

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ З
ЕКСТРАКТОМ ТОПОЛІ ТА ХЛОРОФІЛПТОМ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти

групи Фс18(4,5з)-04а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Катерина ПОТІЙЧУК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри

технології ліків, канд. фармацевт. наук, доцент

Володимир КОВАЛЬОВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри

технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм. н.,

доцент Дмитро СОЛДАТОВ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена обґрунтуванню складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом для лікування ранового інфекційного процесу II та III стадії. У кваліфікаційній роботі представлено науковий огляд літератури, щодо терапії інфекційних ускладнень ран, обґрунтовано вибір лікарської форми, АФІ, доведено раціональність використання емульсійної мажевої основи для лікування ранового інфекційного процесу II та III стадії, представлена раціональна технологія мазі з екстрактами тополі та хлорофіліптом. Робота викладена на 44 сторінках, включає 2 таблиці, 8 рисунків, 41 джерело літератури та 2 додатки.

Ключові слова: інфіковані рани, хлорофіліпт, екстракт тополі, мазь.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the substantiation of the composition and technology of the ointment with poplar extract and chlorophyllipt for treatment of the II and III stages infectious wound process. The qualification work presents a scientific review of the literature on the therapy of infectious complications of wounds, substantiates the choice of dosage form, API, proves the rationality of using an emulsion ointment base for treatment of the II and III stages infectious wound process, presents the rational technology of ointment with poplar extracts and chlorophyllipt. The work presented on 44 pages, includes 2 tables, 8 figures, 41 sources of literature and 2 appendices.

Key words: infected wounds, chlorophyllipt, poplar extract, ointment.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ РАН	8
1.1. Епідеміологія ранових інфекцій	8
1.2. Підходи до терапії ран	15
1.3. Лікування окремих видів ран	17
1.4. Використання мазей та інших МЛФ для лікування гнійних ран	25
Висновки до розділу 1	27
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
2.1. Теоретичне обґрунтування вибору екстрактів хлорофіліпту та тополі у якості АФІ для лікування ускладнених ран	28
2.2. Характеристика об'єктів дослідження	31
2.3. Методи дослідження	38
Висновки до розділу 2	39
РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ МАЗІ З ЕКСТРАКТАМИ ТОПОЛІ ТА ХЛОРОФІЛІПТОМ	40
3.1. Особливості приготування емульсійних МЛФ з використанням Аристофлекса	40
3.2. Склад та технологія мазі з хлорофіліптом та екстрактом тополі	42
Висновки до розділу 3	43
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	45
ДОДАТКИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ГЕХ - густий екстракт хлорофіліпту;

ЗППТ - загальна площа поверхні тіла;

ЛП – лікарський препарат;

МЛФ – м'яка лікарська форма;

ПАР – поверхнево-активні речовини;

РЕБТЧ – Рідкий екстракт бруньок тополі чорної;

ТФР - тромбоцитарний фактор росту.

ВСТУП

Більшість шкірних ран колонізовані аеробними та анаеробними мікроорганізмами. Про роль і значення мікроорганізмів у загоєнні ран піклуються багато років. У той час як деякі експерти вважають мікробну щільність критичною для прогнозування загоєння ран та інфекції, інші вважають, що типи мікроорганізмів мають більшу важливість. Однак ці та інші фактори, такі як мікробна синергія, імунна відповідь організму та якість тканини, повинні розглядатися разом при оцінці ймовірності інфекції. Також точаться дискусії щодо цінності взяття зразків рани, типів ран, з яких слід брати зразки, і техніки взяття зразків, необхідної для отримання найбільш значимих даних. У лабораторії необхідно враховувати доцільність культивування полімікробних зразків, цінність ідентифікації одного або кількох мікроорганізмів і мікроорганізмів, які слід перевіряти на чутливість до антибіотиків. Хоча відповідні системні антибіотики необхідні для лікування клінічно інфікованих ран, що погіршуються, існують дискусії щодо актуальності та використання антибіотиків (системних або місцевих) і антисептиків (місцевих) у лікуванні незагойних ран, які не мають клінічних ознак інфекції. Надаючи детальний аналіз ранової мікробіології разом із поточною думкою та суперечками щодо оцінки та лікування ран, цей огляд намагався охопити та розглянути мікробіологічні аспекти, які є критичними для успішного лікування мікроорганізмів у ранах.

Актуальність

Одним із основних факторів успішного місцевого лікування опіків і ран різної етіології є застосування комбінованих препаратів, які дозволяють впливати на перебіг патологічного процесу і тим самим значно покращити терапію та суттєво знизити ризик захворювання. можливі ускладнення. Тому, а також особливості сучасної хірургічної інфекції сучасна медицина повинна мати найкращі препарати, які б були ефективними при лікуванні інфекційних ран.

Мета дослідження: обґрунтування раціонального складу та технології мазі для лікування II та III фази ранового процесу з екстрактами тополі та хлорофіліптом на емульсійній мазевій основі.

Завдання дослідження:

- На основі аналізу літератури розкрити сучасні тенденції терапії інфекційних ускладнень ран;
- Обґрунтувати вибір лікарської форми для лікування ран на II та III фазах ранового процесу;
- Обґрунтувати вибір АФІ для лікування ран на II та III фазах ранового процесу;
- Теоретично обґрунтувати оптимальний склад мазі для застосування на II та III фазах ранового процесу;
- Обґрунтувати раціональну технологію мазі на емульсійній основі.

Об'єкт дослідження. М'які лікарські форми для лікування ран.

Предмет дослідження. Мазь для лікування ранового інфекційного процесу II стадії з екстрактами тополі та хлорофіліптом на емульсійній мазевій основі.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було використано загальнонаукові методи дослідження: аналіз, синтез, аналогія, узагальнення, порівняння, систематизація для обробки літературних даних.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі обробки літературних даних запропоновано склад та технологію мазі для лікування ранового інфекційного процесу II та II стадій з протизапальними, антимікробними та антисептичними властивостями. Проведена робота може бути використана для подальшого вдосконалення складу МЛФ з метою розширення асортименту препаратів вітчизняного виробництва.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи представлені на VII Міжнародній науково-практичній інтернет - конференції

«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.), за темою роботи надруковано 1 наукову публікацію (Обґрунтування вибору АФІ мазі для лікування II та III фази ранового процесу).

Обсяг і структура роботи. Робота викладена на 44 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 41 позицію, серед яких 27 вітчизняні, 14 іноземні. Роботу ілюстровано 2 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ РАН

1.1. Епідеміологія ранових інфекцій

У всі часи боротьба з інфекційними захворюваннями була однією з основних проблем. Історія розвитку асептики та антисептики почалася набагато раніше появи та накопичення достатньої кількості знань про інфекцію та шляхи її поширення. До введення принципів асептики та антисептики у клінічну практику 8 із 10 прооперованих пацієнтів гинули. Ранева інфекція швидко прогресувала, призводячи до сепсису та смертельного результату [2, 16, 17].

Термін «антисептика» означає комплекс заходів, спрямованих на знищення мікроорганізмів у рані, патологічному осередку, органах та тканинах, а також в організмі загалом. Таким чином, вона спрямована проти бактерій, які вже проникли в рану, і, отже, має головним чином лікувальне значення. Під асептикою прийнято розуміти систему заходів, які забезпечують попередження влучення мікробів у рану. Обидва комплекси заходів спрямовані на боротьбу з інфекцією, під якою розуміють процес взаємодії патогенного мікроорганізму (збудника інфекції) та сприйнятливого макроорганізму, що призводить до розвитку інфекційної хвороби. Історія антисептики цікава тим, що ілюструє проблеми визначення причинно-наслідкових зв'язків у медицині [4, 41].

Ранові інфекції є серйозним ускладненням травм, опіків та поранень. Хоча зараз пневмонія є найбільш важливою інфекцією у пацієнтів з ранами, ранова інфекція залишається серйозним ускладненням, характерним лише для реципієнта. Методи лікування травм розвивалися протягом останніх 70 років. Ця еволюція супроводжувалася змінами в етіології, епідеміології та підходах до профілактики ранових інфекцій. У 1950-х, 1960-х і 1970-х роках і до середини 1980-х років рани лікували методом експозиції з нанесенням місцевих антимікробних препаратів на ранову поверхню та поступовим видаленням тканин.

На додаток до втрати природного шкірного бар'єру для інфекції, коагульований білок та інші мікробні поживні речовини в рані в поєднанні з аваскулярністю рани призводять до мікробної колонізації. У деяких пацієнтів колонізація супроводжується інвазією мікроорганізмів, що призводить до інфікування рани.

На момент впровадження місцевої антимікробної терапії ушкодження лікували консервативною терапією. Був дозволений контрольований ріст бактерій на поверхні рани, щоб розщепити струп, а очищення було досягнуто щоденним лікуванням імерсійною гідротерапією. Після видалення струпа підкладка грануляційної тканини була покрита трансплантатами шкіри. Цей тип терапії використовувався в 1950-х, 1960-х, 1970-х і в 1980-х роках. Велика частина інформації про епідеміологію ранових інфекцій була опублікована в ці десятиліття. Найважливішими резервуарами для мікроорганізмів, які колонізували рани нових пацієнтів, були загальні ранові поверхні та шлунково-кишковий тракт пацієнтів. Передача мікроорганізмів відбувалася руками медпрацівників, фомітами та лікувальною водою, а за деякими даними, повітряним шляхом [3, 16, 41].

Факторами ризику колонізації рани або інфекції були розмір рани (відсоток ЗППТ) і тривалість госпіталізації. Спалахи інфекції у відділеннях мали місце і були пов'язані із зараженими матрацами і зараженою водою для гідротерапії. У кожному зі спалахів, пов'язаних із гідротерапією, мікроорганізм спалаху був стійкий до місцевого антимікробного засобу, який використовувався на момент спалаху. Також повідомлялося про інші спалахи, викликані мікроорганізмами, які були стійкі до місцевих протимікробних засобів.

Найпоширенішими причинами ранових інфекцій були бактерії, серед яких *Pseudomonas aeruginosa* є найважливішим видом. Менш поширеними причинами ранової інфекції були дріжджі, нитчасті гриби і віруси [2, 16].

Протягом десятиліть лікування опромінених ран ранові інфекції діагностували за симптомами та ознаками, за зовнішнім виглядом рани та біопсією рани на всю товщину в області, яка видавалася інфікованою під час клінічного огляду. Зразки біопсії тканин досліджували гістопатологічно та культивували кількісно. Ранова інфекція була діагностована за допомогою гістопатологічного дослідження, коли мікроорганізми спостерігали проникнення в життєздатну тканину під струпом. ранову інфекцію також діагностували за допомогою кількісних посівів, які дали 104 КУО/г тканини або 105 КУО/г тканини. Однак у дослідженні, опублікованому в 1981 році, були підняті значні сумніви щодо кількісних посівів через значну варіабельність кількісних підрахунків із зразків біопсії тканини, які були розділені та кожен культивованій окремо [3, 41].

У той час, коли впроваджувалися місцеві протимікробні засоби, пластикові ізолятори з фільтрацією повітря тестувалися зі змінним успіхом. Широкого застосування такі ізолятори не отримали. Пацієнтів, як правило, обслуговував персонал, одягнений у захисний одяг, включаючи шапки, маски, халати, бахіли, фартухи та рукавички [16].

Занурювальна гідротерапія використовувалася більшістю лікувальних установ деяких країн у попередні десятиліття лікування ран. До 1990 року 81,4% центрів продовжували використовувати імерсійну гідротерапію; 82,8% проводили гідротерапію всім пацієнтам, незалежно від розміру рани; і 86,9% центрів продовжували гідротерапію під час госпіталізації. Гідротерапія була пов'язана з передачею мікроорганізмів між пацієнтами. Однією з головних проблем із обладнанням для гідротерапії була складність дезактивації мішалок і аераторів у ваннах. Аератори та мішалки були видалені з гідротерапевтичних ванн і замінені на пластикові одноразові вкладиші для ванн, а перемішування води вироблялося стисненим повітрям, що випускається з каналів у пластиковому вкладиші. Навіть з цією модифікацією вода для гідротерапії

продовжувала перехресно заражатися між пацієнтами через неадекватне миття рук і використання бар'єрів особами, які доглядають [4, 16].

У спробі зменшити ризик передачі мікроорганізмів під час гідротерапевтичного лікування дослідники додали антимікробні агенти до гідротерапевтичної води. Було помічено, що гіпохлорит натрію знижує кількість мікроорганізмів на червоній і нешкірній шкірі. Хлорамін-Т у гідротерапевтичній воді був ефективним для усунення грамнегативних мікроорганізмів з ран після 5 днів лікування. Ніяких побічних ефектів не відзначено. В одному дослідженні, в якому гіпохлорит натрію додавали до води для гідротерапії, пацієнти відзначили більше дискомфорту, ніж при зануренні у воду без гіпохлориту натрію. Виділення парів хлору з гіпохлориту натрію у гідротерапевтичній воді подразнювало кон'юнктиву та слизову оболонку носа персоналу. Наразі невідомо, скільки центрів використовують дезінфікуючі засоби у гідротерапевтичній воді.

З середини 1980-х років і до теперішнього часу видалення рани та трансплантація замінили попередню експозиційну терапію, яка включала гідротерапію та поступову обробку рани, доки не було створено шар здорової грануляційної тканини з подальшим покриттям аутологічними трансплантатами шкіри. У деяких центрах раннє висічення рани виконується в перші кілька днів після травми. Останній підхід часто передбачає використання тимчасових ранових покриттів, таких як алотрансплантат, ксенотрансплантат і синтетичні матеріали. В інших центрах висічення рани та закриття рани великих ран проводяться протягом кількох тижнів, а трансплантація виконується аутологічною шкірою [2, 16].

Основні цілі раннього видалення рани включали зниження смертності, зменшення утворення рубцевої тканини для покращення косметичного результату та зменшення частоти ранової інфекції та системного сепсису. В одному центрі було зазначено, що після 1978 року, коли раннє висічення та

трансплантація шкіри були запроваджені для лікування ран, для загоєння яких потрібно більше 3 тижнів, частота задокументованого системного сепсису, що походить від рани, зменшилася з 6% до трохи більше 1% %. За цей же період автор зазначив, що рівень смертності внаслідок раневого сепсису знизився з 40% до 18% усіх смертей пацієнтів [2, 4].

Іншим важливим аспектом зміни в лікуванні ран є те, що з раннім видаленням і пересадкою шкіри необхідно було розробити нові визначення ранових інфекцій.

Запропоновані визначення ранових інфекцій, включаючи ранове імпетиго, відкриті хірургічні ранові інфекції, целюліт та інфекцію невірзаних ран.

Ще одне спостереження, яке потребує додаткового вивчення, полягає в тому, що переливання крові є фактором ризику інфікування пацієнтів з ранами. Цей несприятливий ефект переливання крові, здається, опосередкований імуносупресією на додаток до тієї, що спричинена травмами. Оскільки раннє висічення пов'язане зі значною крововтратою, що потребує переливання кількох одиниць крові, незрозуміло, наскільки переваги раннього висічення та закриття рани компенсуються подальшою імуносупресією пацієнта.

Під час одного спалаху пацієнти спочатку були занурені у воду з-під крана, щоб видалити прилиплі пов'язки, а потім промивалися м'яким струменем води з ручного пристрою. Хоча пацієнтів спочатку занурювали у водопровідну воду, щоб зняти прилиплі пов'язки, гідротерапію завершували прийняттям душу. Автори відновили види *Pseudomonas* з 2 гідротерапевтичних ванн. Спалах зник, коли гідротерапію замінили місцевим лікуванням ран у кімнатах пацієнтів.

Ще один спалах стався в лікувальному закладі, де гідротерапія проводилася виключно шляхом прийняття душу. Метицилін-резистентний золотистий стафілокок був виділений із культур зразків з носилок, які використовуються для прийняття душу, і рукоятки пістолета на ручному душі. Гідротерапія також була припинена в цьому відділенні та була замінена доглядом за ранами в кімнаті

кожного пацієнта. Запровадження цих заходів ліквідувало спалах. Незрозуміло, які порівняльні ризики передачі мікроорганізмів на рани пацієнтів під час занурювальної гідротерапії, гідротерапії за допомогою душа та догляду за ранами, що надається в кімнаті кожного пацієнта [2, 5, 17].

За останні 2 десятиліття важливі зміни в лікуванні ран могли змінити епідеміологію інфекцій у пацієнтів з ранами. Центральними для можливих змін в епідеміології є раннє висічення та закриття рани та заміна імерсійної гідротерапії на гідротерапію під душем або місцевий догляд за ранами в кімнатах пацієнтів.

Бар'єри для запобігання передачі мікроорганізмів пацієнтам використовувалися в попередні десятиліття і продовжують бути важливими елементами інфекційного контролю в сучасному лікуванні. В одному лікувальному закладі було проведено дослідження, щоб визначити, як найбільш ефективно ізолювати пацієнтів з ранами для запобігання передачі мікроорганізмів. Під час фази 1 (базова лінія) поетапного дослідження автори визначили, що 63% пацієнтів були колонізовані маркерними мікроорганізмами, які з'явилися на 4-8 дні дослідження. Етап 2 слідував за навчанням персоналу центру використанню належної техніки ізоляції. Цей підхід не призвів до зміни темпів колонізації. У фазі 3, абуло прийнято спрощений протокол ізоляції, рівень колонізації знизився з 63% до 33%, а значна затримка колонізації (від 7,8 до 21 дня) спостерігалася у пацієнтів, колонізованих *P. aeruginosa*. Ефективність спрощеного протоколу ізоляції була підтверджена під час його повторної оцінки на етапі 4.



Рис. 1.1. Фази загоєння ран

Метою змін у техніці гідротерапії від занурення до душу було зменшення передачі мікроорганізмів у рану. Неясно, який вплив зміни в техніці гідротерапії мали на епідеміологію ранових інфекцій [2, 16].

Незважаючи на те, що місцеві антимікробні засоби продовжують використовуватися, їхня роль для ран, утворених раннім висіченням і закриттям рани, залишається незрозумілою. Їх можна наносити на рану перед видаленням, а також на рани, які вирізали із затримкою або які неможливо вирізати. Враховуючи несприятливі ефекти місцевих протимікробних засобів та їх виділення грибів і стійких бактерій для колонізації поверхні рани, використання місцевих протимікробних засобів в епоху висічення рани потребує подальшого вивчення.

Вплив видалення рани на епідеміологію ранових інфекцій неясний. Зменшуючи ворота входу, вирізання та закриття рани може зменшити виникнення ранових інфекцій, але такий ефект не був доведений проспективними

рандомізованими клінічними дослідженнями, за винятком випадків ран 15% ЗППТ [2, 16].

Можливо, що при вирізанні ран і закритті місця висічення аутотрансплантатом або тимчасовому покритті алотрансплантатом чи іншими матеріалами щільність мікробної колонізації в місцях ушкоджень буде зменшена. Це зменшило б резервуар мікроорганізмів, що утворюються в колективних ранах пацієнтів у лікувальному закладі. Наскільки мені відомо, це ніколи не вивчалось.

Шлунково-кишковий тракт залишається потенційно важливим резервуаром і способом передачі мікроорганізмів, які колонізують рану. Це особливо вірно для великих ран. Джерела *P. aeruginosa*, які колонізують шлунково-кишковий тракт пацієнтів з ранами, включають руки медичних працівників, навколишнє середовище та їжу [3, 41].

1.2. Підходи до терапії ран

Стан пацієнта. Успішне лікування складних ран вимагає оцінки всього пацієнта, а не лише рани. Системні проблеми часто погіршують загоєння ран; навпаки, незагойні рани можуть свідчити про системну патологію.

Характеристика рани. Оцінити: (1) розмір і глибину ураження та ступінь підриву, (2) зовнішній вигляд поверхні рани — чи вона некротична чи життєздатна, (3) кількість і характеристики ранового ексудату та (4) стан навколоранових тканин (наприклад, пігментовані, рубцеві, атрофічні, целюлітні) [3, 4, 16].

Оксигенація тканин. Зазвичай причиною неадекватної оксигенації тканин є місцеве звуження судин в результаті симпатичної гіперактивності. Це може статися через дефіцит об'єму крові, біль, що не припиняється, або гіпотермію, особливо за участю дистальних відділів кінцівок.

Дефіцит вітамінів і мінералів також вимагає корекції. Дефіцит вітаміну А зменшує кількість фібронектину на поверхні рани, знижуючи клітинний

хемотаксис, адгезію та відновлення тканин. Вітамін С необхідний для гідроксилювання проліну та подальшого синтезу колагену.

Перев'язування складної анатомічної ділянки (наприклад, навколо виразки п'яти) потребує пов'язки з високою конформністю, такої як надтонкий гідроколоїд. Закріплення пов'язки у дуже вологому складному місці (наприклад, навколо крижово-куприкової виразки) потребує зручної та добре прилягаючої пов'язки, такої як вафельний гідроколоїд.

Гідрогелеві листи та неадгезивні форми корисні для закріплення ранової пов'язки, коли навколишня шкіра крихка [6, 15, 17].

Місцеве застосування тромбоцитарних факторів росту має помірний сприятливий ефект у сприянні загоєнню ран. Бекаплермін гель 0,01%, рекомбінантний людський тромбоцитарний фактор росту (ТФР), який виробляється за допомогою генної інженерії, схвалений Управлінням з контролю за продуктами для сприяння загоєнню діабетичної виразки стопи. Регранекс протипоказаний особам з відомим раком шкіри в місці застосування. Ліюфілізована плазма, збагачена тромбоцитами, виявилася перспективною в дослідженні на тваринах [4].

Колаген становить значну частину некротичних м'яких тканин у хронічних ранах. Фермент колагеназа, який утворюється шляхом ферментації *Clostridium histolyticum*, допомагає видалити нежиттєздатні тканини з поверхні ран. Однак колагеназа не є заміною для початкового хірургічного висічення грубо некротичної рани.

Інші місцеві засоби, які використовувалися для лікування ран, це цукор, антациди та мазі з вітаміном А та Д.

Слід уникати цитотоксичних агентів, таких як перекис водню, повідон-йод, оцтова кислота та розчин гіпохлориту натрію.

Знеболення рани, змочуючи пов'язки перед видаленням. Розгляньте можливість використання 2% місцевого гелю лідокаїну під час догляду за ранами [3, 16].

1.3. Лікування окремих видів ран

Пролежні. Лікування пролежнів потребує тривалого хірургічного та медсестринського догляду.



Рис. 1.2. Поширена площа пролежня демонструє вплив тиску, зсуву та вологи



Рис 1.3., 1.4. Крижовий пролежень до і після закриття клаптя.

Протягом необхідного тривалого періоду лікування у пацієнта залишається ризик розвитку нових пролежнів на інших ділянках. Лікування, зокрема показання до опорних поверхонь, базується на відповідній стадії пролежня [4, 16].

Венозні виразки. Лікування венозних виразок включає компресійну терапію, забезпечення вологого ранового середовища та видалення некротизованої тканини. Більшість венозних виразок загоюються лише за допомогою цих заходів. Деякі вимагають пересадки шкіри розщепленої товщини або застосування біоінженерної шкіри (наприклад, Apligraf, Dermagraft). Показано, що пентоксифілін (трентал) і насіння кінського каштана (продаються в супермаркетах і спеціалізованих магазинах здорового харчування) прискорюють загоєння виразок венозного стазу. У деяких випадках компресійна терапія недостатня для підтримки загоєння венозних виразок, і може бути корисним хірургічне видалення вени або перев'язування венозних перфораторів.



Рис 1.5. Крижова виразка.

Дослідження 98 кінцівок з активними хронічними венозними виразками показало, що всі, крім однієї, мали венозний рефлюкс; дослідження також показало, що більшість із цих пацієнтів отримали б користь від хірургічного або ендovasкулярного втручання. Інші дослідження показали більш скромний рівень користі від корекційної венозної хірургії [2, 16].

Діабетичні виразки стопи. Лікування діабетичної виразки стопи вимагає наступного: (1) відповідне терапевтичне взуття, (2) щоденні фізіологічні розчини або подібні перев'язки для забезпечення вологого середовища рани, (3) санація у разі необхідності, (4) антибіотикотерапія за наявності остеомієліту (5) оптимальний контроль рівня глюкози в крові та (6) оцінка та корекція периферичної артеріальної недостатності.

Покриття рани культивованими клітинами людини або гетерогенними пов'язками та/або трансплантатами, застосування рекомбінантних факторів росту, терапія ран негативним тиском і лікування гіпербаричним киснем також можуть бути корисними.

Лімфедема. Хоча лімфедема зазвичай не є причиною виразки, виразки на кінцівках можуть не загоюватися через неліковану лімфедему. Нічне підняття ніг і еластичне обгортання або підтримуючий шланг є доречним доповненням до лікування нерозбірливої рани на набряклій кінцівці. Для прогресуючої лімфедери, яка не реагує на неї, корисним варіантом лікування є комплексна протизастійна фізіотерапія [2, 16].

Як і у випадку з аутолітичною та ферментативною санацією, медична література рясніє поодинокими повідомленнями про випадки, і, знову ж таки, є мало даних для стислого порівняння результатів з іншими методами терапії.

За винятком опікових ран, тиск і тривалість застосування тиску є головними чинниками патогенезу більшості ран, які сьогодні лікуються. Тому цілком зрозуміло, що пом'якшення цих стресів є важливим для загоєння цих ран. Хоча це, здавалося б, не пов'язане з мікробіологією догляду за ранами, більш

уважний огляд може виявити, що механічний догляд за раною та інфекція можуть бути більш тісно пов'язані. Звичайно, рани, у яких тиск не зменшується належним чином, можуть заживати довше, а отже, можуть піддаватися більшому ризику інфікування. Література, що описує сфери, в яких актуальний компонент лікування зниження тиску, досить велика. У цьому огляді ми зосередимося на одній дуже складній клінічній ситуації, розвантаживши діабетичну виразку стопи, щоб зменшити тиск.

Хоча багато методів використовувалися для захисту нижніх кінцівок від сильного повторюваного тиску (наприклад, постільний режим, відсутність навантаження, допомога милицями та протези), багато з цих підходів виявилися непрактичними. У більшості амбулаторних пацієнтів із ранами у важких областях, таких як підошва стопи, такі рани утворилися через неврологічне сенсорне пошкодження. Таким чином, нормальний ноцицептивний зворотний зв'язок, який би стримував активність чутливої особи, відсутній, тим самим усуваючи, мабуть, найбільшого союзника клініциста, який намагається запобігти подальшому пошкодженню рани — біль [4, 41].

Виходячи з вищезазначеної частоті відсутності болючого зворотного зв'язку, комплексні стратегії розвантаження для людей з ранами у важких зонах зіткнулися з головоломкою: бажанням забезпечити частий нагляд і догляд за раною (наприклад, легкість видалення рани). розвантажувальний пристрій) і бажання забезпечити дотримання розвантажувального пристрою (наприклад, ускладнення видалення пристрою). Це призвело до двох основних категорій розвантажувальних пристроїв: знімних і незнімних. Незважаючи на нестачу порівняльних випробувань, які рандомізовано оцінюють ці пристрої, у таблиці 5 наведено рекомендації щодо результатів різних звітів . Хоча з цих звітів неможливо зробити чіткі висновки (насамперед через значні відмінності в методах і популяціях), узгодженість тривалості загоєння повноконтактної

пов'язки призвела до того, що вона вважається «золотим стандартом» з точки зору якості зняття навантаження і тривалість загоєння [4].

Закриття рани за допомогою вакууму. Ще одна нещодавно представлена перспектива зниження тиску в ранах передбачає застосування тиску нижче атмосферного. По суті, стерильна відкрита пінна пов'язка накладається на рану, яка потім закривається для зовнішнього середовища, щоб уможливити застосування низького рівня вакууму (125 мм рт. ст.) [16].

Вакуум успішно використовувався для лікування різноманітних типів ран, знижує інтерстиціальний тиск, відновлює кровотік і видаляє фактори, що пригнічують клітини, у хронічній рановій рідині. Крім того, було показано, що закриття рани за допомогою вакууму зменшує бактеріальне навантаження в тканинах у 1000 разів після 4 днів лікування в експериментальній моделі інфікованої рани, а також є корисним у лікуванні глибокої інфекції рани груднини [3, 5].

Інфекційний контроль. Окрім необхідності контролювати мікробні популяції, які існують у ранах, щоб мінімізувати ймовірність інфікування рани, існує потреба контролювати розповсюдження потенційно патогенних представників мікрофлори рани в навколишнє середовище, щоб мінімізувати можливість перехресного зараження. У цьому відношенні пов'язки на рани слід розглядати як важливий інструмент контролю інфекції, оскільки багато з них здатні фізично запобігти передачі патогенних бактерій і вірусів, що передаються через кров. Було також показано, що пов'язки, які здатні підтримувати вологе середовище рани, мінімізують розповсюдження мікроорганізмів з опікових ран у повітрі під час зняття пов'язки, а також зменшують рівень інфікування рани [14].

Шкірні рани включають відкриті тканини, які за нормальних умов були б стерильними, тобто вільними від мікробного забруднення. Однак, як і звичайна неушкоджена шкіра, новоутворена рана природним чином колонізується мікроорганізмами, а пошкоджена тканина сприятиме їх розмноженню. На

додаток до теплих, вологих і поживних умов, ішемічні рани (як правило, хронічні) часто характеризуються гіпоксією тканин, некрозом і порушенням імунної відповіді. Таким чином, комменсальна аеробна та анаеробна мікрофлора людського організму (першоджерелами яких є шкіра, ротова порожнина, кишківник і сечостатевої тракт) отримує можливість закріпитися в аномальному, але сприятливому середовищі, де стратегії їх виживання може зробити їх патогенними, а не комменсальними. Оскільки мікроорганізмам з різних джерел надається можливість колонізувати звичайне, але неприродне середовище існування, мікробна взаємодія, унікальна для цього конкретного середовища, може суттєво впливати на патогенез і загоєння ран [35].

Більшість відкритих ран полімікробні. Огляд літератури показує, що анаеробні бактерії складають у середньому одну третину від загальної кількості мікробних видів у колонізованих ранах, і ця кількість збільшується приблизно до 50% в інфікованих ранах. Таким чином, антимікробне лікування клінічно інфікованих та/або незагойних полімікробних ран має охоплювати різноманітні потенційно синергетичні аеробні або факультативні та анаеробні мікроорганізми, а не просто націлюватися на специфічні патогени, які часто сприймаються як збудники (наприклад, *S. aureus* та *P. aeruginosa*).

Перехід колонізованої рани в інфікований стан не можна передбачити за наявністю конкретного типу бактерії або конкретного патофізіологічного стану, оскільки безліч факторів, імовірно, одночасно впливають на патогенез рани. Мікробіологічні фактори, такі як щільність популяції, типи присутніх мікроорганізмів, а також мікробна взаємодія та фактори хазяїна, такі як ефективність імунної відповіді та стан тканини, усі є критичними та повинні розглядатися разом як фактори, що сприяють зараженню [14].

Клінічні дослідження показали, що вимірювання мікробного навантаження тканини в рані може передбачити уповільнене загоєння або інфекцію. Техніка кількісної біопсії тканини, ймовірно, найбільш корисна для травматичних або

хірургічних ран для визначення правильного часу для закриття рани або трансплантації, але її цінність у рутинному лікуванні хронічних ран, що не загоюються, менш практична. Вважається, що методика взяття проб мазка також має обмеження, зокрема той факт, що вона збирає поверхневі забруднювачі, які не відображають глибші інфікуючі мікроорганізми. Однак, оскільки синергія, безсумнівно, виникає в полімікробних ранах, поверхневі мікроорганізми цілком можуть сприяти патогенезу рани. Поверхневий відбір проб може надати якісні та кількісні або напівкількісні дані, а також було продемонстровано кореляцію між підрахунками тканин і поверхневих мазків. Незважаючи на те, що поверхнєве взяття зразків може проводитися персоналом без хірургічного досвіду і не передбачає інвазії тканин або травми пацієнта, його широке та безумовне використання слід заперечити. У цьому відношенні автори вважають, що тільки рани, які є клінічно інфікованими або ті, які не мають клінічних ознак інфекції, але погіршуються або мають тривалу історію незагоєння, заслуговують на взяття поверхневого мазка для мікробіологічного аналізу [4].

У лабораторії мікробіологічний аналіз повинен ґрунтуватися на наданій клінічній інформації (наприклад, тип і місце рани, пов'язаний неприємний запах, ознаки інфекції, антибіотикотерапія), щоб гарантувати отримання значущих результатів у якомога коротший час. Як приклад, антибіограму для *S. aureus*, виділеного зі змішаної культури, не слід надавати, якщо клінічні ознаки інфекції не очевидні та якщо в фарбуванні за Грамом не видно запальних клітин. Подібним чином повідомлення про змішану аеробно-анаеробну культуру з інфікованої сакральної пролежні може не просто вказувати на «брудну», фекалійно забруднену та погано відібрану рану, але насправді може вказувати на потенціал підвищеної патогенності, викликаної синергією мікробів. Отже, щоб звести до мінімуму можливість інфікування рани та виключити мікроорганізми як фактор уповільненого загоєння неінфікованих ран, життєво важливий

міждисциплінарний підхід до лікування ран, що включає постійний діалог між лабораторним і клінічним персоналом [4, 5].

З практичної точки зору, контроль мікробного навантаження в ранах є життєво важливим фактором для мінімізації інфекції, і цього можна досягти кількома способами. Протимікробні засоби (антибіотики) в основному використовуються або з профілактичною метою при лікуванні ран, які, ймовірно, будуть сильно забруднені після операції, або з терапевтичною метою при лікуванні клінічно інфікованих ран. Оскільки як аеробні, так і анаеробні патогени можуть сприяти інфікуванню полімікробних ран (часто через синергічні взаємодії), антибіотики широкого спектру дії забезпечують найбільш успішне лікування. Рани, які сильно забруднені (наприклад, хронічні або гострі травматичні), не заживають і, можливо, погіршуються, але мають лише місцеві або відсутні клінічні ознаки інфекції, можуть бути корисними від місцевої антибіотикотерапії або антисептичної терапії. Незважаючи на те, що місцеві антибіотики є вибірково токсичними для бактерій, а не для тканин хазяїна, вони, ймовірно, викликають резистентність бактерій, і з цієї причини антисептики частіше застосовують місцево. Однак тривале використання антисептиків може поставити під загрозу життєздатність тканини господаря і, отже, протидіяти стимулюванню загоєння, викликаного антимікробним ефектом [4, 14].

Незважаючи на те, що мікробіологія ран активно досліджується в останні роки, ще багато чого потрібно дізнатися про мікробні механізми, які індукують інфекцію та перешкоджають загоєнню ран. Отже, дебати щодо участі мікробів у загоєнні ран, ймовірно, триватимуть. Надаючи детальний аналіз ранової мікробіології разом із поточною думкою та суперечками щодо оцінки та лікування рани, цей огляд намагався охопити та розглянути мікробіологічні аспекти, які є критичними для успішного лікування ран та їх мікробної флори [16, 35].

1.4. Використання мазей та інших МЛФ для лікування гнійних ран

Вибір лікарської форми та способу введення організму є важливим для успішної медикаментозної терапії захворювання, оскільки препарат впливає на процес загоєння не тільки діючою речовиною, але сумішшю всіх її компонентів. Неправильно підібрана лікарська форма може спричинити не тільки підвищену чи послаблену ефективність діючої речовини, але і повну її відсутність [1, 9].

Лікарські форми для зовнішнього застосування різняться великим асортиментом і мають сильну тенденцію подальшого вдосконалення. Це пов'язано з перевагами цієї групи препаратів, які можуть створити необхідну концентрацію у запаленні, усунути побічні реакції, які часто виникають при пероральному та ін'єкційному способі введення. Крім того, мазь може вводити різні гідрофільні та ліпофільні препарати через основи, що регулюють вивільнення та біодоступність ліків. Аналіз літератури показує, що серед лікарських форм для місцевого застосування є тенденція до збільшення асортименту та обсягу виробництва м'яких лікарських форм [1, 8, 10, 11].

Недавні дослідження довели ефективність місцевого лікування інфекційних ускладнень ран багаторазовим складом препаратів цілеспрямованої дії. У цьому аспекті вивчені лікарські форми, такі як мазі (креми), гелі, пластири, аерозолі. Встановлено, що мазь є найбільш зручною для місцевої обробки ран лікарською формою [18, 28, 33].

Біофармацевтичними найважливішими факторами, що впливають на фармакокінетичну активність мазей, є:

- стан шкіри;
- фізико-хімічний стан лікарських засобів (основа, сіль, поліморфізм, розчинність у компонентах основи, ступінь дисперсності тощо);
- основа мазі;
- технологічний процес приготування мазі [18, 23, 32].

Стан шкіри та фізико-хімічні властивості лікарських засобів (їх розчинність, полярність, ступінь дисоціації) визначають повноту потоку ліків. Механізм проникнення ліків через шкіру у багатьох авторів трактується по-різному. Шкіра людини - це мембрана, яка складається з декількох шарів. Найбільш міцний ороговілий клітинний шар складається з епідермісу та дерми. Потім слід підшкірний шар, жировий шар та фактична жирова тканина. Фармакокінетика після шкірного застосування лікарських засобів - це процес, який складається з трьох етапів. Спочатку лікарська речовина дифундує через роговий шар, епідермальну, а потім шкірну тканину. Також можлива дифузія препарату в зворотному напрямку, залежно від гідрофільних або гідрофобних властивостей препарату. Потім всмоктування препарату в капілярному кровотоці з подальшим вивільненням організму. Певний вплив на вивільнення ліків з фармацевтичних мазей виявляє технологія, що включає різноманітні технологічні методи: подрібнення, введення ліків на основі, нагрівання, змішування, гомогенізація тощо. Відомо, що більшість препаратів виявляють найвищу активність в іонному або молекулярному стані. Тому необхідно вибирати таку структуру, в якій препарат має найбільший ступінь дисперсії. Дослідження багатьох авторів виявили, що кортикостероїди та сульфаніламідні досить великі кількості мазей, що виділяються і всмоктуються через шкіру при розподілі до кількох мікрометрів [29, 33].

На сьогоднішній день у вигляді мазей застосовуються препарати, що належать майже до всіх фармакологічних груп. Мазі, як правило, являють собою складні композиції, що складаються з лікарських засобів, рівномірно розподілених в мазевих основах, забезпечуючи оптимальну консистенцію, і є важливим фактором у визначенні терапевтичної ефективності лікарської форми [22, 27, 32].

Висновки до розділу 1

Місцеве лікування запальних процесів у ранах сьогодні є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Ефективність місцевої терапії при застосуванні різних препаратів залежить від диференційованого підходу до застосування препаратів залежно від фази загоєння ран. Аналіз джерел літератури вказує на актуальність нових комбінованих препаратів для лікування запальних процесів у ранах з урахуванням різних фаз загоєння ран.

Боротьба з інфекціями, заходи профілактики влучення інфекції в операційну рану досі вимагають серйозних пошуків оптимальних наукових рішень. Необхідність ретельного підходу до вибору препаратів для обробки операційного поля обумовлена великою значимістю власної бактеріальної мікрофлори шкіри пацієнта у розвитку післяопераційної інфекції.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Теоретичне обґрунтування вибору екстрактів хлорофіліпту та тополі у якості АФІ для лікування ускладнених ран

Серед вітчизняних антисептиків природного походження широке визнання набув хлорофіліпт. Він відрізняється спрямованою бактеріцидною та бактеріостатичною активністю до антибіотикочутливих, антибіотикостійких та антибіотикозалежних штамів стафілококів, не виявляє селективної здатності у формуванні відповідної або множинної лікарської стійкості [30, 36].

Антистафілококова активність існуючих лікарських форм хлорофіліпту переконливо доведена багаторічним клінічним досвідом лікування органних та генералізованих гнійно-запальних захворювань, внаслідок чого не потребує додаткового мікробіологічного дослідження. Разом з цим, недоліком існуючої номенклатури лікарських форм хлорофіліпту з поглядом на поширеність стафілококових дерматитів, бешихи, пухирчатки та інших слід вважати відсутність відповідних м'яких лікарських форм. У зв'язку з цим, метою запланованого мікробіологічного дослідження стало визначення придатності хлорофіліпта для створення препаратів зовнішнього, контактного призначення.

Численними дослідниками мікробіологічно обґрунтовано дози густого екстракту хлорофіліпта в складі МЛФ, у концентрації 0,1-1,5% екстракт хлорофіліпту виявляє переважно бактеріостатичну дію, при 2-3,5% екстракт хлорофіліпту виявляє антимікробні властивості у тому числі до метицилін-резистентних стафілококів. Таким чином раціональною концентрацією ГЕХ у МЛФ є 3% [30, 31, 37].

Хлорофіліпт отримують з листя евкаліпта, густий екстракт називається завдяки високому вмісту хлорофілу. Хлорофіл пігмент макрогетероциклічних, що відноситься до металопорфіринів. Порфірини — природні макрогетероциклічні пігменти, які містять у молекулі цикл порфіну —

тетрапірольну макроциклічну сполуку, в якій чотири залишки піролу почергово з'єднані метиновими групами. Всередині порфіну можуть знаходитись атоми металів: заліза (гемоглобін та деякі ферменти), магнію (хлорофіл і його аналоги), кобальту, цинку. Попередниками в біосинтезі порфіринів є гліцин і бурштинова кислота. У складі хлорофілів порфіни беруть участь у важливих окисно-відновних реакціях.

Хлорофіліпт має виражену антибактеріальну, детоксичну дію щодо стафілококів, стійких до антибіотиків, впливає на здатність мікробних клітин формувати відповідну стійкість, виявляє протизапальні властивості, що дозволяють діяти на патогенні механізми інфекції [36, 37].

Хлорофіліпт як лікарський засіб, що широко використовується в різних областях медицини, хірургії, гінекології, травматології, комбустиології, офтальмології, дерматології, онкології тощо. Розробкою з хлорофиллипту займалися в Інституті по мікробіології та імунології ім. Мечникова під керівництвом за академіка Надтоки Валентини Лукінішни [30, 31].

Сьогодні препарати хлорофіліпту застосовують у вигляді спиртового розчину з концентрацією 0,25% і 1% масляного розчину з концентрацією 2%, ін'єкцій ліків, спрею, супозиторіїв і таблеток. Ці препарати виявляють високу антибактеріальну активність по відношенню до стафілококів, стрептококів, паличкового тифу, паратифу А і В, кишкової палички, гнійних та анаеробних збудників лестеріозної інфекції та пригнічують ріст дифтеріїних паличок і трихомонад; мають виражені протизапальні властивості, сприяють швидкому загоєнню ран; виявляють знеболюючий ефект та слабкий седативний ефект [30, 31].

Здавна кора, листя і бруньки різних видів тополі використовуються в народній і традиційній медицині завдяки наявності протизапальної, знеболювальної, бактерицидної, сечогінної і жарознижуючої. Крім того, за даними літератури ліпофільний і гідрофільний екстракти кори тополі китайської

дозою 50 мг/кг на моделі гострого запального набряку проявляють виражену антиексудативну активність [7, 25].

Нашу увагу привернув рідкий екстракт бруньок тополі чорної (РЕБТЧ), який отримують з бруньок тополі чорної. Він проявляє виражену антибактеріальну, детоксикуючу дію щодо стафілококів, стійких до дії антибіотиків, а також протизапальні і ранозагоювальні властивості. Дані клінічні ефекти зумовлюють комплексну дію на патогенні механізми, які викликали інфекційне запалення і може доповнити активність екстракту хлорофіліпту [24, 39].

Екстракт тополі проявляє протизапальну, болезаспокійливу, ранозагоювальну, противиразкову, заспокійливу, жарознижуючу, потогінну, протисвербіжну, антимікробну і противірусну дії. Речовини тополі проявляють значні потогінні і антимікробні властивості, є сильним дезинфікуючим засобом, яке можна застосовувати для зниження температури. Ефективні ванни при різних дерматозах і висипах, фурункульозі, корості. Примочки і припарки робляться в разі пошкодження сухожильних зв'язок і нервів, при артритах, подагрі, невралгіях. Екстракт на основі тополі дозволяє на 30-40% швидше усунути запальні процеси в організмі людини. Вдихання випарів ефірного масла тополі сприяє усуненню головного болю. Особливо в тих випадках, коли немає медичних препаратів від головного болю під рукою. А також при гострих захворюваннях дихальних шляхів для розрідження слизу, хронічних бронхітах з гнійними мокротами. Прийом ванн благотворно впливає на нервову систему, виявляючи заспокійливі властивості при безсонні, депресії, різних психозах. Для цього бажано використання ванн протягом 5-10 днів. Особливо це корисно в осінній та весняний час, коли спостерігається загальне загострення багатьох захворювань. У вигляді масок для обличчя можна використовувати при боротьбі з висипом вугрів і прищами. Також можна робити корисні маски на голові для боротьби з випаданням волосся [7, 40].

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктом дослідницької роботи є розробка мазі комплексної дії, що містить густий (гідрофобний) екстракт хлорофіліпту та рідкий екстракт бруньок тополі чорної. Допоміжні речовини, які були використані розробці мазі: арістофлекс, полісорбат-80, кукурудзяну олію та воду очищену.

Екстракт хлорофіліпту густий (Extractum Chlorophyllipti spissum).

Табл 2.1.

Властивості екстракту хлорофіліпту густого

Назва:	Хлорофіліпту екстракт густий
Виробник:	Державне підприємство "Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України", Україна
Лікарська форма:	Екстракт
Форма випуску:	Екстракт густий (субстанція) у контейнерах пластмасових для фармацевтичного застосування
Діючі речовини:	евкаліпту прутovidного листя (<i>Eucalyptus viminalis</i> Labill folium) екстракт густий (10:1) (екстрагент - етанол 93 % (об/об)) з вмістом терпеноїдів не < 70 %
Номер реєстраційного посвідчення:	UA/15238/01/01

Густа маса темно-зеленого кольору, характерний запах. Розчинний у 95% спирті, ефірі, хлороформі, практично не розчиняється у воді. Має сильну бактеріостатичну та бактерицидну активність завдяки складним біологічно активним речовинам. Виробник ДП "ДЗ ДНЦЛЗ" [30, 31, 37].

Рідкий екстракт бруньок тополі чорної (*Extractum gemmae Populi nigri liquidum*).



Рис. 2.1. Екстракт бруньок тополі чорної

Рідкий екстракт бруньок тополі чорної отримують водною екстракцією бруньок тополі чорної (*Populus nigra* L.). Екстракт містить смолу, ефірне масло, фенолглікозиди салицин і популін, хризин, дубильні речовини, флавоноїди, бензойну, коричну, яблучну і галлову кислоти, вітамін С, лейкоантоціани.

Екстракт володіє гірко-бальзамним ароматом, легко розчинний у воді, зберігається до трьох (і більше) років при температурі 5-25 ° С не втрачаючи своїх лікувальних властивостей. Екстракт простий в застосуванні, добре переноситься організмом і може застосовуватися як в лікарнях, так і в домашніх умовах [7, 24, 39].

Допоміжні речовини

Полісорбат 80 (ЕР 5, 2004., с. 2270)

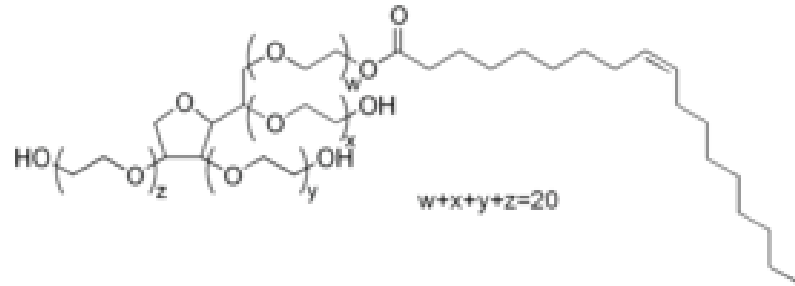


Рис. 2.2. Структурна формула полісорбату 80

Полісорбат 80 – в'язка, водорозчинна, жовта рідина.

Полісорбат 80 отримують шляхом етоксилування сорбіту. Сорбітан – це зневоднена форма сорбіту, цукрового спирту, який природним чином міститься в деяких фруктах. Етоксилування це хімічна реакція, в якій етиленоксид додається до субстрату (в даному випадку сорбітан). Сорбітан реагує з 80 одиницями етиленоксиду (звідси і 80 в назві). Останнім етапом є додавання однієї групи олеїнової кислоти, етерифіковані як гідрофобний хвіст.

У косметиці та засобах особистої гігієни полісорбат 80 використовують як поверхнево-активну речовина, емульгатор і солюбілізатор. Полісорбат 80 є неіоногенною поверхнево-активною речовиною, має нейтральний заряд.

Полісорбат 80 також діє як солюбілізатор з широким спектром гідрофільних характеристик. Його можна використовувати індивідуально або в поєднанні з різними іншими гідрофобними емульгаторами для отримання багатьох різних типів емульсійних систем, таких як «олія у воді» і «вода в олії».

При використанні окремо полісорбат 80 є відмінним солюбілізатором для ефірних олій і має хорошу функцію в якості змочувального агента, модифікатора в'язкості, антистатичного агента, стабілізатора і диспергуючого агента. Полісорбат 80 також може поліпшити змивання безводних скрабів і очищуючих олій. Полісорбати використовуються в різних продуктах, включаючи освіжувачі

шкіри, засоби по догляду за шкірою, засоби для очищення шкіри, основи і основи для макіяжу, шампуні і ароматичні порошки.

Рідка речовина від лимонного до бурштинового кольору зі слабким запахом, гірким смаком. Складний ефір олеїнової кислоти та сорбітану поліоксиетилованого. Відноситься до синтетичних емульгаторів. Розчинний у воді та органічних розчинниках. Щільність від 1060 до 1100 г / см³; рН від 6,0 до 8,0 (5% -ний водний розчин препарату потенціометрично), HLB 14,5 [12].

Арістофлекс (Aristoflex AVC) являє собою нейтралізований зшитий сополімер акриламідопропілпропанової сульфанової кислоти та вінілпіролідону. Емульсії з Арістофлекс мають приємні реологічні та тактильні властивості, можуть виготовлятися при рН від 4.0 і залишатися стабільними навіть без додаткового введення емульгаторів.



Рис. 2.3. Арістофлекс (Aristoflex AVC)

Арістофлекс застосовується як загусник для емульсій «масло-у-воді» (молочко, крем, крем-гель) і як гелеутворювач для водних систем.

Особливості застосування: Aristoflex AVC чутливий до електролітів. Aristoflex AVC може використовуватись у широкому діапазоні рН (4.0 – 9.0). Нижчі рН (нижче 4.0) можуть призвести до розпаду полімеру з виділенням кислоти при тривалому зберіганні, і, отже, втрати в'язкості. Aristoflex AVC добре

сумісний з органічними полярними розчинниками, що дозволяє готувати водно-спиртові гелі з вмістом етанолу більше 50%.

Табл 2.2.

Властивості аристофлекс

Хімічна назва	Каприловий/каприновий тригліцерид амоній акрилоїлдиметилтаурат/ сополімер VP трилаурет-4 фосфат полігліцерил-2-сесквіізостеарат
Призначення	Модифікатор реологічних властивостей, загусник, гелеутворювач, емульгатор
Хімічний тип	Синтетичні полімери
Може застосовуватись	Крем, лосьйон, кольорова косметика
Властивості	Загущувальні властивості, попередньо нейтралізований, піддається холодній обробці, підвищена розтікуваність, емульгуючі властивості, швидке всмоктування шкірою
Зовнішній вигляд:	дрібний білий порошок
Походження	синтетичне
pH (1% розчину)	4.0 - 6.0
В'язкість (1% розчину)	48000 - 80000 мПа / · с
Дозування	0,5 - 2%
Розчинність	у воді чи олії

Введення 1% Aristoflex AVC дозволяє отримати стабільну емульсію, що містить 15-20% олій.

Зберігання: тривале зберігання рекомендується у темному місці при температурі до +25 °С, захищати від потрапляння прямих сонячних променів та вологи [34].

Олія кукурудзяна, *Maydis oleum raffinatum* (PhEur), Refined maize oil (BP), Corn oil (JP, USP, CAS № 8001-30-7); син.: Maize oil, Majsao СТ — прозора масляниста рідина світло-жовтого кольору зі слабким характерним запахом, м'яким пікантним та злегка солодким смаком. До складу олії кукурудзяної входить комплекс етерів (тригліцеридів) природних жирних кислот із гліцериллом. Згідно з Європейською Фармакопеєю до складу олії кукурудзяної входять кислоти: арахідонова ($\leq 0,8\%$), біхінова ($\leq 0,5\%$), олеїнова (20,0–42,2%), лінолева (39,4–65,6%), пальмітинова (8,6–16,5%), стеаринова (1,7– 3,3%) та ліноленова (0,5– 1,5%). Також олії кукурудзяної містить до 240 мг% вітаміну Е.

Олію кукурудзяну одержують із зерен та зародків кукурудзи звичайної (*Zea mays* родини Gramineae) пресуванням і/або екстракцією з подальшим рафінуванням. Властивості олії кукурудзяної: Тпл 18–10 °С; Тзайм 393 °С; густина — 0,915–0,918 г/см³; гідроксильне число — 8–12; йодне число — 102–130; кислотне число 2–6; перекисне число $\leq 10,0$; число омилення — 187–195; показник заломлення $n_{40D}=1,470$ – $1,474$, $n_{40D}=1,464$ – $1,468$; в'язкість (динамічна) — 37–39 мПа·с; змішується з бензином, хлороформом, дихлорметаном, етером та гексаном; практично не розчиняється в спирті (95%) та воді. Несумісна з препаратами, які містять оксиди титану та цинку, внаслідок активування останніми процесів фотоокиснення.

Олія кукурудзяна рафінована використовується у фармацевтичному виробництві в основному як розчинник в/м ін'єкціях, носій у ЛП для місцевого застосування та як зв'язувальна речовина при виробництві таблеток та капсул для перорального застосування. В поєднанні з ПАР та гелеутворювачами рафінована олія кукурудзяна використовується для виготовлення ветеринарних вакцин.

Завдяки високому вмісту ненасичених жирних кислот вона використовується як харчова олія та як складова дієти хворих із гіперхолестеринемією.

Олія кукурудзяна неочищена використовується для технічних цілей — у виробництві мила, оліфи, фарб, змащувальних масел, штучного каучуку, а також у виробництві хімікатів та засобів боротьби із шкідниками.

Зберігається в герметичних контейнерах, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці. При тривалому зберіганні на повітрі густішає та гіркне. Витримує стерилізацію сухим жаром при 150 °С протягом 1 год [26, 34].

Вода очищена

H₂O

Мол. м.18,02

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

Змішується з усіма полярними розчинниками. У складі ЛП може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, а також з лужними і лужноземельними металами та їх оксидами (напр. кальцію та магнію оксид), ангідридами солей з утворенням гідратів різного складу, кальцію карбідом.



Рис. 2.4. Вода очищена

Опис: прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху.

В.о. та воду для ін'єкцій отримують з води питної методами дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу та інш. В.о. є нетоксичною та не подразливою речовиною.

Вода очищена зберігається протягом 3 діб у щільно закритих контейнерах, в умовах, що запобігають розвитку мікроорганізмів [13, 19, 20].

2.3. Методи дослідження

Аналіз – це поділ об'єкта на складові частини з метою їх самостійного вивчення. Різновидом аналізу є поділ на класи (множини) предметів на підкласи – класифікація і періодизація.

Синтез – метод вивчення об'єкта у його цілісності, у єдиному взаємному зв'язку його частин. Синтез дозволяє узагальнити поняття, закони і теорії. За допомогою синтезу узагальнюють результати експерименту.

Аналогія — (грец. *αναλογία* — «відповідність») — подібність, схожість у цілому відмінних предметів, явищ за певними властивостями, ознаками або відношеннями.

Узагальнення – це метод наукового пізнання, за допомогою якого фіксуються загальні ознаки й властивості певного класу об'єктів і здійснюється перехід від одиничного до загального, від менш загального до більш загального.

Порівняння – метод пізнання на основі умовиводів щодо схожості чи відмінності об'єктів, а також знаходження загального, притаманного об'єктам. За допомогою порівняння виявляють якісні й кількісні характеристики предметів, класифікується, упорядковується та оцінюється зміст явищ і виробничих процесів.

Систематизація — метод зведення розрізнених знань про предмети (явища) в єдину наукову систему, встановлення їхньої єдності. Систематизація є відображенням єдності світу і ґрунтується на вивченні суттєвих зв'язків, які об'єднують ці предмети (явища).

Висновки до розділу II

1. Враховуючи терапевтичну активність хлорофіліпту та РЕБТЧ обґрунтовано вибір АФІ мазі для лікування II та III фази ранового процесу.
2. Наведено перелік методів дослідження.

РОЗДІЛ 3

ОБҐРУНТУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙНОЇ МАЗІ З ЕКСТРАКТАМИ ТОПОЛІ ТА ХЛОРОФІЛІПТОМ

3.1. Особливості приготування емульсійних МЛФ з використанням Аристофлекс

Aristoflex AVL — це дисперсія попередньо нейтралізованого полімерного порошку в масляній фазі, стабілізованої добре врівноваженою сумішшю емульгатора. Емульсії, що містять цей продукт, блискучі та глянцеві; вони забезпечують чудову намазуваність, швидке поглинання та чудову продуктивність, що відповідає чудовій стабільності навіть за відсутності додаткового емульгатора. Стабілізуючий ефект Aristoflex AVC пояснюється зшитою структурою полімеру, що забезпечує граничну напругу зсуву і дозволяє затримувати масляні крапельки або частинки у водно-полімерній структурі.

Один із напрямків використання Aristoflex AVC — емульгування рідких олій без включення до складу додаткового емульгатора. Отримані в результаті емульсії відомі як емульгелі. Емульгелі – це такі псевдоемульсії, які утворюються з використанням деяких гелеутворювачів. Емульгелі характеризуються більшими розмірами крапель олії у своїй структурі утвореній гелеутворювачем, що дещо відрізняє їх від емульсій I роду. Аристофлекс не залишає липкості на шкірі, швидко і без грудочок розчиняється у воді і дозволяє швидко отримати готовий засіб [6, 8].

Емульгелі на основі Аристофлекс можна утворити, без нагрівання компонентів, розчиняти гелеутворювач можна як у водній, так і жирній фазі. За допомогою цього полімеру можна приготувати крем без додавання до складу інших емульгаторів чи гелеутворювачів. Креми з Аристофлекс гарно розподіляються на шкірі, швидко всмоктуються, відсутнє відчуття «клейкості».

При розчиненні Аристофлекс у воді спочатку необхідно розчинити у водній фазі всі водорозчинні компоненти, потім додати гелеутворювач і ретельно перемішати суміш до утворення однорідного щільного гелю. Потім при безперервній роботі мішалки повільно влити олійну фазу в готовий гель. В результаті утвориться непрозорий крем-гель м'якої консистенції. Такий самий процес проходить при нагріванні обох фаз (не вище 80 °С), активні компоненти необхідно вводити після утворення крем-гель емульсії. Нагрівання фаз до 40 °С прискорює процес приготування крем-гелю.

Введення Aristoflex AVC в масляну фазу: Аристофлекс змішуємо з масляною фазою, нагріваємо до 60 °С. На водяній бані гріємо водну фазу до такої ж температури. Коли обидві фази досягнуть однакової температури, вводимо водну фазу в масляну фазу і змішуємо мішалкою.

У зв'язку з тим, що на II фазі ранового процесу раціонально використовувати мазі на гідрофільних основах, а густий екстракт хлорофіліпту являє собою гідрофобну речовину, то доцільно його вводити до складу мазі у суміші з солюбілізатором Твіном-80 у рівній кількості по відношенню до кількості екстракту [1, 32].

3.2. Склад та технологія мазі з хлорофіліптом та екстрактом тополі

В результаті обробки літературних даних визначено склад мазі для лікування ранового інфекційного процесу II та III стадій:

Хлорофіліпт	0,3
РЕБТЧ	0,5
Полісорбат-80	0,3
Кукурудзяна олія	2,0
Аристофлекс AVC	0,2
Вода очищена	до 10,0

Даний лікарський препарат – емульсійна мазь (крем-гель або емульгель) яка містить гідрофобну речовину хлорофіліпт, гідрофільну – екстракт тополі, світлочутливу - кукурудзяну олію та гелеутворювач Aristoflex AVC.

Мазь однорідна, непрозора маса зелено-коричневого кольору зі слабким характерним запахом.

На основі властивостей речовин та компонентів основи була розроблена технологія мазі для лікування II та III фази ранового процесу.

Технологічний процес виробництва мазей складається з наступних стадій:

- санітарна обробка приміщення;
- підготовка персоналу
- підготовка робочого місця, сировини і матеріалів (лікарських речовин, компонентів основи, тари, упаковки та ін);
- підготовка основи
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація мазі;
- контроль якості готового продукту;
- фасовка, упаковка і маркування [21, 16, 41].

Для отримання 10,0 г мазі відважують у порцеляновій чашці 0,3 г хлорофіліпту густого екстракту, додають 0,3 г полісорбату-80, диспергують до отримання однорідної маси у ступці. Відважують у порцеляновій чашці 2,0 кукурудзяної олії та додають у ступку невеличкими порціями. Відмірюють 6,7 мл води очищеної, поміщають у мірний стакан об'ємом не менше 15мл та розчиняють Aristoflex AVC 0,2 г при перемішуванні. Після отримання однорідної

системи додають рідкий екстракт тополі. При перемішуванні додають олійну фазу, що містить хлорофіліпт та полісорбат 80 у мірний стакан. Гомогенізують при швидкості обертів від 8000 до 12000 об/хв протягом 2х хвилин, до утворення мазі однорідної консистенції.

Приготовлену мазь поміщують в мазеві баночки та оформлюють етикетками [33, 38].

Отримана мазь може бути використана для лікування II та III фази ранового процесу. З метою покращення складу, можливі подальші дослідження зразку з метою встановлення антимікробної активності, вивчення осмотичних та реологічних властивостей, стабільності при зберіганні.

Хотілося б зазначити, що використання гелеутворювача Арістофлекс дозволяє позбавитись необхідності використання нейтралізуючого агенту, а використання АФІ з антимікробною активністю, хлорофіліпту та РЕБТЧ, дозволить не використовувати консерванти у складі мазі.

Висновки до розділу 3

1. Теоретично обґрунтовано склад мазі для лікування інфекційних ускладнень ран на II фазі загоєння рани, який містить хлорофіліпт та РЕБТЧ.

2. На підставі вивчення властивостей гелеутворювача Арістофлекс та враховуючи властивості АФІ, розроблено раціональну технологію емульсійної мазі для лікування інфекційних ускладнень ран на II фазі загоєння ран.

3. Наведено рекомендації щодо подальшого застосування розробленого складу мазі.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На основі аналізу джерел літератури, науково обґрунтовано раціональний склад та технологію виготовлення мазі для лікування II та III фази ранового процесу.

2. Місцеве лікування інфікованих ран на сьогодні є однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації. Ефективність місцевої терапії при застосуванні різних препаратів залежить від диференційованого підходу до застосування препаратів залежно від фази загоєння ран.

3. Враховуючи терапевтичну активність обґрунтовано вибір хлорофіліпту та РЕБТЧ у якості АФІ мазі для лікування II та III фази ранового процесу.

4. Розроблено раціональну технологію емульсійної мазі для лікування інфекційних ускладнень ран на II та III фазі загоєння ран яка містить у якості компонентів основи гелеутворювач арістофлекс, полісорбат-80, кукурудзяну олію та воду очищену.

5. Розроблена мазь з екстрактом хлорофіліпту та ГЕТЧ може бути використана для розширення асортименту м'яких лікарських форм вітчизняного виробництва для застосування на II та III стадії ранового процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A molecular mechanism investigation of the transdermal/topical absorption classification system on the basis of drug skin permeation and skin retention / Q. Tian et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 608. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121082.
2. Alvarez-Marin R., Aires-de-Sousa M., Nordmann P., Kieffer N., Poirel L. Antimicrobial activity of octenidine against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2379-2383. doi: 10.1007/s10096-017-3070-0.
3. Burova, L., Korniyuchuk, O., Pavliy, S., & Mazepa, Y. (2020). Comparative characteristics antimicrobial activity of different classes of antibiotics and antimicrobial isolates on *Staphylococcus aureus*. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24(1), 12-16.
4. Kramer A., Dissemond J., Kim S., Willy C., Mayer D., Papke R., Tuchmann F., Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28-58. doi: 10.1159/000481545.
5. Matiasek J., Kienzl P., Otti G.R., Turk B.R., Djedovic G., Rieger U.M. Aseptic surgical preparation for upper eyelid blepharoplasty via full-face octenidine antiseptic without antibiotic medication shows effective prophylaxis against post-surgical wound infection. *Int Wound J*. 2018;15(1):84-89. doi: 10.1111/iwj.12837.
6. Olefir, A. I., Vyshnevskaya, L. I. (2022). Development of the adhesive composition for the transdermal therapeutic system with the anti-inflammatory action. *News of Pharmacy*, 104(2), 40-44.
7. Orlova, A. I. Surfactants selection for efficiency improvement of combined ointment with hydrophilic poplar extract / A. I. Orlova, V. V. Kovalev, V. M. Kovalev // *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* :

- матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25-26 жовт. 2018 р. - X., 2018. - С. 265-266.
8. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review / W.Y. Jeong et al. *Biomaterials Research*. 2021. Vol. 25, № 24.
 9. Solid-State Stability Issues of Drugs in Transdermal Patch Formulations / P. K. Sharma et al. *AAPS PharmSciTech*. 2018. Vol. 19. P. 27–35. DOI: 10.1208/s12249-017-0865-3.
 10. Stanekzai A., Sudhakar C. K., Zhakfar A. M., Karan V. Recent approaches in transdermal drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 12, № 9. P. 4550–4558. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00783.2.
 11. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery / O. A. Al Hanbali et al. *Acta Pharm*. 2019. Vol. 69. P. 197–215. DOI: 10.2478/acph-2019-0016.
 12. Wikipedia contributors. Polysorbate 80. Wikipedia, The Free Encyclopedia. September 25, 2022, 07:12 UTC. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Polysorbate_80&oldid=1112220292. Accessed December 7, 2022.
 13. Wikipedia contributors. Purified water. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2020, 20:43 UTC. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Purified_water&oldid=778551486.
 14. World Health Organization et al. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. – World Health Organization, 2018. – №. WHO/HIS/SDS/2018.57. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328084/WHO-HIS-SDS-2018.57-eng.pdf>

15. Барсукова Ю. Н., Мельникова О. А. Изучение высвобождения действующих веществ из гемостатического средства на гидрофильной основе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2020. – № 1.
16. Воєнно-польова хірургія / за ред. Я. Л. Заруцького, В. Я. Білого. Київ: Фенікс, 2018. 552 с.
17. Гелей, Н. І., Пасічник, М. А., Фурдичко, А. І., Ільчишин, М. П., & Горбань, І. І. Результати використання запропонованої схеми лікування захворювань пародонта в осіб молодого віку. *Клінічна Стоматологія*, (1), 28-34.
18. Гладух Є. В. М'які лікарські засоби. В книзі *Технологія ліків промислового виробництва*. Ч. 2 / В. І. Чуєшов та ін. Харків : НФаУ «Оригінал», 2013. С. 205-262.
19. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-е вид.- Х.: РІРЕГ, 2011. - 556 с.
20. Державна фармакопея України: в 3 т./ «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».- 2-е вид., 2015.- Т.1.- 1128 с.
21. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): Методичні рекомендації / О.І.Тіхонов, Т.Г.Ярних, І.С. Гриценко, Н.В. Хохленкова та ін.; Під ред. академіка О.І.Тіхонова і Т.Г.Ярних,. - К.: Видавничий дім «Агенство Медичного Маркетингу», 2016. - 352 с.
22. Закон України «Про лікарські засоби» № 123/96-ВР від 04.04.06.
23. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Н.А.Ляпунов, Н.П.Хованская, Е.П.Безуглая, Н.В.Долейко / *Фармаком*. – 2011. - №2. – С.36
24. Ковалев, В. В. Изучение реологических свойств мази с сухим экстрактом листьев тополя китайского / В. В. Ковалев, Т. Г. Ярних, В. Н. Ковалев // *Вестник фармации*. – 2016. - №1. - С. 15-20.

- 25.Ковальов, В. В. Вивчення антимікробної активності мазей з густим та сухим екстрактом тополі китайської / В. В. Ковальов, Т. Г. Ярних, В. М. Ковальов // Клінічна фармація. - 2012. - № 2. - С. 48-50. - Бібліогр. : с. 50.
- 26.Кукурудзяна олія. (2022, квітня 5). Вікіпедія. Процитовано, листопада 6, 2022 3
https://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D1%83%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B7%D1%8F%D0%BD%D0%B0_%D0%BE%D0%BB%D1%96%D1%8F&oldid=35117642.
- 27.Лещенко Т. М. Розробка композиції для лікування бактеріальних інфекцій [Текст] / Т. М. Лещенко, А. І. Огар, Р. В. Качан // Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин : збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. - Київ : КНУТД, 2019. - Вип. 2, Т. 2. - С. 106-114.
- 28.Ляпунов А. Н. и др. Исследование некоторых физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ на этапе фармацевтической разработки препаратов в форме гелей //Фармаком. 2017. № 4. С. 7-15.
- 29.Матушкина И. Н., Панина Т. А., Дрожжин О. С. Валидация спектрофотометрического метода количественного определения левомицетина и метилурацила в мази" Левомеколь-вет" //Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – №. 3. – С. 6-25.
- 30.Мікробіологічне обґрунтування придатності хлорофіліпту для створення м'якої лікарської форми антиінфекційного призначення / І.Л. Дикий, В.М. Остапенко, Н.І. Філімонова, В.В. Ковальов, В.М. Ковальов // Вісник фармації. – 2005. – №4 (44) – С. 73–76.
- 31.Мікробіологічне обґрунтування принципу створення комплексних антимікробних препаратів з упереджувальними властивостями щодо формування антибіотикорезистентності / Н.І. Філімонова, В.М. Остапенко, І.Л. Дикий, В.В. Ковальов // Вісник фармації. – 2005. – №1 (41). – С. 69–72.

32. Мірошниченко, А. С., Криклива, І. О., & Сайко, І. В. (2022). Вибір гелеутворювача у складі ректального гелю на підставі реологічних досліджень. Редакційна колегія, 20.
33. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних та ін. 2011, 21с
34. Настанова з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : настанова 42-3.6:2004 / Держ. наук. центр лікар. засобів ; розроб. : М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.]. – Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2004. – 11 с.
35. Ниязов Б. С. и др. Сравнительная оценка течения раневого процесса при применении мази левомеколь в лечении гнойных ран в период деадаптации // Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева. – 2017. – №. 5. – С. 125-128.
36. Орловецкая, Н. Ф. Натуральные средства для лечения ринита: эмульсия хлорофиллипта / Н. Ф. Орловецкая, О. С. Данькевич, Р. Г. Редькин // Фармацевт практик. - 2013. - № 2. - С. 46-47.
37. Потійчук К. Є., Ковальов В.М., Ковальов В.В. Обґрунтування вибору АФІ мазі для лікування II та III фази раневого процесу / матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – С. 398 (Серія «Наука»).
38. Про затвердження правил виробництва та контролю якості лікарських засобів в аптеках: наказ МОЗ України №812 від 17.10.2012 р.- К., 2012.- 28с.
39. Рудник, А. М. Карбонові кислоти бруньок бальзамічних тополь / А. М. Рудник // Фармацевтичний часопис. - 2013. - № 4. - С. 34-37.
40. Рудник, А. М. Перспективи створення БАД на основі листя тополі китайської / А. М. Рудник, Н. В. Бородіна // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики

захворювань : матеріали I Міжнар. наук.- практ. конф., 11-12 квіт. 2013 р. – Х. : ЕСЕН, 2013. – С. 199.

- 41.Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 69-73.

ДОДАТКИ

Додаток А

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



МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

24-25 листопада 2022 р.
м. Харків

УДК: 615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Рубан О. А., проф. Ярних Т. Г., проф. Сагайдак-Нікітюк Р. В., доц. Ковалевська І. В., доц. Ковальов В. В., ас. Пономаренко Т. О.

Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – 501 с. (Серія «Наука»).

Збірник містить матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії».

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

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

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АФІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ II ТА III ФАЗИ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

*Потійчук К. Є., *Ковальов В.М., Ковальов В.В.*

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*Харківський національний медичний університет

volodyakw@gmail.com

Вступ. Однією з головних проблем в хірургії та дерматології є раціональне лікування гнійно-запальних захворювань шкіри та післяопераційних гнійних ускладнень. Протягом останніх п'ятдесяти років, завдяки створенню широкого асортименту активних фармацевтичних інгредієнтів із необхідною фармакологічною дією, результати лікування пацієнтів з інфікованими ранами суттєво поліпшились. Складний патогенез ранового процесу обумовлює необхідність багато направленого впливу на всі його фази. В даний час створено ряд принципово нових за механізмом дії, на рановий процес, лікарських препаратів, відповідних не тільки певній фазі ранового процесу, а й виду основного збудника інфекції, як аеробного, так і анаеробного.

Мета дослідження. Обґрунтувати вибір екстракту хлорофіліпту та гідрофільного екстракту тополі у якості АФІ, мазі для лікування II та III фази ранового процесу.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети досліджували інформаційні джерела з застосуванням методів теоретичного дослідження та методів, що застосовуються на емпіричному та теоретичному рівнях.

Результати дослідження. Процес загоєння рани включає I - гнійно-некротичну фазу, II - фазу грануляції та III - фазу епітелізації. На II фазі ранового процесу, доцільно використовувати засоби із репаративними та антисептичними властивостями, на III пришвидшувати репаративні процеси. На всіх вказаних фазах лікування ранового процесу використовують МЛФ. Також в не залежності від фази, необхідні попередження або протидія вторинній мікробній контамінації, що зумовлює потребу антимікробних АФІ у складі мазі. Серед вітчизняних антисептиків природного походження тривалого часу використовується хлорофіліпт, що поєднує спрямовану бактеріцидну та бактеріостатичну активності, протидіє формуванню лікарськостійкості. Сухий екстракт тополі китайської проявляє антибактеріальну, протизапальну та виражену ранозагоювальну активності.

Висновки. При лікуванні II та III фази ранового процесу, ускладнених наявністю мікроорганізмів, враховуючи терапевтичну активність АФІ, використовувати екстракт хлорофіліпту та екстракт тополі у формі мазі вважаємо раціональним та доцільним.

Продовження дод. А

Обґрунтування вибору АФІ мазі для лікування II та III фази ранового процесу <i>Потійчук К. Є., Ковальов В.М., Ковальов В.В.</i>	398
Обґрунтування вибору лікарської форми для локальної доставки мекгідроліну <i>Шкробот Т.А., Котенко О.М., Ковальов В.В.</i>	399
Обґрунтування вибору фексофенадину гідрохлориду як АФІ МЛФ антигістамінної дії <i>Наумович А.А., Котенко О.М., Ковальов В.В.</i>	400
Обґрунтування використання екстракту ряски в терапії запальних захворювань шкіри <i>Ковалевська І.В., Вініченко К. Р.</i>	401
Обґрунтування складу екстемпорального лікарського засобу для лікування запальних захворювань носоглотки <i>Богущька О.Є., Мельниченко А.С.</i>	402
Обґрунтування складу основи сиропу з екстрактом шквару <i>Хохлова Л.М., Манвелян М. Л.</i>	405
Озонвмісні препарати у програмах терапії та профілактики репродуктивних патологій тварин <i>Склярів П.М., Федоренко С.Я., Науменко С.В., Кошевой В.І.</i>	407
Отримання екстракту рідкого з лопуха великого коренів сухих <i>Матрук О. Д., Вишневська Л. І.</i>	409
Оцінка ефективності введення важкорозчинної субстанції до складу лікарського препарату на основі самоемальгуючої системи доставки ліків <i>Боднар Л.А., Половко Н.П., Грудько В.О.</i>	410
Оцінка тенденцій споживання протигерпетичних засобів на регіональному фармацевтичному ринку <i>Бабічева Г. С., Жадько С. В., Малініна Н. Г.</i>	412
Переваги використання поліетиленгліколю 400 у складі екстемпоральних м'яких лікарських засобів <i>Єгоркіна Д.М., Пуль-Лузан В.В., Ярних Т.Г.</i>	419
Перспективи використання водоростей для адресної доставки ліків <i>Рибалкін М.В., Маслова Т.Ю.</i>	421
Перспективи використання плодів сумаха дубильного та дуба звичайного у медичній практиці <i>Авад А.А. Дж.А., Король В.В., Рамчинська В.О., Помазан О.Ю.</i>	422
Перспективи застосування ефірних олій як активних компонентів лікарських засобів для лікування корості <i>Ващенко К.Ф., Козак Ж.Е.</i>	426

Додаток Б

Міністерство охорони здоров'я України
 Ministry of Health of Ukraine
 Національний фармацевтичний університет
 National University of Pharmacy
 Кафедра заводської технології ліків
 Industrial technology of drugs
 Кафедра технології ліків
 Technology of drugs



СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№ 199

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Потійчук К. Є.

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної
 науково-практичної Інтернет-конференції
 participated in the VII International scientific and
 practical internet conference

**ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ
 АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
 ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ**

**TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE
 CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION**

24-25 листопада 2022 року, м. Харків
 November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НФаУ,
 проф.
 Rector of
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА

Alla KOTVITSKA



Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
технології ліків
Тетяна ЯРНИХ
“16” вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Катерини ПОТІЙЧУК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом»
керівник кваліфікаційної роботи: Володимир КОВАЛЬОВ, канд. фармацевт. наук, доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи:
обґрунтування раціонального складу та технології мазі для лікування II та III фази ранового процесу з екстрактами тополі та хлорофіліптом на емульсійній мазевій основі.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
на основі аналізу літератури розкрити сучасні тенденції терапії інфекційних ускладнень ран;
обґрунтувати вибір лікарської форми для лікування ран на II та III фазах ранового процесу;
обґрунтувати вибір афі для лікування ран на II та III фазах ранового процесу; теоретично
обґрунтувати оптимальний склад мазі для застосування на II та III фазах ранового процесу;
обґрунтувати раціональну технологію мазі на емульсійній основі.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
2 таблиці та 8 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків	17.09.22	17.09.22
2	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків	17.09.22	17.09.22
3	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків	04.11.22	04.11.22

7. Дата видачі завдання: « 16 » вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Здобувачка вищої освіти _____

Катерина ПОТІЙЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Володимир КОВАЛЬОВ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 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.	Потійчук Катерина Євгенівна	Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом	Substantiation composition and technology ointment with Poplar extract and Chlorophyllipt	доц. Ковальов В. В.	доц. Солдатов Д. П.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 110664 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Потійчук Катерини Євгеніївни, 5 курсу, 4а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом / Substantiation composition and technology ointment with Poplar extract and Chlorophyllipt», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

14%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти

магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Катерини ПОТІЙЧУК

на тему: «Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом»

Актуальність теми. Лікування ран – одна з найбільш гострих і складних проблем сучасності, ефективне вирішення якої буде хвилювання ще не одне покоління лікарів та фармацевтів, а особливо ця проблема актуальна зараз. Кваліфікаційна робота Катерини Потійчук присвячена обґрунтуванню раціонального складу та технології мазі для лікування II та III фази ранового процесу з екстрактами тополі та хлорофіліптом.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Практична цінність роботи базується на теоретичному обґрунтуванні АФІ та виборі їх концентрації. Здобувачем вищої освіти розроблено та обґрунтовано склад і технологію мазі для лікування II та III фази ранового процесу з екстрактами тополі та хлорофіліптом на емульсійній мазевій основі.

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

Науковий керівник _____

Володимир КОВАЛЬОВ

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Катерини ПОТІЙЧУК

на тему: «Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом»

Актуальність теми. Проблема лікування інфікованих ран, незважаючи на багатий досвід та постійні наукові дослідження в цьому напрямку, не втрачає своєї актуальності. Хворі з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин займають вагомим місце у загальній структурі захворювань загальнохірургічного профілю. Для лікування ускладнених ран найчастіше використовують МЛЗ. Кваліфікаційна робота Катерини Потійчук присвячена обґрунтуванню раціонального складу та технології мазі для лікування II та III фази ранового процесу з екстрактами тополі та хлорофіліптом.

Теоретичний рівень роботи. Для вирішення даного питання здобувачка вищої освіти досконало вивчила сучасні літературні дані відносно терапії інфекційних ускладнень ран, обґрунтувала вибір лікарської форми, АФІ, довела раціональність використання емульсійної мазевої основи для лікування II та III фази ранового процесу, обґрунтувала технологію мазі з екстрактами тополі та хлорофіліптом.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором обґрунтовано склад, розроблено та обґрунтовано технологію мазі для лікування II та III фази ранового процесу з екстрактами тополі та хлорофіліптом на емульсійній мазевій основі.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Розроблена мазь, яка містить екстракти тополі та хлорофіліпт може бути

використана для розширення асортименту м'яких лікарських форм вітчизняного виробництва для лікування інфекційних ускладнень ран.

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

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

Рецензент _____

доц. Дмитро СОЛДАТОВ

«14» грудня 2022 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 7

«23» грудня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри
технології ліків**

Голова: завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор
Тетяна ЯРНИХ

Секретар: канд. фарм. наук, асистент Світлана ОЛІЙНИК

ПРИСУТНІ: професор Тетяна ЯРНИХ, професор Ріта САГАЙДАК-
НІКІТЮК, професор Олександр КОТЕНКО, професор Юлія ЛЕВАЧКОВА,
доцент Марина БУРЯК, доцент Наталія ЖИВОРА, доцент Володимир
КОВАЛЬОВ, асистент Світлана ОЛІЙНИК, асистент Єлизавета ЗУЙКІНА.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ

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

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,5з)-03б спеціальності 226
Фармація, промислова фармація Катерина ПОТІЙЧУК з доповіддю на тему
«Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом»
(науковий керівник: доцент Володимир КОВАЛЬОВ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова засідання

Тетяна ЯРНИХ

Секретар

Світлана ОЛІЙНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Катерина ПОТІЙЧУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування складу та технології мазі з екстрактом тополі та хлорофіліптом»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

Володимир КОВАЛЬОВ

«05» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
технології ліків

Тетяна ЯРНИХ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН