

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

факультет медико-фармацевтичних технологій

кафедра косметології і ароматології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОГЕЛЮ
РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

ТПКЗм 17 (5,5) – 01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології парфумерно-
косметичних засобів

Яна КИРИЧЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри

косметології і ароматології, к.фарм.н., доцент

Олександра КРАН

Рецензент: Доцент закладу вищої освіти кафедри

технології фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,

доцент Дмитро СОЛДАТОВ

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі проаналізовано та узагальнено дані літератури з питань етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів фармакоterapiї ран у другій фазі ранового процесу; проведено маркетинговий аналіз цінової і товарної політики та визначити асортимент лікарських препаратів у вигляді гелів для терапії ран у другій фазі ранового процесу на фармацевтичному ринку України; проведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень експериментальних зразків із метою створення оптимального складу гелю комплексної дії; теоретично та експериментально обґрунтовано та розроблено раціональну технологію запропонованого препарату в промислових умовах.

Ключові слова: рана, II фаза, гель, алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид, лавандова олія.

ANNOTATION

The paper analyzes and summarizes data from the literature on etiopathogenesis, symptoms and modern methods of pharmacotherapy of wounds in the second phase of the wound process; a marketing analysis of the price and product policy was carried out and to determine the assortment of medicinal preparations in the form of gels for wound therapy in the second phase of the wound process on the pharmaceutical market of Ukraine; a set of pharmacotechnological, physico-chemical, structural-mechanical studies of experimental samples was carried out with the aim of creating the optimal composition of a gel of complex action; the rational technology of the proposed preparation was theoretically and experimentally substantiated and developed in industrial conditions.

Keywords: wound, II phase, gel, allantoin, glucosamine hydrochloride, lavender oil.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У ДРУГІЙ ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ	10
1.1. Аспекти етіопатогенезу та клініки ранового процесу	10
1.2. Особливості лікування ранового процесу.....	21
1.3. Аналіз лікарських препаратів, що застосовуються для місцевого лікування ранового процесу та профілактики ускладнень.	24
1.4. Переваги використання гелевої форми випуску при створенні препаратів для лікування ранового процесу у другій стадії.....	34
Висновки до розділу 1	37
РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМУ, МЕТОДІВ ТА ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1. Вибір загальної методології досліджень.....	38
2.2. Характеристика АФІ та допоміжних речовин як об'єктів дослідження.....	41
2.3. Характеристика методів досліджень	47
Висновки до розділу 2	50
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У ДРУГІЙ ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ.....	51
3.1. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу	51

3.1.1. Обґрунтування вибору гелеутворювача при розробці гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.....	52
3.1.2. Вивчення структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.....	55
3.2. Розробка технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією.....	59
3.2.1. Технологічний процес виготовлення гелю для лікування ран. Забезпечення постадійного контролю якості згідно вимог GMP.....	59
Висновки до розділу 3	65
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	67
ДОДАТКИ	75

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АКТГ – адренкортикотропний гормон
- АТС – анатомо-терапевтично-хімічна класифікаційна система
- АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
- ВДНЗУ – Вищий державний навчальний заклад України
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
- ДЕЦ – Державний експертний центр
- ДТА – диференційована крива зміни теплових ефектів;
- ДТГ – диференційована крива зміни ваги
- ДТП – дорожньо-транспортні пригоди
- ДФ ЛЗ – Державний Формуляр лікарських засобів
- ДФУ – Державна Фармакопея України
- ДФУ 1.0 – Державна фармакопея України, основний том
- ДФУ 1.1 – Державна фармакопея України, Доповнення 1
- ДФУ 1.2 – Державна фармакопея України, Доповнення 2
- ДФЦ – Державний Фармакопейний Центр
- ЄФ – Європейська Фармакопея
- КУО – колонієутворююча одиниця
- ЛД₅₀ – летальна доза
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛП – лікарський препарат
- М.м. – відносна молекулярна маса
- МКЯ – методи контролю якості
- МЛЗ – м'які лікарські засоби
- МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України
- МПК – мінімальна переважна концентрація

МС – механічна стабільність

МФВ – м'яка форма випуску

НД – нормативна документація

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПА – протизапальна активність

РСЗ – робочий стандартний зразок

СЗ – стандартний зразок

Т – зміни температури

ТГ – зміни ваги

ТЗ – тест - зразок

у. о. – умовні одиниці

ФР – фармацевтичний ринок

ВР – British Pharmacopoeia (Фармакопея Британії)

FDA – Food and Drug Administration (Управління контролю якості продуктів і ліків США)

NACDG – Північноамериканська група з вивчення контактних дерматитів

PhEur – European Pharmacopoeia (Європейська Фармакопея)

USP – United States Pharmacopoeia (Фармакопея США)

ВСТУП

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

Широка розповсюдженість поранень різного генезу пояснює велику кількість існуючих методів і засобів лікування ран, але жоден з них не задовольняє хірургів повністю. Великий інтерес до цієї проблеми пояснюється постійною мутацією патогенних штамів, зміною антибактеріальної чутливості патогенів до існуючих лікарських засобів, що призводить до погіршення ефективності фармакотерапії ранового процесу. До сучасних препаратів місцевої дії для лікування ран, зокрема у другій фазі ранового процесу, висуваються такі вимоги: бактерицидна активність з метою попередження вторинної інфекції; захист грануляційної тканини від механічних ушкоджень; помірна вологопоглинальна дія; стимуляція зростання грануляції. Тобто очевидно, що необхідно використовувати місцеві препарати саме комплексної дії [3 – 5].

Для швидкого загоєння ран доцільно використовувати лікарські засоби у формі мазей, кремів та гелів. Вибір форми лікарського засобу залежить від фази ранового процесу. Як основа для препаратів, що застосовуються у другій фазі ранового процесу, все більшу увагу привертають гелі. Вони рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці і не перешкоджають вивільненню лікарських речовин. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. Також гідрогелі при висиханні здатні утворювати еластичну плівку, яка виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників [6, 7].

Отже, створення нового препарату комплексної дії (репаративна, антиальтеративна та антимікробна) для лікування ран у другій фазі ранового

процесу у формі гелю є актуальним напрямом у розробці вітчизняних лікарських засобів [8, 9].

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури з питань етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів фармакотерапії ран у другій фазі ранового процесу;
- провести маркетинговий аналіз цінової і товарної політики та визначити асортимент лікарських препаратів у вигляді гелів для терапії ран у другій фазі ранового процесу на фармацевтичному ринку України;
- провести комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень експериментальних зразків із метою створення оптимального складу гелю комплексної дії;
- теоретично та експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію запропонованого препарату в промислових умовах;

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

Предметом дослідження є розробка науково обґрунтованого складу та раціональної технології гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ):

глюкозаміну гідрохлориду, алантоїну, лавандової олії, та його всебічне дослідження.

Методи дослідження:

- системний аналіз – вивчення літературних даних та встановлення загальних підходів до технології м'яких лікарських засобів для застосування в терапії ранових ушкоджень біологічних тканин;
- органолептичні – колір, запах;
- фізико-хімічні – встановлення реакції середовища, визначення структурно-механічних характеристик (структурна в'язкість, напруга зсуву, наявність тиксотропії, механічна стабільність тощо).

Обсяг і структура кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 74 сторінках машинопису і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, додатків, списку використаних джерел, що містить 55 найменувань, серед яких 32 – іноземні. Робота ілюстрована 3 таблицями та 3 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У ДРУГІЙ ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

1.1. Аспекти етіопатогенезу та клініки ранового процесу

У наш час рани складають значну частину побутових, виробничих, транспортних, спортивних і кримінальних ушкоджень. Нині 96% усіх ран – побутові [10, 11].

Раною (*vulnus*) називається усіляке механічне ушкодження організму, що супроводжується порушенням цілісності покривних тканин – шкіри і слизових оболонок. При цьому можливе ушкодження і глибше розташованих тканин, внутрішніх органів (поранення мозку, печінки, шлунку, кишківника, нирок і ін.). Саме порушення цілісності покривних тканин відрізняє рани від інших видів травм (забиття, розрив, розтягування) [12].

Основними клінічними ознаками ран є біль, кровотеча і зіяння (розходження шкірних країв рани). У кожному випадку їх виразність залежить від локалізації рани, механізму ушкодження, обсягу і глибини ураження, а також загального стану пацієнта.

Біль виникає через пряме пошкодження нервових закінчень в області рани, а також в результаті їх стискання внаслідок набряку, що розвивається. Біль є захисною реакцією організму, але тривалий інтенсивний біль викликає виснаження центральної нервової системи, що несприятливо позначається на функціях життєво важливих органів [10].

Кровотеча – обов'язкова ознака рани. Виразність кровотечі буває різною – від незначного капілярного до профузного артеріального. Це залежить від локалізації поранення, характеру раннячого знаряддя, стану системної і місцевої гемодинаміки, стану згортаючої системи.

Зіяння рани обумовлене скороченням еластичних волокон шкіри. Виразеність розбіжності країв рани передусім визначається відношенням її

осі до ліній Лангера, що показують основні напрями розташування грубоволокнистих структур шкіри [10, 13, 14].

Класифікація ран

Рани розрізняють за причиною ушкодження (за походженням), характером ушкодження тканин залежно від дії травмуючого агента, а також за інфікованістю, за відношенням до порожнин тіла та ін. [15, 16].

Класифікація ран за походженням: рани ділять на операційні і випадкові, в окрему групу виносять бойові.

Операційні рани наносяться умисне, з лікувальною або діагностичною метою, в особливих асептичних умовах, з мінімальною травматизацією тканин, при знеболенні, з ретельним гемостазом і, як правило, із зіставленням і з'єднанням швами розітнутих анатомічних структур. Таким чином при операціях відсутній біль, до мінімуму зведена можливість кровотечі, а зняття усувається в кінці накладенням швів. Завдяки своїм особливостям операційні рани схильні до загоєння первинним натягненням.

До випадкових відносяться усі інші рани, вони наносяться усупереч волі пораненого, і можуть нашкодити йому або ж призвести до смерті.

Класифікація ран за характером ушкодження тканин залежно від дії травмуючого агента: різані, колоті, забиті, рвані, розтриті, рубані, укушені, скальповані, змішані, вогнепальні.

Різана рана наноситься гострим ранячим предметом. Анатомічно вона є раною з рівними паралельними краями, мінімальним обсягом зруйнованих тканин і реактивних змін в колі рани. Проте при невеликому механічному зусиллі раняче знаряддя проникає на значну глибину, легко ушкоджуючи глибоко розташовані тканини [17].

Колоті рани наносяться вузьким і гострим предметом. Анатомічно вони характеризуються великою глибиною при дуже незначній площі ушкодження шкіри (чи слизової оболонки). Зовнішніх кровотеч немає, але можуть розвинути гематоми. Ці особливості обумовлюють високу небезпеку

виникнення інфекційних ускладнень (у тому числі і анаеробної інфекції) в процесі загоєння.

Забита рана виникає від удару тупим предметом. Вона має велику зону пошкоджених тканин із зоною первинного і вторинного травматичного некрозу, зі значним мікробним забрудненням. При забитих ранах є вираженим больовий синдром, зовнішня кровотеча невелика, але можуть бути виражені крововиливи. У зв'язку з великою зоною ушкодження і великою кількістю некротичних тканин забиті рани схильні до загоєння вторинним натягненням.

Рвані рани, як і забиті, утворюються при дії тупого предмета, але спрямованого під гострим кутом до поверхні тіла. При цьому виникає відшарування, а іноді й скальпування тканин на велику відстань. При цьому відшарована ділянка шкіри може втратити живлення і некротизуватися. Іноді ушкодження може утворитися за рахунок прориву покривів зсередини уламками зламаних кісток.

Механізм утворення розтрощеної рани є аналогічним забитій і рваній, але міра ушкодження тканин максимальна. М'язи і інші м'які тканини розминаються, роздавлюються на належних кістках, іноді ламаються і кістки. При забитих, рваних і розтрощених ранах переривання великих судин і нервів спостерігається рідше, ніж при різаних і колотих. Вони рідше бувають проникаючими. Проте оскільки навколо цих ран утворюються великі ділянки ушкодження тканин, вони гірше гояться і частіше ускладнюються розвитком інфекцій.

Рубана рана виникає від дії важким гострим предметом, має велику глибину; обсяг нежиттєздатних тканин значно більший, ніж при різаних ранах, часто ушкоджуються кістки. Спостерігається значний больовий синдром, помірна кровотеча, але крововиливи досить виражені.

Укушена рана виникає внаслідок укусу твариною або людиною, відрізняється значним мікробним забрудненням і розвитком гострої інфекції,

зона ушкодження невелика. При укусі тваринами можливе зараження вірусом сказу. Також з попаданням слини можливе проникнення отрут і токсинів.

Скальповані рани характеризуються повним або частковим відшаруванням шкіри без істотного її ушкодження. Механізм утворень такої рани пов'язаний з попаданням волосся в механізми, що рухаються [18].

Вогнепальні рани утворюються в результаті дії вогнепального снаряда. Ушкодження характеризується складною структурою, великою зоною первинного і вторинного травматичного некрозу, розвитком різних ускладнень. Вони відрізняються значною тяжкістю перебігу і гояться набагато гірше, ніж рани, нанесені холодною зброєю. Часто такі рани супроводжуються уламковими ушкодженнями кісток, порожнин організму, високим ступенем інфікованості.

Додатково вогнепальні поранення діляться за характером ранового каналу (наскрізні, сліпі і дотичні); на рани з малою або великою зоною ушкодження (дробові) [19].

Змішана рана об'єднує в собі ознаки декількох видів ран, наприклад, колото-різана, рвано-забита рана і т.п. [20].

Класифікація ран за ступенем інфікованості: асептичні, свіжоінфіковані, гнійні. Такий розподіл має принципове значення для лікування ран [21].

Асептичні рани наносяться в операційній з повним дотриманням норм асептики.

Свіжоінфікованою вважається будь-яка рана в термін до 3-х діб з моменту ушкодження. Важливо відзначити, що кількість мікроорганізмів свіжо інфікованої рани не перевищує 10^5 на 1г тканини.

Гнійні рани – це рани з інфекційним процесом, що розвивається в них. Мікроорганізми розмножилися і викликають запалення, некроз, утворення гнійного ексудату і явища загальної інтоксикації [22, 23].

Класифікація ран за складністю: розрізняють прості і складні рани.

При ушкодженні тільки шкіри, підшкірної клітковини і м'язів говорять про просту рану. Складною називається рана з ушкодженням внутрішніх органів, кісткових структур, магістральних судин і нервових стовбурів.

Класифікація ранового дефекту по відношенню до порожнин тіла: рани можуть бути проникаючими і непроникаючими.

Проникаючою є рана, що викликає сполучення між будь-якою порожниною (плевральною, порожниною черепа, суглоба) і зовнішнім середовищем. Якщо ушкодження оболонок (твердої мозкової оболонки, капсули суглоба, парієтальної плеври) немає, то рана є непроникаючою. Проникаючі поранення важко діагностуються і вимагають хірургічного втручання.

Класифікація ран за місцем ушкодження: виділяють рани шиї, голови, тулуба, верхніх і нижніх кінцівок й ін. У тому разі, коли рана зачіпає декілька органів, рани називають поєднаними.

Залежно від числа одночасно нанесених ушкоджень виділяють рани поодинокі та множинні.

Комбіновані поранення. При дії на рану, окрім механічних й інших пошкоджуючих чинників (висока або низька температура, хімічні або радіоактивні речовини) говорять про комбіновані ураження [10].

Ускладнення ран розділяють за часом після поранення. Ускладненнями ран є: шок, кровотеча, гостра крововтрата, анемія. Пізні ускладнення: нагноєння, ранові і пізні вторинні кровотечі, загальна гнійна інфекція - сепсис, правець, анаеробна інфекція.

Характеристика ранового процесу

Рановий процес – це складний комплекс біологічних реакцій організму, що розвивається у відповідь на ушкодження тканин і спрямований на їх загоєння. Умовно рановий процес можна розділити на загальні реакції організму, місцеві реакції в зоні ушкодження і безпосередньо загоєння рани [20, 24].

Загальні реакції. Комплекс біологічних реакцій організму у відповідь на ушкодження можна розглядати як дві послідовні стадії.

1. Впродовж 1-4 діб від моменту травми або операції посилюються процеси життєдіяльності: підвищуються температура тіла і основний обмін, знижується маса тіла, посилюється розпад білків, жиру і глікогену, виявляються порушення їх окислення, знижується проникність клітинних мембран, пригнічується синтез білку в ряді органів і пригнічується фізіологічна регенерація. Початковими механізмами цієї стадії є збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи, виділення в кров гормонів мозкового шару надниркових залоз, інсуліну, АКТГ і глюкокортикоїдів. Вказані реакції, в основному, є неспецифічними для ранового процесу і характерними ознаками загального адаптаційного синдрому. Значення цієї стадії полягає у підготовці усього організму до життєдіяльності в умовах альтерації.

2. У другій фазі (4-10 діб після поранення) переважає вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи: підвищується маса тіла, відбувається нормалізація білкового обміну, активізуються процеси регенерації. У цій фазі основного значення набувають мінералокортикоїди, соматотропний гормон, альдостерон, ацетилхолін [17].

Місцеві реакції на травму практично в усіх випадках обумовлені взаємодією двох пошкоджуючих чинників: наявністю осередку тканинної деструкції і мікробним збудником. Характерною особливістю ранового процесу є те, що мікрофлора руйнує природні бар'єри організму, що полегшується наявністю в них травматичного дефекту і місцевого ушкодження тканинних структур. Місцева дія травми полягає передусім у безпосередньому ушкодженні клітин, судин і нервів в зоні поранення, внаслідок чого порушується мікроциркуляція, вивільняються хімічні медіатори, змінюються обмін речовин і клітинний склад рани. Судинна реакція, що охоплює артеріоли, капіляри і венули в зоні травми, включає наступні взаємопов'язані елементи: зміни в самих судинах,

внутрішньосудинні і позасудинні зміни. Уповільнення локального кровотоку, збільшення в'язкості крові, пониження здатності еритроцитів до зворотної деформації призводить до розвитку сладж-синдрому. Роботами останніх років встановлено, що виникнення явищ, що характеризують місцеву запальну реакцію, є обумовленим накопиченням в пошкоджених тканинах специфічних біологічно активних речовин білкової природи, що дістали назву хімічних медіаторів ранового процесу. Специфічна дія цих активаторів проявляється при їх мінімальних концентраціях; чітко простежується їх взаємопотенціюючий зв'язок у місці запалення [25].

Загоєння ран – це процес репарації пошкодженої тканини з відновленням її цілісності і міцності. Для закриття дефекту, що утворився в рані при ушкодженні, відбуваються три основні процеси:

1. Утворення колагену фібробластами.
2. Епітелізація рани.
3. Ефект тканинного стягнення.

Вказані процеси відбуваються в певній послідовності, що визначається фазами загоєння ран (фази ранового процесу) [15, 19, 26].

Етіопатогенез ранового процесу

Біологічні процеси, що відбуваються в рані, відрізняються складним і різноманітним характером. З позицій загальної патології рановий процес є окремим випадком запалення, що проявляється поєднанням місцевих деструктивно-запальних змін і загальних реакцій.

У їх основі лежать загибель клітин, розпад білків, превалювання анаеробного гліколізу над аеробним, накопичення гістаміну, серотоніну, кінінів та ін., порушення мікроциркуляції і, внаслідок цього, недостатнє надходження кисню до рани, накопичення токсичних продуктів розпаду і загибель мікроорганізмів [27].

Утворення в умовах анаеробного гліколізу молочної і піровиноградної кислот, а також накопичення внаслідок порушення мікроциркуляції вуглекислоти призводить до зміни кислотно-лужної рівноваги в осередку

запалення. Спочатку ці зміни компенсуються (компенсований ацидоз), але при подальшому виснаженні лужних резервів розвивається декомпенсований ацидоз. рН в нормальних умовах у сполучній тканині дорівнює 7,1, в гнійній рані – 6,0-6,5 і навіть 5,4 [26].

Ацидоз викликає ексудативні зміни в рані, підвищує проникність капілярів. Міграція лейкоцитів та макрофагів починається при зрушенні рН в кислу сторону. Фагоцитоз починається при виникненні різниці рН між раною і кров'ю.

В результаті руйнування тканинних структур вивільняються біогенні аміни (гістамін, серотонін), а також чинник Хагемана, що виконує тригерну роль в початковій стадії запалення. Вони активують калікреїногени, утворення калікреїну, останній каталізує перетворення кініногенів плазми крові на кініни. Вони так само сприяють локальному накопиченню гідролітичних ферментів – лізосом, що впливають на вивільнення простагландинів. Далі в цей ланцюг включається система комплементу, що функціонує в комплексі з кініновою системою і системою згортання крові [20, 28].

У перебігу ранового процесу виділяють наступні стадії (фази) розвитку :

Перша фаза – *фаза запалення* (1-5 день), що об'єднує процеси альтерації, ексудації, некролізу – очищення рани від некротичних тканин;

Друга фаза – *фаза регенерації та проліферації* (6-14 день) – утворення і дозрівання грануляційної тканини;

Третя фаза – *фаза загоєння (реорганізації рубця та епітелізації)* (з 15 дня) – дозрівання рубцевої тканини і епітелізація рани.

На теперішній час *динаміку запального процесу* розглядають згідно класифікації А.М. Чернуха, що запропонував виділяти п'ять стадій: перша стадія – це двофазна судинна реакція у вигляді короткочасної констрикції і тривалої дилатації мікросудин в області запалення, що призводить до активної гіперемії і розпочатому підвищенню локальної проникності судин. Другою стадією є уповільнення кровотоку, значне підвищення проникності

посткапілярних венул, адгезія лейкоцитів до ендотелію судин. Третя стадія – це повна зупинка кровотоку, ексудація рідини крізь стінки капілярів і венул, міграція лейкоцитів із судинного русла, четверта стадія – розгортання позасудинних процесів – хемотаксису, фагоцитозу продуктів розпаду тканин і збудників запалення. Репаративні процеси є п'ятою стадією.

Таким чином, комплекс локальних порушень у вигляді розладів мікроциркуляції, що виникає в результаті місцевого ушкодження тканин і мікробної інвазії, порушення обмінних процесів під дією хімічних медіаторів запалення, прогресуючої гіпоксії і ряду інших чинників, розглянутих вище, обумовлюють розвиток ацидозу, гіперкаліємії і збільшення осмотичного тиску в тканинах. В результаті зростає гіпергідратація тканин, крайня міра якої веде до загибелі клітин, тобто розвитку і поширенню некрозів [29].

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

Очищення рани від гнійно-некротичного секвестру свідчить про настання репаративної стадії запалення, яка є завершуючою [10].

Під час проліферації в рані утворюється грануляційна тканина. Особливе значення в цій фазі мають ендотелій капілярів і фібробласти.

Утворення грануляції починається на дні рани. Важливе значення при цьому має утворення нових кровоносних судин. Навколо новоутворених капілярів концентруються огрядні клітини, стимулюючи своїми ферментами проліферацію. Приєднання гемодинамічного чинника (тиск крові, пульсація) упорядковує загальний напрямок зростаючих судин з глибини на поверхню, де, утворюючи крутий вигин, капіляр знову занурюється углиб грануляції. Місця таких вигинів надають поверхні юної незрілої сполучної тканини зернистий вигляд. Здорова грануляція – яскраво рожевого (червоного) кольору, поверхня її щільна, соковита, стійка до ушкоджень при перев'язці.

Окрім ендотеліальних клітин, грануляційна тканина містить велику кількість фібробластів, і вони швидко стають основними клітинами грануляційної тканини [30].

Основною функцією фібробластів є синтез колагену. Джерелом ранових фібробластів, на думку більшості дослідників, є малодиференційовані адвентиціальні клітини, тобто навколосудинний камбій. Можливим шляхом їх трансформації є шлях з одноядерних клітин крові.

Попереднє накопичення кислих мукополісахаридів (у синтезі беруть участь огрядні клітини), що спостерігається вже в перші дні загоєння ран, передуює утворенню колагену, який включається до складу колагенових волокон. В цілому, в період регенерації в рані переважають анаболічні процеси, які проявляються превалюванням синтезу білку над його розпадом. Місцево накопичуються численні амінокислоти (тирозин, лейцин, гістидин, аргінін, лізин, пролін і ін.). Важлива роль у регенерації належить проліну, який перетворюється на оксипролін колагенових білків [31].

Синтез колагену і білковополісахаридних комплексів сполучно-тканинного матриксу є безпосередньо пов'язаним з процесом новоутворення капілярів. Мікросудини, що утворюються, є своєрідною біологічною основою.

Грануляційна тканина, окрім участі в репараційному процесі, виконує захисну роль бар'єру між зовнішнім і внутрішнім середовищами організму. Здорова грануляційна тканина перешкоджає проникненню мікроорганізмів, всмоктуванню токсинів, продуктів некролізу і життєдіяльності мікробів. Це пов'язано з компактним шаром судинних петель, функціонуванням лейкоцитів і макрофагів. Друга фаза ранового процесу закінчується через 12-30 днів заповнення рани грануляційною тканиною, наростанням кількості колагенових волокон, формуванням щільної грануляції [32].

Фаза епітелізації починається через 2-4 тижні і відбувається паралельно з дозріванням грануляційної тканини. Процес дозрівання грануляції детально вивчений В.Г. Гаршиним [15, 26]. Він розпочинається з того, що клітини

епітелію, що розташовані по краях рани, поступово втрачають своє диференціювання і, втративши вертикальну анізоморфність, зрушуються у бік рани. Протягом першої доби утворюється 2-4 шари клітин базального епітелію.

При цьому епітелій може наповзати на фібрин, що покриває рану, лейкоцитарно-некротичні маси або грануляційну тканину. Висока швидкість епітелізації забезпечується процесами: міграцією, діленням і диференціюванням клітин. Міцною епітелізація рани стає при наростанні епітелію на грануляційну тканину, в інших випадках епітелій гине [33].

Новий епітелій утворює межу між пошкодженими і підлягаючими шарами, перешкоджає зневодненню тканин рани, втраті електролітів і білків, попереджає інвазію мікроорганізмами. Ступінь епітелізації тісно пов'язаний з гранулюванням і обумовлений станом тканин рани, обміном речовин, трофікою, мірою і характером бактерійного забруднення.

Найважливішою умовою нормального ходу загоєння рани, за даними В.Г. Гаршина, є суворі синхронізація процесу епітелізації з одного боку, і дозрівання грануляційної тканини з іншого. Рівновага між дозріванням і розсмоктуванням грануляції та рубцевої тканини лежить в основі феномену ранової контракції – рівномірного концентричного скорочення країв і стінок рани. У другій і третій фазах загоєння ранова контракція, як правило, поєднується з інтенсивною епітелізацією, що свідчить про нормальну течію ранового процесу [31].

У разі порушення рівноваги і синхронності виникають гіпертрофічні рубці (коли процес утворення грануляції і дозрівання рубця випереджає процес епітелізації), або деформовані втягнуті рубці (коли епітелізація передуює заповненню рани грануляцією) [34].

Відновлення іннервації в області ранового дефекту відбувається повільно, регенерація нервових волокон в краях рани починається через 2-3 тижні, а до 6-7 місяця волокна формуються в рубці [26].

Така принципова схема течії ранового процесу за даними літератури. Тривалість течії окремих фаз запалення визначається цілим рядом різних чинників, серед яких основне значення мають характер ушкодження, стан реактивності організму і метод лікування ранового процесу.

1.2. Особливості лікування ранового процесу

Лікування та догляд за ранами залишається однією з важливих проблем сучасної медицини. Хворі, що мають рани різного генезу, складають значну частину пацієнтів хірургічних стаціонарів. Останніми роками відбувається перегляд багатьох уявлень про способи лікування та догляду за ранами, а також вимог до засобів місцевого лікування ран різної етіології, що раніше використовувалися [35, 36].

Незважаючи на велику кількість специфічних особливостей різних ран, основні етапи їх загоєння принципово однакові. Можна виділити загальні завдання в лікуванні ран:

1. боротьба з ранніми ускладненнями,
2. профілактика і лікування інфекції в рані,
3. досягнення загоєння в найбільш короткі терміни,
4. повне відновлення функцій пошкоджених органів і тканин.

Основні принципи сучасного лікування: суворе дотримання асептики, хірургічна обробка, активне дренивання, раннє закриття ран (первинні і вторинні шви, аутодермопластика), цілеспрямована антибактеріальна та імунотерапія [37, 38].

На сучасному етапі для лікування ран і ранової інфекції пропонується велика кількість методів і способів, розроблено безліч антимікробних препаратів [37]. Проте високий відсоток інфекційних ускладнень у хворих, розвиток резистентності мікроорганізмів до використовуваних лікарських препаратів, зниження загальної і місцевої імунологічної реактивності організму вимагають подальшого вивчення, розробки і вдосконалення методів лікування [39].

Нині сучасні методи місцевого лікування ран передбачають вибір препаратів залежно від завдань терапії з урахуванням фази ранового процесу.

Лікарські препарати, що використовуються в першій фазі, повинні мати широкий спектр антимікробної дії (з антибактеріальною, протигрибковою і вірулоцидною активністю); осмотичні властивості (щоб поглинати рановий ексудат); забезпечувати проникнення ліків в зону ушкодження для створення терапевтичної ефективності; проявляти протизапальну і знеболюючу дію. При цьому всмоктування в кров має бути мінімальним для зниження загальних токсичних ефектів [18, 40].

При виявленні ознак регенераторного процесу на фоні відсутності значного гноєвиділення і не різко виражених симптомах запалення, що залишились, можливо лікування ран під пов'язками з використанням водовмісних розчинів: 10% йодопірон, 1% повідон-йод, сульйодопірон [28].

Однією з умов швидкого загоєння ран у другій фазі є здатність препаратів, що застосовуються для місцевого лікування, чинити бактерицидну дію з метою попередження вторинної інфекції; захищати грануляційну тканину від механічних ушкоджень, а також чинити помірну вологопоглинаючу дію і стимулювати зростання грануляцій [39].

Основні вимоги до лікарських препаратів, що застосовуються в третій фазі ранового процесу, багато в чому співпадають з вимогами до препаратів для лікування другої фази: ефективний захист грануляційної тканини, профілактика вторинного інфікування рани, прискорення епітелізації [18].

Послідовність місцевої терапії:

Санація ранового ложа. Переважною терапією для санації ранового ложа є хірургічна або радикальна обробка рани, при якій з рани може бути видалено все те, що блокує процес загоєння: некротична тканина, яка підтримує процес запалення і є небезпечним осередком інфекції. Це особливо доцільно при великих виразках з грубими некротичними накладеннями або сепсисі.

Кондиціонування рани. Якщо після хірургічної обробки не можна зробити закриття рани за допомогою клаптевої пластики або трансплантації шкіри, необхідно провести кондиціонування рани. Під кондиціонуванням розуміють цілеспрямоване стимулювання зростання грануляційної тканини до стану, коли дефект ранового ложа буде заповнений і з'явиться грануляційна поверхня, наявність якої є основною передумовою для подальшої спонтанної епітелізації або для закриття за допомогою трансплантації шкіри. Для стимуляції грануляційної тканини ранове ложе постійно підтримується вологим за допомогою відповідних пов'язок. При цьому запобігається загибель клітин в результаті висихання і створюється мікроклімат, в якому розгортається необхідна проліферативна активність клітин.

Закриття рани. Епітелізація завершує процес загоєння рани. Сучасним стандартом в області обробки ранової поверхні, що епітелізується, є волога й атравматична терапія рани. Будь-яке висихання або будь-яке ушкодження клітин епітелію при зміні пов'язки спричиняє загибель клітин і тим самим подальше зменшення цієї і без того малої популяції клітин і подовження процесу загоєння рани [4, 22, 37, 41].

Однак, нерідкими є випадки, коли оперативне закриття рани є неможливим без етапу медикаментозного лікування з урахуванням фази ранового процесу. На цьому етапі важливо правильно підібрати препарат, який володіє високою антимікробною активністю, активною некролітичною дією, тривалою осмотичною активністю або, навпаки, властивостями, спрямованими на попередження висихання ранової поверхні, на стимуляцію росту грануляцій, які сприяють формуванню епітелію [29, 38].

На сьогодні традиційно ще продовжують використовувати розроблені десятиріччя тому фармацевтичні препарати, але, базуючись на сучасних дослідженнях, можна сказати, що вони мають ряд недоліків та односпрямовану дію: або осмотичну (гіпертонічні розчини, однокомпонентні сорбенти), або антибактеріальну (антибіотики, антисептики) або, в

основному, некролітичну (ферменти). Складний патогенез ранового процесу обумовлює необхідність багатовекторного впливу [22].

В даний час створено ряд принципово нових (за механізмом дії на рановий процес) лікарських препаратів, що відповідають не тільки певній фазі ранового процесу, але й виду основного збудника інфекції, як аеробного, так і анаеробного. Огляд особливостей лікування ранового процесу показав, що застосування подібних місцевих лікарських форм є базовою складовою терапевтичних схем [24, 28, 36, 39, 42].

1.3. Аналіз лікарських препаратів, що застосовуються для місцевого лікування ранового процесу та профілактики ускладнень

За даними результатів аналізу ДФЦ на кінець 2020 року в Україні було зареєстровано 409 торговельних назв м'яких лікарських засобів (МЛЗ) у формі мазей від 116 фірм виробників. У формі гелю – 242 ЛЗ від 97 фірм-виробників. Креми представлені 201 торговельним найменуванням від 89 компаній [42].

Ринок характеризується значною сегментацією за країнами фірм-виробників. 50,12 % асортименту МЛЗ у формі мазей представлені вітчизняними фірмами-виробниками. Серед іноземних найбільшу частку ринку займають Німеччина, Індія, Російська Федерація та Польща. Слід зазначити, що позиції вітчизняних виробників МЛЗ у формі гелів дещо слабші (29,34 % асортименту ЛЗ). Таким чином, традиційно вітчизняні підприємства спрямовані на виробництво МЛЗ у формі мазей.

З усього асортименту МЛФ, зареєстрованих в Україні, на дерматологічні засоби (група D у класифікаційній системі АТС) припадає 67 % мазей, 20 % гелів і 13 % кремів (кожну м'яку лікарську форму прийнято окремо за 100%). Якщо прийняти всі МЛЗ, що рекомендовані до застосування при лікуванні ран, за 100%, то у першій фазі ранового процесу пропонуються до використання 53 %, у другій фазі – 31 %, у третій – 16 % (табл. 1.1). [42,43].

Таблиця 1.1

**Лікарські препарати, що застосовуються для
лікування та профілактики ран у різних фазах ранового процесу**

№	Найменування, виробник	АФІ	Форма випуску	Фармакологічна дія
1	2	3	4	5
Перша фаза ранового процесу				
1.	«Альгофін» ХФЗ Червона зірка, Україна	хлорофіло- каротинова паста	Мазь	Протимікробна, протизапальна, репаративна
2.	«Аргедин*» Vospalijek, Боснія	срібла сульфадіазин	Крем	Протимікробна, місцевоанестезуюча
3.	«Дермазін 1 %» Lek, Словенія	срібла сульфадіазин	Крем	Протимікробна, місцевоанестезуюча
4.	«Аргосульфан 2 %» Jelfa, Польща	сульфатіазол срібла	Крем	Протимікробна, репаративна, знеболююча
5.	«Бетадин» Egis, Угорщина	повідон-йод	Мазь	Протимікробна
6.	«Бактробан» Smithkline Beecham, Великобританія	мупіроцин	Крем Мазь	Протимікробна
7.	«Гентаміцин*» Балканфарма-Разград, Болгарія; Белмедпрепараты Білорусь; ФАО Ферейн, Польща; Київмедпрепарат, Фармак, Україна	гентаміцин	Мазь	Протимікробна
8.	«Діоксиколь» Фармак, Україна	гідроксиметилхін оксиліндіоксид, метилурацил, тримекаїн	Мазь	Протимікробна, протизапальна, знеболююча, ранозагоювальна
9.	«Іруксол-моно*» Knoll, Німеччина	хлорамфенікол	Мазь	Протимікробна, ферментативне очищення ран
10.	«Левомеколь» Борщаговський ХФЗ, Квантум-Сатіс, Червона зірка, Фармак, Україна.	хлорамфенікол метилурацил	Мазь	Протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
11.	«Левоміцетин» Дарниця, Україна	хлорамфенікол	Мазь	Протимікробна
12.	«Левосін» ХФЗ Червона зірка, Україна	хлорамфенікол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаїн	Мазь	Протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна, знеболююча
13.	«Мадекассол*» Syntex, Швейцарія	мадекассол виділений з рослини Centella asiatica	Мазь	Протимікробна, протизапальна, ранозагоювальна
14.	«Метилурацил» Дарниця, Україна.	метилурацил	Мазь	Протимікробна, ранозагоювальна
15.	«Мірамістин» Дарниця, Україна	мірамістин	Мазь	Протимікробна, протигрибкова, противірусна протизапальна, ранозагоювальна
16.	«Міцитрацин» Pharmacia&Upjohn, США	бацитрацин, неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат	Мазь	Протимікробна
17.	«Нітацид-Дарниця» Дарниця, Україна	сульфаніламід, нітазол	Мазь	Протимікробна, протигрибкова, ранозагоювальна, високоосмолярна
18.	«Офлокаїн- Дарниця» Дарниця, Україна	офлоксацин, лидокаїну гідрохлорид	Мазь	Протимікробна, протизапальна, знеболююча, високоосмолярна
19.	«Пантестин-Дарниця» Дарниця, Україна	декспантенол, мірамістин	Гель	Протимікробна, протигрибкова, противірусна протизапальна, ранозагоювальна
20.	«Синтоміцин*» Борщаговський ХФЗ, Лубнифарм, ХФЗ Червона зірка, Україна.	синтоміцин	Лінімент	Протимікробна
21.	«Фастин-1*» Лубнифарм, Україна	анестезин, фурацилін, синтоміцин	Мазь	Протимікробна, знеболююча

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
22.	«Фулевіл*» Борщаговський ХФЗ, Миколаївська фарм. фабрика, Україна	фурацилін, левоміцетин, розчин (олійний) ретинолу ацетату	Мазь	Антисептична, підсушуюча, ранозагоювальна
23.	«Фузідерм» Фарма Інтернешинал, Йорданія	натрію фузидат	Мазь Крем Гель	Протимікробна
24.	«Хитозан-гента» ТОВ Євразія, Україна	гентаміцину сульфат	Гель	Протимікробна Високоосмолярна Захисна (утворення плівки)
25.	«Еритроміцинова мазь*» Борщаговський ХФЗ, Україна.	еритроміцин	Мазь	Протимікробна
26.	«Повідон-йод» Борщаговський ХФЗ, Україна	повідон-йод	Лінімент	Антисептична, гіперосмолярна, протимікробна, протигрибкова, противірусна
27.	«Раностоп» Фітофарм, Україна	повідон-йод	Мазь	Антисептична, протимікробна, протигрибкова, противірусна
Друга фаза ранового процесу				
1.	«Алантан Плюс» Унія Фарм., Польща	алантоїн декспантенол	Мазь Крем	Репаративна, Зволожуюча
2.	«Бетадин» Egis, Угорщина	повідон-йод	Мазь	Протимікробна, фунгицидна, противірусна, осмотична
3.	«Вундэхіл*» ЭЙМ, Україна	прополісу настойка, софори японської настойка, карофілен, перстачу настойка, деревію настойка	Мазь	Репаративна, протизапальна, антиалергійна, протимікробна, сприяє видаленню некротичних і гнійних мас
4.	«Вулнузан*» Sopharma, Болгарія	стабілізований луг «Солілуг»	Мазь	Протимікробна, протизапальна, стимуляція фагоцитозу й імуногенезу

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
5.	«Дерматолова мазь*» Санітас, Литва.	дерматол	Мазь	В'яжуча, підсушуюча
6.	«Карбодерм-Дарниця*» Дарниця, Україна	сечовина	Крем	Антисептична, кератопластична
7.	«Траумель С*» Heel, Німеччина	Achillea millefolium, Aconitum napellus, Arnica montana, Atropa bella-donna, Bellis perennis, Calendula officinalis, Echinacea, Echinacea purpurea, Hamamelis virginiana, Hepar sulfuris, Hypericum perforatum, Matricaria recutita, Mercurius solubilis Hahnemanni, Symphytum officinale	Мазь	Регенерируюча, протизапальна, знеболююча, гемостатична
8.	«Прополісна мазь*» Аріпол-Краків, Польща	екстракт прополісу	Мазь	Регенеруюча, протизапальна, знеболююча, ранозагоювальна, протисвербіжна
9.	«Метилурацилова мазь*» Київмедпрепарат, Фітофарм, Фармак, Віола, Україна.	метилурацил	Мазь	Протизапальна, репаративна, фотозахисна дія
10.	«Метилдіоксилін*» Аріпол-Краків, Польща	діоксидин, метилурацил	Мазь	Захищає молоду грануляційну тканину від пересушування
11.	«Репареф» Белмедпрепарати, Білорусь	комплекс етиллових ефірів поліненасичених жирних омега- кислот (бієн) гідроксиметилхін оксаліндіоксид (діоксидин)	Мазь	Протимікробна, ранозагоювальна, дегідратаційна
12.	«Септалан*» Схема-Elektromet, Польща	алантоїн, трипафлавін	Мазь	Антисептична, протизапальна

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
13.	«Рятівник (форте)*» Alfa Intel, Польща Sanhelp, Данія	оксид цинку, ліпіди молока, декспантенол, терпентин, коллоїдальне срібло	Мазь	Прискорює загоєння ран, попереджає інфікування та розвиток рубців
14.	«Рятівник» Корпорація Артеріум, Україна	декспантенол хлоргексидин	Крем	Протимікробна, репаративна, протизапальна
15.	«Титріол-ОСТ*» ОСТ-Фарм, «ГНЦЛС», Україна	олія чайного дерева	Крем Гель	Протимікробна, протизапальна, знеболююча, репаративна
16.	«Этонія мазь*» Галичфарм, Лубнифарм, Україна	етоній	Мазь	Протимікробна, знеболююча, репаративна
17.	«Нагідків мазь» Фітофарм, Україна	настойка нагідків	Мазь	Протизапальна, репаративна, асептична
Третя фаза ранового процесу				
1.	«Актовегін*» Nuscomed Austria, Австрія	депротейнізований гемодериват із крові телят	Гель Мазь	Покращення обмінних процесів і регенерації тканин
2.	«Солкосерил» Solko basel, Швейцарія	депротейнізований гемодериват із крові молочних телят	Гель Мазь	Покращення обмінних процесів і регенерації тканин
3.	«Бепантен», «Бепантен плюс» Bayer Consumer Care AG, Швейцарія; GP Grenzach Productions GmbH, Німеччина	декспантенол хлоргексидину дигідрохлорид,	Мазь Крем	Репаративна, антисептична
4.	«Мефенат» Фармак, Україна	мефенаміну натрієва сіль, вінілін	Мазь	Протизапальна, репаративна
5.	«Живокосту Мазь» Житомирська ФФ, Україна; Др. Тайсс Натурварен, Німеччина	живокосту настойка, вітамін Е олійний розчин	Мазь	Репаративна, протизапальна, знеболювальна
6.	«Пантекрем» Фітофарм, Україна	декспантенол	Крем	Репаративна

Примітка: * - препарати на жировій основі.

Аналіз роздрібних продажів лікарських засобів, що відносяться до другого класу АТС-D03, «засоби для лікування ран та виразкових уражень», за січень-квітень 2012 року надав наступні результати. Загальний обсяг продажів лікарських препаратів у групі АТС-D03 у січні-квітні 2012 року склав 41,43 млн гривень, або 1,42 млн упаковок. Сегмент препаратів, що застосовуються для лікування ран та виразок, протягом перших чотирьох місяців 2012 року вмістив 40 брендів. Групу представили 39 корпорацій, 15 іноземних і 24 вітчизняних. В вартісному вираженні 40,4% належить двом лідерам сегменту – «Байер Хелскар» і «Др. Тайсс Натурварен». При цьому реалізація всієї групи зросла на 37 %, іноземні препарати – на 33,5 %, вітчизняні – на 50,3 %. В упаковках лідирують ті ж «Байер Хелскар» і «Др. Тайсс Натурварен». Але інші три позиції рейтингу зайняли препарати вітчизняних виробників: «Дарниці», «Фітофарма» і Тернопільської фармацевтичної фабрики [42].

До складу препаратів, що застосовуються при лікуванні ранового процесу входять компоненти з різною спрямованістю дії [44, 45].

На першій стадії ранового процесу використовують лікарські форми з антисептиками (хлоргексидину біглюконат, повідон-йод, мірамістин, бензалконію хлорид, хлорхінальдол, хлорофіли, етоній тощо), антибіотиками та хіміотерапевтичними субстанціями (фурацилін, сульфаніламід, сульфадіазин та сульфатіазол срібла, поліміксин, гентаміцин, левоміцетин, синтоміцин, офлоксацин тощо). Також у комбіновані препарати вводяться місцеві анестетики для зменшення больового синдрому (тримекаїн, лідокаїн, анестезин й ін.). Існують і ферментні препарати, що сприяють відходженню нежиттєздатних тканин. Ушкоджена поверхня очищується, усуваються умови для швидкого розвитку інфекції [46].

У другій фазі ранового процесу разом з пригніченням мікроорганізмів, що залишаються в невеликій кількості, препарат повинен забезпечувати оптимальні умови для зростання грануляції, чинити репаративну і протизапальну дію. Це досягається завдяки комбінованим препаратам, що

також спрямовані на попередження висихання ранової поверхні. В якості репаративів вводяться речовини природного (настойки софори японської, перстачу, деревію, алантоїн, гемодеріват телячої крові тощо) та синтетичного походження (метилурацил, декспантенол). Репаративні компоненти застосовуються і на третій стадії перебігу ранового процесу, коли існує необхідність у стимуляції епітелізації [37, 40].

Потреба одночасно у декількох терапевтичних ефектах у другій фазі вимагає створення комбінованих препаратів. Але багатокомпонентні лікарські засоби проблематичні у розробці як з технологічного боку, так і у біофармацевтичному аспекті. Тому привертають увагу субстанції з різнобічною дією.

Алантоїн – речовина, яка давно відома терапевтичним впливом на шкіряні покриви. У ссавців, за винятком людини і людиноподібних мавп (приматів), алантоїн є кінцевим продуктом обміну пуринів і виділяється з сечею. Він зустрічається також в насінні та коренях рослин. Сучасними джерелами сировини служать не тільки рослини (соя і живокіст), але й молюски, наприклад, *Helix aspersa Muller*. Синтетично алантоїн може бути отриманий із сечовини [47 – 49].

Завдяки своїм антибактеріальним властивостям субстанція пригнічує ріст бактерій. Алантоїн чинить виражену кератолітичну дію, що сприяє очищенню тканин від некролітичних мас, прискорює грануляцію. Субстанція стимулює репаративні процеси за рахунок пришвидшення проліферації клітин. Анальгетична дія знижує неприємні больові відчуття при пошкодженнях шкіри. Також алантоїн проявляє кровоспинну, антиоксидантну дію, має протизапальні та в'язучі властивості, пом'якшує та зволожує, уповільнює втрату води тканинами [50, 51].

Алантоїн входить до складу косметичних засобів, переважно у концентрації до 1% [52], як інгредієнт, що сприяє клітинній регенерації. Додавання алантоїну до складу кремів для рук, тіла та обличчя ефективно попереджує подразнення епідермісу. Подряпини та порізи, нанесені під час

гоління, швидко загоюються при нанесенні засобу після гоління з алантоїном [53, 54]. У якості біологічно активної добавки у засобах для догляду за ротовою порожниною, алантоїн чинить антимікробну дію на слизову оболонку при запаленнях та пародонтозі [47, 55].

На основі алантоїну створені крем та мазь «Алантан плюс» (Унія Фарм., Польща), мазь «Септалан» (Chema-Elektromet, Польща). Протеолітичні властивості алантоїну використовуються у лікарському препараті «Контратубекс» (Мерц, Німеччина) для корекції рубцевої тканини. Оскільки рослинним джерелом алантоїну є коріння живокосту лікарського, розроблено «Мазь живокосту» (Житомирська ФФ, Україна, Др. Тайсс Натурварен, Німеччина).

Інший компонент, що заслуговує уваги, це *глюкозаміну гідрохлорид*, який є аміносахаридом, що синтезується в організмі з глюкози і являє собою комбінацію глюкози та амінокислоти глютаміну. Глюкозамін – це моносахаридна одиниця в структурі глікопротеїнів та мукополісахаридів. Його видобувають з хітину морських тварин (креветок, лобстерів або крабів) способом глибокого гідролізу (деполімеризації). Випускається у вигляді похідних: N-Ацетил-глюкозамін (N-А.г.), глюкозаміну сульфату (Г.с.) і глюкозаміну гідрохлориду (Г.х.) [56 – 58]. Найкращою формою глюкозаміну виявляється глюкозаміну гідрохлорид. В ньому вище концентрація глюкозаміну в порівнянні з іншими формами випуску (83 %, а не 81 % або 79 %), він більш стабільний, не містить натрію [59].

Основна дія глюкозаміну полягає у підтримці в здоровому стані суглобів й сполучної тканини; він має також протизапальний і знеболюючий ефект, сприяє регенерації шкіряних покривів, застосовується при лікуванні виразок. Також глюкозамін виявляє зволожуючі властивості за рахунок високої здатності до зв'язування молекул води [60 – 63]. Він є дуже важливим компонентом і попередником глікозаміногліканів (ГАГ). Глюкозамін є необхідним для утворення колагену [64, 65].

Дослідники з колумбійського університету в Нью-Йорку встановили, що глюкозаміну гідрохлорид, який наносили безпосередньо на хірургічні рани, прискорював їх загоєння на 10 %. Коли хірургічні рани обробляли хітином, загоєння прискорювалося на 30%: хітин – полімер, в склад якого входить глюкозамін. Дані цієї серії експериментів узгоджуються з результатами дослідів з додавання глюкозаміну до хрящових тканин. Іншими словами, якщо в тканинах при їх загоєнні є достатня кількість глюкозаміну гідрохлориду, процес відновлення прискорюється [66 – 68].

Лавандова олія. Головними складовими лавандової олії є складні ефіри органічних кислот (масляної, оцтової, капронової і валеріанової) і спирту ліналоолу, а також гераніол, каріофілен, борнеол, лавандиол, кумарин, урсоловая кислота, герніарин, смоли, гіркота і дубильні речовини [69].

Її основними властивостями є спазмолітична, беззаспокійлива, антисептична, ранозагоювальна. Лавандова ефірна олія володіє сильними антимікробними властивостями відносно стрептококів, золотистого стафілококу, діє також на гемофільну, кишкову і синегнійну палички, безліч вірусів. У світовій практиці лавандова олія є сировиною для виробництва препаратів, вживаних при лікуванні гнійних ран і гангрені. Активно пригнічує розвиток асептичного і інфекційного запалення.

Лавандова олія показана для лікування опіків шкіри. При змазуванні обпалених ділянок шкіри лавандовою олією настає швидке загоєння і клітинна регенерація. Зовнішньо лавандову олію застосовують при усіх видах ран – простих, атонічних (виразки на ногах, інфіковані, гангренозні, сифілітичні; шанкри, свищі), екземі, при опіках, легеневих захворюваннях, акне, укусах комах, тварин і змії (допоміжне лікування), педикульозі, корості, випадінні волосся [70].

Запропоновані субстанції володіють усіма необхідними терапевтичними діями для лікування ран у другій фазі ранового процесу, доповнюючи одна одну. Тому розробка препарату на їх основі є перспективним напрямком, що дозволить досягти одночасного лікування у декількох напрямках.

1.4. Переваги використання гелевої форми випуску при створенні препаратів для лікування ранового процесу у другій стадії

В якості місцевого медикаментозного лікування використовують м'які лікарські форми. Застосування мазей в різних фазах ранового процесу найбільш поширене. Але, існуючі мазі виявляють недостатню ефективність, оскільки деякі з них мають жирову основу (вазелін, ланолін), яка є високо гідрофобною і не дозволяє мазям змішуватися з рановим ексудатом, а тим більше поглинати його. Вони затримують відторгнення некролітичних мас, перешкоджають відтоку гнійного ексудату і тим самим погіршують умови течії ранового процесу. Крім того, жирова основа не забезпечує вивільнення антибактеріальних засобів з композиції і не сприяє їх проведенню углиб тканин до мікробного осередку. Низька дегідратуюча здатність і слабка некролітична дія загальноприйнятих препаратів для лікування ран не забезпечує їх достатнє очищення [71].

Більшість використовуваних на сьогодні мазей, має вузько направлену дію (наприклад, тільки антимікробну або протизапальну, або дегідратуючу і т.п.), що не відповідає медико-біологічним вимогам, тому необхідне застосування додаткових лікарських засобів. Нині в клінічну практику впроваджені мазі на гідрофільній основі (комбінації поліетиленоксидів та ін.) як монопрепарати (аргосульфат, дермазін, солкосерил, бетадин), так і комбіновані (левомеколь, левосін, нітацид, офлокаїн). Перевагою синтетичної основи є передусім створення осмотичної рівноваги (при накладенні пов'язок між препаратом і пошкодженою тканиною) на тривалий час (18-24 годин), що запобігає зневодненню тканин рани; добре вивільнення активних компонентів з основи і їх глибоке проникнення в тканини; здатність зв'язувати рановий вміст, віддаючи його в пов'язку [72, 73].

Останніми роками все більше уваги привертають гідрофільні основи гелів [74, 75]. Ці основи є добре розчинними у воді, рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці і не перешкоджають вивільненню лікарських речовин. Чинять охолоджувальну

дію при нанесенні на шкіру за рахунок випаровуванню води. Крім того, деякі гідрофільні гелі через помірну осмотичну активність здатні поглинати значні об'єми міжклітинного ексудату при гнійній патології і часто використовуються у складі препаратів для лікування гнійних ран, не роблячи негативного впливу на зневоднення клітин шкіри або слизової оболонки при тривалому контакті. Також гелеподібні основи при висиханні здатні утворювати еластичну плівку, що виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників [76, 77].

Використання в лікарських засобах гелеутворювачів призводить до утворення колоїдної системи і зміни її консистенції, що визначається, зокрема особливостями хімічної будови гелеутворювача. У хімічному аспекті гелеутворювачі – це полімерні сполуки, що взаємодіють з водою за рахунок наявності гідрофільних груп у їх молекулах [78].

Утворенню гелів сприяє виникнення зв'язків між макромолекулами полімерів, утворення розгалуженої просторової сітки, що утримує увесь об'єм розчинника [79]. Утворення гелю відбувається у декілька етапів. На першому етапі відбувається набухання полімерів, що супроводжується збільшенням їх маси та об'єму. Це відбувається через проникнення молекул розчинника у полімер шляхом дифузії. Необмежено набухаючі полімери можуть розчинятися у дисперсійному середовищі. Обмежено набухаючі полімери утворюють гетерогенні дисперсії. Розчинність (набухання) залежить від цілого ряду чинників: природи полімеру та розчинника, молекулярної маси полімеру, ступеню подрібнення, рН середовища, температури, наявності електролітів та ін. [78]. На основі проведеного патентного пошуку для подальшого дослідження нами було обрано наступні гелеутворювачі, які дозволені для місцевого застосування та найчастіше використовуються при розробці сучасних засобів.

Карбомери – група сполук, які представлені карбоксіакріловими або карбоксівініловими полімерами. Їх отримують синтетичним шляхом. Мають ряд переваг: здатні інкорпорувати гідрофільні та гідрофобні АФІ, не

розшаровуються, не висихають, не змінюють колір протягом всього терміну придатності, стійкі до мікробіологічного ураження. Гелі карбомеру добре розподіляються на слизових, утворюючи найтонші плівки, завдяки чому досягається пролонгуючий ефект. При нанесенні гелю на слизові оболонки спостерігається поява охолоджуючого ефекту. За даними літератури відомо, що карбомери широко використовуються у фармацевтичній, медичній та косметологічній практиці та внесені до фармакопей багатьох країн світу [80 – 82].

Широким попитом користуються також *альгірати* – альгінова кислота та її солі – полісахариди бурих морських водоростей родини *Laminaria* – природні гелеутворювачі. Натрієва сіль альгінової кислоти диспергується у воді з утворенням високов'язких розчинів при рН близько 7. В'язкість їх пов'язана з довжиною полімерної молекули. Утворення гелевої структури відбувається в результаті взаємодії молекул альгінатів між собою за участю іонів бівалентного кальцію, при чому зонами асоціації служать частки поліуронових кислот (зони кристалічності). У зв'язку з цим, здатність та міцність гелів залежить від кількості та довжини зон кристалічності. До негативних характеристик альгінатів можна віднести те, що в процесі виробництва вони довго набухають. Альгірати є нетоксичними речовинами. [62, 83].

Гідроксіетилцелюлоза (оксіетилцелюлоза) – похідне целюлози, неіонний водорозчинний полімер. Отримують з хлопку або деревини шляхом взаємодії целюлози з етиленоксидом в присутності водного розчину NaOH (гідроксильні групи глюкози замінюються групами гідроксиетилового ефіру). Гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) має широкий спектр сумісності з іншими речовинами. Диспергується в гарячій та холодній воді та може використовуватися для приготування розчинів з широким діапазоном в'язкості та рН. До основних переваг гелеутворювача відноситься екологічна нешкідливість, гіпоалергенність, здатність утворювати кришталєво прозорі гелі [47].

Висновки до розділу 1

Виходячи з проведеного аналізу джерел розкрито сучасне поняття «рана», розглянуто класифікацію і види ран, етіопатогенез та клінічну картину ранового процесу. Вивчено сучасні підходи до лікування ран, зокрема в другій фазі ранового процесу. Проведено аналіз ринку лікарських препаратів для місцевого лікування ран. Відмічено, що на даний час для розробки складу засобів даної групи застосовується велика кількість речовин синтетичного та природного походження, найбільш перспективними та відповідно ефективними є засоби комплексної дії.

Показано, що доцільним є розробка засобу для лікування ран у другій фазі ранового процесу у формі гелю комплексної дії. На підставі даних літератури для подальшого вивчення обрано у якості активних компонентів алантоїн та глюкозаміну гідрохлорид, що забезпечують виражену регенеруючу, протизапальну, репаративну, знеболювальну, антиоксидантну та ін. дії. В якості антисептика обрано лавандову олію, яка виявляє високу активність відносно основних збудників як аеробного, так й анаеробного компонентів гнійного процесу та запобігає вторинному інфікуванню рани.

Доведено, що доцільно у другій фазі ранового процесу застосовувати препарати м'якої форми випуску на гідрофільній основі з малим осмотичним тиском, які володіють контрольовано дегідратуючою дією. Цим вимогам особливо повно відповідають в'язко-пластичні гелі. Саме гелева основа забезпечує створення осмотичної рівноваги на тривалий час (до 18-24 годин), що запобігає зневодненню тканин рани; забезпечує добре вивільнення активних компонентів з основи і їх глибоке проникнення в осередок ураження, ранові канали і порожнини. Ці основи рівномірно розподіляються на поверхні рани або на слизовій оболонці. Чинять охолоджувальну дію при нанесенні на шкіру. При висиханні здатні утворювати еластичну плівку, що виконує захисну функцію від дії зовнішніх чинників.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ НАПРЯМУ, МЕТОДІВ ТА ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибір загальної методології досліджень

Ефективність лікарських засобів місцевої дії залежить від впливу цілого комплексу взаємозалежних факторів, серед яких головним є здатність АФІ та основи впливати на патологічний процес й чинити терапевтичну дію. Тому, при створенні нових лікарських препаратів найважливішим є пошук ефективних та безпечних активних субстанцій та раціональний вибір носія [8].

М'які лікарські форми для місцевого застосування здатні чинити високу терапевтичну активність не тільки при досягненні високих концентрацій активних інгредієнтів у тканинах, але й завдяки оптимальному підбору і поєднанню лікарських речовин з допоміжними [39].

Раціонально підібрані допоміжні компоненти можуть підсилювати терапевтичну активність діючої речовини, впливати на її стабільність, вивільнення та всмоктування, посилювати фармакологічну дію, покращувати біодоступність. Також допоміжні речовини визначають, якою буде дія препарату – поверхневою чи резорбтивною. Одночасно основа має великий вплив на перебіг патологічного процесу ділянки шкіри чи слизової оболонки у місці нанесення. Також вона здатна впливати на споживчі властивості препарату.

Ідеальної основи не існує, тому комбінують декілька допоміжних речовин таким чином, щоб задовольнити фармакологічні, біофармацевтичні та споживчі вимоги. З цією метою використовують речовини, що виконують роль розчинників, консервантів, емульгаторів, згущувачів, антиоксидантів тощо.

Варіації допоміжних речовин дозволяють регулювати силу та тривалість терапевтичної дії, накопичення в тканинах та процес елімінації місцевого лікувального засобу. Тому головна роль допоміжних компонентів полягає у моделюванні фармакокінетики лікарських речовин, і тільки в другу чергу – у формоутворенні. У сучасному виробництві м'яких лікарських форм перевага надається гідрофільній основі, з якої легше вивільняються діючі речовини. Це досягається завдяки наявності гідрофільних неводних розчинників, які впливають на проникність клітинних мембран, тим самим підвищуючи всмоктуваність препарату. Проте вітчизняні виробники традиційно випускають м'які лікарські засоби на гідрофобній основі [77].

Місцеві препарати для лікування ран повинні мати одночасно багатоспрямовану дію, враховуючи фази ранового процесу. Тому увагу привертають комбіновані препарати, як лікарські засоби, що містять два та більше активних фармакологічних компонентів. Це зручно для застосування, економічно вигідніше, можливе потенціювання дії компонентів.

Метою роботи було обґрунтування й розробка складу нового лікарського засобу з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією.

По-перше, для досягнення поставленої мети потрібно було обрати оптимальний носій, який при мінімальній концентрації діючих речовин (алантоїну, глюкозаміну гідрохлориду, лавандової олії) забезпечив би їх максимальну ефективність, проявив їх основні фармакологічні ефекти, безпечність та можливість тривалого використання.

Наступним етапом був вибір раціональних концентрацій діючих компонентів. На завершуючому етапі – обґрунтування введення допоміжних речовин, необхідних для оптимізації властивостей нового препарату.

Основу для м'яких лікарських засобів необхідно обирати з урахуванням призначення препарату, його ефективності та безпеки, біодоступності діючих речовин, сумісності компонентів, реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної та мікробіологічної стабільності протягом терміну придатності.

Основа препарату має відповідати певним вимогам. Основа повинна бути стабільною та сумісною з лікарськими речовинами; повинна забезпечувати фізичну, хімічну та мікробіологічну стабільність препарату впродовж терміну придатності, встановленого НД; не повинна чинити місцево подразнюючу та алергізуючу дію, зневоднювати здорові тканини, пригнічувати зростання грануляцій. Цитотоксична дія має бути вибірковою. Основа повинна сприяти вивільненню діючих речовин з постійною швидкістю, проникненню їх в тканини рани із утворенням терапевтичних концентрацій, інгібувати всмоктування речовин в системний кровообіг. Також основи повинні мати гарну спорідненість до тканин рани, добре змочувати поверхню, сприяти певному змащуванню поверхні дефекту, виявляти зволожуючу та пом'якшуючу дію на шкіру. Основи крім цього не повинні викликати дискомфорт при нанесенні чи видаленні.

Процес виготовлення препарату має бути найменш енергоємним, з використанням мінімальної кількості обладнання впродовж мінімальної кількості стадій виробництва. Технологія має бути відтворюваною та надійною, з виключенням факторів, що негативно впливають на процес [4, 15].

Для вирішення поставлених завдань та дотримання усіх вимог нами було розроблено план досліджень, який складається з наступних етапів:

1. Вибір комплексу діючих речовин та їх оптимальних концентрацій на підставі мікробіологічних та фармакологічних досліджень модельних зразків;
2. Вибір основи, яка забезпечить максимальне вивільнення активних речовин за допомогою технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних досліджень;
3. Оптимізація складу (вибір та обґрунтування концентрації допоміжних речовин) обраної гелевої форми за допомогою комплексних досліджень;
4. Розробка раціональної технології розробленого гелю та проекту МКЯ;
5. Вибір методик та їх опрацювання, вибір критеріїв контролю якості розробленого препарату для лікування ранового процесу на другій стадії;

6. Дослідження стабільності лікарського засобу, встановлення умов зберігання та терміну придатності;

7. Проведення доклінічних досліджень гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

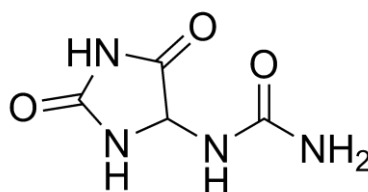
Системний підхід до розробки гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу, який було використано у роботі, полягає у дотриманні вимог, що наведені вище, одночасно як факторів, що впливатимуть на якість лікарського засобу.

2.2. Характеристика АФІ та допоміжних речовин як об'єктів дослідження

Об'єктами досліджень в даній роботі були гелеві основи та розроблений гель. В якості біологічно активних інгредієнтів для розробки м'яких лікарських форм використовувались алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид та лавандова олія.

Характеристика АФІ

Алантоїн (Allantoinum) – 5- уреїдоімідазамудін-2,4діон (ЄФ с. 604, USP29 – NF24 р.74, Ph Eur р. 1288 монографія Allantoin). Безбарвні кристали, розчинні у воді (слабкорозчинні в холодній, добре – в гарячій), утворюється при окисленні сечової кислоти [80].



Брутто формула $C_4H_6N_4O_3$

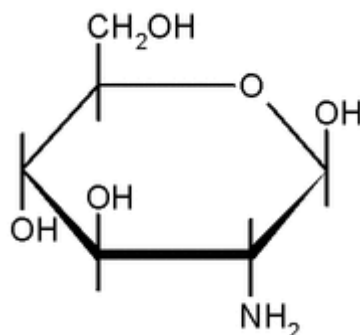
М.м. 158,12

Субстанція алантоїну є безбарвною речовиною без запаху та смаку. Температура плавлення 225 – 236 °С, вміст азоту 35-36 %, рН 0,5% водного розчину становить від 5 до 6. Мало розчинний у холодній воді (1:300), розчинний у гарячій воді (1-30), етиленгліколі (1:30) та пропіленгліколі (1:25).

Глюкозаміну гідрохлорид (USP29 – NF24 p. 2341, Ph Eur p. 2446)

D(+) – глюкозаміну гідрохлорид є індивідуальною сполукою – хлористоводневою сіллю 2-дезоксі-2-аміно-D- глюкози.

Синонім: 2-дезоксі-2-аміно-D- глюкози гідрохлорид [80].



Брутто формула: $C_6H_{13}NO_5$

М. м. 215,64

Глюкозаміну гідрохлорид – білий дрібнокристалічний порошок без запаху, солодкувато-солонуватого смаку, легко розчинний у воді, дуже мало розчинний в 95 % етанолі, практично нерозчинний в діетиловому ефірі і хлороформі.

Лавандова олія (Lavandulae aetheroleum) (ДФУ I вид., доповнення 2, 2008 с.481) Прозора, безбарвна або блідо-жовтого кольору рідина. Субстанція має характерний запах. Відносна густина від 0,878 до 0,892. Показник заломлення від 1,455 до 1,466. Оптичне обертання від $-12,5^\circ$ до $-7,0^\circ$.

Характеристика допоміжних речовин

Карбомер (ЄФ с. 1416, USP29 – NF24 p. 2426-2428, Ph Eur p. 814, монографія Carbowomers, торгівельна назва – карбопол).

Високомолекулярні попереко зшиті полімери акрилової кислоти з поліалкенілефірами цукрів або поліспиртів. Містить не менш 56 % та не більш 68 % карбоксильних груп ($-COOH$) у перерахунку на суху речовину.

Білий, гігроскопічний порошок. При диспергуванні набухає у воді та інших полярних розчинниках. Для отримання властивостей гелеутворювача потребує нейтралізації. Після нейтралізації водної дисперсії карбомера

нейтралізуючими агентами утворює прозорі, безкольорові гелеві системи. Механізм нейтралізації карбомеру зображено на рис. 2.1.

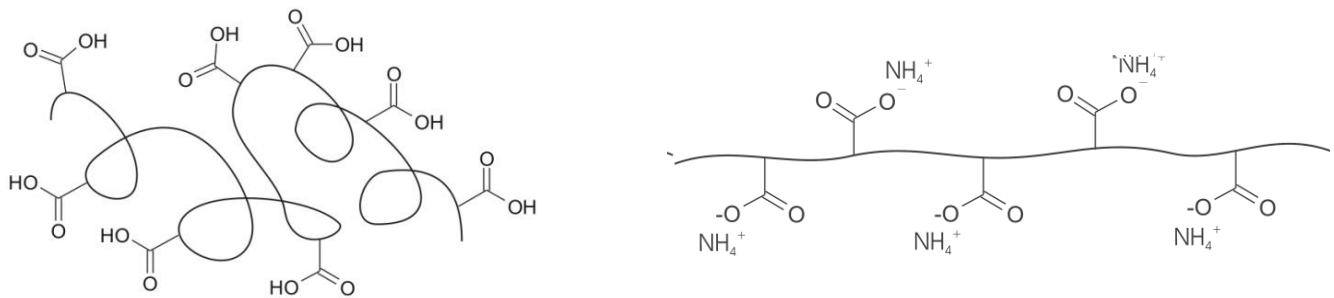


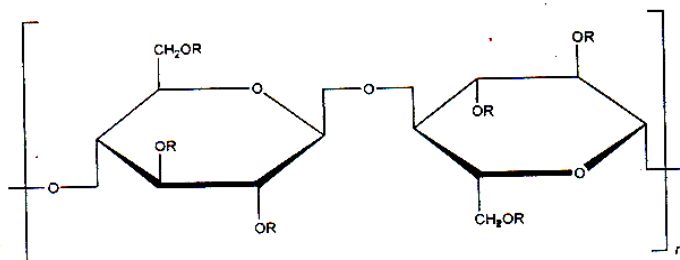
Рис. 2.1. Молекула карбомеру в згорнутому та розгорнутому (нейтралізованому) стані

Вміст води не більше 2%. Показник рН 0,5 % водної дисперсії дорівнює 2,5 – 3,0, після нейтралізації сягає 5,0 та вище. Ефективний у широкому діапазоні рН середовища (від 5 до 9) [80, 82, 86, 87].

Гелеві системи карбомеру термостабільні у широкому інтервалі температур. Залежно від призначення, молекулярної маси, частоти зшивки та структури полімеру класифікується за марками. Американська Фармакопея, на відміну від Європейської, містить монографії на кожен окрему.

В якості об'єкту дослідження нами був обраний карбомер марки Ultrez 10 NF, вироблений фірмою Lubrizol (Бельгія).

Гідроксіетилцелюлоза (Hydroxyethylcellulose) (BP(2013) р. 1125, USP29 – NF24 р. 3346, Ph Eur 5,0 р. 1770-1771 монографія Hydroxyethylcellulose).



Брутто-формула: $[(C_{12}H_{17}O_9)_n]$

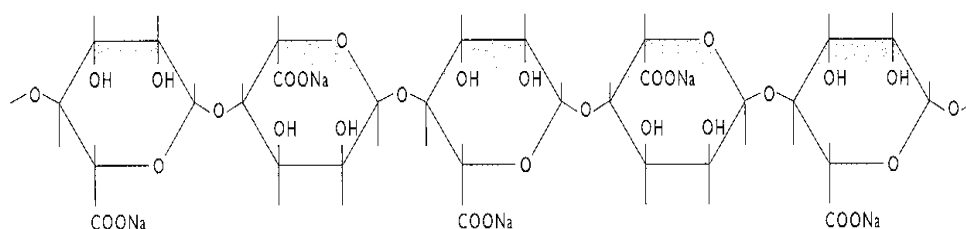
М.м. $(314)_n$

Білий, жовто-білий або сіро-білий порошок або гранули, розчинні у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину, практично не розчинний у ацетоні, етанолі та толуолі.

Гідроксіетилцелюлозу отримують з очищеної целюлози, попередньо обробленої натрію гідроксидом, а потім лужна целюлоза взаємодіє з етиленоксидом і утворює ефір гідроксіетилцелюлози у вигляді світло-жовто-коричневого або кремового кольору гігроскопічного порошку без запаху й смаку. рН – 5,5 – 8,5 (1 % водний розчин), зола – 2,5 % (для Cellosize) і 3,5 % (для Natrosol), температура самозаймання – 420 °С, розчинна в ефірі, холодній або теплій воді – утворює однорідний розчин; практично не розчинна в ацетоні, етанолі, толуолі та у більшості органічних розчинників; у деяких полярних органічних розчинниках або набрякає, або розчиняється.

Гідроксіетилцелюлоза вводиться до фармацевтичних препаратів як неіонний водорозчинний полімер, як загусник в офтальмологічних ЛЗ і МЛФ для зовнішнього застосування, також як зв'язувальна і плівкоутворююча речовина у виробництві таблеток, як пом'якшувальна речовина у препаратах, що застосовуються при сухості очей, ротової порожнини та в контактних лінзах. За властивостями до гідроксіетилцелюлози подібними є гідроксіпропілцелюлоза та метилцелюлоза [47, 69, 87].

Натрію альгінат (Sodium alginate) (BP(2013) p. 2001, USP29 – NF24 p. 3420, Ph Eur 5,0 p. 2417-2418).



Брутто формула: $[(C_6H_8O_6)_n]$

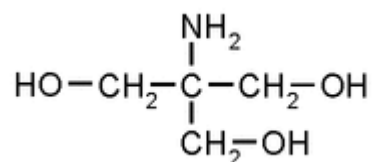
М. м. (176)_n.

Сіль альгінової кислоти – це полісахарид, який складається із залишків D-мануранової та L-гулуранової кислот. Отримують з бурих морських

водоростей родини Ламінарія. Дрібнодисперсний порошок білого або блідо жовто-коричневого кольору, рН (1 % розчин) 6,5 – 7,0. Білий порошок, повільно розчинний у воді з утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний в етанолі та ефірі [80, 86].

Трометамол (Trometamol) (Ph Eur р. 2080, монографія Trometamol). Органічний амін, який містить не менше 99 % амінометилдинітрометанолу.

Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, помірно – у 96 % етанолі. Водний розчин має сильнолужну реакцію (рН 10,0 – 11,5) [80, 87].



Брутто формула: $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$

М. м. 121,1

У фармацевтичній промисловості використовується як нейтралізатор при виробництві гелів.

Етанол (ДФУ I вид., доповнення 1, 2004, с. 339-343, ЄФ с. 1416, USP30 – NF25 р. 1086) Прозора безбарвна рухлива, летка легкозаймиста рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком, що змішується з водою у будь-яких співвідношеннях.



Брутто формула: $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

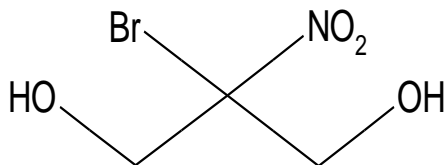
М. м. 46,07

Відносна густина від 0,805 до 0,812. Етанол (96%) містить при температурі 20°C не менше 95,1 % об/об (92,6 % м/м) і не більше 96,9 % (95,2 % м/м), розрахованого з відносних густин із використанням алкоголеметричних таблиць, а також воду.

Використовується у фармацевтичній і косметичній промисловості як розчинник.

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ I вид., доповнення 1, 2004, с. 308-309). Прозора безбарвна рідина без смаку і запаху. рН від 5,0 до 7,0.

Бронопол (вантол, міацид БТ, бронітрол, 2-бром-2-нітропропандіол-1,3)
(ВР (2013) р. 309, монографія Bronopol, ТУ 301-02-177-91).

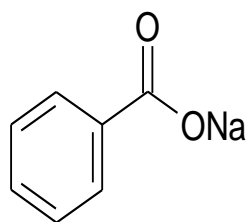


Брутто формула: $[C_3H_6BrNO_4]$

М.м. 199,9

Білі або майже білі кристали або кристалічний порошок без запаху. Добре розчинний у воді, етанолі (96 %), помірно розчинний у гліцерині, пропіленгліколі, вазеліновому маслі. Погано розчинний у хлороформі й ацетоні, практично нерозчинний у вуглеводневих розчинниках. рН 1 % р-ну від 5,0 до 7,0. Температура плавлення 130 °С. Широко використовується як консервант у фармації, має високий рівень антимікробної активності, ефективна концентрація від 0,01 до 0,05 % [69, 88].

Натрію бензоат (ДФУ 1вид., доповнення 1, 2004, с. 404-409).



Брутто формула: $C_7H_5NaO_2$

М. м. 144,11

Білі кристали або гранули без запаху або зі злегка специфічним запахом. Гігроскопічний. рН 10 % розчину – близько 8. Легко розчинний при 24 °С у воді, розчинний в 96 % етанолі, не розчинний в органічних розчинниках. Густина 1,497 – 1,527 г/см (при 2 – 4 °С). Температура плавлення від 122 °С. Рекомендована концентрація для лікарських препаратів від 0,2 до 1,0 %.

Широко використовують у харчовій, фармацевтичній та косметичній промисловості як ефективний та безпечний антимікробний консервант [69].

Використані у роботі розчинники, реактиви та розчини відповідають вимогам ДФУ та інших стандартів.

2.3. Характеристика методів досліджень

Для вивчення властивостей та проведенні контролю якості зразків розроблених лікарських форм дотримувались рекомендацій та методик, наведених у ДФУ I видання, розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» (с. 507-511). Також для оцінки використаних зразків вихідних речовин і готових лікарських форм додатково використовували сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні, біологічні та інші методи дослідження [49].

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо) [49]. Лікарські форми, що досліджувались, контролювали за наявністю прогірклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, синерезис тощо).

Визначення однорідності. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ I видання (с. 511). Брало по чотири проби кожного зразку по 20-30 мг, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см. Одержані проби розглядали на відстані 30 см від очей. Зразок вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на 8-ми пробах, всі з яких мали витримати тест [49].

Визначення кольору і запаху (ГОСТ 29188.90). Зовнішній вигляд і колір визначали переглядом мазків гелю шаром 2 – 4 мм, нанесених на предметне скло або лист білого паперу. Запах гелю визначали органолептично після нанесення на предметне скло або лист білого паперу.

Визначення колоїдної стабільності. Пробірку на 2/3 заповнену гелем поміщали на водяну баню з температурою $(45 \pm 2) ^\circ\text{C}$ на 20 хв, після чого центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально. Пр наявності розшарування – не стабільна, без змін – стабільна. Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу

ОПН-12 фірми «ОАО ТНК Дастан» (РФ), діапазон об/хв 1000 – 1200 з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню.

Проведення структурно-механічних досліджень. Дослідження зразків проводили за допомогою ротаційного віскозиметра Брукфільд DV-II-Pro (США). Приготовлені зразки об'ємом 8 мл вносили в спеціальну камеру, яка знаходиться в адаптері, що підключений до водяної циркуляційної бані віскозиметра Брукфільд DV-II-Pro. При вимірюванні показників використовувався шпindelь SC4-21. За допомогою приладу вимірювали наступні параметри: динамічну в'язкість η (мПа·с), напругу зсуву, швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹).

Вимірювання проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки 0,2°С. Термостатування зразків здійснювалось за допомогою водяної циркуляторної бані віскозиметра. Вимірювання засновано на обертанні шпинделя, вміщеного в досліджуваній зразок. В'язкий опір рідини визначається за зміною швидкості приводу. Зміну швидкості приводу визначають за допомогою датчика обертання. Діапазон змін віскозиметра визначають за швидкістю обертання шпинделя, розміром та формою шпинделя, контейнера, в якому обертається шпindelь, та шириною діапазону обертаючих моментів каліброваного приладу. В діапазоні в'язкості поданих зразків використовувався шпindelь SC 4-21. Перевагою даного віскозиметра є більш швидкісний метод вимірювання в'язкості за допомогою спеціального адаптера при мінімальній кількості досліджуваного зразка. Для шпинделя SC4-21 використовується камера об'ємом 8,3 мл. Сучасна циркуляторна баня, що підключена до прибору, дає змогу провести дослідження при високих та низьких температурах (від 5 до 100 °С). Дослідження проводили при різних температурах, що фіксуються датчиком, підключеним до камери зі зразком. Всі показники автоматично виводяться на дисплей прибору.

Ефективність методики швидкого визначення в'язкості складалася в наступному: наважку зразка (8,3 г) поміщали в камеру і занурювали шпindel SC4-21. Після цього змушували шпindel до обертання, починаючи з малих швидкостей деформації, фіксуючи показники віскозиметра. Далі будували реограми [60, 71].

Вивчення механічної стабільності зразків гелів. Для більш повного вивчення гелевих зразків були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою (2.1) [22].

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2}, \quad (2.1)$$

Для дослідження екструзійних властивостей за даними показників реологічних досліджень розраховували коефіцієнти динамічного розрідження (K_d) для препарату протягом терміну зберігання за формулою (2.2) [10].

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

де $\eta_{18,6}$ – в'язкість гелю при швидкості зсуву $18,6 \text{ c}^{-1}$,

$\eta_{93,0}$ – в'язкість гелю при швидкості зсуву $93,0 \text{ c}^{-1}$.

Визначення рН водних розчинів гелів. Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ, вид. 1, доп. 2, 2.2.3.). Виготовляли 10% водні розчини модельних зразків гелів, для чого 5 г гелю поміщали в конічну колбу місткістю 100 мл, додавали 50 мл води очищеної і перемішували 5-10 хв. Визначення рН проводили потенціометрично [93].

Термогравіметричний аналіз (ДФУ I вид., додаток, 2.2.34, с.19) проводили на дериватографі Q-1000 фірми МОМ (Угорщина) системи Ф.Паулік, І. Паулік, Л.Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в платинових тиглях від 20 до 300 °С на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5 °С за хвилину. Еталоном служив прогартований оксид алюмінію. Записували криві, де Т – зміни температури; ТГ – зміни ваги; ДТА

– диференційована крива зміни теплових ефектів; ДТГ – диференційована крива зміни ваги [90].

Термографічне дослідження субстанції проводили на кафедрі фізики НФаУ під керівництвом проф. Тіманюка В.О.

Визначення маси вмісту упаковки (ДФУ 1.1, с 86). Маса вмісту гелю повинна бути від 28,8 г до 31,2 г ($\pm 4\%$). Середня маса вмісту десяти туб повинна бути від 29,61 г до 30,39 г ($\pm 1,3\%$) [90].

Визначення герметичності контейнера. Визначення герметичності контейнеру проводили за методикою, що наведена у ДФУ 1.2 видання (с. 511). Відбирали 10 туб з препаратом, ретельно витирали їх зовнішню поверхню фільтрувальним папером. Туби у горизонтальному положенні поміщали на аркуш фільтрувального паперу і витримували у термостаті протягом 8 годин при температурі (60 ± 3 °C). Контейнери вважали герметичними, якщо не було підтікань на папері з жодної з туб.

Висновки до розділу 2

1. Враховуючи особливості підходу до підбору раціонального складу і технології гелю для лікування ранового процесу на другій стадії, нами наведено концепцію досліджень, що дозволить отримати ефективний, безпечний та доступний фармацевтичний препарат.
2. Обрані об'єкти досліджень: АФІ – алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид та лавандова олія, які обумовлюють терапевтичну активність препарату; допоміжні речовини – гелеутворювачі, консерванти, розчинники, які впливають на ступінь вивільнення і швидкість всмоктування діючих речовин.
3. Опрацьовано основні методи та методики технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, біологічних та статистичних досліджень, які дозволили розробити склад, технологію та провести стандартизацію гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

РОЗДІЛ 3

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

3.1. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу

Склад лікарського препарату повинен бути обґрунтованим науково-експериментальними дослідженнями з вибору АФІ та допоміжних речовин, їх необхідної концентрації. Слід зазначити, що висока терапевтична активність препарату може бути досягнута лише при правильному поєднанні діючих компонентів і основи [40].

На підставі проведеного літературного пошуку для створення препарату для лікування ран у другій фазі ранового процесу нами була обрана м'яка лікарська форма. При розробці препарату м'якої форми випуску необхідно звертати увагу на тип використаного носія, природу та фізико-хімічні властивості АФІ та допоміжних речовин, враховувати вплив значення рН, температури та інших факторів на структурно-механічні і технологічні властивості розробленої основи. Дані фактори сприяють вивільненню та всмоктуванню АФІ із м'якої лікарської форми [78].

На підставі огляду літератури та патентного пошуку було доведено, що найбільш перспективною м'якою лікарською формою для лікування ран у другій фазі ранового процесу є гель. Завдяки утворенню водних внутрішніх структур, до складу гелю можна вводити хімічно несумісні речовини. Гель є в'язким розчином, що забезпечує достатньо довгий його контакт зі шкірою, добре зв'язує залишки вологи та сприяє найбільш повному наповненню ран. До складу гелів можна вводити гідрофільні та деякі ліпофільні АФІ, впливати на їх вивільнення та біодоступність, на ефективність та нешкідливість. Беручи до уваги вищезазначені фактори, в ході нашої роботи була обрана м'яка лікарська форма у вигляді гелю [47, 77].

3.1.1. Обґрунтування вибору гелеутворювача при розробці гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу

На основі проведених патентних досліджень нами були обрані в якості гелеутворювачів речовини, які найчастіше використовуються при розробці засобів місцевої дії, а саме карбомер марки «Ultrez 10 NF» (найменш токсичний з усіх марок карбомерів, які використовуються у фармації), натрію альгінат та ГЕЦ [79]. Необхідно відзначити, що дані гелеутворювачі відповідають основним вимогам, що висуваються до препаратів місцевої дії: помірна осмотична активність, добра адгезивна здатність та ін.

Для утворення гелю з карбомером потрібно використовувати нейтралізатор. На підставі проведеного літературного і патентного пошуку в якості нейтралізатору нами було обрано органічний амін – трометамол, як найменш токсичний з речовин цього класу. Крім того, використання даної речовини дозволяє впливати на концентрацію іонів водню (рН) та стандартизувати в'язкість гелів у межах рН 6,0 – 10,0 [59].

З метою вибору оптимального гелеутворювача нами досліджувалися експериментальні зразки з вищенаведеними гелеутворювачами у різних концентраціях. На даному етапі досліджували взаємодію гелевих основ з глюкозаміну гідрохлоридом у визначеній на підставі попередніх фармакологічних досліджень концентрації 1,0 % [60, 100 – 102].

При отриманні основ використовували механічну мішалку ММ-1000 фірми «BioSan» (Латвія). Зразки гелів готували за загальноприйнятими методиками [47, 65]:

- гелі з ГЕЦ (зразки № 1 (1,5 %) і № 2 (2,0 %)): необхідну кількість гелеутворювача заливали $\frac{3}{4}$ води очищеною та залишали на 2 години для набухання при періодичному перемішуванні (не більш 50 об/хв). В результаті отримували гелеві основи з задовільними споживчими властивостями, до яких додавали попередньо розчинений у $\frac{1}{4}$ води очищеної 1,0 % порошку глюкозаміну гідрохлориду.

- гелі з карбомером марки «Ultrez 10 NF» (зразки № 3 (0,5 %), № 4 (1,0 %)): необхідну кількість гелеутворювача додавали до $\frac{3}{4}$ води очищеної та залишали на 1 годину до повного набухання порошку карбомеру. Додавали нейтралізатор (триметамол) до рН 6,5 – 7,0 та отримували однорідні прозорі гелеві основи з задовільними споживчими властивостями. Потім до складу отриманих основ вводили глюкозаміну гідрохлорид в концентрації 1,0 %, попередньо розчинений у $\frac{1}{4}$ води очищеної.

- гелі з натрію альгінатом (зразки № 5 (1,5 %) та № 6 (2,0 %)): до $\frac{3}{4}$ води очищеної при постійному перемішуванні частинами вводили всю кількість гелеутворювача та залишали на 12 годин для його набухання (періодично перемішуючи). В результаті отримували напівпрозорі гелі світло-жовтого кольору зі специфічним запахом (натрію альгінату), потім додавали 1,0 % глюкозаміну гідрохлориду, попередньо розчинений у $\frac{1}{4}$ води очищеної. Значення реопоказників вимірювали при 20 об/хв та при температурі ($20 \pm 2^\circ\text{C}$). Отримані результати представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Результати досліджень гелевих основ

та зразків гелів із глюкозаміну гідрохлоридом (n = 5; P = 95 %)

Номер зразка	Структурна в'язкість, η , мПа·с		МС		рН	
	гелеві основи	гелеві основи з 1,0 % глюкозаміну гідрохлоридом	гелеві основи	гелеві основи з 1,0 % глюкозаміну гідрохлоридом	гелеві основи	гелеві основи з 1,0 % глюкозаміну гідрохлоридом
1	2	3	4	5	6	7
1 (з ГЕЦ 1,5 %)	3400	Розшарувався	1,41	–	5,40 ± 0,10	–
2 (з ГЕЦ 2,0 %)	7000	Розшарувався	1,20	–	5,50 ± 0,10	–
3 (з карбомером 0,5 %)	8200	6500	1,00	1,21	6,65 ± 0,12	6,42 ± 0,22

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
4 (з карбомером 1,0 %)	18900	8960	1,00	1,06	6,79 ± 0,10	6,40 ± 0,20
5 (з натрію альгінатом 1,5 %)	200	160	1,33	–	4,50 ± 0,13	–
6 (з натрію альгінатом 2,0 %)	240	200	1,50	–	4,60 ± 0,11	–

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

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

Додавання глюкозаміну гідрохлориду до гелевої основи з концентрацією карбомеру 0,5 % (зразок № 3) знизило показники структурної в'язкості, тому нами була збільшена концентрація гелеутворювача до 1,0 %. Ми довели, що зразок № 3 буде мати завдяки зменшенню реопараметрів незадовільні технологічні та споживчі властивості.

Для подальшого дослідження був відібраний зразок № 4 із карбомером у концентрації 1,0 %, який мав задовільні споживчі, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості.

Збільшення концентрації карбомеру є недоцільним, тому що відбувається перекривання сфер макромолекул геля й основа виходить неоднорідною. Також, з літературних джерел, відомо, що карбомери мають незмінні властивості, високу чистоту, здатність утворювати прозора-чисті гелі, що робить їх перспективною сировиною у складі гелів для лікування ран [56, 72].

3.1.2. Вивчення структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу

На стабільність основи, що розробляється, як відомо, здатні впливати фізико-хімічні властивості будь-якої активної речовини, її концентрація, умови введення та інші умови. Метою даного дослідження є розробка складу і вивчення впливу на структурно-механічні, фізико-хімічні та технологічні властивості гелевої основи обраних АФІ: алантоїну, глюкозаміну гідрохлориду та лавандової олії [18].

На наступному етапі нами в обрану гелеву основу з карбомером було введено інші активні компоненти, а саме: спиртовий розчин лавандової олії (за результатами мікробіологічних досліджень обрана її концентрація 0,5 %) і алантоїну (за результатами біологічних досліджень доведено його ефективну концентрацію – 1,5 %). На підставі вивчених фізико-хімічних властивостей обраних активних та допоміжних субстанцій активні речовини вводилися в гелеві основи наступним чином:

зразок № 1 (гелева основа) – у воді очищеній диспергували порошок карбомеру протягом 1 год., потім додавали трометамол – при повільному перемішуванні утворювалася прозора гелева маса;

зразок № 2 (основа з алантоїном) – завдяки тому, що алантоїн мало розчинний у холодній воді [10, 11], попередньо його розчиняли в $\frac{1}{3}$ частини води очищеної при температурі 80 °С, після охолодження додавали розчин до гелевої основи;

зразок № 3 (основа з глюкозаміну гідрохлоридом). Порошок глюкозаміну гідрохлориду розчиняли у воді при кімнатній температурі й при перемішуванні вводили в гелеву основу;

зразок № 4 (основа з лавандовою олією). Внаслідок того, що лавандова олія нерозчинна у гідрофільних розчинниках, її попередньо розчиняли в етанолі (у співвідношенні 1:10) при постійному перемішуванні до отримання однорідного прозорого розчину, потім отриманий спиртовий розчин додавали до гелевої основи при повільному перемішуванні;

зразок № 5 (гель для лікування ран). Алантоїн розчиняли в $\frac{1}{3}$ частини води очищеної при температурі 80 °С. Після охолодження, в розчин з алантоїном додавали глюкозаміну гідрохлорид перемішували до повного його розчинення. Розчин додавали до гелевої основи при постійному перемішуванні. Паралельно лавандову олію розчиняли в етанолі і також вводили (частинами) в основу при повільному перемішуванні.

Для об'єктивної оцінки отриманих зразків проводили порівняльне вивчення споживчих, структурно-механічних [12] і фізико-хімічних показників (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

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

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

Як видно з табл. 3.2 та рис. 3.1 додавання обраних АФІ по різному впливало на реопараметри досліджуваних зразків. Наприклад, структурна в'язкість та значення рН усіх зразків знизилось (у порівнянні з гелевою основою). Ці дані підтвердили розраховані значення механічної стабільності (МС), яка характеризує ступінь руйнування структури внаслідок незворотньої деформації. З розрахованих даних видно, що введення АФІ, особливо глюкозаміну гідрохлориду, суттєво впливає на реопоказники, тобто на стабільність системи. Усі зразки мали значення МС більше одиниці, однак, на

наш погляд, важливим є незмінність цього значення саме у період зберігання, що свідчить про стабільність розробленого гелю.

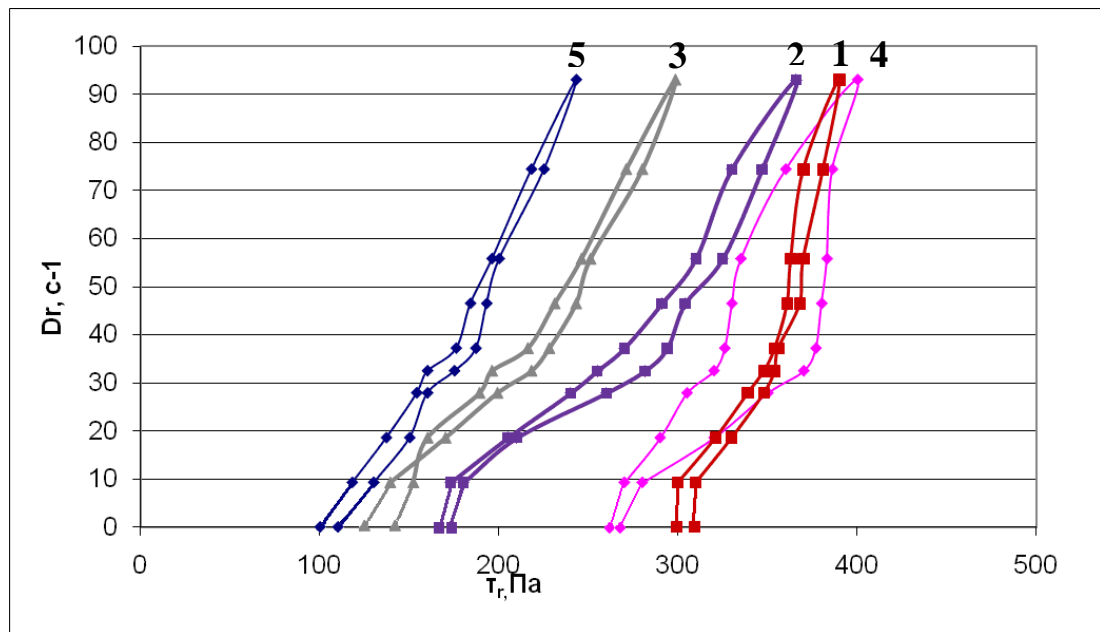


Рис. 3.1. Реограми експериментальних зразків: 1 – гелева основа; 2 – основа з алантоїном; 3 – основа з глюкозаміну гідрохлоридом; 4 – основа зі спиртовим розчином лавандової олії; 5 – розроблений засіб

Із побудованих реограм (рис. 3.2) видно, що усі гелі мали тип течії пластичний з нижньою межею плинності.

Необхідно відзначити, що в усіх випадках експериментальні зразки мали незначні тиксотропні властивості, що характерно для гідрогелів (за винятком зразку № 4, що пов'язано з наявністю етанолу).

За допомогою мікробіологічних досліджень обрано концентрацію лавандової олії 0,5 % (зразок № 4). Завдяки дуже міцній сітці основи (карбомер обраної марки) – реопараметри цього зразка мали відносно високі значення (табл. 3.2).

Встановлено, що крім глюкозаміну гідрохлориду та лавандової олії, інша АФІ – алантоїн (1,5 %) – також впливає на реопараметри. Як видно з рис. 3.2, реопараметри цього гелю також знижуються (зразок № 2).

На наступному етапі, нами була вивчена залежність структурної в'язкості розробленого засобу від градієнту швидкості зсуву [12]. В якості порівняння було взято основу цього ж гелю (рис. 3.2).

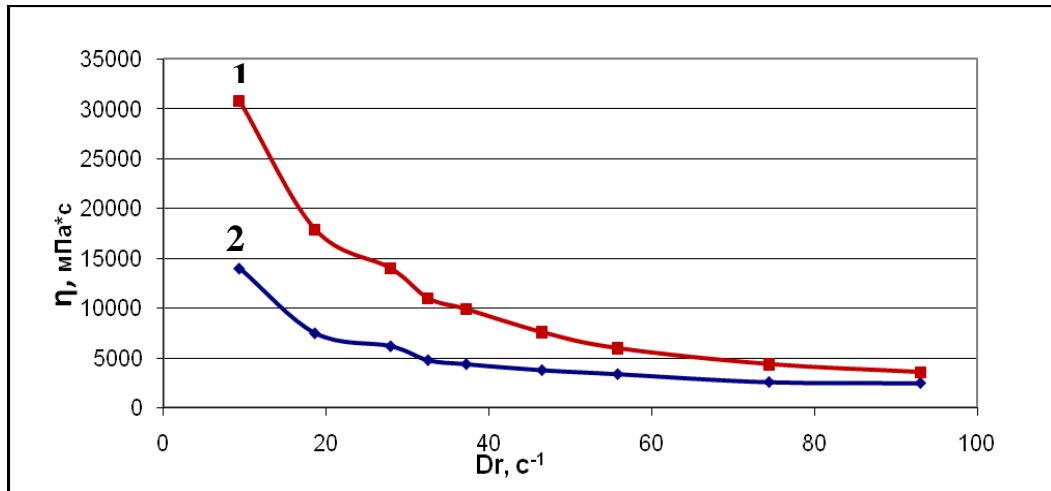


Рис. 3.2. Залежність структурної в'язкості основи й розробленого гелю від швидкості зсуву: 1 – гелева основа, 2 – розроблений гель

В обох випадках структурна в'язкість зменшувалася із збільшенням градієнту швидкості зсуву, що характерно для не ньютонівських систем з пластичним типом течії [13] і характеризує розроблений гель як структуровану дисперсійну систему із задовільними споживчими та структурно-механічними властивостями, в якій при додаванні обраних активних речовин не відбувалося їх взаємодії з гелевою основою.

Таким чином, на підставі проведених структурно-механічних, фізико-хімічних та технологічних досліджень доведено, що розроблений гель з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією можна охарактеризувати як структуровану систему з позитивними споживчими та структурно-механічними властивостями [44, 75].

3.2. Розробка технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією

Великий вплив на якість препарату, його терапевтичну активність і споживчі властивості має технологія виробництва.

Технологічний процес виробництва має бути раціональним та повинен складатися зі спланованої системи взаємопов'язаних процесів, в якій кожна технологічна операція є обґрунтованою.

3.2.1. Технологічний процес виготовлення гелю для лікування ран. Забезпечення постадійного контролю якості згідно вимог GMP

Послідовність уведення компонентів встановлювали згідно розроблених лабораторних умов приготування гелю.

Швидкість перемішування, яка є оптимальною при приготуванні гелевої основи, встановлювали за допомогою технологічних досліджень у лабораторії.

Для виготовлення гелю використовували стандартне обладнання, яке необхідне при виробництві засобів м'якої форми випуску [21].

Схема технологічного процесу даного засобу наведена на рис. 3.3.

Гелева система була приготовлена шляхом диспергування карбомеру у необхідній частині води очищеної при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Процес диспергування даного гелеутворювача відбувався протягом 1 години. При цьому виходив однорідний прозорий гель з необхідними реологічними параметрами. Технологія гелів на основі карбомерів пов'язана з їх набуванням та утворенням кислого колоїдного розчину з порівняно низькою в'язкістю. Після нейтралізації в'язкість розчину карбомеру збільшується. Висока структурна в'язкість концентрованих розчинів карбомерів ускладнює процес їх набування (можуть утворюватися грудочки), у зв'язку з чим диспергування доцільно проводити з додаванням високих швидкостей зсуву. Для запобігання

утворенню незмочених грудок карбомеру необхідно просіювати порошок карбомеру крізь сито, диспергування проводити при підвищеній температурі та за допомогою високих швидкостей зсуву.

Для нейтралізації карбомеру готували розчин трометамолу для уникнення локального залуження та руйнування структури карбомеру при його внесенні у вигляді порошку.

Через те, що алантоїн погано розчинний у холодній воді, його розчиняли у $\frac{1}{3}$ частині води очищеної при температурі 80 °С. Після охолодження розчину алантоїну до нього вносили глюкозаміну гідрохлорид та перемішували до повного розчинення. Розчин додавали до виготовленої основи при постійному перемішуванні.

Внаслідок того, що лавандова олія нерозчинна у гідрофільних розчинниках, її попередньо розчиняли в етанолі при постійному перемішуванні до отримання однорідного прозорого розчину, а потім дану суміш додавали до гелю.

Технологічний процес отримання гелю складається зі:

- стадії допоміжних робіт;
- стадій основного технологічного процесу;
- стадій упаковки, маркування і відвантаження готової продукції на склад.

Результати експериментальних досліджень були використані при розробці технологічно промислового регламенту гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

Виробництво розробленого засобу складається з семи стадій основного технологічного процесу та трьох стадій упаковки, стислий опис яких наведено далі.

На схемі (рис. 3.3) наведено критичні параметри та критичні стадії виробництва препарату; параметри, які безпосередньо контролюються та стосуються контролю виробництва гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу.

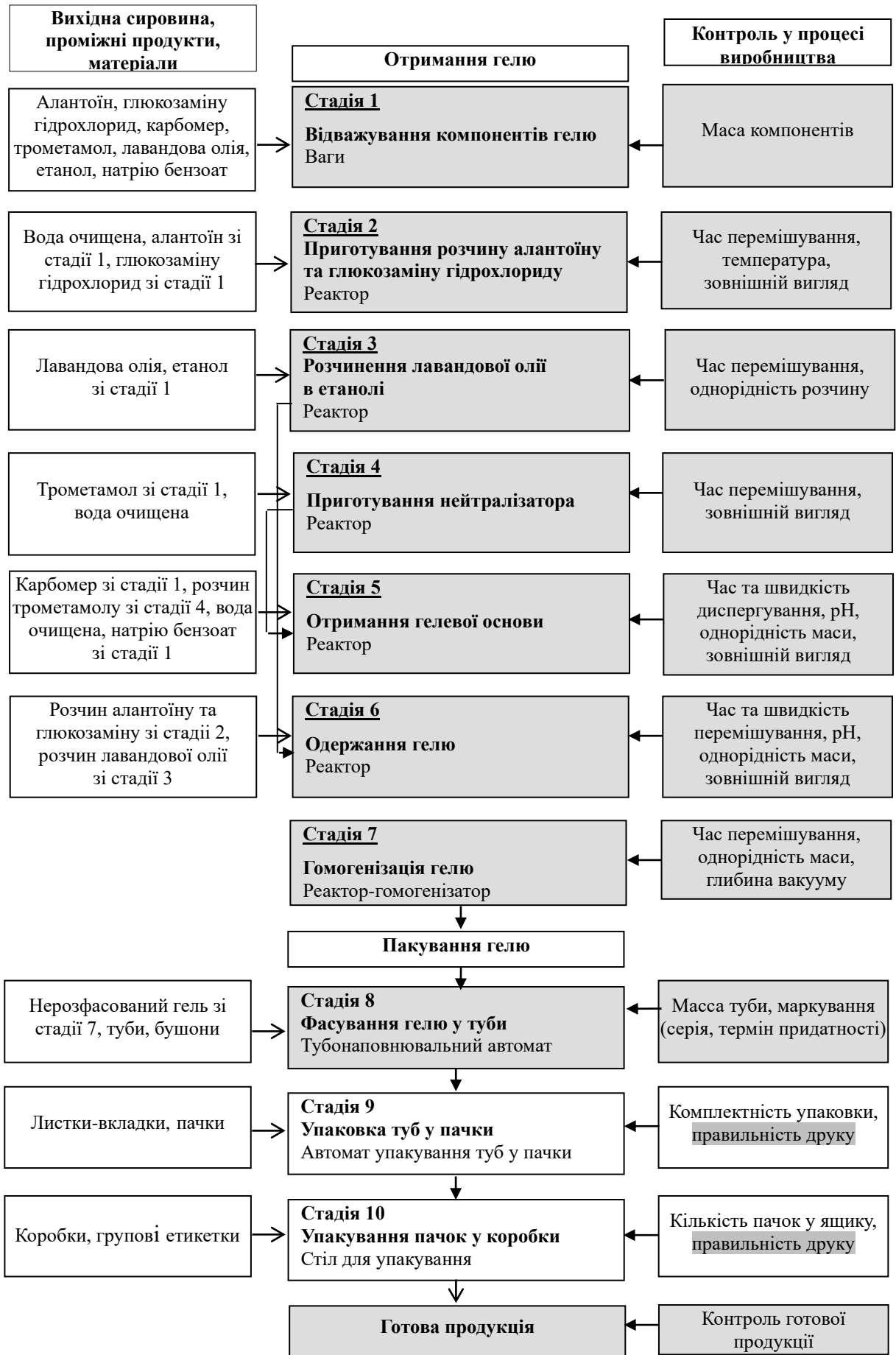


Рис. 3.3. Технологічна схема виробництва розробленого гелю

Стадія 1. Відважування компонентів гелю

Сировина для приготування гелю підлягає вхідному контролю. Після проходження вхідного контролю сировину доставляють на ділянку за допомогою транспортних візків.

За допомогою вагів у збірники послідовно відважують: алантоїн, глюкозаміну гідрохлорид, карбомер, етанол, трометамол, лавандову олію, натрію бензоат.

Відважену сировину передають за допомогою транспортних візків на стадії 2-5.

Стадія 2. Приготування розчину алантоїну та глюкозаміну гідрохлориду

З мірника відміряють необхідну кількість води очищеної у реактор. На вагах відважують необхідну кількість алантоїну і вручну завантажують у реактор.

Реактор підігрівають за допомогою пари до температури (80 ± 2 °C). Інгрідієнти у реакторі перемішують мішалкою до повного розчинення алантоїну і утворення прозорого розчину. Перемішування триває 10 ± 2 хвилин. Після розчинення алантоїну реактор охолоджують до кімнатної температури, потім додають порошок глюкозаміну гідрохлориду.

Розчин алантоїну та глюкозаміну гідрохлориду за допомогою стислого повітря передають на стадію 6. Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 3. Приготування розчину лавандової олії в етанолі

На вагах у збірники відважують необхідну кількість лавандової олії та етанолу. В реактор з пропелерною мішалкою завантажують етанол при кімнатній температурі та розчиняють у ньому лавандову олію, постійно перемішуючи до її повного розчинення.

Розчин лавандової олії за допомогою стислого повітря передають на стадію 6. Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 4. Приготування розчину нейтралізатору.

У збірник відважують необхідну кількість порошку трометамолу та з мірника передають необхідну кількість води очищеної. Розчин трометамолу перемішують мішалкою до повного розчинення нейтралізатору.

Розчин трометамолу за допомогою стислого повітря передають на стадію 5. Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 5. Отримання основи гелю

Для одержання основи відмірюють необхідну кількість води очищеної в реактор та вносять зі збірника натрію бензоат, потім вмикають мішалку і суміш перемішують протягом 3 хв. Розчинення консерванту проводять при кімнатній температурі. У той же реактор завантажують поступово невеликими частинами порошок гелеутворювача – карбомер марки «Ultrez 10 NF» та залишають на годину. Через годину диспергований розчин перемішують при включених мішалках реактора до утворення однорідної дисперсії. Однорідність дисперсії контролюють візуально. Вона повинна бути однорідною, не мати злиплих грудок.

Нейтралізацію дисперсії карбомеру ведуть безпосередньо у реакторі для приготування гелю при постійному перемішуванні (частота обертання мішалок 100 об/хв.). За допомогою вакууму у декілька прийомів завантажують необхідну кількість розчину трометамолу зі стадії 4, в результаті чого відбувається гелеутворення. Після введення кожної порції розчину трометамолу масу в реакторі перемішують рамною і лопасною мішалками протягом 2-3 хв. для однорідного розподілу трометамолу в масі. Для запобігання утворення ділянок з підвищеним вмістом лужного загусника, що в свою чергу може сприяти осадженню карбомеру і дестабілізації гелю, а також для досягнення найбільш повної однорідності і поступового підвищення в'язкості гелю, розчин трометамолу вводять поступово (окремими порціями). Отриману масу перемішують протягом 20 хв. під

вакуумом до утворення однорідної прозорої безбарвної гелевої основи. Гель контролюють на однорідність та значення рН.

Стадія 6. Одержання гелю

В реактор з попередньо приготовленою гелевою основою на стадії 5 вводять послідовно розчин алантоїну та глюкозаміну гідрохлориду зі стадії 2, ретельно перемішують, додають спиртовий розчин лавандової олії зі стадії 3. Вмикають рамну мішалку і перемішують протягом 30 хв. до отримання однорідної маси.

Стадія 7. Гомогенізація гелю

Гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою на протязі 20 хв. з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації у гелі.

Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних зон реактора та проводять аналіз проміжного продукту – готового гелю. Гель – однорідна напівпрозора маса світло-жовтого кольору із запахом, властивим лавандової олії, повинен відповідати всім вимогам МКЯ.

Стадія 8. Фасування гелю у туби

Отриманий гель перекачують у бункер тубонаповнюючого автомата ГФ-12, за допомогою якого гель фасують в алюмінієві туби з бушонами. Контролюють точність дозування, продуктивність автомату та маркування туб (номер серії і термін придатності).

Стадія 9. Пакування туб у пачки

Туби з інструкцією до застосування упаковують у пачки. Контролюють комплектність упаковки (туба, інструкція, бушон).

Стадія 10. Пакування пачок у групову тару

На столі для упаковки вручну проводять упаковку пачок у коробки. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Критичні параметри: кількість сировини, швидкість обертання лопаткової та рамної мішалок.

Критичні операції: відважування сировини, розчинення компонентів водної фази, гомогенізація.

Параметри, які контролюються: вага сировини, швидкість обертання мішалок, розчинення компонентів гелю, зовнішній вигляд гелю, відповідність гелю нефасованого вимогам НД.

Методики вимірювання: вагові, фізичні, візуальні, фізико-хімічні.

Висновки до розділу 3

1. З метою вибіру раціонального гелеутворювача, нами було проведено структурно-механічні та фізико-хімічні дослідження гелевих систем з різними речовинами, а саме: натрію альгінатом, гідроксиетилцелюлозою та карбомером. Доведено, що стабільні гелеві структури і системи утворювалися при використанні карбомеру марки «Ultrez 10 NF» (в кількості 1,0 %). Показано, що гелі з даною речовиною є структурованими системами, які відрізняються постійністю досліджуваних властивостей.
2. За допомогою досліджень літературних даних доведено, що обрана лавандова олія у концентрації 0,5 % виявляє необхідний рівень антимікробної дії. Доведено необхідність додаткового введення консерванту до складу гелю та обґрунтовано додавання в якості такої речовини натрію бензоату в концентрації 0,8 %.
3. При проведенні комплексу досліджень, показано, що гель з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією є структурною дисистемою з задовільними споживчими, структурно-механічними та фізико-хімічними властивостями.
4. Опрацьовано раціональну технологію гелю

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

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

2. На підставі проведеного комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень розроблено гелеву основу, до складу якої входить карбомер марки «Ultrez 10 NF» з концентрацією 1,0 % і нейтралізатор трометамол у співвідношенні до гелеутворювачу 1:1.

3. Опрацьовано раціональну технологію розробленого гелю.

4. За допомогою проведених комплексних досліджень обрано показники якості розробленого препарату. Експериментально встановлено стабільність розробленого гелю при зберіганні в алюмінієвих тубах при кімнатній температурі протягом 24 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Архів наказів про затвердження Державного формуляру лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу до документа: http://www.dec.gov.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=180&Itemid=253&lang=uk.
2. Баранова І. І. Порівняльне дослідження структурно-механічних параметрів ряду лікарських та косметичних гелів з метою визначення реологічного оптимуму / І. І. Баранова, Н. П. Половко // Погляд вгору световната наука – 2010 : матеріали VI Междунар. науч.-практ. конф., София, 17-25 дек. 2010 г. – София, 2010. – С. 6–8.
3. Баранова І. І. Розробка та вивчення властивостей комбінованих гелів / І. І. Баранова, А. Г. Башура // Фармацевтичний часопис. – 2002. – № 1. – С. 35-37.
4. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. докт. фармацевт. наук: 15.00.01 / І. І. Баранова; Національний фармацевтичний ун-т. – Х., 2011. – 308 с.
5. Біофізична та колоїдна хімія : підручник. / А. С. Мороз, Л. П. Яворська, Д. Д. Луцевич та ін. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 600 с.
6. Блатун Л. А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв / Л. А. Блатун // Фармац. вестн. – 2002. – № 3. – С. 18–19.
7. Воловик Н. В. Дослідження осмотичних властивостей розчинників та гелів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов, О. А. Зинченко // Фармація ХХІ століття : тез. доп. Всеукр. наук. – практ. конф., м. Харків, 23–24 жовт. 2002 р. – Х., 2002. – С. 108–109.
8. Воловик Н. В. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2001. – № 3. – С. 51.

9. Воловик Н. В. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів : дис. канд. фармацевт. наук : 15.00.03 / Н. В. Воловик. – Х., 2008. – 174 с.
10. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково – експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
11. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 1. доп. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
12. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2. доп. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
13. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. за ред. чл. кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74 – 97.
14. Кобець Ю. М. Розробка складу та технології комбінованої мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу : дис. канд. фармацевт. наук : 15.00.01. / Ю. М. Кобець, – Х. : 2008. – 159 с.
15. Коваленко С. М. Обґрунтування складу гелю з тиоктовою кислотою та алантоїном / С. М. Коваленко, І. І. Баранова // Актуальні питання медичної науки та практики : Зб. наук. пр. – 2011. – Вип. 78, К. 2, Т. 2. – С. 139–146.
16. Кран О. С. Актуальність створення лікарського засобу на гелеві основі для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура, А. А. Обіщенко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III науково-практичної конф. з міжнар. участю, 21 – 23 листопада 2012 р. – Х. : вид-во НфаУ, 2012. – С. 87.
17. Кран О. С. Алантоїн – перспективна субстанція для створення ранозагоювального засобу / О. С. Кран, О. Г. Башура // Косметологія: сьогодення та майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15 листоп. 2013 р. / М-во охорони здоров'я України; НФаУ – Х., 2013. – С. 67 – 68.

18. Кран О. С. Обґрунтування вибору складових гелю для лікування ран у II фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. – Харків : вид-во НФаУ, 2012. – Том 1. – С. 216.
19. Кран О. С. Перспективи створення гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу / О. С. Кран, О. Г. Башура, Ю. В. Ковтун // Молодь – медицині майбутнього : матеріали Міжнародн. наук. конф. студ. та молодих вчених, м. Одеса, 19-20 квіт. 2012 р. – Одеса, 2012 р. – С. 97.
20. Круговой М. М. Розробка складу та технології мазі для лікування ран у II та III фазах ранового процесу : магіст. робота / М. М. Круговой – Х. : 2008. – 107 с.
21. Ляпунов М. О. Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів / М. О. Ляпунов, Н. В. Воловик, О. П. Безугла // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 55–61.
22. Ляпунов М. О. Настанова 42–3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. О. Ляпунов, В. П. Георгієвський, О. П. Безугла. – К. : МОЗ України, 2004. – 32 с.
23. Сайт МОЗ України. статистична інформація щодо стану реєстрації лікарських засобів та медичних імунобіологічних препаратів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ms_drugregister.
24. Aghazadeh-Nabashi A. The glucosamine controversy; a pharmacokinetic issue / A. Aghazadeh-Nabashi, F. Jamali // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 264–273.
25. Allantoin – Biological Properties and Functions / A. V. Shestopalov, T. P. Shkurat, Z. I. Mikashinovich, I. O. Kryzhanovskaya, M. A. Bogacheva, S. V. Lomteva, V. P. Prokof'ev, E. P. Gus'kov // 2006, published in Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Biologicheskaya, 2006, № 5. – P. 541–545.

26. Biggee B. A. The Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology / B. A. Biggee, C. M. Blinn // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 194–197.
27. Blanco F. J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / F. J. Blanco, J. A. Ivorra // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 11. – P. 555–567.
28. Block J. A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed Osteoarthritis Cartilage / J. A. Block, T. R. Oegema // *Vegan Glucosamine FAQ.* – 2009. – Vol. 34, № 5. – P. 344–365.
29. Duggirala S. Rheological characterization of cellulosic and alginate polymers / S. Duggirala, P. P. Deluca // *J. Pharm. Sci. Technol.* – 1996. – Vol. 50, № 5. – P. 290 – 296.
30. Edwards R. Bacteria and wound healing / R. Edwards, K. G. Harding // *Curr.Opin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 91–96.
31. Enoch S. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the elderly / S. Enoch, P. Price // *Pathophysiology.* – 2004. – Vol. 3, № 11. – P. 112 –341.
32. European Pharmacopoeia. – 4th ed. – Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2002. – P.604–605.
33. European Pharmacopoeia. – 6thed. – Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2009. – 3308 p.
34. Fairclough J. P. A. Structure and rheology of aqueous gels / J. P. A. Fairclough // *J. Norman Annu. Rep. Prog. Chem.* – 2003. – Vol. 99, № 9. – P. 243 – 276.
35. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair / B. Hinz // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 12, № 7. – P. 526–537.
36. Hostetler S. G. Discharge patterns of injury-related hospitalizations with an acute wound in the United States. Wounds / S. G. Hostetler, H. Xiang // *Wound Healing.* – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 340–351.

37. Kand'ár R. Allantoin as a marker of oxidative stress in human erythrocytes / R. Kand'ár, P. Záková // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2000. – Vol. 46, № 9. – P. 1270 – 1274.
38. Kim K. Structural and functional basis for (S)-allantoin formation in the ureide pathway / K. Kim, J. Park, S. Rhee // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 282, № 32. – P. 23457–23464.
39. Komosinska-Vassev K. B. Age-related changes of plasma glycosaminoglycans / K. B. Komosinska-Vassev, K. Winsz-Szczotka // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 219–224.
40. Kran O. S. Determination of the shelf-life and storage conditions of the gel for treatment of wounds in the II phase of the wound process / O. S. Kran, O. G. Bashura // *News of pharmacy*. – 2014. – № 1 (77). – P. 17 – 20.
41. Mercandetti M. Wound Healing: Healing and Repair / M. Mercandetti, A. J. Cohen // *J. Wound Healing: Healing and Repair*. – 2006. – Vol. 5, № 11. – P.121–171.
42. Mezger T. G. *Rheology Handbook* / T. G. Mezger. – 2nd. ed. – London : Applied Science Publishers, 2006. – 299 p.
43. Midwood K. S. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix / K. S. Midwood, L. V. Williams, J. E. Schwarzbauer // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2004. – Vol. 36, № 6. – P. 1031–1037.
44. Philips G. O. *Handbook of Hydrocolloids* / G. O. Philips, P .A. Williams. – Cambridge : Woodhead Publishing, 2000. – 520 p.
45. Rai N. K. Apoptosis: a basic physiologic process in wound healing / N. K. Rai, K. Tripathi // *Int. J. Low Extrem. Wounds*. – 2005. – Vol. 44, № 5. – P. 138–144.
46. Ramundo J. Enzymatic wound debridement / J. Ramundo, M. Gray // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* – 2008. – Vol. 35, № 11. – P. 273–280.
47. Raphael E. The cellular, biochemical, and mechanical phases of wound healing / E. Raphael, D. K. Andersen // *Schwartz's Principles of Surgery, Ninth Edition*. – 2009. – Vol. 37, № 9. – P. 294–297.
48. Romo T. B. Wound Healing, Skin / T. B. Romo, J. M. Pearson // *Wound Healing, Skin*. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 341–367.

49. Rosenberg L. Wound Healing, Growth Factors / L. Rosenberg, J. de la Torre // Wound Healing. – 2008. – Vol. 66, № 11. – P. 594–597.
50. Shaikh S. Formulation and evaluation of medicated lipstick of allantoin / Saba Shaikh, Kiran Bhise // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 91–95.
51. Shestopalov A. V. Biological functions of allantoin / A.V. Shestopalov, T. P. Shkurat, Z. I. Mikashinovich // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 437–440.
52. Tannis A. J. Biological functions of allantoin / A. J. Tannis, T. F. Popp // Angewandte Chemie International Edition. – 2004. – Vol. 43, № 37. – P.135–141.
53. Wai sun H. O. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial / H. O. Wai sun, Shun Yuen Ying // Dermatol. Surg. – 2006. – Vol. 32, № 7. – P. 891–896.
54. Wandel S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee : network meta-analysis / S. Wandel, P. Villiger. N. J. Welton // British Medical Journal. – 2010. – Vol. 43, № 7. – P. 1–19.
55. Xu B. Crystal structure characterization of natural allantoin from edible lichen *Umbilicaria esculenta* / B. Xu, C. Sung, B. Han // Laboratory Medicine. – 2011. – Vol. 56, № 7. – P. 128–135.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра косметології і ароматології
Рівень вищої освіти другий магістерський
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма ОП Технології парфумерно-косметичних засобів

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри
косметології і ароматології**

Олександр БАШУРА
«04» квітня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Яни КИРИЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії
керівник кваліфікаційної роботи Олександра КРАН, к.фарм.н., доцент
(прізвище, ім'я, науковий ступінь, вчене звання)
затверджені наказом НФаУ від “ 01 ” листопада 2022 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи _____
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи робота викладена на 74 сторінках машинопису і складається зі вступу, трьох розділів, списку використаних джерел, що містить 55 найменування, серед яких 32 – іноземна. Обсяг основного тексту 66 сторінок
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) розробити склад гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу; науково обґрунтувати та опрацювати технологію виробництва.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисунки – 3
таблиці – 3

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата			
		завдання видав		завдання прийняв	
1.	Олександра КРАН, доцент каф. КіА	04.04.22		04.04.22	
2.	Олександра КРАН, доцент каф. КіА	06.05.22		06.05.22	
3.	Олександра КРАН, доцент каф. КіА	01.06.22		01.06.22	

7. Дата видачі завдання _____ 04.04.22 _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Огляд літературних джерел.	квітень-травень	виконано
2.	Розробка методології дослідження.	червень	виконано
3.	Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу гелю комплексної дії для лікування ран у другій фазі ранового процесу	липень-серпень	виконано
4.	Вивчення структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу	вересень	виконано
5.	Розробка технології гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу з алантоїном, глюкозаміну гідрохлоридом та лавандовою олією	жовтень-листопад	виконано
6.	Викладення основного матеріалу.	грудень	виконано
7.	Оформлення магістерської роботи.	грудень	виконано
8.	Оформлення документів до захисту.	січень	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Яна КИРИЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Олександра КРАН

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій 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
36.	Кириченко Яна Володимирівна	Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії	Development of the composition and technology of a reparative action phytogel	доц. Кран О.С.	доц. Солдатов Д.П.

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

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока



ВИСНОВОК

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

№ 110436 від «22» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Кириченко Яни Володимирівни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії / Development of the composition and technology of a reparative action phytogel», 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

3%

12%

ВІДГУК

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

Яни КИРИЧЕНКО

на тему: «**Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії**»

Актуальність теми. Широка розповсюдженість поранень різного генезу пояснює велику кількість існуючих методів і засобів лікування ран, але жоден з них не задовольняє хірургів повністю. Актуальність даної проблеми пояснюється постійною мутацією патогенних штамів, зміною антибактеріальної чутливості патогенів до існуючих лікарських засобів, що призводить до погіршення ефективності фармакотерапії ранового процесу. Огляд особливостей лікування ранового процесу показав, що застосування місцевих лікарських форм, зокрема м'якої форми випуску є базовою складовою терапевтичних схем.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проаналізовано та узагальнено дані літератури з питань етіопатогенезу, симптоматики та сучасних методів фармакотерапії ран у другій фазі ранового процесу; проведено маркетинговий аналіз та визначено асортимент лікарських препаратів у вигляді гелів для терапії ран у другій фазі ранового процесу на фармацевтичному ринку України; проведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень експериментальних зразків із метою створення оптимального складу гелю комплексної дії; теоретично та експериментально обґрунтовано та розроблено раціональну технологію запропонованого препарату в промислових умовах.

Оцінка роботи. Роботу виконано на високому професійному рівні, розв'язано поставлені цілі та впроваджено завдання дослідження. У роботі використано методологію наукового пізнання. Послідовно застосовані загальнонаукові методи: аналіз (проспективний та ретроспективний), синтез (порівняльно-порівняльний), а також приватно-наукові методи. Автором виконано весь обсяг досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. При проведенні експерименту Яна КИРИЧЕНКО продемонструвала гарні знання в сфері технології парфумерно-косметичних засобів та справилась з поставленою задачею, виявивши при цьому здібності до проведення самостійних досліджень. Роботу рекомендовано до захисту

Науковий керівник:

доц. Олександра КРАН

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Яни КИРИЧЕНКО

на тему: «Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії»

Актуальність теми. За даними Держкомстату, в Україні кожного року отримують поранення різного генезу понад 2 млн. людей. Серед головних причин є ДТП, виробничий травматизм, нещасні випадки. Широка розповсюдженість поранень різного генезу пояснює велику кількість існуючих методів і засобів лікування ран, але жоден з них не задовольняє хірургів повністю.

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

Пропозиції автора по темі дослідження. На підставі проведеного комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень розроблено гелеву основу, до складу якої входить карбомер з концентрацією 1,0 % і нейтралізатор у співвідношенні до гелеутворювачу 1:1. Опрацьовано раціональну технологію розробленого гелю. За допомогою проведених комплексних досліджень обрано показники якості розробленого препарату.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Розроблено науково обґрунтований склад та технологію комбінованого препарату репаративної дії.

Недоліки роботи. Відсутні публікації автора за темою роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота виконана на високому професійному рівні, відповідає усім вимогам і може бути представлена в Державну екзаменаційну комісію для захисту.

Рецензент

доц. Дмитро СОЛДАТОВ

«12» грудня 2022 р.

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

**Витяг з протоколу
засідання кафедри косметології і ароматології НФаУ
№ 5 від 15 грудня 2022 року**

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Башура О.Г.

Секретар: доц. Мартинюк Т.В.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Башура О.Г., проф. Філіпцова О.В., доц. Кран О.С., доц. Мартинюк Т.В., доц. Шмелькова К.С., доц. Петровська Л.С., доц. Алмакаєв М.С., ас. Миргород В.С.

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 та технології фітогелю репаративної дії» здобувача вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску Яни КИРИЧЕНКО

Науковий (-ві) керівник (-ки) доц. Олександра КРАН

Рецензент доц. Дмитро СОЛДАТОВ

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти б курсу 01а групи Яни КИРИЧЕНКО

(прізвище, ім'я)

на тему: «Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр БАШУРА

Секретар

доцент

(підпис)

Тетяна МАРТИНЮК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Яна КИРИЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація Освітня програма ОП Технології парфумерно-косметичних засобів на тему: Розробка складу та технології фітогелю репаративної дії

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Яна КИРИЧЕНКО продемонструвала гарні знання в сфері практичної косметології та справилась з поставленою задачею, виявивши при цьому здібності до проведення самостійних досліджень.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександра КРАН

«09» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
косметології і ароматології

Олександр БАШУРА

«15» грудня 2022 р.

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор медичних наук, професор

_____ /Наталія БЕЗДІТКО/