

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ
РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(4,5з)мед-02б
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Крістіна ПРЯДКІНА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.техн.н., доцент Ольга КУТОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к.фарм.н., доцент Ольга КАЛЮЖНА

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати фармакотехнологічних досліджень щодо вибору оптимального складу та технології нового вітчизняного лікарського засобу – мазі для лікування ран на 1 фазі ранового процесу із вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів рослинного походження (густих CO₂ екстрактів календули та обліпихи). Проведено аналіз впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 54 сторінки, містить 4 таблиці, 6 рисунків, 60 джерел літератури.

Ключові слова: мазь, репаративна дія, екстракт густий, реологія, осмос

ANNOTATION

The thesis presents the results of pharmacotechnological research on the selection of the optimal composition and technology of a new domestic medicinal product - an ointment for the treatment of wounds in the 1st phase of the wound process with the content of active pharmaceutical ingredients of plant origin (goose CO₂ extracts of calendula and sea buckthorn). An analysis of the effect of excipients on the pharmacotherapeutic and biopharmaceutical properties of the soft dosage form was carried out.

The work consists of the following parts: introduction, review of literature, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, total volume of work is 54 pages, contains 4 tables, 6 figures, 60 literature sources.

Key words: ointment, reparative action, thick extract, rheology, osmosis

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Сучасні тенденції до лікування ран на I фазі ранового процесу	7
1.2 Застосування фітопрепаратів при лікуванні ранових процесів	18
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	24
РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	25
2.1 Вибір загальної методології досліджень	25
2.2. Об'єкти досліджень	27
2.3. Методи дослідження	26
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	35
РОЗДІЛ III ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ I ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА I ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ	36
3.1 Експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі мазі	36
3.2 Експериментальний вибір допоміжних речовини у складі мазі	39
3.3 Вплив розчинника на осмотичні властивості мазі	40
3.4 Вплив розчинника на структурно-механічні властивості мазі	42
3.5 Розробка технології виробництва мазі	44
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	47
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	49
ДОДАТКИ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – акціонерне товариство

БАР – біологічно активні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України

МЛФ – м'яка лікарська форма

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ЄФ – європейська фармакопея

ЛЗ – лікарський засіб

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

Актуальність. Раціональне лікування ран – одна з найбільш гострих і складних проблем сучасності, ефективне вирішення якої буде хвилювати ще не одне покоління лікарів та фармацевтів. Проблема лікування ран, не дивлячись на велику різноманітність запропонованих методів і препаратів, залишається актуальною, особливо для педіатричної та геріатричної практики.

Незважаючи на постійне удосконалення методик оперативних втручань частота інфекційних ускладнень ран на I фазі ранового процесу становить у середньому 3-15%, а за даними окремих авторів сягає 30%. На сьогодні 35-40% хворих хірургічного профілю становлять пацієнти з гнійно-запальними захворюваннями. Інфекційні ускладнення збільшують показники післяопераційної летальності, обсяги витрат на лікування, кількість додаткових діб, проведених у стаціонарі. Це свідчить про значну медичну й соціально-економічну значимість проблеми профілактики та необхідності підвищення ефективності лікування.

Мета дослідження. Метою роботи є фармацевтична розробка складу та технології виготовлення м'якої лікарської форми із вмістом рослинних екстрактів для лікування ран на I фазі ранового процесу.

Практичне значення отриманих результатів. Під час виконання експериментальних досліджень було визначено, як впливає склад допоміжних речовин на фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості розробленого лікарського засобу.

Завдання дослідження. Для реалізації мети кваліфікаційної роботи необхідно було вирішити ряд завдань:

- Здійснити літературний аналіз щодо лікування ран на I фазі ранового процесу;
- Проаналізувати фармацевтичний ринок із препаратами на основі

ЛРС, що використовуються для лікування ран;

- Визначити коло об'єктів та методів дослідження;
- Провести комплексні фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми;
- Розробити технологію виготовлення лікарського засобу;

Об'єкт дослідження. CO₂ екстракти обліпихи та календули, мазь з вмістом густих CO₂ екстрактів обліпихи та календули.

Предмет дослідження. Розробка науково обґрунтованого складу і технології мазі для лікування ран на 1 фазі ранового процесу. Визначення оптимальних допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних властивостей розробленого складу.

Методи дослідження. У роботі використовувалися загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (дослідження структурно-механічних характеристик), математичні (статистична обробка результатів), біофармацевтичні (вивчення осмотичної активності) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально отриманих результатів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 54 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, трьох розділів, висновків за розділами, загальних висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків. Список використаної літератури містить 60 джерел, у тому числі 20 латиницею. Робота ілюстрована 4 таблицями та 6 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні тенденції до лікування ран на I фазі ранового процесу

Раціональне лікування ран – одна з найбільш гострих і складних проблем, ефективне вирішення якої буде потребувати знань та навичок ще багатьох поколінь лікарів та фармацевтів. Застосування нових наукових підходів у дослідженнях ранового процесу, динамічний розвиток хірургії, антимікробної, репаративної та протизапальної хіміотерапії постійно пред'являє нові вимоги до алгоритмів лікування ран та ранової інфекції [5,12,13]. Проблема лікування ран, не дивлячись на велику різноманітність запропонованих методів і препаратів, залишається актуальною, особливо для педіатричної та геріатричної практики.

Власне «рана» являє собою механічне пошкодження тканин тіла з порушенням цілісності зовнішнього покриву [5,12].

Місцеві реакції на травму практично в усіх випадках обумовлені взаємодією двох пошкоджуючих чинників: наявністю вогнища тканинної деструкції і мікробним збудником. Характерною особливістю ранового процесу є те, що мікрофлора рани руйнує природні бар'єри організму, що полегшується наявністю в ній травматичного дефекту і місцевим пошкодженням тканинних структур. Місцева дія травми перш за все обумовлює безпосереднє пошкодження в зоні поранення клітин, судин і нервів, внаслідок чого порушуються мікроциркуляція, вивільняються хімічні медіатори, змінюються обмін речовин і клітинний склад рани [23].

Механізм розвитку ранового процесу, пусковим моментом якого є пошкодження тканин і мікробна інвазія, може бути представлений таким чином. В результаті руйнування тканинних структур вивільняються біогенні аміни (гістамін, серотонін), а так само чинник Хагемана, що виконує тригерну роль у початковій стадії запалення. Вони активують калікреиногени в

калікреїн, останній каталізує перетворення кініногенів плазми крові в кініни. Вони так само сприяють локальному накопиченню гідролітичних ферментів лізосом, що впливають на вивільнення простагландинів [8,12].

В результаті місцевого пошкодження тканин і мікробної інвазії виникає комплекс локальних порушень у вигляді розладів мікроциркуляції, порушення змінних процесів під дією хімічних медіаторів запалення та прогресуючої гіпоксії, розвивається ацидоз, гіперкаліємія і збільшується осмотичний тиск у тканинах. В результаті зростає гіпергідратація тканин, що може призвести до загибелі клітин, тобто розвитку і поширенню некрозу тканин [5,24].

Залежно від генезу некрозів, що утворюються, їх диференціюють на первинні та вторинні [25]. Первинні некрози є результатом прямої дії механічної травми і мікробних токсинів в зоні пошкодження. Вторинні некрози виникають у зв'язку з виникненням інфекційного процесу і обумовлені дією ряду пошкоджуючих чинників запалення.

Відомо, що рановий процес розділяється на три основні фази: фаза запалення некротизованих тканин і очищення рани (I фаза), фаза регенерації (утворення грануляційної тканини – II фаза) і фаза рубцювання (III фаза) [5,7]. Патогенез ранового процесу, що описується як взаємодія локальних і системних реакцій, на сьогоднішній день остаточно не з'ясований. Тривалість перебігу окремих фаз запалення визначається цілим рядом чинників, серед яких основне значення мають характер пошкодження, стан реактивності організму і методу лікування ранового процесу. Терміни перебігу кожної фази – ексудації, запальній інфільтрації, очищення рани і її репарації визначити заздалегідь практично неможливо. Стабільною залишається послідовність зміни цих фаз, кожна з яких характеризується певними функціональними і морфологічними змінами, що протікають в рані і довколишніх тканинах [13].

Виділення окремих фаз і стадій запального процесу носить умовний характер, оскільки неможливо провести чітку грань між закінченням однієї і початком іншої. Вчені по різному визначають початок та завершення кожної фази, характеризуючи їх з точки зору профілю свого дослідження. Морфологи

протягом ранового процесу розрізняють стадію запалення, макрофагальної реакції і стадію формування грануляційної і сполучної тканини; патофізіологи – стадію альтерації, ексудації і проліферації [13].

Хірургічне лікування і медикаментозна терапія гнійної рани не є такими, що конкурують або методами, що є взаємозамінними між собою. Їх можна розглядати лише як складовими компонентами комплексного лікування гнійної рани. Проте, в більшості випадків, лише адекватне оперативне лікування може забезпечити необхідні передумови для оптимального перебігу лікування загоєної рани – усунення гнійного вогнища, створення нормальних умов для відтоку ранового ексудату [12].

У комплексному лікуванні гнійних ран на сьогоднішній день застосовується величезний арсенал засобів: активне хірургічне лікування гнійних ран, переривисте активне дронування гнійної рани, використання CO₂ – лазеру та гелій – кадмієвого лазеру при місцевому лікуванні гнійних ран. Добре зарекомендувала методика лікування гнійних ран ультразвуком низької і середньої частоти, лікування гнійних ран в абактеріальному середовищі. Проте, при всіх позитивних ефектах і недоліках цих методів лікування, не можна недооцінювати засоби медикаментозної терапії гнійної рани [28].

На цей час немає препарату, придатного для лікування ран незалежно від фази ранового процесу. Рановий процес є складним комплексом реакцій, що розвиваються в організмі у відповідь на пошкодження тканин. Слід підкреслити, що свіжі рани до моменту повного покриття їх грануляцією здатні всмоктувати токсини, бактерії, продукти розпаду тканин. Рани, покриті грануляцією, практично не володіють всмоктуючою здатністю. У зв'язку з цим, в I фазі ранового процесу всі лікарські засоби повинні володіти високою осмотичною активністю, аби забезпечити інтенсивний відтік ексудату з глибини рани в пов'язку; антибактеріальну дію на збудників інфекції; відторгнення і розплавлення некротичних тканин і евакуацію ранового вмісту. У II фазі ранового процесу разом з дією на патогенні мікроорганізми, що залишаються в невеликій кількості, або госпітальних штамів, що знов

з'явилися, унаслідок порушення асептики і антисептики у момент перев'язок, препарат повинен забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції [7,13,30].

Проте, важко робити прогноз, розвинеться інфекційний процес чи ні. У разі, коли мікробна контамінація «переважить» певний критичний рівень (який є величиною відносною, тісно пов'язаною з функціональним станом пошкоджених тканин і патогенністю представленої мікрофлори), в рані розвивається інфекційний процес. Класичною роботою Дж. Александер і Р. Гуд встановлений критичний рівень кількості мікроорганізмів на 1 г тканини, рівний 10^5 – 10^6 мікробних тіл (рис. 1.1).

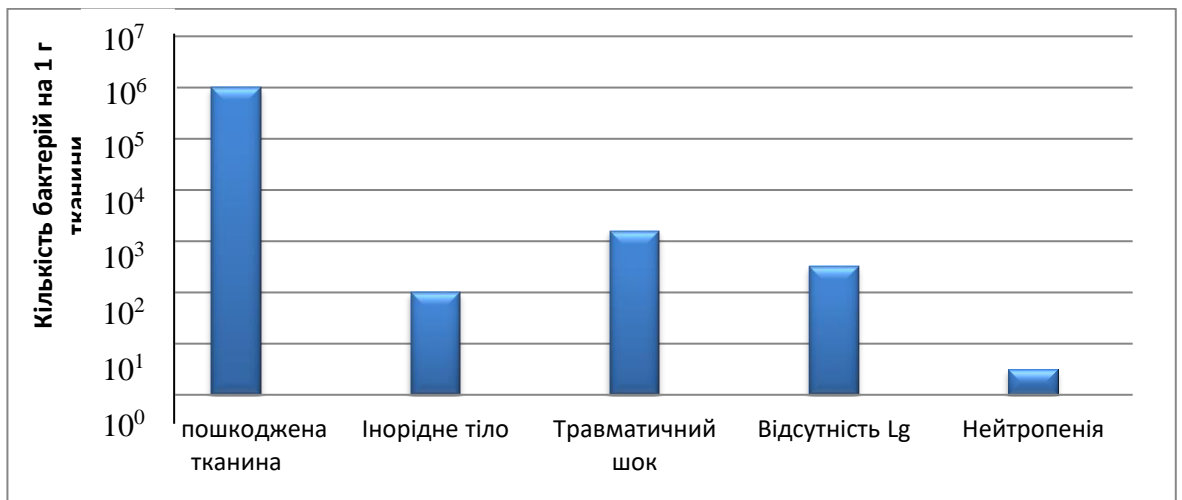


Рис. 1.1 Критична кількість мікробних тіл на 1 г тканини, необхідна для розвитку інфекційного процесу (за Дж. Александер, Р.Гуд, 1974 р.)

Виходячи з функціонального стану тканин і патогенності мікроорганізмів, а також методів розтину (звичайний скальпель, електроніж, лазер) і техніки закриття рани (дуже важливо не залишати «мертвого» простору), критичне число мікроорганізмів може широко варіювати, в основному, у бік зниження [5].

Найважливіші збудники післяопераційних ранових інфекцій наведені в таблиці 1.1:

Таблиця 1.1

Найважливіші збудники післяопераційних ранових інфекцій

№ п/п	Збудник	Частота наявності в інфікованій рані, %
1	2	3
1	<i>S. aureus</i>	20
2	Коагулазо-негативні стафілококи	14
3	Ентерококи	12
4	<i>E. coli</i>	8
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
6	<i>Enterobacter spp.</i>	7
7	<i>Proteus mirabilis</i>	3
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
9	<i>Streptococcus spp.</i>	3
10	<i>Candida albicans</i>	3
11	Стрептококи групи D	2
12	Інші грампозитивні аероби	2
13	<i>Bacteroides fragilis</i>	2

Сучасні правила призначення антибактеріальних препаратів вимагають визначення:

- 1) специфіки виділеного збудника і його чутливості до антибіотиків;
- 2) особливостей антибіотика (фармакокінетика, у тому числі при деяких захворювань печінки і нирок, що впливають на кліренс; токсичність; вірогідність лікарської взаємодії і сумісність з іншими антибактеріальними засобами) [5].

Проте в більшості випадків, перш ніж в результаті бактеріологічного дослідження ідентифікується збудник інфекції і визначиться його чутливість до того або іншого препарату, лікар керується емпіричним вибором антибіотика. Правильно зроблений емпіричний вибір багато в чому визначає успіх подальшого лікування [1,13].

Досвід 90-х років дозволяє зробити деякі узагальнення з практики використання нових груп препаратів для місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин. Необхідно підкреслити, що повноцінна хірургічна обробка має бути обов'язковим компонентом лікування рани. Рана має бути закрита в можливо короткі терміни. Це дозволяє скоротити терміни лікування і

отримати добрий функціональний результат. Проте нерідкі випадки, коли раннє оперативне закриття рани неможливе без етапу медикаментозного лікування рани з врахуванням фази ранового процесу [7,18]. У подібних ситуаціях важливий підбір багатокomпонентного препарату, високоактивного відносно основного збудника (як аеробного, так і анаеробного компонента гнійного процесу), що володіє активною некролітичною дією, тривалою осмотичною активністю або, навпаки, властивостями, направленими на попередження висихання ранової поверхні, на стимуляцію зростання грануляції, сприяючими формуванню епітелію. В той же час «старі» препарати для місцевого медикаментозного лікування в традиційному виконанні без врахування фази ранового процесу, видового складу вегетуючої в рані мікрофлори мають ряд недоліків [8,31].

Але повсяденне використання антибіотиків, з одного боку, призвело до швидкого виникнення і поширення антибіотикостійких штамів, з іншого – з'ясувалося, що антибіотики негативно впливають на мікробіоценоз, викликаючи дисбактеріози [12,24]. До того ж, доволі часто лікарі призначають комбіноване лікування антибактерійними та антимікробними препаратами з використанням місцевих лікарських засобів із вмістом антибіотиків та курсом лікування таблетованими чи інфузійними препаратами.

Гіпертонічні розчини володіють надзвичайно короткочасною дією (не більше 2-3 годин), оскільки швидко розбавляються тканинним секретом і втрачають свою осмотичну активність. Вказані недоліки властиві і присипкам, які, крім того, ушкоджують тканини, зв'язуються з білками і втрачають свою активність. Їх дія виявляється на поверхні рани, тоді як інфекція, в основному, знаходиться в глибині тканини. Тому, при місцевому вживанні антисептичних та бактерицидних засобів рекомендується користуватися іншими лікарськими формами (мазями, емульсіями тощо), які не надають подразнюючої і ушкоджуючої дії на тканини. Проте недоліком використання мазей на жировій основі (вазелін, ланолін) в першій фазі ранового процесу є гідрофобність їх основи, у зв'язку з чим мазі не змішуються з водою і до того ж не поглинають

рановий ексудат. Внаслідок цього погіршуються можливості очищення рани від гною і некротичних мас, що затримує процеси регенерації. Мазі на гідрофобній вазелін-ланоліновій основі порушують відтік з рани. Жирові основи мазей не забезпечують достатнього вивільнення антибактеріальних засобів з композиції і не сприяють їх проникненню в глиб тканини [4,18,30,33].

Процес формування резистентності мікроорганізмів в рівній мірі поширюється не лише на групу антибіотиків, але і на традиційні антисептики, мазі на жировій основі. Так, наприклад, розчини фурациліну, риванолу, 3% борної кислоти практично повністю втратили свою антимікробну активність по відношенню до основних збудників хірургічної інфекції [8].

Чутливість госпітальних штамів *S.aureus*, *E.coli*, *B.coli* до антисептиків, м'яких лікарських форм на жировій основі не перевищує 1—5%. Формування стійкості мікроорганізмів до старих препаратів, що широко використовуються в клініках диктує необхідність впровадження нових груп лікарських засобів з широким спектром активності не лише відносно аеробного, але і анаеробного компонента, а також строго відповідних фазі ранового процесу.

Багато лікарських засобів, що наносяться на пов'язку у вигляді розчинів (гіпертонічний розчин хлориду натрію, сечовини, фурациліна, диоксидина) інактивуються рановим ексудатом [8,39]. Саме тому місцеве використання розчинів різних антимікробних препаратів і ферментів малоефективно. Для запобігання висиханню пов'язки широко застосовуються мазі, що містять різні антибіотики або антисептики, зазвичай приготовані на жировій вазеліновій або ланоліновій основі. Через слабку дифузію препаратів з жирової основи концентрація антимікробного компонента в тканинах рани незначна, не досягає рівня мінімальної концентрації, необхідної для пригнічення патогенної флори [22,31].

Другий недолік лікування під пов'язкою з використанням традиційних препаратів полягає в тому, що більшість з них володіють однонаправленістю дії: лише осмотична (гіпертонічні розчини, однокомпонентні сорбенти), антибактеріальна (антибіотики, антисептики), некролітична (ферменти).

Складний патогенез ранового процесу обумовлює необхідність багатонаправленої дії [8,18]. В даний час створено ряд принципово нових за механізмом дії на рановий процес лікарських препаратів, які відповідають не лише певній фазі ранового процесу, але і виду основного збудника інфекції, як аеробного, так і анаеробного.

Як вже зазначалося, мазі на жировій основі з антибіотиками, що використовуються на I фазі ранового процесу надають лише короточасну дію, оскільки ланолінова та вазелінова основи не сприяють проникненню антибіотика в глиб тканин, де знаходяться мікроби, що призводить до переходу гострих запальних захворювань в хронічні. Останніми роками в клінічну практику для лікування гнійних ран в I фазі ранового процесу впроваджені нові мазі на поліетиленоксидній (макрогольній) основі (комбінації макроголів з молекулярною вагою 400, 1500, 4000, 6000 тощо) [10,13,22,56].

Макроголи є похідними оксиду етилену, мають низький рівень токсичності і вираженими осмотичними властивостями. У гнійній рані макрогол-1500 активно зв'язує запальний ексудат, віддаючи його в пов'язку, з якою рідина випаровується, а молекули макрогол-1500, що звільнилися, знов приєднують до себе ексудат, який накопичується на дні рани. Дрібніші молекули макроголу-400 здатні проникати вглиб тканин. Утворюючи з активними компонентами мазі комплекс, макрогол -400 проводить його в тканини рани, де локалізуються мікроби, що забезпечує принципову відмінність від дії мазей на жировій основі, які здатні надавати антимікробну дію лише короточасно і лише на поверхні рани [33].

До складу сучасних мазей на макрогольній основі введені різні антимікробні агенти: левоміцетин (Левосин, Левомеколь); діоксидин (5% діоксидинова мазь, Діоксиколь, Метілдіоксилин); йод з полівініл-піролідонем (1% йодопіронова мазь, Йодметриксид); метронідазол + левоміцетин (Метрокаїн); нітазол (Стрептонітол, Нітацид); фурацилін (Фурагель); хініфурил (0,5% мазь хініфурила); мафенід ацетат (10% мазь мафенида

ацетату). Крім того, до складу мазей введені такі речовини, як тримекаїн, лідокаїн, бензокаїн з метою знеболюючого ефекту мазі і метилурацил, що володіє анаболічною і антикатаболічною активністю з метою стимуляції процесів клітинної регенерації [30].

Всі мазі на макрогольній основі відрізняються від традиційних препаратів перш за все багатонаправленістю дії: осмотичний ефект продовжується до 18 годин, що дозволяє робити перев'язки лише один раз на добу, тоді як при використанні 10% хлориду натрію повторні перев'язки необхідно виконувати через кожні 3-4 години, оскільки при цьому терміні пов'язка, просочена розчином і рановим вмістом, повністю втрачає свою осмотичну здатність [13,56,105].

Другою перевагою мазей на макрогольній основі є їх широкий спектр антимікробної активності. Для пригнічення в ранах грамнегативних бактерій, зокрема синьогнійної палички, широко застосовується 10% мазь мафенидацетата на гідрофільній основі. Не дивлячись на інтенсивне використання мазей, що містять левоміцетин або діоксидин, їх висока антимікробна активність зберігається більше 20 років, що вказує на слабкий процес наростання резистентності госпітальних штамів.

З впровадженням макрогольної основи в технологію створення нових лікарських форм з'явилася можливість створити мазі з нітрофурановими речовинами [12].

На гідрофільній основі створено такі дві мазі: 0,5% мазь хініфурила, а також фурагель, де як основа використовується сополімер акрилової кислоти і макрогол-400. Обидва препарати показують гарну переносимість навіть у випадках тривалого використання при лікуванні трофічних виразок. Використання сополімера акрилової кислоти з макрогололами в різних вагових співвідношеннях як мазевої основи дозволяє регулювати осмотичну активність мазі як у бік її підвищення, так і зниження, що дуже важливе під час переходу ранового процесу в II фазу і необхідності продовження лікування рани під пов'язкою. Клінічна ефективність 1% йодопіронової мазі,

багатокомпонентної йодвмісної мазі (Йодметриксилену), складає 92,6—93,4%. Слід особливо підкреслити високу ефективність цього препарату при лікуванні ран з грибковим ураженням, що часто спостерігається у ослаблених хворих, з обширними опіковими ранами, трофічними виразками, пролежнями. В даний час в клінічну практику упроваджені лише закордонні йодвмісні мазі: Повідон-йод (“Гострозора фарма”, Словенія) і бетадин (“Егіс”, Угорщина), хоча вітчизняний аналог був розроблений більше десяти років тому. Встановлено, що рівень обсемененості ран аеробною мікрофлорою при лікуванні мазями на макрогольній основі знижується нижче за критичний рівень за 3—5 діб. Поява грануляції в середньому відбувається на 4 добу, початок епітелізації — на 5 добу [33].

Широкий спектр антимікробної активності мазей на макрогольній основі, їх висока і тривала осмотична активність дозволяють більш ніж в 80% випадків протягом 4-5 діб купірувати гострий гнійний процес і закінчити лікування неускладнених гнійних ран м'яких тканин накладенням первинно-відстрочених швів, а при використанні гіпертонічного розчину хлориду натрію в 90% випадків лише в кінці 2-3 тижня лікування під прикриттям системної антибактеріальної терапії можливо закрити рану шляхом накладення вторинних швів [4,13]. Для лікування неспорогенної анаеробної інфекції разом з діоксидином перспективні можливості відкрилися після вивчення препарату нітазолу, що показав високу антибактеріальну дію на стафілококи, стрептококи, кишкову паличку, інші аеробні бактерії, патогенні анаеробні мікроорганізми, як клостридіальні, так і неклостридіальні у вигляді монокультур і мікробних асоціацій. За спектром антибактеріальної дії нітазол має переваги перед метронідазолом, до якого нечутливі стафілококи, кишкова паличка, стрептококи. Препарат надає виражену протизапальну дію. На основі нітазола були створені дві багатокомпонентні мазі — Стрептонітол і Нітацид [50].

Антимікробна активність Стрептонітола і Нітацида значно перевершує такий закордонний препарат як Кліон (Угорщина), до складу якого входить

метронідазол. Осмотична активність стрептонітола значно нижча, ніж в нітацида, що обумовлене введенням до складу мазі вазелінового масла з водою. Стрептонітол і нітацид володіють рівнозначним широким спектром антимікробної активності як відносно грампозитивної, так і відносно грамнегативної мікрофлори. Звертає на себе увагу висока активність цих препаратів за наявності в рані *Ps. aeruginosa* (86,3—91,1%). Обидва препарати показують хорошу клінічну ефективність за наявності в рані анаеробної інфекції (88—89%). Відмінність в їх осмотичній активності дозволяє використовувати їх ступінчасто – спочатку нітацид (з високою осмотичною активністю), а потім стрептонітол [13].

Після очищення рани від гнійно-некротичного вмісту і досягнення її бактеріологічної санації настає II фаза ранового процесу [30]. Цей період характеризується появою в рані островців грануляційної тканини, які, розвиваючись, покривають повністю ранову поверхню. Здорові грануляційна тканина завжди яскрава, соковита, легко кровоточить. При щонайменшому погіршенні процесів біосинтезу в рані змінюється зовнішній вигляд грануляції: вона втрачає яскраве забарвлення, покривається слизистим нальотом. Однією з причин такого ускладнення вважається суперінфекція [5,12,24]. Всяке уповільнення розвитку грануляції веде до затримки і зупинки процесу епітелізації.

Однією з умов швидкого загоєння ран в II фазі є здатність препаратів, що використовуються для місцевого лікування, надавати бактерицидну дію в цілях попередження вторинної інфекції; захищати грануляційну тканину від механічних пошкоджень, а також надавати помірну вологопоглинаючу дію і стимулювати зростання грануляції. Оптимальним варіантом є одночасне поєднання цих чинників в одному препараті. До таких препаратів відносяться сучасні комбіновані мазі на регульованій осмотичній основі: метилдіоксилін, стрептонітол.

У медичній практиці відома безліч препаратів, що володіють антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною і знеболюючою дією та

застосовуються зовнішньо для лікування різних патологічних процесів. Всі відомі препарати розрізняються по хімічній структурі, механізму дії і фармакологічній активності. Широкого поширення набули лікарські препарати у вигляді мазей, основні компоненти яких отримані хімічним шляхом. Проте, при використанні препаратів з синтетичними діючими речовинами, можуть спостерігатися алергічні реакції і інші побічні явища. Багато препаратів мають ряд протипоказань і часто не рекомендуються для використання через можливе виникнення ускладнень [11,59].

Все це обумовлює необхідність розробки нових антибактеріальних та репаративних засобів, що відрізняються по механізму дії від антибіотиків і володіють додатковими властивостями. У цьому плані перспективними є препарати природного походження.

1.2. Застосування фітопрепаратів при лікуванні ранових процесів

У сучасній медицині для лікування багатьох захворювань широко застосовуються фітопрепарати. В даний час на світовому ринку фармацевтичних препаратів доля засобів рослинного походження складає більше 40%, причому останніми роками з'явилася тенденція до її збільшення. По прогнозах ВООЗ, протягом найближчих десяти років доля фітопрепаратів в загальному об'ємі лікарських засобів складе більше 60% [1,11,50].

Історія використання препаратів на основі рослинної сировини для місцевого лікування опіків та ран обчислюється століттями. До ери антибіотиків вони були найбільш популярними антимікробними та ранозагоюючими засобами [37,54].

Лікарські препарати, виготовлені на основі природної сировини, значно відрізняються від своїх «синтетичних колег». Перевагами рослинних лікарських препаратів є: унікальний склад, багатий нативними (незміненими) біологічно активними речовинами, висока біологічна доступність препаратів, низька алергенність і екологічна чистота [12,17].

В таблиці 1.2 наведені м'які лікарські препарати, що найбільш частіше рекомендуються лікарями при лікуванні ран на I-II фазах ранового процесу [50,58,60].

Таблиця 1.2

Номенклатура м'яких лікарських засобів для лікування ран на I-II фазі ранового процесу на основі природної сировини

№ п/п	Найменування	Виробник	Діюча (активна) речовина	Фармакологічна дія
1	2	3	4	5
1	Календули мазь	ТОВ Тернофарм, Тернопіль	Календули настоянка	Антисептична, протизапальна, репаративна
		ПрАТ «ФФ «Віола», Запоріжжя		
		ВАТ «Лубнифарм», Лубни		
		ПАТ «Фітофарм», Артемівськ		
2	Живокосту мазь	Житомирська ФФ, Житомир	Живокосту настоянка	Репаративна, протизапальна
3	Мазь Др. Тайсса з живокостом	Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина	Настоянка живокосту	Репаративна, протизапальна
4	Вундехіл мазь	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "Ейм", м. Харків	Настоянка софори японської, перстачу, деревію, прополісу	Протизапальна, антиепідермопластична, ранозагоювальна
5	Вулнузан мазь	АТ "Софарма", Болгарія	Розчин маточного луку Поморійського озера	Репаративна
6	Альгофін крем	ВАТ "Лісохімік", Київ	Хлорофілокаротинова паста	Репаративна, протизапальна
7	Обліпихова мазь	ТОВ "Фітолік", м. Івано-Франківськ	Олія обліпихова	Репаративна
8	Тітріол гель	"ТОВ "ОСТ-ФАРМ", м.Київ	Олія чайного дерева	Протимікробна, ранозагоювальна, протизапальна
9	Альтанова мазь	ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", м. Київ	Елаготаніни альтану, диметилсульфоксид	Антимікробна, протизапальна та ранозагоювальна

Згідно даних таблиці 1.2 кількість лікарських засобів рослинного походження дещо обмежена. Дія лікарського засобу обумовлюється

фармакологічної дією рослинного компоненту, що входить до складу препарату та не є багатовекторною.

Лікарські рослини є основним джерелом величезної кількості біологічно активних сполук, частина з яких може бути використана при лікуванні ран [15,17,49]. Лише невелика частина цих сполук встановлена і вивчена. Зокрема, діючими речовинами ряду рослин (дягелю, звіробою, конюшини, ромашки) є ефірні олії, що володіють протизапальною і антибактеріальною активністю. Лікувальна дія липи обумовлена наявністю в ній флавоноїдів. Спориш і подорожник також містять флавоноїди, що володіють бактерицидною дією.

Дуб, звіробій, подорожник, ревінь містять дубильні речовини. Із звіробою останнім часом були виділені антибіотики іманін, новоіманін і гіперфорин. З перерахованих вище рослин лише деякі (звіробій продірявлений, подорожник великий, полин і деревій) використовуються в Україні і країнах СНД в народній медицині для лікування ран і опіків. В Угорщині був розроблений препарат Nak-soh, призначений для лікування опіків, до складу якого входять екстракти з пелюсток троянди [13].

Широке застосування в медичній практиці отримала мазь Альтанова, до складу якої в якості діючого активного компоненту входить альтан. Альтан – комплексний препарат з речовин поліфенольної природи – похідних елаготанінів (елагова і галова кислоти, етилгалат, альні таніни та ін.), отриманий із шишок вільхи клейкої – *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. та вільхи сірої *Alnus incana* (L.) Moench родини березових – *Betulaceae*, та має антимікробну, протизапальну та ранозагоюючу (репаративну) дію. Препарат використовується при піодермії, інфікованій стафілококом; трофічних виразках гомілки, ускладнених гнійною інфекцією; опіках легкого і середнього ступеня; гнійних ранах у I фазі ранового процесу; дерматозах, ускладнених піококовою інфекцією; генералізованих пародонтитах I-II ступеня [19,34].

Перспективним представляється місцеве використання в ранні терміни після опіку або при лікуванні ран на I-II фазах похідних з алоє у вигляді

розчинів або гелю, що дозволяє зменшити вираженість тканинної ішемії і у ряді випадків призводить до зменшення глибини ураження. Це пов'язано з тим, що алое володіє здатністю інгібувати тромбоксани, а також проявляє антибактеріальні і протигрибкові властивості. Проте використання алое при лікуванні рановій поверхні супроводжується вираженою больовою реакцією [1,48].

Деякі препарати народної медицини сприяють швидшому очищенню ран від тканин, що омертвіли. Зокрема, масло калини сприяє появі макрофагів, що призводить до швидкого видалення тканинного детриту і дозрівання грануляції.

Ряд препаратів з лікарських рослин діє переважно в II і III фазах ранового процесу. Так, масло шипшини, до складу якого входять каротиноїди, токофероли, насичені і ненасичені жирні кислоти, позитивно впливає на процеси репарації. На основі екстракту з люцерни розроблена 10% мазь Ераконд, що володіє здатністю підсилювати процеси регенерації [23,49].

Відомо, що останнім часом з плодів деяких рослин отримані лікувальні препарати, призначені для лікування ран: Ліпохромін — з плодів шипшини; Аромелін — з плодів аронії чорноплідної; Сорбилін — з плодів горобини звичайної [45].

На I фазі ранового процесу можна використовувати настойку і мазь календули, сік каланхое і мазь Вулнузан, що отримують з маточників поморійських соляних озер. З насіння розторопші плямистої отримано бальзам Натурсил, що володіє протизапальними властивостями. До цих пір не втратила свого значення мазь Вишневського, що містить в своєму складі дерев'яне вугілля, ксероформ і касторову олію. Лінімент бальзамічний по Вишневському — комбінований препарат, що містить в своєму складі дьоготь березовий, ксероформ, рицинову олію [34, 60].

Хвойні дерева як джерело лікарських препаратів у міжнародних фармакопеях займають важливе місце. У медицині використовується соснова хвоя, бруньки, соснова смола і продукти її перегонки [37,48]. Як основа для

мазей використовується фітостерин, отриманий гідролізом в лужному середовищі з деревини сосни, а також окремі фракції соснової смоли. Позитивний вплив на рановий процес надає також ялицева олія. Вельми перспективним засобом є 5% мазь Біопін, до складу якої входять соснова живиця і бджолиний віск. Встановлено, що цей препарат володіє антиоксидантними властивостями, стимулює систему неспецифічної резистентності, володіє імуномодуючими властивостями.

Відомі спроби використання для лікування ран листя салату-латуку, шафрану, куркуми, капусти, подорожника, мімози, відвару чайного листя і інших рослин. В той же час, об'єктивної оцінки лікувальних властивостей цих препаратів не проводилося.

Окремо слід відобразити можливості вживання продуктів бджільництва для лікування ран. Бджолиний віск входить до складу ряду сучасних рецептур, що застосовуються в медицині для загоєння ран. Бджолиний віск має в своєму складі високомолекулярні спирти і жирні кислоти, вуглеводи парафінового ряду, ефірні олії, пігменти, церотинову і мелісинову кислоти, цериловий і мелісиновий спирти і їх ефіри, і інші речовини. Віск входить до складу кремів і мазей. Його додавання підвищує температуру плавлення мазей, робить їх консистенцію більш стійкішою і в'язкою. Бджолиний віск разом з живицею сосни входить до складу мазі Біопін [28].

Як лікувальний засіб місцевої дії може використовуватися мед і його поєднання з антиоксидантами. Відомо, що ранозагоювальна дія меду збільшується після його термічної обробки. Гіппократ рекомендував застосовувати пережжений мед. Авіценна застосовував кип'ячений мед. Для лікування ран може використовуватися також мед джмелів [10].

Бджолиний клей — прополіс також широко застосовується в медицині. Він володіє вираженими антисептичними властивостями і захищає бджіл від інфекцій. У його складі виявлена велика кількість флавоноїдів. Прополіс володіє антибактеріальними, протизапальними, знеболюючими і

ранозагоювальними властивостями. Цей препарат застосовується у вигляді водних і спиртних витягів, а також мазей (Прополан, Пропосан та ін.) [55].

До основних переваг фітопрепаратів можна віднести більш м'яку дію в порівнянні з синтетичними лікарськими засобами, а також пролонговану дію. Фітопрепарати, як правило, не викликають побічних дій і ускладнень [1,31]. Важливими моментами є відносна простота і дешевизна способів здобуття ліків з рослин, а також доступність лікарської рослинної сировини.

Особливу увагу на наш погляд слід приділити екстрактам календули та обліпихи. Екстракт обліпихи стимулює репаративні процеси і прискорює загоєння ран, має певну антибактеріальну дію. Завдяки наявності жиророзчинних біоантиоксидантів, знижує інтенсивність вільнорадикальних процесів в шкірі і захищає від ушкодження клітинної мембрани. Має протизапальну та знеболювальну дію при ураженнях шкіри.

Екстракт календули містить флавоноїди, каротиноїди, сапоніни, дубильні речовини, органічні кислоти та інші сполуки. Володіє антисептичними, протизапальними і репаративними властивостями. Поєднання в складі даних густих екстрактів дозволить отримати м'яку лікарську форму із яскраво вираженим репаративним та протизапальним ефектом.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Лікування ран на I фазі ранового процесу одна з найбільш гострих і складних проблем сучасної медицини, що робить доцільним розробку нових лікарських засобів комбінованої дії.
2. Аналіз літературних джерел показує, що при лікуванні ран на I фазі ранового процесу широко використовуються препарати з вмістом антибіотиків, значна кількість яких володіє значною побічною дією та до яких більшість штамів мікроорганізмів резистентні.
3. Патогенез запальних процесів ранової поверхні потребує застосування препаратів комбінованої дії рослинного походження з яскраво вираженою антимікробною, протизапальною та знеболюючою активністю.
4. На основі літературних досліджень встановлено, що використання в якості діючого компонента густих екстрактів обліпихи та календули дозволить отримати ефективний препарат для лікування ран на I фазі ранового процесу.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір загальної методології досліджень

Розробка та впровадження у виробництво лікарських засобів для лікування ран на I фазі ранового процесу передбачає значну кількість досліджень, що повинні бути направлені на вибір та визначення оптимальної діючої речовини, її концентрації, ефективної маzewої основи, допоміжних речовин [7,10].

Робота над експериментальною частиною досліджень передбачала проведення аналізу сучасної літератури з метою пошуку ефективного рослинного комплексу (субстанції, лікарського засобу), що матиме фармакологічні активності необхідні для лікування ран в I фазі ранового процесу (1 розділ).

Вибір густих екстрактів обліпихи та календули в якості діючого компоненту препарату, що розробляється, дозволить отримати препарат з наявністю протизапального, антимікробного та ранозагоювального ефектів. Проведення експериментальних досліджень в процесі розробки лікарського препарату повинен мати наступну структуру:

- вибір ефективної маzewої основи за біофармацевтичними, фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями;
- підбір допоміжних речовин за технологічними та мікробіологічними дослідженнями;
- визначення концентрації діючих речовини в складі препарату;
- дослідження умов введення діючих та допоміжних компонентів до складу препарату;
- визначення основних показників контролю якості;
- дослідження стабільності та терміну придатності лікарського препарату;
- проведення фармакологічних досліджень препарату, що розробляється;

- розробка проекту технологічного регламенту та методик контролю якості [21].

Враховуючи складний етіопатогенез захворювань ран на I фазі ранового процесу доцільне розробляти препарат комбінованої дії з наявністю в складі речовин, що забезпечують протизапальну, антимікробну та репаративну активність.

Обґрунтований вибір допоміжних речовин дозволяє досягти максимального терапевтичного ефекту препарату при оптимально низьких концентраціях діючих речовин. Розробка лікарських препаратів у вигляді м'яких лікарських форм потребує детального вибору основи препарату [7,10,22].

Мазева основа, що складає більше 90% від маси препарату, відіграє значну роль в терапевтичній ефективності лікарського засобу. З метою вибору оптимальної мазевої основи нами будуть проведені біофармацевтичні дослідження.

Подальші дослідження включатимуть в себе вибір допоміжних речовин у складі препарату, які дозволять підвищити ефективність лікарського препарату, покращать технологічність процесу отримання мазі та сприятимуть отриманню стабільної лікарської форми [31].

Проведені дослідження визначають вплив умов введення діючих та допоміжних речовин до складу препарату на технологічні властивості мазі.

Визначення показників якості препарату, дослідження терміну придатності та умов зберігання – невід'ємна частина дослідницької роботи при проведенні розробки нового лікарського препарату. Отримані дані дозволять визначити оптимальні умови зберігання препарату, розробити проект методики контролю якості препарату та підтвердити високу якість лікарського препарату протягом усього терміну зберігання [10].

2.2. Об'єкти досліджень

В даному розділі наведені об'єкти досліджень, які найбільш повно відображають суть і характер проведеної роботи.

Об'єктами дослідження в даній роботі є мазь для лікування ран на I фазі ранового процесу, діючі та допоміжні речовини, що були використані при їх розробці: густий CO₂ екстракт обліпихи, густий CO₂ екстракт календули, макрогол типу 400, макрогол типу 1500, етанол, гліцерин, димексид, твін-80 та інші.

Густий CO₂ екстракт обліпихи (ГЕО) (проект МКЯ)

ГЕО являє собою в'язку масу світло-коричневого кольору, однорідної густої консистенції з характерним солодким запахом та гірким смаком. Склад: каротиноїди, жири кислоти (олеїнова, ліноленова, гексадеканова, октадекадієнова), терпени, токоферол, флавоноїди, сквален, γ -ситостерол, вітаміни А, Е.

Дозування: 0,2 - 0,5% (допускається введення 0,6 - 2% в лікувальні засоби). Розчинність: в маслі при температурі 35-45 °С.

Надкритичний CO₂-екстракт обліпихи був досліджений на антимікробні властивості. В ході дослідження доведено, що екстракт в концентрації 0,04% має 99,999% ефективність антимікробної активності щодо мікроорганізмів: *St. Aureus*, *E. Coli*, *Ps. Aeruginosa*, *St. Epidermidis*, *St. Mutans*, *Corynebacterium xerosis*, *Candida albicans*, *Trichosporon begilii*.

Густий CO₂ екстракт календули (ГЕК) (проект МКЯ)

ГЕК являє собою в'язку масу темно-коричневого кольору, однорідної густої консистенції з характерним солодким запахом та гірким смаком. Склад: дубильні речовини, фітонциди; жирне масло, алкалоїди; ефірне масло, каротиноїди, флавоноїди, сапоніни, саліцилова кислота, алкалоїди.

Спеціальні вказівки: тільки для зовнішнього застосування

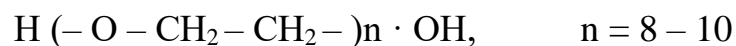
Дозування: 0,2 - 0,5% (допускається введення 0,6 - 2% в лікувальні засоби). Розчинність: в маслі при температурі 35-45 °С.

СО2 екстракт календули використовують для поліпшення захисних властивостей шкіри, зниження впливу на неї зовнішніх хімічних або механічних подразників, як протизапальний і розгладжуючий шкіру компонент; покращує процеси регенерації шкіри; зміцнює капіляри шкіри, відновлює шкірний покрив, підвищує міцність капілярів.

Рекомендується для лікування ран, гнійних запалень, шкірних висипів, розтріскування сосків у годуючих матерів. Запобігає утворенню рубців при заживанні ран. Регулює виділення шкірного жиру, абсорбує його надлишки, звужує пори. Оздоровлює і загоює суху, чутливу, пошкоджену і роздратовану шкіру. Часто використовується в продуктах для делікатного догляду за дитячою шкірою.

Макрогол типу 400 (ПЕО-400, поліетиленоксид 400)

ДФУ 1 вид., Доп. 1, с. 393-395.



М.м. 375 - 450

ПЕО-400 є продуктом полімеризації окису етилену або продуктом поліконденсації етиленгліколю. Застосовується як один з компонентів основи для мазей та супозиторіїв.

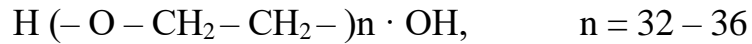
Безбарвна, прозора в'язка рідина зі слабким характерним запахом. Гігроскопічна. Змішується з водою, ацетоном, хлороформом, гліцерином, 95% спиртом у будь-яких співвідношеннях; з іншими макроголами у всіх співвідношеннях (у розплаві), не змішується з ефіром.

Густина 1,11-1,14 г/см³ при 25 °С.

pH 5,0-7,5 (5% водний розчин, потенціометрично) [27].

Макрогол типу 1500 (ПЕО – 1500, Поліетиленоксид –1500)

ДФУ 1 вид., Доп. 1, с. 393-395.

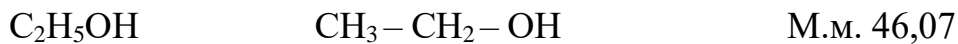


М.м. 1400-1600

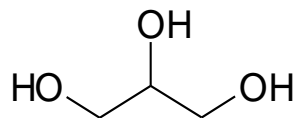
Макрогол типу 1500 – продукт полімеризації оксиду етилену, що застосовують як один з компонентів основи для мазей та супозиторіїв.

Біла, жовтувата або сірувата воскоподібна густа маса. Легко розчинна у воді, 95% спирті; розчинна в ацетоні, метанолі, хлороформі; мало розчинна в ефірі, змішується з іншими макроголами в усіх співвідношеннях (у розплаві), нерозчинна у жирах, рослинних та мінеральних оліях.

Температура затвердіння 44 – 48 °С. рН 4,5-7,5 (5% водний розчин, потенціометрично) [27].

Етанол (96 %) (Спирт етиловий) ДФУ 1 вид., Доп. 1, с. 339-343.

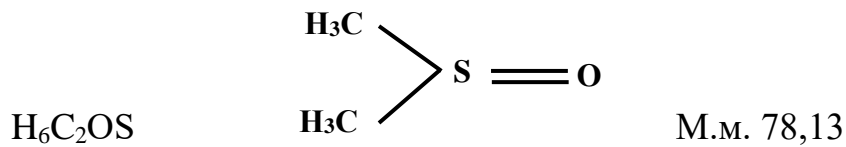
Безбарвна, прозора, легка, легкозаймиста рідина, зі специфічним запахом та смаком. Гігроскопічна. Змішується з водою і метиленхлоридом. Кипить при температурі близько 78 °С [27].

Гліцерин (Пропан-1,2,3-тріол.) – ДФУ 1 вид., Доп. 2, с. 409-411

Прозора, безбарвна або майже безбарвна, дуже гігроскопічна, сиропоподібна рідина, липка на дотик. Змішується з водою і спиртом у будь-яких співвідношеннях. Гліцерин слабо розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі і жирних оліях. Широко застосовується у фармацевтичній практиці як зволожуючий і пом'якшуючий агент, а також для підвищення адгезії, коригування реологічних параметрів в'язких систем та їх

вологоутримуючих властивостей [28].

Диметилсульфоксид –ДФУ 1 вид., Доп. 2, с. 425



Безбарвна прозора масляниста рідина із специфічним запахом. Гігроскопічна. Змішується в усіх співвідношеннях з водою, спиртом етиловим, гліцерином, концентрованими хлороводневою і оцтовою кислотами, практично не розчиняється в ефірі, бензолі, не змішується з оліями і кремнійорганічними рідинами: есилоном-4 і есилоном-5. Дає продукти приєднання з кислотами, натрію перхлоратом, галогенангідрідами кислот, не стійкий до нагрівання. Температура кипіння близько 189 °С.

Значення рН 25% водного розчину 6,0-7,0 [28].

Вода очищена – ДФУ 1 вид., Доп. 4, с. 389

Безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0 -7,0 (потенціометрично) [29].

Емульгатор № 1 (ТФС 42У-209-1043-99).

Суміш натрієвих солей сірчаноокислих ефірів високомолекулярних спиртів (кашалотового жиру або синтетичних з числом атомів вуглецю 16-18) і вільних вищих спиртів (цетилового, октадецилового та інших цієї ж фракції) у співвідношенні 3:7. Тверда маса буруватого кольору, жирна на дотик. Практично нерозчинний у воді, розчиняється в ефірі і хлороформі. Змішується з жирами, рослинними і мінеральними оліями.

Полісорбат-80. Твін-80 (ФС 42У-228-485-99)

Складний ефір олеїнової кислоти і поліоксиетилування сорбітану (ГЛБ 15).

Рідка речовина від лимонного до янтарного кольору, слабкого запаху і гіркої смаку, розчинна у воді та органічних розчинниках. Синтетичний емульгатор. Застосовується як солюбілізатор і стабілізатор в суспензіях,

емульгатор для отримання емульсій типу м/в.

При виборі ефективної маzewої основи були використані наступні речовини: вазелін, ланолін, вазелінове масло, пропіленгліколь, аеросил, NaKMЦ, емульгатор Т-2, спирт цетостеариловий. Всі використовувані допоміжні речовини задовольняли вимогам відповідної НТД.

Реактиви, що використовувались при проведенні фізико-хімічних досліджень були приготовлені за методикою ДФУ [26,27,28,29].

2.3. Методи досліджень

В даному розділі наведені методи досліджень, які найбільш повно відображають суть і характер проведеної роботи.

При виконанні роботи були використані сучасні фармако-технологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні та статистичні методи досліджень [26,27,28,29].

Визначення осмотичної активності мазі та мазевих основ

Осмотичні властивості мазей та мазевих основ визначали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану.

Діалізатор складається з діалізаційної камери та внутрішнього циліндра, дном якого є напівпроникна мембрана – целофанова плівка (товщина набряклої плівки $45 \pm 0,4$ мкм, ступінь набрякання $125 \pm 2,2$, ступінь пористості $6,25$ г/мл).

У попередньо зважений внутрішній циліндр відважували $10,0$ г мазі або маzewої основи, рівномірним шаром розподіляли по поверхні напівпроникної мембрани площею 2000 мм² і підігрівали до температури 37 ± 2 °С. В діалізаційну камеру (рис. 2.1) вміщували 70 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та внутрішній циліндр з досліджуваним зразком, наносили позначку рівня рідини і встановлювали камеру в термостат.

Через рівні проміжки часу (1 год.) внутрішній циліндр виймали з діалізаційної камери, обережно, за допомогою фільтрувального паперу

просушували зовнішню поверхню і визначали масу циліндра.

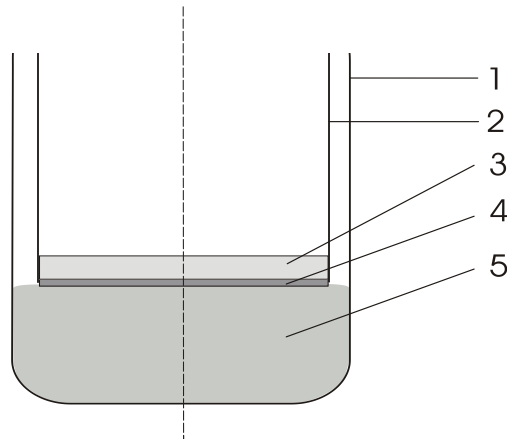


Рис. 2.1 Схема діалізатора

1 – діалізна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – розчин натрію хлориду.

Дослідження проводили протягом 8 - 14 годин. Після кожного зважування об'єм ізотонічного розчину в діалізаційній камері доводили до позначки. За різницею між отриманим і попереднім результатом визначали кількість поглинутої рідини. З метою створення умов подібних до перебігу патологічного процесу, дослідження проводили при температурі 36 – 37 °С (температура людини). Температуру підтримували за допомогою термостату ТС-80М-2. Зважування проводили на терезах Т-500 М з точністю до 0,01 г.

Дослідження кінетики вивільнення діючих речовин з модельних зразків мазі крізь напівпроникну мембрану

Вивільнення діючих речовин з модельних зразків мазі визначали за ступенем їх дифузії крізь напівпроникну мембрану в буферний розчин з рН 6,6 [26] аналогічно до методики визначення осмотичної активності [6]. Проби діалізату об'ємом 10 мл відбирали за допомогою піпетки через рівні проміжки часу (1 годину), додаючи у камеру такий же об'єм буферного розчину. Концентрацію діючих речовин у пробах діалізата визначали за відповідними аналітичними методиками [28].

Вивчення структурно-механічних властивостей модельних зразків мазі та мазевих основ

Структурно-механічні (реологічні) властивості маzewої основи і вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами [2,55].

Виміри проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °С. Термостатування зразків здійснювали за допомогою ультратермостату ТС-16А.

Наважку мазі близько 30,0 г вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостату встановлювали необхідну температуру досліду, після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. При кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотичну напругу зсуву обчислювали за формулою 2.1:

$$\tau = z \cdot \alpha \quad (2.1)$$

де τ - дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

z - константа циліндра, 10^{-1} Па;

α - показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву, за формулою 2.2.

$$\eta = \frac{\tau}{D_r} \quad (2.2)$$

де η – ефективна в'язкість, Па/с;

τ – дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

D_r – швидкість зсуву, s^{-1} .

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі 1,6 – $3,0 \cdot 10^3$, швидкості зсуву від 0,2 до $1310 s^{-1}$.

Органолептичні показники мазі

Визначення органолептичних показників (загальний вигляд, запах, відсутність ознак фізичної нестабільності) проводили згідно ДФУ [28].

Однорідність маси мазі

Визначення однорідності маси проводили згідно методики представленої в ДФУ [27].

Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів фармако-технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень проводили за методикою наведеною в розділі “Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту” [27,53].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На підставі розробленого плану роботи, використовуючи фармако-технологічні, структурно-механічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні та статистичні методи аналізу визначено план розробки та впровадження у виробництво нового лікарського засобу у вигляді мазі для лікування ран на I фазі ранового процесу.

2. Визначено коло методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології мазі з густими CO₂ екстрактами.

РОЗДІЛ III

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ НА I ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

3.1. Експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі мазі

При розробці складу та технології м'яких лікарських форм особливу увагу приділяють вибору маzewої основи.

Роль маzewої основи при розробці м'яких лікарських форм для лікування ран дуже значна. Крім суто технологічного значення, основа є носієм та регулятором біологічної активності препарату [7,31,32]. Експериментально обґрунтований вид та склад маzewої основи дозволить значно підсилити терапевтичну ефективність та підвищить термін придатності лікарського засобу що розробляється [4].

Ґрунтуючись на вищенаведених тезах, при розробці препарату першочерговим завданням стало підбір основи мазі із вмістом густих екстрактів. Нами було запропоновано використання гідрофільних основ, бо вони володіють значною осмотичною активністю та рекомендуються для використання на I фазі ранового процесу.

Склад основ наведено в таблиці 3.1

Густі екстракти вводили до складу основ у вигляді розчину, попередньо розчинивши при нагріванні у рівній концентрації твіну 80. Кількість активних компонентів (екстрактів) на склад лікарського засобу брали на підставі даних літератури (по 1,0 % кожного екстракта).

Розчини екстрактів вводили в маzewу основу, перемішували, гомогенізували та залишали при кімнатній температурі на два дні. Після чого проводили оцінку органолептичних показників маzewих зразків.

Таблиця 3.1

Склад модельних мазевих основ

№ основи	Тип маzewої основи	Допоміжні речовини	Вміст речовин
1	2	3	4
1	Гідрофільна	Аеросил Макрогол 400	8,0 92,0
2	Гідрофільна	Аеросил Вода очищена Пропіленгліколь	10,0 45,0 45,0
3	Гідрофільна	Макрогол 400 Макрогол 1500	80,0 20,0
4	Гідрофільна	Макрогол 400 Макрогол 1500 Пропіленгліколь	41,5 41,5 17,0
5	Гідрофільна	Вода очищена Гліцерин NaKMЦ	85,0 10,0 5,0

Згідно отриманих даних зразок №2 мав найгірший органолептичний вид у порівнянні із іншими зразками – було помітно розшарування мазі, наявність нерозчинних часточок.

Всі інші показники були стабільні. Тому в подальших дослідженнях використовували зразки 1, 3, 4, 5.

Введені в склад мазі екстракти містять значний комплекс активних діючих компонентів, які терапевтично впливають на організм людини. Кожна з БАР екстрактів, що вступають в контакт з рановою поверхнею людини повинна сприяти скорішому покращенню стану здоров'я людини. Від швидкості вивільнення активних компонентів зі складу мазі залежить швидкість прояву терапевтичного ефекту лікарського засобу [6,7,33]. Використовуючи методику кінетики вивільнення діючих речовин зі складу препарату (розділ 2) ми дослідили кінетику вивільнення гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту).

Для встановлення кінетики вивільнення гідроксикоричних кислот нами було застосовано методики, що базувалися на спектрофотометричному методі при аналітичній довжині хвилі 327 нм [89,100].

Для проведення досліджень були виготовлені дослідні зразки мазі з 1% вмістом екстракту обліпихи та 1% вмістом екстракту календули на мазевих основах № 1,3,4,5 (таблиця 3.1).

Як середовище для діалізу використовували буферний розчин з рН 6,6. Концентрацію (С) гідроксикоричних кислот в отриманих розчинах (Г) розраховували використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, отриманих при побудові градуувального графіка.

При розрахунку загальної кількості гідроксикоричних кислот, що перейшли у розчин, враховували їх кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах.

Для кожного зразка мазі проводили не менше 6 визначень, які піддавали статистичній обробці. Динаміку вивільнення гідроксикоричних кислот з дослідних зразків наведено на рис. 3.1.

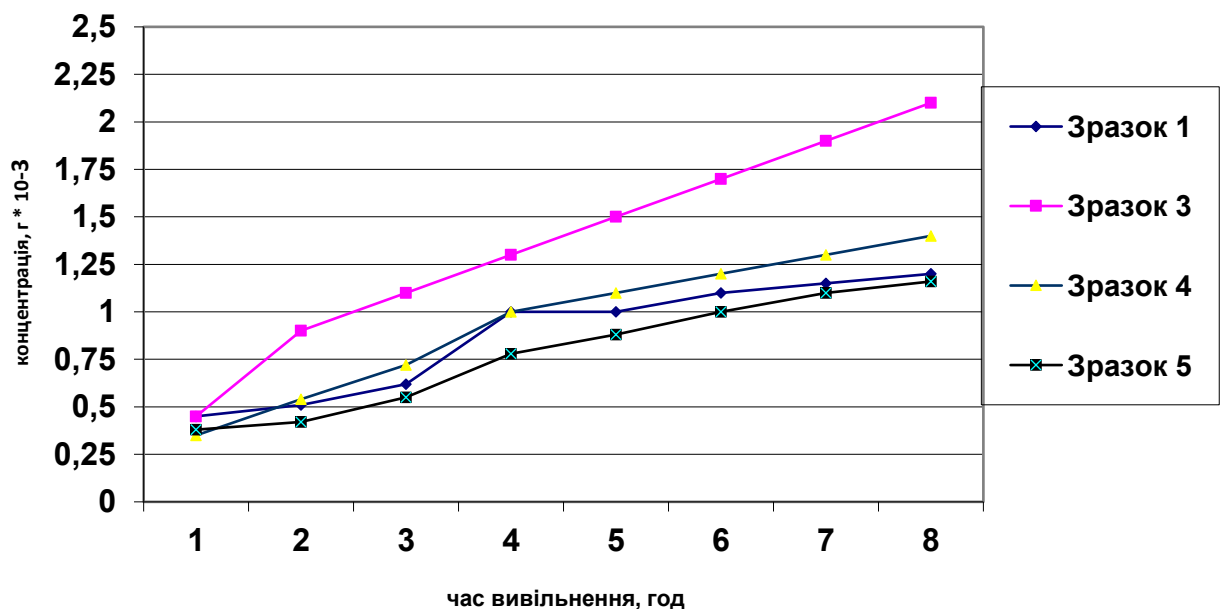


Рис. 3.1 Динаміка вивільнення гідроксикоричних кислот з дослідних зразків

Згідно отриманих даних (рисунок 3.1) найкращу динаміку вивільнення має зразок виготовлений на макрогольній основі №3. За 8 годин дослідження в буферний розчин переходить майже 60% діючої речовини. Вивільнення гідроксикоричних кислот при використанні зразка №6 відбувається пролонговано, протягом всього часу досліду. Таким чином при використанні препарату на цій основі (зразок №3) дія активних компонентів буде однаково тривалий час, що дозволить зменшити кількість перев'язок.

Таким чином можна стверджувати про більшу ефективність макрогольної основи (зразки №3 та №4) при розробці препарату для лікування ранових поверхонь.

3.2. Експериментальний вибір допоміжних речовини у складі мазі

Слід відзначити, що процес введення екстрактів в мазеву основу ускладнений не технологічністю екстрактів – в'язка, густа маса, що при введенні в мазеву основу дуже погано розчинна в макроголах. Тому, виникла необхідність пошуку ефективного розчинника, який дозволить розробити ефективну технологію виготовлення мазі.

Для вибору розчинника досліджувалися зразки мазевих основ з додаванням таких речовин, як етанол концентрації 96, 70, 40%, гліцерин, диметилсульфоксид, твін 80, макрогол-400, макрогол-1500. Визначення розчинності проводили використовуючи методику ДФУ [26].

Процес розчинення проводили при перемішуванні на лабораторному гомогенізаторі РП-2 зі швидкістю обертів мішалки 900 об/хв. В ході експерименту фіксували однорідність отриманого розчину в залежності від виду та об'єму розчинника.

Результати експерименту приведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Вплив допоміжних речовин на розчинність ГЕКЯ

Розчинник	Кількість розчинника	
	Об'єм розчинника дорівнює об'єму екстрактів	Об'єм розчинника в п'ятикратному розмірі перевищує об'єм екстрактів
Макрогол-400	Розчин не розчинний	Розчин не розчинний
Макрогол-1500	Розчин не розчинний	Розчин не розчинний
Етанол 40%	Розчин мало розчинний	Розчин розчинний
Етанол 70%	Розчин мало розчинний	Розчин розчинний
Етанол 96%	Розчин не розчинний	Розчин не розчинний
Гліцерин	Розчин мало розчинний	Розчин розчинний
Диметилсульфоксид	Розчин розчинний	Розчин розчинний
Твін - 80	Розчин розчинний	Розчин розчинний
Вода очищена (при нагріванні до 80°C)	Розчин не розчинний	Розчин не розчинний

Проведені дослідження показали, що кращими з точки зору технологічності в якості розчинника є етанол концентрації 40% та 70%, твін 80 та диметилсульфоксид (димексид). Розчини екстрактів з цими розчинниками є стабільними та однорідними.

Диметилсульфоксид з точки зору фармакологічної активності не є бажаним в даному лікарському засобі. Спирт етиловий будь якої концентрації при введенні в склад лікарського засобу слід контролювати протягом всього часу зберігання мазі.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження було доведено найбільшу ефективність використання твіну 80 при розробці мазі із СО2 екстрактами календули та обліпихи.

3.3. Вплив розчинника на осмотичні властивості мазі

При лікуванні ран в I фазі ранового процесу осмотична активність препарату повинна бути на значному рівні [7]. Як відомо, на осмотичну активність гідрофільної основи можуть впливати різні фактори, у тому числі

розчинники з низьким показником ГЛБ: пропіленгліколь, гліцерин, етанол, ПАР тощо [10,31].

З метою визначення впливу розчинника на осмотичні властивості препарату, нами було проведено експеримент, згідно якого модельні зразки мазі аналізували на кількість абсорбції буферного розчину (рН 6,6) крізь напівпроникну мембрану, з наступним визначення маси поглинутої речовини гравіметричним методом (розділ 2).

Склад дослідних зразків наведений в таблиці 3.3. Крім наведених в таблиці зразків в дослідженні використовували зразок №3, який був отриманий сплавленням суміші макроголів 1500 та 400 у співвідношенні 1 до 4 без додавання діючих та допоміжних речовин.

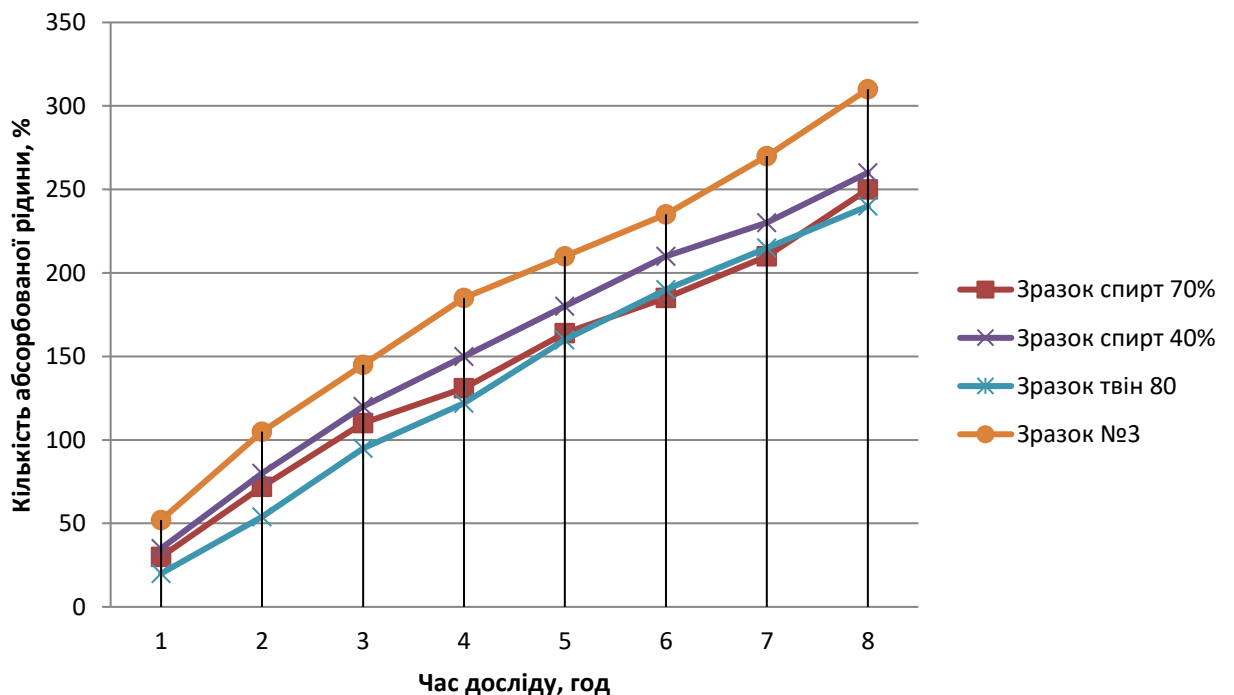


Рис. 3.2 Залежність кількості абсорбованої рідини від часу діалізу дослідних зразків

Результати експерименту (рис. 3.2) довели, що введення розчинника до складу препарату впливає на осмотичну активність лікарського засобу. Найбільше осмотичну активність мазі знижує додавання до складу твін - 80. Але зменшення осмотичної активності відбувається у всіх зразків, і різниця

в відсотковому значенні щодо зниження осмотичної активності мазі не є суттєвою.

3.4. Вплив розчинника на структурно-механічні властивості мазі

Як відомо, мазі відносять до структурованих дисперсних систем, що характеризуються рядом реологічних параметрів [2,40].

Наявність оптимальних реологічних показників підвищить не тільки споживчі властивості препарату, але і за рахунок рівномірного розподілу та фіксації на поверхні рани значно збільшать терапевтичний ефект мазі. Значний вплив на структурно-механічні властивості має рецептура лікарського засобу, тому нами було досліджено вплив розчинників на тиксотропність мазевих складів.

Експеримент проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (методика наведена у розділі 2). Метою дослідження стало визначення ступеня структуроутворюючих процесів в системі. За результатами вимірювання будували реограми залежності напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (D_t) тип течії та наявності тиксотропних властивостей. В якості модельних зразків використовували зразки, які наведені в таблиці 3.3.

Результати досліджень наведені на рисунку 3.3.

Згідно наведених даних на рисунку 3.3, в межі модельованого реологічного оптимуму консистенції (оптимуми А та Б), розробленому вченими НФаУ А.А. Аркушею та І.М. Перцевим [2], вклялися зразки мазі, до яких в якості розчинника було введено етанол різної концентрації (зразки №1,2).

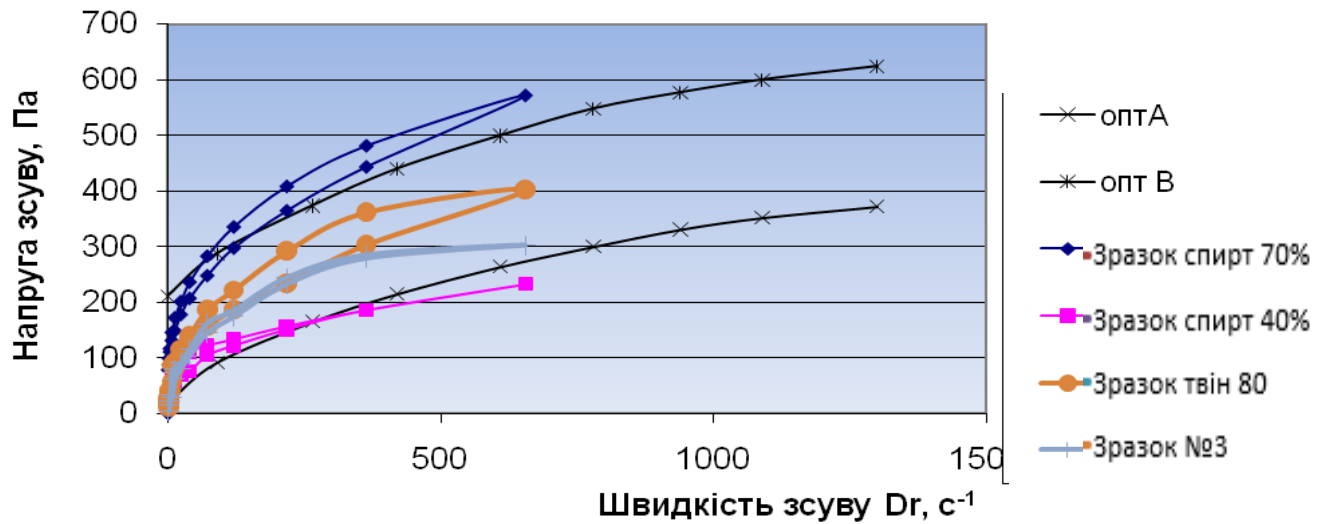


Рис. 3.3 Реограми плинності дослідних зразків

З цих зразків найширшу петлю гістерезису мав зразок із вмістом твіну 80. Це свідчить про технологічність та значні споживчі властивості препарату.

Аналізуючи петлі гістерезису можна зробити висновок, що даний зразок володіє достатньою тиксотропністю, про що свідчить значна площа поверхні. Наявність тиксотропних властивостей зразку свідчить про зручність і легкість його нанесення на шкіру, фасування, а також на екструзію із туб.

Таким чином, на підставі проведених мікробіологічних, біофармацевтичних та технологічних досліджень нами запропоновано ввести до складу препарату в якості розчинника твін - 80. Введення даної речовини до складу препарату дозволить спростити технологію виробництва, підвищить споживчі характеристики лікарського засобу.

Таким чином, на підставі проведених досліджень пропонується склад мазі під умовною назвою «Фітоклад» [77]:

Густий CO ₂ екстракт календули	1,00 г
Густий CO ₂ екстракт обліпихи	1,00 г
Твін 80	2,00 г
Макрогол 400	76,80 г
Макрогол 1500	<u>19,20 г</u>
	100,00 г

3.5. Розробка технології виробництва мазі

Як відомо, черговість введення компонентів лікарського засобу в технологічний процес виробництва може впливати на споживчі властивості препарату [31,74].

Стадія 1 Підготовка сировини На даній стадії перевіряється відповідність показникам МКЯ вся сировина, що поступила у виробництво. Зважується та передається на наступні стадії.

Стадія 2 Розчинення екстрактів Густі екстракти зі складу в бутлях поміщають в реактор. До реактора подають твін-80. Інтенсивно перемішуючи, при нагріванні до 60 °С проводять розчинення екстрактів. Стадію проводять до повного розчинення екстракту календули та обліпихи в твіні - 80. Паралельно з проведенням стадії 1 та стадії 2 проводять стадію 3 «Приготування маzewої основи»

Стадія 3 Приготування маzewої основи Необхідну кількість макроголу 400 та макроголу 1500 завантажують в реактор. В оболонку реактора подають гарячу воду і при перемішуванні підігрівають суміш до 50 °С. Процес ведуть до повного розплавлення макроголу 1500.

Стадія 4 Введення діючих речовин в основу та гомогенізація В реактор до основи вводять концентрат діючих речовин зі стадії 2. Отриману суміш перемішують до моменту отримання однорідної маси. Після цього препарат гомогенізують. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом діючих речовин в усіх шарах маси мазь профільтровують крізь капроновий фільтр в мюлерівську бочку та передають на стадії фасування та пакування мазі.

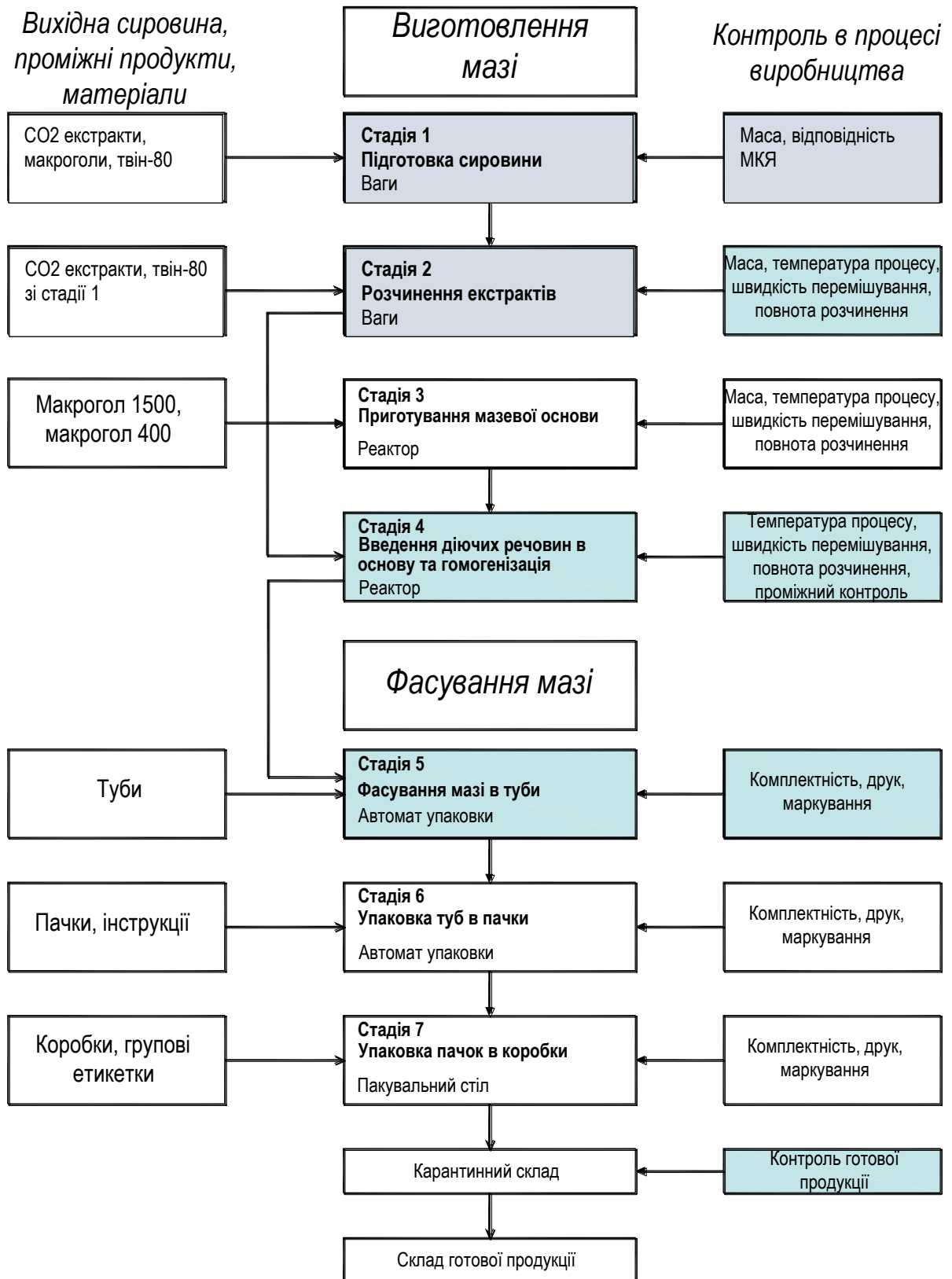


Рис. 3.4 Технологічна схема виробництва мазі «Фітоклад»

Стадія 5 Фасування мазі в туби

Перед початком процесу фасування перевіряють установлений номер серії та термін придатності тубонаповнюючої лінії. Мазь нефасовану подають у бункер тубонаповнюючої лінії. Фасування ведуть, підтримуючи температуру мазі на рівні (35 ± 2) °С.

Стадія 6 Пакування туб в пачки

Автоматично, після проведення стадії фасування мазі в туби, туби передаються на вузол пакування. На вузлі пакування відбувається формування пачки та вкладання в неї туби та інструкції.

Стадія 7 Пакування пачок в коробки

Пакування пачок в коробки ведеться на пакувальному столі. В коробку укладаються пачки з препаратом та інструкцією, на коробку наклеюється групова етикетка.

Після проходження усіх стадій виробництва препарат передається на карантинний склад, де він зберігається до моменту отримання на нього відповідних документів з контролю якості.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено науково-дослідну роботу з розробки ефективного складу та технології виготовлення мазі на основі рослинного комплексу СО2 екстрактів календули та обліпихи для лікування ран на I фазі ранового процесу.

2. За результатами біофармацевтичних досліджень як ефективну мазеву основу обрано макрогольну зі співвідношенням макроголу типу 400 до макроголу типу 1500 як 4 до 1.

3. Проведені технологічні та біофармацевтичні дослідження довели необхідність застосування в якості допоміжної речовини твіну - 80. Застосування даної речовини в складі препарату дозволить покращити технологічність процесу отримання, підвищить споживчі властивості мазі.

4. На підставі проведених досліджень розроблено оптимальний склад та технологію виробництва мазі під умовною назвою „Фітоклад” для лікування ран на I фазі ранового процесу.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Розроблено склад та технологію мазі для лікування ран на I фазі ранового процесу з густими CO₂ екстрактами календули та обліпихи.

1. На підставі проведеного аналізу сучасної наукової літератури досліджено основні тенденції лікування ран на I фазі ранового процесу. Визначена доцільність розробки мазі з вмістом природного компонента.

2. За результатами біофармацевтичних досліджень як ефективну мазеву основу обрано макрогольну зі співвідношенням макроголу типу 400 до макроголу типу 1500 як 4 до 1.

3. Проведені технологічні та біофармацевтичні дослідження довели необхідність застосування в якості допоміжної речовини твіну - 80. Застосування даної речовини в складі препарату дозволить покращити технологічність процесу отримання, підвищить споживчі властивості мазі.

4. На підставі проведених досліджень розроблено оптимальний склад та технологію виробництва мазі під умовною назвою „Фітоклад” для лікування ран на I фазі ранового процесу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адекенов С. М. Современное состояние и перспективы производства отечественных фитопрепаратов / С. М. Адекенов // Российские аптеки. – 2003. – № 5. – С. 17–19.
2. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / А. А. Аркуша– Х., 1982. – 142с.
3. Астахов А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору / А. В. Астахов, В. К. Лепяхин – М.: Когнито–Центр, 2004. – 200 с.
4. Багирова В. Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, Н. А. Кулиниченко // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–26.
5. Балин В. Н. Местное лечение гнойных хирургических заболеваний кожи и подкожной клетчатки в условиях регулируемой активности раневых энзимов / В. Н. Балин, Д. Ю. Мадай, Д. А. Цвигайло – СПб. – 1996. – 37 с.
6. Безуглая Е. П. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиторий / Е. П. Безуглая, А. Г. Фадейкина, А. А. Лысокобылка // Фармаком. – 1999. – № 1. – С. 26–29.
7. Безуглая Е. П. Биофармацевтические и технологические аспекты разработки мази для лечения ран в фазе регенерации / Е. П. Безуглая // Фармаком. – 1996. – №4–5. – С.46–69.
8. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран : метод. рек. / А. А. Адамян, С. В. Добыш, Л. Е. Килимчук и др. – М., 2000. – 39 с.
9. Биофармацевтическое изучение влияния мазевой основы на противомикробной активностью комбинированной мази / Л. А. Печенежская, О. Ф. Пиминов, С. В. Бирюкова и др. // Вестник фармации. –

2002. – №2 (30). – С. 133–135.

10. Биофармация : учеб. для фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др. под ред. А. И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 238 с.

11. Білоус С. Б. Маркетингові дослідження м'яких лікарських засобів / С. Б. Білоус, Т. А. Грошовий, Л. Є. Зарума // Ліки України. – 2000. – № 3. – С.13 – 15.

12. Блатун Л. А. Хирургические инфекции. Местная хирургическая инфекция мягких тканей. Рациональная антимикробная фармакотерапия : моногр. / под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева – М., «Литера», 2000 – С. 288–324.

13. Булынин В. И. Лечение ран / В. И. Булынин, А. А. Глухов, И. П. Мошуров. – Воронеж : Изд-во Воронежского ун-та, 1998. – 248 с.

14. Буркацкая Е. Н. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях / Е. Н. Буркацкая, В. Ф. Бейер. – К., 1980. – 47 с.

15. Вивчення фармакологічної активності нової ранозагоючої мазі "Рекутан" / Л. В. Яковлева, С. С. Кальф-Каліф, О. В. Ткачова и др. // Фармакологічний вісник – 1999. – № 3. – С. 17–19.

16. Визначення умов зберігання мазі з рослинним компонентом для лікування ран/ Є. В.Сердюк, О. О. Ляпунова, Є. В. Гладух, О. П. Шматенко // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. пр.– 2012. – Вип. 31.– С. 298 – 302.

17. Вплив поліфенольного комплексу «Локорин» на різні стадії запального процесу / Л. В. Галузинська, О. І. Набока, Л. М. Вороніна та ін. // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 39–43.

18. Гаркави А. В. Раны и раневая инфекция / А. В. Гаркави, А. Т. Елисеев // Мед. помощь. – 2000. – № 5. – С. 3–7.

19. Гладух Е. В. Вивчення протимікробної активності мазі альтановою / Гладух Е. В., Стрілець О. П. // Фармац. журн. – 2002. – № 4. – С. 90–93.

20. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2006. – №1–2. – С. 35–44.
21. Groshoviy T. A. Математичне планування експерименту при проведені наукових досліджень в фармації / Т. А. Groshoviy. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
22. Гунько В. Г. Влияние химической природы носителя на биологическую доступность мазей с веществами противомикробного спектра действия./ В. Г. Гунько, И. М. Перцев, Б. М. Даценко // Фармац. журн. – 1991. – №3. – С.62-67.
23. Данилюк О. А. Практическая иридодиагностика и фитотерапия / О. А. Данилюк – М. – Феникс, 2006. – 608 с.
24. Девятов В. А. Микробное обсеменение ран и профилактика гнойных осложнений / В. А. Девятов, С. В. Петров // Хирургия. – 1992. – №7–8. – С. 70–74.
25. Деклараційний патент України на корисну модель №13236 А61К36/00 Спосіб отримання комплексу біологічно активних речовин з протимікробною та мембраностабілізуючою дією” / Кічимасова Я. С., Хворост О. П., Маркова В. М., Малоштан Л. М., Малий В. В.. - № u 2005 09620; заявл. 13.10.2005; опубл. 15.03.2006. Бюл. №3.
26. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково–експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
27. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Допов. 1.– Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
28. Державна фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Допов. 2.– Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
29. Державна фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Допов. 4.– Х. : РІРЕГ, 2011. – 538 с.
30. Дмитриевский Д. И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе

водорастворимых полимеров : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.
Д. И. Дмитриевский – 1985. – 34 с.

31. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук, В. М. Хоменко та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

32. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм : довідковий посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. – Львів: Центр Європи, 1996. – 95 с.

33. Дранік Л. І. М'які лікарські форми та допоміжні речовини для їхнього виробництва / Л. І. Дранік // Фармац. журн. – 1990. – № 3. – С. 45–49.

34. Дроговоз С. М. Фармакология в схемах и таблицах : учеб. пособие / С. М. Дроговоз – Х., 2001. – 123 с.

35. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту : підруч.-довід. / С. М. Дроговоз, В. В. Дроговоз – Х., 2004. – 476 с.

36. Змушко Е. И., Белозеров Е. С. Медикаментозные осложнения / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.

37. Ильина Т. А. Большая иллюстрированная энциклопедия лекарственных растений / Т. А. Ильина – М.: ЭСМО, 2008. – 304 с.

38. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Н. А. Ляпунов, Н. П. Хованская, Е. П. Безуглая, Н. В. Долейко // Фармаком. – 1999. – № 2. – С. 36–41.

39. Каркищенко Н. Н. Фармакологические основы терапии (руководство и справочник для врачей и студентов) / Каркищенко Н. Н. – М.: ИМП-Медицина, 1996. – С. 285.

40. Кирюхин Ю. Н. Влияние натуральных и синтетических вспомогательных веществ на реологические свойства мазевых основ / Ю. Н. Кирюхин, Р. Г. Заславская, Л. И. Драник // Фармация. – 1984. – Т. 33, №6. – С. 15–17.

41. Braun D. D. Rheology Modifiers Handbook: Practical Use and

Application / D. D. Braun, M. R. Rosen. – London : Applied Science Publishers, 1999. – 509 p.

42. Christensen MT, Blackie CA, Korb DR, et al. An evaluation of the performance of a novel lubricant eye drop. Poster D692 presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 2-6, 2010; Fort Lauderdale, FL.

43. Davidson R. L. Handbook of Water-soluble Gums and Resins / R. L. Davidson. – New York : McGraw Hill, 1980. – 235 p.

44. Davitt WF, Bloomenstein M, Christensen M, et al. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(4):347-353.

45. Goodwin J. W. Rheology for Chemists: An Introduction / J. W. Goodwin, R. W. Hughes. – Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. – 290 p.

46. Goodwin J.W., Hughes R.W. Rheology for Chemists: An Introduction. – Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. – 290 p.

47. Ketelson HA, Davis J, Meadows DL. Characterization of a novel polymeric artificial tear delivery system. Poster A139 presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; April 27-May, 1, 2008; Fort Lauderdale, FL.

48. Lane S, Paugh JR, Webb JR, Christensen MT. An evaluation of the in vivo retention time of a novel artificial tear as compared to a placebo control. Poster D923 presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 3-7, 2009; Fort Lauderdale, FL.

49. Lapasin R., Pricl S. Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application. – Glasgow: Blackie Academic and Professional, 2000. – 220 p.

50. Lasseter G. M., McNulty C. A., Richard Hobbs F. D. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections // *Fam Pract.* 2009; 26 (6): 437–444.

51. Lemp MA, Foulks GN. The definition & classification of dry eye

disease: guidelines from the 2007 International Dry Eye Workshop. Tear Film & Ocular Society. Published April 2008. Accessed December 3, 2010.

52. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008. V. 4 (8). P. 1119–1129.

53. Malkin Alexander Ya. *Rheology Concepts, Methods and Applications*. – UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. – 474 p.

54. Mathie R. T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like illness // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, Dec 12; 12.

55. Mezger Thomas G. *Rheology Handbook*. 2nd. ed. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 299 p.

56. Murube J., Németh J., Höh H. et al. (2005) The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur. J. Ophthalmol.*, 15(6): 660–667.

57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feverish illness in children, NICE clinical guideline 160. 2013. <http://guidance.nice.org.uk/CG160> Accessed May 2014.

58. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.

59. Ross-Murphy S. B. *Physical Techniques for the Study of Food Biopolymers*/ Ross-Murphy S. B. – Glasgow : Blackie Academic and Professional, 1994. – 487 p.

60. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // *European Respiratory Journal*. 2006. V. 28 (1). P. 51–58.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів**

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Крістини ПРЯДКІНОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії», керівник кваліфікаційної роботи: Ольга КУТОВА, к. техн. н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року №227
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: провести аналіз літератури щодо лікування ран на 1 фазі ранового процесу; дослідити комплексні фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми у вигляді мазі; розробити технологію виготовлення мазі.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць - 4, рисунків - 6

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	23.09.2022	20.10.2022
2	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	05.10.2022	08.11.2022
3	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	10.10.2022	10.12.2022

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2022 _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Жовтень-грудень 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Крістіна ПРЯДКІНА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Ольга КУТОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Прядкіна Крістіна Петрівна	Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії	Development of the composition of a soft medicinal form of reparative action	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Кутова О.В.	д.фарм.н., доцент закладу вищої освіти закладу вищої освіти кафедри біотехнології Калюжная О.С.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 111190 від «16» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Прядкіної Крістіни Петрівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії / Development of the composition of a soft medicinal form of reparative action», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

16%

ВІДГУК

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

на тему: «Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії»

Актуальність теми. Раціональне лікування ран – одна з найбільш гострих і складних проблем, ефективне вирішення якої буде потребувати знань та навичок ще багатьох поколінь лікарів та фармацевтів. Фармацевтичний ринок препаратів для лікування ран на 1 фазі ранового процесу представлений значною мірою лікарськими засобами на основі синтетичної субстанції. З огляду на це здобувач запропонував у своїй роботі розробити лікарський засіб на рослинній основі.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень з розробки вітчизняного лікарського засобу для лікування ран на 1 фазі ранового процесу було розглянуто питання розчинності CO₂ екстрактів, дослідження осмотичної та реологічної властивості м'яких лікарських форм.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник _____

Ольга КУТОВА

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Крістіни ПРЯДКІНОЇ

на тему: «Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії»

Актуальність теми. У сучасній медицині для лікування багатьох захворювань широко застосовуються фітопрепарати. В даний час на світовому ринку фармацевтичних препаратів доля засобів рослинного походження складає більше 40%, причому останніми роками з'явилася тенденція до її збільшення.

Історія використання препаратів на основі рослинної сировини для місцевого лікування опіків та ран обчислюється століттями. До ери антибіотиків вони були найбільш популярними антимікробними та ранозагоюючими засобами. Лікарські препарати, виготовлені на основі природної сировини, значно відрізняються від своїх «синтетичних колег». Перевагами рослинних лікарських препаратів є: унікальний склад, багатий нативними (незміненими) біологічно активними речовинами, висока біологічна доступність препаратів, низька алергенність і екологічна чистота. Тому дослідження з підбору складу та технології вітчизняної мазі для лікування ран на 1 фазі ранового процесу є актуальною темою.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження та експериментально обґрунтована.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором кваліфікаційної роботи проведені дослідження із розробки складу мазі, для чого були проведені структурно-механічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження. Концентрації діючих речовин були обрані на підставі даних літератури.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведені детальні експериментальні дослідження із обґрунтування

визначення складу та технології мазі для лікування ран на 1 фазі ранового процесу. Досліджено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники готового лікарського засобу. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми, незначні зауваження по оформленню.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент

доц. Ольга КАЛЮЖНА

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу

засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)мед-02б групи НФаУ 2023 року випуску

ПРЯДКІНОЇ Крістини

(прізвище, ім'я та по батькові)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.техн.н., доц. КУТОВА Ольга

Рецензент к.фарм.н., доц. КАЛЮЖНА Ольга

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)мед-02б групи ПРЯДКІНУ Крістину

(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

Олександр КУХТЕНКО

(підпис)

Секретар

к. фарм. н., доц.

Антоніна СІЧКАР

(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Крістіна ПРЯДКІНА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу м'якої лікарської форми репаративної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Крістіна ПРЯДКІНА виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга КУТОВА

«07» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

_____ Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 08 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Володимир ЯКОВЕНКО/