и технологические характеристики.

С помощью микробиологических и биологических исследований обоснованы концентрации АФИ: алантоин – 1,5 %, глюкозамина гидрохлорид – 1 %, эфирное масло лаванды – 0,5 %.

На основании проведенных микробиологических исследований доказана необходимость добавления консерванта в состав разработанного геля, а именно натрия бензоата в концентрации 0,8 %, эффективность которого соответствует критерию «А» в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины.

Впервые на основании комплексных исследований научно и теоретически обоснован состав, исследованы способы введения АФИ в основу геля и разработана рациональная технология лекарственного средства – геля для лечения ран во второй фазе раневого процесса.

С использованием современных методов анализа (высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хроматографии) разработаны методики идентификации и количественного определения действующих ингредиентов и вспомогательных веществ в новом ранозаживляющем средстве, которые включены в проект методов контроля качества на гель для лечения ран во второй фазе раневого процесса. Проведена валидация разработанных методик количественного определения компонентов геля.

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены критические технологические параметры, которые обеспечивают физико-химическую стабильность лекарственного средства, а также экспериментально обоснованы условия хранения и срок годности. Технология разработанного препарата апробирована в условиях ПАТ «ХФЗ Червона Зірка», г. Харьков (акт апробации от 29 апреля 2014 г.).

Доказана стабильность разработанного лекарственного средства – геля для лечения ран во второй фазе раневого процесса – при хранении в тубах алюминиевых с внутренним лаковым покрытием при комнатной температуре в течение двух лет.

Микробиологическими и биологическими исследованиями установлено, что разработанный гель обладает антимикробной, антиальтеративной и рапаративной активностью и согласно классификации К. К. Сидорова относится к VI классу токсичности – практически нетоксичные вещества ( $LD_{50} > 15000$  мг/кг).

Новизна исследований защищена патентом Украины на полезную модель.

**Ключевые слова:** рана, вторая фаза раневого процесса, гель, алантоин, глюкозамина гидрохлорид, эфирное масло лаванды, состав, технология.

## SUMMARY

**Kran A. S. Development of composition and technology of gel for the treatment of wounds in the second phase of wound process. – The manuscript.**

The dissertation on competition of a scientific degree of candidate of pharmaceutical Sciences 15.00.01 – technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National pharmaceutical University, Kharkov, 2016.

The dissertation is devoted to the creation of new combined medicinal product for the local treatment of wounds in the second phase of wound process in the form of a gel antiulcerative, reparative and antimicrobial action for use in therapy and surgery.

On the basis of the conducted complex pharmacotechnology, physico-chemical, structural-mechanical, biological, and microbiological studies developed composition and technology of gel for the treatment of wounds in the second phase of wound process with the content of allantoin (antiulcerative and reparative action), glucosamine hydrochloride (reparative action) and lavender oil (antimicrobial effect).

With the help of carried out comprehensive studies of the proposed method of standardization developed the drug, developed the project of the ICC. Experimentally established conditions and period of storage. Pharmacological and microbiological studies have established antiulcerative, reparative and antimicrobial action of the drug.

**Keywords:** wound, the second phase of wound healing, gel, allantoin, glucosamine hydrochloride, lavender oil, composition, technology.





Підписано до друку 09.02.2016. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.  
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.  
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311



