

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ І ДОСЛІДЖЕННЯ АПЛІКАЦІЙНОЇ  
ФОРМИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ З  
ХІТОЗАНВМІСНИМИ КОМПОНЕНТАМИ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм19(3,10д)-01  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Марта БАЙРАШЕВСЬКА

**Керівник:** асистент кафедри аптечної технології ліків,  
PhD Ілона КОНОВАЛЕНКО

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри  
технології ліків, д.фарм.н., професор Ріта САГАЙДАК-  
НІКІТЮК

## АНОТАЦІЯ

Запропоновано склад гелю з композицією фармацевтичних субстанцій хітозану та мірамістину, який проявляє протеолітичну, осмотичну, антибактеріальну та ранозагоювальну активності. Проведено підбір оптимального гелеутворювача та допоміжних речовин, їх концентрації та сумісності. Розроблено методики контролю якості досліджуваного гелю, визначено якісні та кількісні критерії якості готового лікарського засобу. Робота викладена на 55 сторінках, включає 9 таблиць, 13 рисунків, 55 джерел літератури та 2 додатки.

*Ключові слова:* гель, хітозан, мірамістин, показники якості

## ANNOTATION

The composition of the gel with a composition of pharmaceutical substances chitosan and miramistin is proposed, which exhibits proteolytic, osmotic, antibacterial and wound-healing activity. Selection of the optimal gelling agent and auxiliary substances, their concentration and compatibility was carried out. Methods of quality control of the studied gel were developed, qualitative and quantitative criteria for the quality of the finished medicinal product were determined. The work is presented on 55 pages, includes 9 tables, 13 figures, 55 references and 2 appendices.

*Key words:* gel, chitosan, miramistin, quality indicators

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ВСТУП</b> .....                                                                                                                                           | 6  |
| <b>РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗШИРЕННЯ НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....         | 9  |
| 1.1 Характеристика ранового процесу та активні фармацевтичні інгредієнти для його лікування.....                                                             | 9  |
| 1.2 Гідроколоїди, гідрогелі та пінні матеріали у лікуванні ран та ранової інфекції.....                                                                      | 11 |
| 1.3 Гідрофобні та гідрофільні мазі для лікування ранового процесу.....                                                                                       | 13 |
| 1.4 Переваги комбінованого лікарського засобу з комплексною терапевтичною активністю для лікування інфікованих ран різного генезу.....                       | 13 |
| Висновки до розділу 1.....                                                                                                                                   | 17 |
| <b>РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....                                                                                                        | 18 |
| 2.1. Об'єкти дослідження .....                                                                                                                               | 18 |
| 2.1.1 Характеристика фармацевтичної субстанції комплексу хітозан – мірамістин.....                                                                           | 18 |
| 2.1.2 Характеристика допоміжних речовин.....                                                                                                                 | 21 |
| 2.2. Методи дослідження .....                                                                                                                                | 24 |
| 2.2.1 Фармакотехнологічні методи досліджень.....                                                                                                             | 25 |
| 2.2.2 Статистичний аналіз результатів дослідження.....                                                                                                       | 26 |
| Висновки до розділу 2.....                                                                                                                                   | 27 |
| <b>РОЗДІЛ III. РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ОСНОВІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СУБСТАНЦІЇ КОМПЛЕКСУ ХІТОЗАН-МІРАМІСТИН</b> ..... | 28 |
| 3.1 Розробка складу готової лікарської форми «Гель ранозагоювальний» для зовнішнього застосування.....                                                       | 30 |
| 3.1.1 Фармацевтична субстанція.....                                                                                                                          | 30 |

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.2 Допоміжні речовини. Вимоги до полімерної композиції.....                                          | 32 |
| 3.1.3 Теоретичне та експериментальне обґрунтування вибору полімерної основи.....                        | 35 |
| 3.2 Визначення осмотичної активності зразків гелю комбінації хітозан–мірамістин.....                    | 39 |
| 3.3 Вивчення процесу набухання полімерних плівок залежно від складу в різних модельних середовищах..... | 41 |
| 3.4 Оцінка якості отриманого гелю з комбінацією хітозан–мірамістин.....                                 | 50 |
| 3.5 Система упакування.....                                                                             | 52 |
| Висновки до розділу 3.....                                                                              | 53 |
| <b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b> .....                                                                          | 54 |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....                                                                 | 56 |
| <b>ДОДАТКИ</b> .....                                                                                    | 63 |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|       |                                                        |
|-------|--------------------------------------------------------|
| БАР   | – біологічно активні речовини;                         |
| ГЛФ   | – готова лікарська форма;                              |
| ГПМЦ  | – гідроксипропілметил целюлоза;                        |
| ГХ    | – газорідинна хроматографія;                           |
| ДР    | – допоміжні речовини;                                  |
| ДФУ   | – Державна Фармакопея України;                         |
| ЄС    | – Європейський Союз;                                   |
| ЛЗ    | – лікарський засіб;                                    |
| ЛП    | – лікарський препарат;                                 |
| МКЯ   | – методи контролю якості;                              |
| НД    | – нормативна документація;                             |
| ПАА   | – поліакриламід;                                       |
| Хт    | – хітозан;                                             |
| NaKMЦ | – натрієва сіль полікарбоксиметилового ефіру целюлози. |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Складнощі в загоюванні ран залишаються актуальною проблемою в хірургічній практиці. Широке поширення ранової патології та пов'язані з нею ускладнення, труднощі своєчасної діагностики, лікування та завдані економічні збитки переростають у серйозну соціальну проблему. Тривале лікування ран у стаціонарі та його амбулаторна реабілітація призводить до значних матеріальних витрат, зумовлюючи цим значимість проблеми.

Лікування інфікованих ран залишається важливою проблемою у щоденній хірургічній практиці. Одним із напрямків пошуку ефективного способу лікування таких ран є розробка комбінованих лікарських препаратів мультифункціональної дії для зовнішнього застосування, що містять у своєму складі кілька діючих речовин, що мають комплексну терапевтичну активність щодо основних субстратів складної, довго не загоюються рани.

Фармацевтична композиція на основі інноваційних субстанцій – комплекс хітозан–мірамістин для лікування інфікованих ран у лікарській формі гель для зовнішнього застосування. Комплекс хітозан–мірамістин забезпечує пролонговану протеолітичну дію ферменту, чинить антибактеріальну дію, відновлює мікроциркуляцію в стінках рани, покращує обмінні процеси та знімає місцеве запалення.

**Мета дослідження.** Розробка складу гелю з фармацевтичною композицією на основі інноваційних субстанцій – комплексу хітозан–мірамістин, який проявляє протеолітичну, осмотичну, антибактеріальну та ранозагоювальну дії, вивчити показники якості та стабільності розробленої м'якої лікарської форми.

### **Завдання дослідження:**

- провести порівняльний аналіз сучасної номенклатури засобів, що

використовуються для лікування інфікованих ран різного генезу;

- розробити та обґрунтувати склад комбінованого лікарського препарату для зовнішнього застосування на основі інноваційних хітозанвмісних фармацевтичних субстанцій;
- провести дослідження з підбору ефективного гелеутворювача та допоміжних речовин, які б поліпшували органолептичні та реологічні показники досліджуваного гелю;
- провести дослідження з вивчення стабільності розробленого лікарського препарату.

**Предмет дослідження.** Органолептичні, фізико–хімічні, фармакотехнологічні, інструментальні дослідження гелю на основі інноваційних субстанцій – комплексу хітозан–мірамістин.

**Об'єкти дослідження.** Об'єктом дослідження є фармацевтичні субстанції хітозан та мірамістин, а також виготовлений на їх основі гель.

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

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано склад гелю на основі інноваційних субстанцій – комплексу хітозан–мірамістин, досліджено показники якості гелю та його стабільність у процесі зберігання.

**Елементи наукових досліджень.** Вперше розроблено склад, технологію та досліджено показники якості гелю з комплексу хітозан–мірамістин.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Основні положення кваліфікаційної роботи доповідались і обговорювались на Ahi Evran International Congress on Scientific Research-III (May 3-4, 2023) та XXIX Міжнародній науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», 19-21 квітня 2023 р.

За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано **2** тези доповідей, з них **1** у закордонному виданні (Азербайджан) та **2 усні доповіді** на іноземній мові (Туреччина) та на секційному засіданні кафедри у рамках проведення Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», у результаті якої отримано **диплом III ступеню**.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 55 сторінках. Робота ілюстрована 9 таблицями і 13 рисунками. Список літератури містить 55 джерела літератури та 2 додатки.



## РОЗДІЛ I

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗШИРЕННЯ НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН РІЗНОГО ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Характеристика ранового процесу та активні фармацевтичні інгредієнти для його лікування

Складнощі в загоюванні ран залишаються актуальною проблемою в хірургічній практиці [1, 2]. Широке поширення ранової патології та пов'язані з нею ускладнення, труднощі своєчасної діагностики, лікування та завдані економічні збитки переростають у серйозну соціальну проблему. Тривале лікування ран у стаціонарі та його амбулаторна реабілітація призводить до значних матеріальних витрат, зумовлюючи цим значимість проблеми [2, 3, 4, 5].

Рановий процес відрізняється строгою циклічністю, і кожен попередній етап є підготовчим для наступного [5]. У разі хронічної відкритої рани регенерація тканин уповільнюється, і ушкодження не виявляє ознак загоєння або виявляє їх недостатньо, незважаючи на супутню терапію та час. При тривалому несприятливому впливі рановий процес набуває хронічного перебігу: діабетична стопа, пролежні, венозні трофічні виразки гомілки, ішемічні виразки. Для подібних патологічних станів характерна наявність ознак одразу всіх 3-х фаз ранового процесу, у зв'язку з цим лікування хронічних ран – вкрай складна клінічна проблема [3].

Принципи лікування ран залежать від процесів, що відбуваються в рані та від фази, в якій розпочато лікування. Для покращення результатів лікування гнійних ран додатково до хірургічної обробки застосовують місцеві ранозагоювальні засоби [2, 4, 5], які представлені мазями на гідрофобній та

гідрофільній основі, плівковими пов'язками, пінними матеріалами, гелями, а також традиційними для перев'язки. на основі бавовняної целюлози [6]. Застосовувані методи лікування гнійної хірургічної інфекції взагалі і гнійних ран, зокрема, не задовольняють сучасну практичну хірургію [1], що свідчить величезна кількість публікацій, присвячених даної тематики [2, 3, 4].

Мірамістин – бензилдиметил [3-(миристоїламіно) пропил] амоній хлорид моногідрат має широкий спектр антимікробної дії, виявляє виражену бактерицидну дію щодо грампозитивних, грамнегативних, аеробних та анаеробних бактерій, що визначаються у вигляді монокультур та мікробних асоціацій, має протигрибкову дію також на патогенні гриби у вигляді монокультур та мікробних асоціацій, включаючи грибкову мікрофлору з резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів [5].

Полівінокс сприяє очищенню ран, регенерації та епітелізації тканин. Діоксометилтетрагідропіримідин прискорює регенерацію в ранах, нормалізує обмін нуклеїнів, прискорює грануляційне дозрівання та зростання тканини та епітелізацію, стимулює лейкопоез та еритропоез, гуморальні та клітинні фактори імунітету.

Повідон–йод є препаратом широкого спектру антимікробної дії. Механізм дії полягає у взаємодії з білками клітинної стінки мікроорганізмів із утворенням йодамінів. Він активний щодо грибів, вірусів, найпростіших [4]. Діетилбензімідазолію трийодид надає безпосередню регенераційну дію на пошкоджені шкірні покриви, захищає поверхню рани від інфекцій, пригнічує перебіг інфекційного процесу та сприяє загоєнню. Повідон–йод має протизапальну та дезінфікуючу дію, пригнічуючи патогенну бактеріальну флору, стимулює імунобіологічні захисні реакції – фагоцитоз та утворення антитіл, стимулює регенерацію тканин та епітелізацію ранових поверхонь.

Також у цій фазі ранового процесу застосовуються діоксометилтетрагідропіримідин і диметилсульфоксид, які мають місцевоанестезуючу, протизапальну, протимікробну (антисептичну) та фібринолітичну дію.

## **1.2 Гідроколоїди, гідрогелі та пінні матеріали у лікуванні ран та ранової інфекції**

На вітчизняному ринку широко представлена продукція ранозагоювальних засобів, що складається з гідроколоїдних та гідрогелевих пов'язок на полімерній основі для безперервного очищення та зволоження рани на всіх етапах загоєння. Гідроколоїдні пов'язки складаються з колоїдів, здатних до набухання, які укладені в еластомер, що самофіксується, призначені для лікування ран з ділянками «сухого» некрозу. Пов'язки Branolind N фірми Paul Hartmann на основі сітки, просоченої мазевою основою, що складається з вазеліну, цетомакроголу, гліцерину, тригліцеридів, містять перуанський бальзам і призначені для лікування трофічних та діабетичних виразок, пролежнів та інших ран, що довго не гояться.

Сітчаста пов'язка зі срібла оксидом фірми «Coloplast» забезпечує локальне (вертикальне) всмоктування, інтенсивний дренаж рани та має протимікробні властивості. Вона також рекомендована на лікування гнійних ран. Пов'язки ВоскоПран з маззю левомеколь і ВоскоПран з діоксидином мають тривалий сорбуючий, антимікробний та імуностимулюючий ефект завдяки наявності метилурацилу, діоксидину та хлорамфеніколу.

Створено комбіновані ранозагоювальні засоби нового покоління – гідроколоїдні препарати галагран (порошок), галактон (гель), а також препарати, що містять пектин [14, 16].

Гідрогелі, які набухають у воді це тривимірні полімерні сітки, синтезовані на основі гідрофільних мономерів [1, 3]. Прикладом біополімерних композицій різного складу на основі альгінату натрію є гідрогелевий матеріал «Колегель» з дезоксирибонуклеатом натрію (деринатом) і лідокаїном. Аплікація Колетекс-АДН з деринатом з імуностимулюючою активністю та Колетекс-СПФ з прополісом і фурагіном мають антиоксидантні, протизапальні та ранозагоювальні властивості і призначені для місцевої терапії тривало незагойних ран та променевиx уражень при проведенні променевої терапії в онкології.

Медичний виріб – гель «АППОЛО» призначений для лікування ран різного походження, виразок, пролежнів. Основою виробу є гідрогель із введеними до його складу діючими речовинами: антисептиком мирамістином та анестетиком анілокаїном. Гель має знеболюючий ефект протягом 1,5 годин після нанесення, запобігає інфікуванню рани.

Порівняно недавно з'явилися дослідження з вивчення фармакологічних ефектів застосування спіруліни та біологічно активних сполук, виділених із неї [12]. Зокрема, гель на основі спіруліни, до складу якого входить настоянка чистотілу великого, має ранозагоювальну, протизапальну та антимікробну дію.

Таким чином, можна зробити висновок, що пошук та вивчення аплікаційних лікарських препаратів з протеолітичною, антибактеріальною та репаративною активністю у сучасній фармацевтичній науці України, та зважаючи на актуальність нинішніх реалій військових дій, є перспективним напрямком розробки серед науковців та медиків.

### **1.3 Гідрофобні та гідрофільні мазі для лікування ранового процесу**

Особливу нішу цієї групи препаратів займають мазі на гідрофільній основі, які широко застосовуються в клінічній практиці як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах. Це ЛП на основі метилурацилу (левомеколь, лівосин), що мають імуностимулюючу та протизапальну дію, які використовуються, як правило, у другій (стадії епітелізації) та третій стадії (організації рубця) ранового процесу [17, 18]. Комбінований препарат Левосин має виражену анагетичну, протизапальну, протимікробну та некролітичну дію. Препарат активний по відношенню до анаеробів, грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Мазь з протеолітичними ферментами Іруксол переважно застосовується для очищення трофічних виразок від некротизованих тканин. Основна діюча речовина мазі Іруксол – фермент колагеназа [5].

Ефективним ЛП для лікування ран є мазь Стелланін® - стимулятор регенерації тканин, антибактеріальний та протизапальний засіб, має знеболювальну та потужну ранозагоювальну дію. Активною речовиною препарату Стелланін є 1,3-діетилбензімідазолію трийодид. Механізм фармакологічної активності препарату полягає у безпосередньої регенеративної дії 1,3-діетилбензімідазолію.

Мазь Банеоцин має бактерицидну дію. Неоміцин та бацитрацин, що входять до складу препарату, виявляють синергізм дії.

### **1.4 Переваги комбінованого лікарського засобу з комплексною терапевтичною активністю для лікування інфікованих ран різного генезу**

Один із напрямків сучасної фармації – концепція «багатофункціональних ліків». Лікарським засобам, що діють на одну, строго певну мету, протиставлена широта фармакологічної дії та здатність кількох діючих речовин взаємодіяти одночасно з різними мішенями.

Для монопрепаратів для лікування ран характерна односпрямована дія (наприклад, лише антимікробна або протизапальна, або дегідратуюча тощо). Перевагою комбінованих препаратів є можливість одночасного на різні ланки ранового процесу.

Оскільки в даний час показано, що процес репарації рани є ферментативним з необхідною присутністю вологого середовища, актуальною є розробка неадгезивних полімерних гелевих покриттів з іммобілізованими протеолітичними ферментами. Останні здатні розм'якшувати і лізувати некротичні утворення, мають антимікробну активність і охолодну дію, добре моделюються і не травмують рану, дозволяють візуально контролювати її стан. Цікавим є використання протеолітичних ферментів хімотрипсину і трипсину, які підвищують ефективність терапії за рахунок посилення лікувальної дії завдяки більш швидкому та повному гідролізу пептидних зв'язків. В комбінації з протимікробним компонентом, наприклад, з групи за АТС–класифікацією «Антисептичні та дезінфікуючі засоби», код АТХ D08A J–мірамістин, ферментні комбінації можуть чинити полімодальну активність. Розробка такого препарату у вигляді аплікаційної лікарської форми є перспективним та актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної промисловості.

Розроблюваний лікарський засіб для лікування інфікованих ран є гелевою композицією з інноваційними комплексами протеолітичної та антимікробної дії на основі хітозану (ХТ).

Доцільність вибору гелевих основ для лікування ранових процесів пояснюється тим, що вони мають м'який вплив на рану, мають знеболюючий ефект завдяки охолодженню, не є живильним середовищем для мікроорганізмів, добре поглинаються та не залишають маслянистих плям на шкірі та одязі пацієнта.

Механізм дії ЛП, який буде розроблятися, є багатофункціональним і включає наступні терапевтичні ефекти: ферментативне очищення рани за рахунок лізису денатурованих білків без пошкодження здорових тканин з антимікробною активністю завдяки комплексу хітозан–мірамістин, а також зняття больового синдрому.

Зазначена комбінація біологічно активних сполук забезпечує ефект синергізму, що виражається у скороченні часу очищення та повного загоєння рани.

Враховуючи особливості введення, до пропонованого комплексу пред'являються такі вимоги: біосумісність із тканинами людини, відсутність алергічних реакцій, пірогенної та токсичної дії на здорові тканини.

Діючою речовиною, що має антимікробну дію і є складовою частиною антимікробного комплексу з хітозаном, є мірамістин – бензилдиметил [3-(миристоїламіно) пропил] амоній хлорид моногідрат.

Мірамістин має виражену бактерицидну дію щодо аеробних та анаеробних бактерій, грампозитивних (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracoides*) та грамнегативних організмів (*Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*, як у вигляді монокультур, так і у вигляді асоціацій (синьогнійна паличка та стафілококи, ешерихії та стафілококи), включаючи госпітальні штами, що мають полірезистентність до антибіотиків.

Використання полісахаридного комплексу хітозану з мирамістином дозволяє забезпечити пролонговану антимікробну та фунгіцидну дію, посилити функціональну активність імунних клітин при стимуляції місцевого (неспецифічного) імунітету [12]. Комплекс мирамістину з хітозаном прискорює процес загоєння ран, забезпечує зниження резистентності патогенних мікроорганізмів до антибактеріальної терапії, а також активацію захисних реакцій у місці застосування, за рахунок активації поглинальної та перетравлюючої функції фагоцитів [13].

Лікарський препарат, що розробляється, призначений для прискореного загоєння складних інфікованих ран різної етіології, у тому числі і на тлі трофічних порушень.

При аплікації гелю на рану відбувається контакт діючих речовин з рановою поверхнею, що призводить до всмоктування ранового виділення, дії лікарських препаратів на відповідні субстрати рани та активізації процесів очищення та загоєння ранового дефекту.



## Висновки до розділу I

За даними проведеного аналізу літературних даних можна зробити наступні висновки:

1. Проведений інформаційно-аналітичний аналіз дозволив встановити, що в даний час відсутні комбіновані лікарські препарати на основі хітозан вмісних фармацевтичних субстанцій для лікування ускладненої інфікованої рани, які б забезпечували терапевтичну дію на відповідні фази ранового процесу, і мали гідрофільність для підвищення біодоступності.

2. Розробка інноваційного лікарського препарату мультифункціональної дії для зовнішнього застосування у формі гелю, що містить у своєму складі діючі речовини, що володіють комплексною терапевтичною активністю щодо основних патофізіологічних процесів складної тривало незагоєної рани, зокрема, здатних очистити ранову поверхню від гнійно-некротичних мас, забезпечити антимікробну дію, знизити больовий синдром і, зрештою, здійснити загоєння рани в короткий термін, є актуальним завданням сучасної фармації, обумовленої потребами практичної охорони здоров'я.

3. Фармацевтичні субстанції на основі хітозану, що входять до складу лікарського препарату як діючі речовини, є оригінальними за складом. У доступних патентних та літературних джерелах не знайдено даних щодо отримання інших подібних композицій з антимікробним компонентом—мірамістином.

## РОЗДІЛ II

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти дослідження

В якості об'єктів дослідження вивчали композицію хітозан–мірамістин (ЗАТ "Харківське підприємство по виробництву імунобіологічних і лікарських препаратів "Біолік", м. Харків, Україна).

##### 2.1.1 Характеристика фармацевтичної субстанції комплексу хітозан – мірамістин

Комплекс хітозан–мірамістин являє собою фармацевтичну субстанцію, що містить як активну речовину антибактеріальний препарат мірамістин, який має пролонговану бактерицидну та фунгіцидну дію, посилює функціональну активність імунних клітин та прискорює процес загоєння ран [12]. Ферментний комплекс хімопсин та антибактеріальний препарат мірамістин іммобілізовані до структури Хт за рахунок утворення водневих зв'язків та сил Ван-дер-Ваальса.

*Групувальна назва* - комплекс хітозан – мірамістин.

*Хімічна назва* – у зв'язку з тим, що дана фармацевтична субстанція є комплексом, усередині якого відсутні хімічні взаємодії, хімічна назва відсутня.

*Опис.* Ліофілізована маса у вигляді порошку білого або світло-жовтого кольору із слабким запахом оцтової кислоти, гігроскопічна.

*Розчинність.* Розчинна у воді, у 96 % спирті, у хлороформі.

*Справжність*

### **Мірамістин**

Якісна реакція: УФ–спектр 0,06 % водного розчину випробуваної речовини в області від 240 до 280 нм у кюветі товщиною 10 нм повинен мати:

– максимуми при довжинах хвиль  $(257 \pm 2)$  нм,  $(262 \pm 2)$  нм,  $(268 \pm 2)$

нм;

– мінімуми при довжинах хвиль  $(259 \pm 2)$  нм,  $(266 \pm 2)$  нм;

– плечо при довжинах хвиль від  $(252 \pm 2)$  нм до  $(254 \pm 2)$  нм

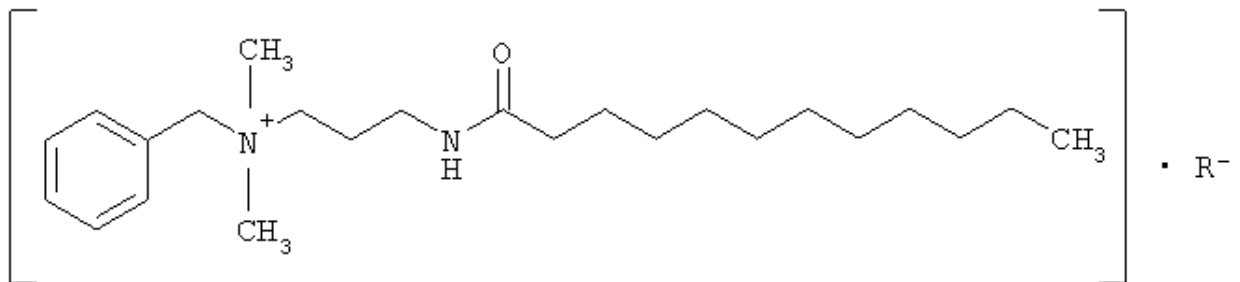


Рис. 2.1 Мірамістин (Бензїлдиметил [3–(мірістоїламіно) пропіл] амонію хлорид)

Фармакологічні властивості: Мірамістин у складі комплексу забезпечує антимікробну та фунгіцидну дію, посилює функціональну активність імунних клітин, при стимуляції місцевого неспецифічного імунітету, прискорює процес загоєння ран, забезпечує зниження резистентності патогенних мікроорганізмів до антибактеріальної терапії, а також активацію захисних поглинальної та перетравлюючої функції фагоцитів [12].

Не ушкоджує грануляції і життєздатні клітини шкіри, не пригнічує крайову епітелізацію, не має місцево-дратівливої дії.

## Хітозан

Хітин є основою скелетної системи тканин у панцирах ракоподібних, а також входить до складу клітинної стінки грибів та деяких бактерій. Хітозан був вперше отриманий в 1859 при обробці хітину гарячим розчином натрію гідроксиду [18]. Реакцію деацетилювання хітину з отриманням хітозану наведено на рисунку 2.2.

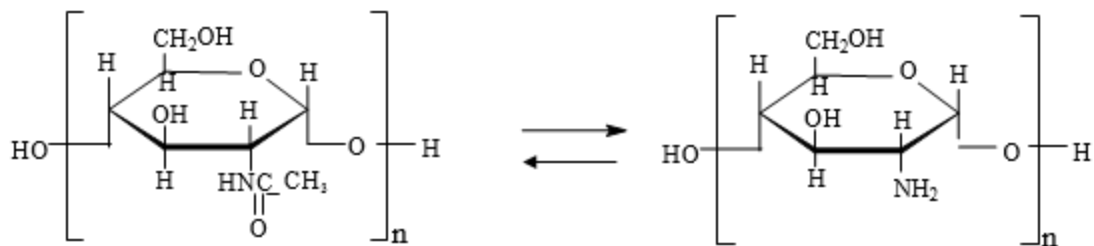


Рис. 2.2 Реакція деацетилювання хітину з отриманням хітозану

Якісна реакція: фарбування субстанції сумішшю йоду з калію йодидом спочатку в коричневий колір, а при підкисленні сірчаною кислотою в червоно-коричневий.

*pH*: Від 5,0 до 5,1 (1 % водний розчин)

*Вода очищена*: Не більше 7,0 %

*Мікробіологічна чистота*: Категорія 3.2Б

*Протеолітична активність*: Не менше (2,0±0,5) ПЕ на 1 мг хімопсину

*Загальний білок*. Метод Лоурі-Гартлі, колориметричний. Вміст хімопсину в субстанції повинен бути не меншим (120,0 ± 5,0) мг/г безводної субстанції.

*Зберігання*: У сухому місці, захищеному від світла, при температурі від 2 до 8 °С.

*Термін придатності*: 2 роки.

Хітозан є носієм ферментного комплексу, забезпечує пролонговану терапевтичну дію ферменту, має ранозагоювальну дію. Використання

комплексу хітозан-хімопсин забезпечує ферментативне очищення рани від гнійно-некротичних мас за рахунок лізису денатурованих білків.

**Лідокаїну гідрохлорид** («Дж. Амфрейлабораторіз» Індія, № 008000/10)(рис. 2.3) був використаний як місцевий анестетик, який застосовується для провідникової, інфільтраційної, термінальної анестезії.

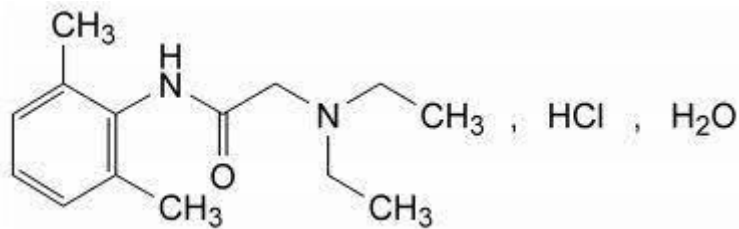


Рис. 2.3 Лідокаїну гідрохлорид

Механізм місцевоанестезуючої дії проявляється у пригніченні нервової провідності за рахунок блокади каналів натрію в нервових волокнах та закінченнях. Брутто формула:  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ , М. м. 288,81

Лідокаїн є білий або майже білий кристалічний порошок, погано розчинний у воді. Використовується у вигляді солянокислої солі, легко розчинної у воді.

### 2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

При розробці нових лікарських препаратів використовували дозволені до медичного застосування допоміжні речовини, які представлені у табл. 2.1.

*Таблиця 2.1*

#### **Допоміжні речовини, які були використані у розробці та дослідженні гелю з екстрактом оману високого кореневищ з коренями**

| Найменування допоміжної речовини | Нормативна документація | Призначення                       |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Вода очищена                     | ДФУ                     | Дисперсійне середовище, розчинник |
| Спирт етиловий 95 %              |                         | Екстрагент, співрозчинник         |
| Сірчана кислота                  | Ph.Eur. standart -      | Реактив                           |

|                                                                        |         |                        |
|------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|
| концентрована                                                          | Sigma   |                        |
| Ареспол                                                                | Ph.Eur. | Структуроутворювач     |
| Карбопол ETD 2001                                                      | USP/NF  | Структуроутворювач     |
| Карбопол ETD 2020                                                      | Ph.Eur. | Структуроутворювач     |
| Карбопол Ультрез 10                                                    | Ph.Eur. | Структуроутворювач     |
| Карбопол 934                                                           | USP/NF  | Структуроутворювач     |
| Трометамол                                                             | USP/NF  | Нейтралізуючий агент   |
| Поліакриламід (ПАА)                                                    | ДФУ     | Полімер, гелеутворювач |
| Натрієва сіль полікар-<br>боксиметилового<br>ефіру целюлози<br>(NaКМЦ) |         | Полімер, гелеутворювач |
| Гідроксипропілметил-<br>целюлоза (ГПМЦ)                                |         | Полімер, гелеутворювач |
| Гліцерин                                                               |         | Співрозчинник          |
| Пропіленгліколь (ПГ)                                                   |         | Співрозчинник          |
| Поліетиленоксид–400<br>(ПЕО–400)                                       |         | Співрозчинник, реактив |

**Гідроксипропілметилцелюлоза** (Methocel K4M Premium CR, ID34680, виробництва Colorcon Limited, Велика Британія) (рис. 2.4) – кристалічний порошок білого кольору, без запаху.

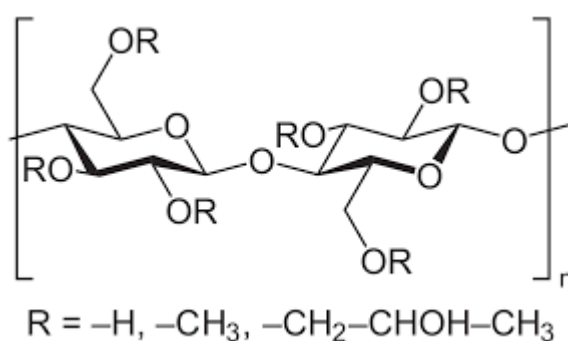


Рис. 2.4 Гідроксипропілметилцелюлоза

В'язкість 2 % водного розчину – від 2,66 до 4,97. Втрата у масі при висушуванні – 2–5 %, рН 2,0 % водного розчину – 5,0–8,0. Гідроксипропілметилцелюлоза інертна до більшості активних і допоміжних речовин, має хорошу плинність, розчинна у воді в будь-яких пропорціях з утворенням прозорої рідини різної в'язкості, залежно від типу, може

розчиняється в деяких органічних розчинниках, наприклад, суміші етанолу і метиленхлориду.

При збільшенні температури або швидкості перемішування в'язкість оборотно зменшується. У готових лікарських формах (ГЛФ) застосовується як солюбілізатор, емульгатор, плівкоутворювач, стабілізатор, суспенгатор, зв'язуючої речовини, загусник, матрицеобразователя.

**Поліакриламід** для медичного застосування – полімер білого кольору без запаху (рис. 2.5); розчинний у воді, формаміді, крижаній оцтовій та молочній кислотах, гліцерині, набухає у пропіонової кислоті, пропіленгліколі, діетилсульфоксиді, нерозчинний у метанолі, етанолі, ацетоні, гексані.  $T_{ск} \approx 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ , молярна маса досягає  $\approx 1 \cdot 10^6$ .

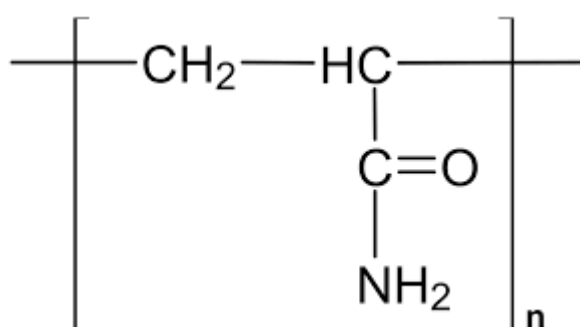


Рис. 2.5 Поліакриламід

Наявність у полімері карбоксильних груп, в результаті омилення амідних, надає великий вплив на в'язкість поліакриаміду, оскільки зміна в'язкості з розведенням матиме «поліелектролітний характер».

Використовували кристалічний порошок білого кольору із жовтуватим відтінком, без запаху.

Втрата у масі при висушуванні трохи більше 7,0 %. рН 1,0 % водного розчину – 7,0-9,0.

**Гліцерин** містить не менше 98,0 і не більше 101,0 % пропан-1,2,3-тріолу в розрахунку на безводну субстанцію (рис. 2.6).

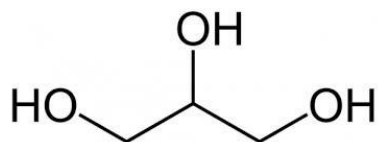


Рис. 2.6 Гліцерин

Являє собою прозору, безбарвну, дуже густу, в'язку, сироподібну, важчу за воду і неотруйну солодкувату на смак рідину, без запаху. Гліцерин має здатність поглинати вологу з повітря та утримувати її. На повітрі може увібрати до 50 % води. Питома вага хімічно чистого гліцерину при 15 С становить 1,26469. Молекулярна вага 92,09 г/моль [35].

При звичайному атмосферному тиску гліцерин кипить при 290 °С і частково розкладається, при зниженому тиску можна перегнати, не розклавши. Змішується із водою, спиртом 96 %. Мало розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі. Щільність 1261 г/см при 20 °С.

Гліцерин під час виробництва ЛП використовується як консервант, розчинник, зволожувач, пластифікатор, розчинник, коригент смаку. Належить до групи стабілізаторів, які мають властивості зберігати і збільшувати ступінь в'язкості. За допомогою гліцерину змішуються різні суміші, що не змішуються.

**Вода очищена** (Система водопідготовки KLS 8/60, KLS 12/60, Німеччина).

Безбарвна прозора рідина без запаху та смаку, рН від 5,0 до 7,0. У очищеній воді нормується вміст мікроорганізмів – не більше 100 в 1 мл за відсутності бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Всі інші реактиви, якщо не зазначено особливо, вітчизняного виробництва, кваліфікації не нижчі за «ХЧ».



## 2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань у роботі були використані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, смак, запах), фармакотехнологічні, фізико-хімічні (розчинність, рН, в'язкість, механічна стабільність, термостабільність, термостійкість, споживчі характеристики), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*), мікробіологічні (мікробіологічна чистота, антимікробна активність), наведених у ДФУ, 2-е вид., доп. 3 [46].

### 2.2.1 Фармакотехнологічні методи досліджень

#### *Органолептичні та фізико-хімічні методи*

**Опис.** Проводили контроль за зовнішнім виглядом та характером органолептичних властивостей випробуваних зразків (колір, запах) за методикою, наведеною у ДФУ, I вид., Розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», с. 510. Контролювали наявність фізичних вад [47].

**Визначення однорідності.** Визначення однорідності проводили за методикою, наведеною у ДФУ, та вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», с. 511.

Брали чотири проби зразків препаратів по 20-30 мг кожного, поміщали по дві проби на предметне скло та міцно притискали другим предметним склом до утворення плями діаметром близько 2 см. Розглядали отримані проби неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразки препаратів вважали однорідними, якщо у всіх чотирьох проб не виявляються видимі частинки, сторонні домішки, ознаки фізичної нестабільності; агрегації та коалесценції частинок, коагуляції. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мали витримувати дослідження [45].

**Визначення рН.** рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ, та вид., «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», с. 510, гл. 2.2.3).

**Визначення структурно-механічних властивостей.** Структурно-механічні (реологічні) властивості (ДФУ I вид, 2.2.8) зразків вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheotest-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами, який придатний як для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин, так і для проведення реологічних досліджень неньютонівських рідин. За допомогою цього приладу можна вимірювати такі параметри: структурна в'язкість, дилатація, пластичність (межа плинності), тиксотропність [46].

**Дослідження кінетики вивільнення АФІ через напівпроникну мембрану.** Вивільнення діючих речовин з гелів визначали за ступенем їхньої дифузії в буферний розчин через напівпроникну мембрану – целофан марки В-8079 (товщина плівки  $45,0 \pm 0,4$  мкм, ступінь пористості 6,25 г/мл). Для дослідження використовували діалізаційний блок із двома робочими камерами, до нижнього отвору внутрішнього циліндра діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану. Поступово на поверхню мембрани, площа якої (при діаметрі 50 мм) становила  $1963 \text{ мм}^2$ , наносили навішення дослідного зразка (10,0 г). Циліндр з досліджуваним зразком поміщали в діалізаційну камеру, що містить  $50 \pm 0,5$  мл буферного фосфатного розчину [47].

Відбір проб у кількості 5 мл проводили за допомогою піпетки кожні 60 хвилин. Після відбору проби об'єм буферного розчину діалізаційній камері доводили до 50 мл. Під час досліду зразки витримували в термостаті ТС-80-М-2 за температури  $34 \pm 1^\circ\text{C}$ , яка модулює температуру шкіри людини. Тривалість дослідження становила 6 годин [47].

### 2.2.2 Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів фізико–хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ 2.0 (п. 5.3, ст. 840–854). з використанням програми Statistica 8.0 [49].

### Висновки до розділу II

1. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: комплексу хітозан-хімопсину; допоміжних речовин, що були використанні в розробці гелю на його фармацевтичного комплексу хітозан-хімопсину.

2. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико–хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості лікарського засобу для зовнішнього застосування під час розробки їх складу і технології.

### РОЗДІЛ III

## РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ НА ОСНОВІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СУБСТАНЦІЇ КОМПЛЕКСУ ХІТОЗАН-МІРАМІСТИН

Принцип «якість, запланована під час розробки» (Quality-by-Design, QbD) ставить за мету досягнення необхідних для пацієнта властивостей лікарського засобу через забезпечення безперервної відповідності запланованим значенням всіх параметрів та характеристик технологічного процесу, функціонально пов'язаних з безпекою та ефективністю.

Метою досліджень на стадії фармацевтичної розробки є проектування продукту та процесу його виробництва для досягнення планованої ефективності та очікувань пацієнтів, фахівців охорони здоров'я та регуляторних органів.

Фармацевтична технологія вимагає багатофакторних наукових досліджень про взаємозв'язку друг з одним. Одне з її завдань – визначення простору проектних параметрів (design space) – багатофакторної комбінації та взаємодії вхідних змінних (наприклад, характеристик матеріалу), а також параметрів процесу, за яких доведено забезпечення якості.

У рамках виконання кваліфікаційної роботи відповідно до міжнародних вимог і підходів [31, 32] нами були вивчені такі елементи фармацевтичної розробки:

- діючі речовини ЛП: фармацевтична субстанція; допоміжні речовини;
- ЛП: розробка лікарської форми; фізико-хімічні властивості (контроль якості); розробка технологічного процесу; система упаковки (закупорювання); мікробіологічні властивості.

Цільовий профіль якості препарату (клінічне значення, ефективність та безпека) формує основу для розробки продукту. Цільовий профіль якості м'яких лікарських форм значною мірою залежить від їх структурно-механічних властивостей, біодоступності, стабільності, які є критерієм визначення якості гелів з урахуванням їх фармакологічної ефективності, як при виробництві, так і в процесі зберігання.

Метою цього науково–дослідного дослідження була розробка комбінованого лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього застосування з комплексною протеолітичною, антимікробною та регенеруючою активністю для місцевої терапії інфікованих ран різного генезу, що знімає больовий синдром та сприяє процесу регенерації.

В даний час відомі різні форми ЛП, що використовуються для місцевого застосування як ранозагоювальні засоби. Залежно від лікарської форми їх можна розділити на мазі, розчини та гелі.

У разі розробки зовнішнього лікарського засобу для лікування ран важливу роль також відіграє визначення критичних характеристик якості фармацевтичних субстанцій, вибір типу та кількості допоміжних речовин, виходячи з кінцевої мети – максимальної біодоступності активних інгредієнтів у лікарському засобі при нанесенні на пошкоджену поверхню – рановий дефект.

Гелева форма препарату для лікування запальних процесів, особливо складних, є кращою та зручнішою, як у плані використання водної основи, так і інших серйозних переваг: м'який вплив на пошкоджену поверхню, збереження вологого середовища, зниження температури і завдяки цьому непрямий знеболюючий ефект. Гідрогелі мають м'який вплив, коли агресивніші способи лікування небажані або протипоказані.

ГЛФ «Гель ранозагоювальний» – ЛП, що є багатоконпонентною композицією, що складається з основи та діючих речовин: комплексу хітозан-мірамістин та лідокаїну.

До складу основи входять гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), поліакриламід (ПАА), гліцерин та вода. «Гель ранозагоювальний» має комплексну терапевтичну активність: комплекс хітозан-мірамістин має пролонговану антимікробну та фунгіцидну дію, лідокаїн послаблює больовий ефект.

Враховуючи особливості введення – в рану, до пропонованої лікувальної композиції пред'являються такі вимоги: біосумісність із тканинами людини, відсутність алергічних реакцій, пірогенної та токсичної дії на тканини. У разі розробки такого лікарського засобу важливу роль відіграє вибір як самої лікарської форми, так і допоміжних речовин, що її формують.

Критичні характеристики якості ГЛФ залежать від фізико-хімічних, біологічних, мікробіологічних властивостей діючих та допоміжних речовин, що забезпечують терапевтичну дію ЛП та технологію його отримання.

Тому в кожному конкретному випадку необхідно проводити підбір оптимального складу та процесу отримання ГЛФ.

### **3.1 Розробка складу готової лікарської форми «Гель ранозагоювальний» для зовнішнього застосування**

#### **3.1.1 Фармацевтична субстанція**

Фармацевтична субстанція (або кілька фармацевтичних субстанцій) – основна діюча речовина ЛП, за рахунок якої реалізується її терапевтичний ефект, є стандартизованою біологічно активною речовиною або

стандартизованою сумішшю біологічно активних речовин, призначеної для отримання лікарських засобів.

Для оцінки потенційного впливу фізико-хімічних властивостей фармацевтичної субстанції на дію ЛП необхідно враховувати низку критеріїв. Наприклад, документ ІСН Q6A «Специфікації: процедури аналізу та критерії прийнятності для діючих речовин та нових лікарських форм. Хімічні речовини описує деякі умови, в яких рекомендовано вивчення лікарських засобів.

Повинні бути ідентифіковані та обговорені фізико-хімічні та біологічні властивості фармацевтичної субстанції, які можуть вплинути на дію продукту та його технологічність, у т.ч. спеціально закладені у проект: ймовірність утворення комплексів, біологічна активність, в'язкість, мікробіологічна чистота. Ці властивості можуть бути взаємопов'язані, тому може знадобитися їх спільний розгляд.

Вибір діючих речовин базувався на теоретичній та експериментальній основі. Так як ГЛФ є комбінованим лікарським засобом, що складається з комплексів хімопсина та мірамістіна, а також анестезуючого компоненту лідокаїну, необхідно було вивчити питання про сумісність діючих речовин один з одним, щоб уникнути утворення нових сполук, які можуть спотворити терапевтичний ефект, або призвести до утворення токсичного продукту.

Важливо було не лише отримати ЛП з високої специфічної активністю, а й зберегти її відповідно до терміном придатності лікарського засобу [21].

Досліджувана субстанція є інноваційним комплексом хітозан–мірамістин [22, 25]. Склад комплексу хітозан–мірамістин представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Склад комплексу хітозан-мірамістин**

| Склад        | Кількість, г |
|--------------|--------------|
| Мірамістин   | 0,05         |
| Хітозан      | 1,00         |
| Вода очищена | до 100,00    |

*Опис* – ліофілізована маса у вигляді пухкого порошку, грудочок або платівок білого або світло-жовтого кольору, зі слабким запахом оцтової кислоти.

*Розчинність*: легко розчинна у воді, комплекс нерозчинний в ефірі, гексані, етанолі 95%.

*Вміст*: від 99,0 до 101,0%.

Полісахаридний комплекс хітозан–мірамістин забезпечує пролонговану антимікробну та фунгіцидну дію, посилює функціональну активність імунних клітин при стимуляції місцевого (неспецифічного) імунітету [12]. Комплекс хітозан–мірамістин прискорює процес загоєння ран, забезпечує зниження резистентності патогенних мікроорганізмів до антибактеріальної терапії, а також активацію захисних реакцій у місці застосування, за рахунок активації поглинальної та перетравлюючої функції фагоцитів [15].

Виходячи з НД субстанцій, емпіричним шляхом було розраховано кількість фармацевтичних субстанцій у складі ГЛФ. Кількість мірамістину в ГЛФ було встановлено з результатів мікробіологічних досліджень комплексу хітозан–мірамістин і становило 0,5 % на 100,0 г.

**3.1.2 Допоміжні речовини. Вимоги до полімерної композиції**



Вибір допоміжних речовин, їх концентрації та характеристики можуть вплинути на дію ЛП (стійкість, біодоступність) або можливості виробництва.

Вибір складу та методу одержання полімерних композицій ГЛФ визначається фізико-хімічними властивостями самого діючого або кількох речовин (розміром молекули, полярністю, наявністю заряджених функціональних груп, розчинністю у різних розчинниках, здатністю утворювати водневі зв'язки тощо). У кожному конкретному випадку необхідно проводити підбір оптимального складу та процесу отримання полімерної форми лікарського засобу.

Основними вимогами до полімерної композиції є її антиалергенність, біосумісність та безпека. Полімер повинен транспортувати діючі речовини в організм, у тому числі в рану, не знижувати їхню активність, бути здатним до біодеструкції, у тому числі до гідролізу під дією ферментів організму, бути біологічно активним, бажано, власним лікувальним ефектом (являючись «проліками»). перетворюючись на ліки в результаті метаболічних процесів) забезпечувати основні технологічні параметри композиції, необхідні для створення ГЛФ. Всім перерахованим вимогам на формування полімерної композиції відповідають природні полімери, що зумовлює доцільність їх застосування.

Вибір біополімерів для композиції – складна проблема, оскільки створювана система повинна здійснювати спрямовану доставку лікарської речовини до пошкодженої ділянки, забезпечувати її вивільнення в потрібний момент та оптимальну кількість, необхідну для лікування. Швидкість вивільнення діючих речовин контролюється кількістю діючих речовин у матриці, що визначає градієнт концентрації на межі рану – ліки, ступенем та швидкістю гідратації полімерної композиції, кінетикою набухання

біополімеру. Цю швидкість можна спрямовано змінювати за рахунок зміни концентрації ЛП або біополімеру в полімерній матриці, введення агентів, що зшивають. Для створення полімерних композицій широко використовуються такі біополімери в якості полісахаридів – похідні целюлози, альгінати, похідні хітину, солі гіалуронової кислоти, пектини.

У багатьох випадках як основа для створення носіїв діючих речовин використовуються полімери, добре вивчені як компоненти для ранозагоювання, взаємодія яких з організмом досліджена досить глибоко, у тому числі Хт. Як основні переваги Хт, як носія, можна вказати можливість перенесення іммобілізованих частинок діючої речовини в осередок ураження, хорошу біосумісність з тканинами макроорганізму, а також відсутність токсичних продуктів розкладання.

Серед похідних целюлози у фармацевтиці використовуються в основному натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ); метилгідроксиетилцелюлоза (ГПМЦ).

ГПМЦ інертна до більшості активних і допоміжних речовин, має хорошу плинність, розчинна у воді в будь-яких пропорціях з утворенням прозорої рідини різної в'язкості, залежно від її типу. При збільшенні температури або швидкості перемішування в'язкість оборотно зменшується. В даному випадку дуже важливо, що ГПМЦ є хорошим гелеутворюючим агентом, інертна до більшості активних і допоміжних речовин, що має значення в даному випадку розробки технології багатокомпонентного лікарського засобу на гелевій основі.

Тому в рамках даної роботи була спроба розробити таку технологію отримання оптимального складу гелю для лікування інфікованих ран, який при збереженні лікувальної дії дозволив би збільшити час безпосереднього

контакту з пошкодженими тканинами, щоб продовжити лікувальний ефект та знизити кількість перев'язок.

Тому в рамках даної роботи була спроба розробити таку технологію отримання оптимального складу гелю для лікування інфікованих ран, який при збереженні лікувальної дії дозволив би збільшити час безпосереднього контакту з пошкодженими тканинами, щоб продовжити лікувальний ефект та знизити кількість перев'язок.

Пропоноване технологічне рішення полягає у розробці гідрогелевих аплікацій з фізично іммобілізованими у необхідних, за медичними показаннями, концентраціях діючих речовин, переважністю яких є забезпечення диференційованого підведення лікарської речовини до пошкоджених тканин, пролонгація за рахунок структури депо-носія, властивостей полімерної матриці та специфікації.

На підставі вивчення процесу набухання полімерів, що входять в основу, реологічних особливостей гідрогелевих систем розроблено науково обґрунтовану технологію отримання ЛП у гелевій формі пролонгованої дії.

### **3.1.3 Теоретичне та експериментальне обґрунтування вибору полімерної основи**

Основні вимоги до гелів і до мазей, передбачають як підбір фармакологічно активних речовин, та й вибір оптимальної основи. Тому, як правило, на першій стадії ранового процесу застосовують засоби, що мають достатні осмотичні властивості для видалення ранового відокремлюваного компоненту.

На етапі фармацевтичної розробки ГЛФ розроблено модельні умови для апробації складів лікарського засобу для лікування інфікованих ран. Для цього

необхідно було створити доступну модель, що відтворює ранові умови *in vitro*. Добре відомо, що при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів для лікування ран створюється модель рани у експериментальних тварин відповідно до вимог до доклінічних досліджень.

В даному випадку необхідно було розробити модель рани, представивши її з двох основних складових – безпосередньо ранового дефекту, тобто пошкодженої поверхні, і ранового ексудату, що відокремлюється. Модель розроблялася виходячи з необхідних реологічних характеристик і значення рН.

Виходячи з властивостей системи «рановий дефект – ранове відокремлюване», для моделювання поведінки ЛП, що розробляється, необхідно було провести розробку підкладки (рановий дефект) і середовища (ранове відокремлюване) зі штучних матеріалів.

Поведінка ЛП у такій системі характеризуватиметься такими параметрами:

- моделюванням ранової поверхні;
- осмотичною активністю;
- взаємодією модельного відокремлюваного з такими компонентами, як

Хітозан, поліакриламід (ПАА), гліцерин.

На підставі цих показників була проведена розробка штучного модельного відокремлювання та підбір поверхні, що імітує по відношенню до відокремлювання, рановий дефект. При виборі речовин, що використовуються у розробці модельного відокремлювання, враховувалися такі критерії:

- реологічні параметри модельної рідини повинні бути стандартними і максимально близькими до характерних для ранового відділення;

– речовини, необхідні для створення модельної рідини, мають бути відносно доступними (наявність на вітчизняному ринку хімічних речовин, відносна дешевизна);

– речовини мають бути безпечними;

– процес створення модельного відокремлюваного елемента має бути відтворюваним (простота приготування).

У процесі розробки було досліджено розчини наступних речовин:

– натрієвої солі полікарбоксиметилового ефіру целюлози (NaКМЦ);

– метилгідроксиетилцелюлози;

– ГПМЦ.

З цією метою готувалися водні розчини перерахованих речовин із різними концентраціями: NaКМЦ 1 – 2 %; метилгідроксиетилцелюлоза 1 – 2 % та ГПМЦ від 0,5 – 6,0 %. Отримані розчини були досліджені за показником в'язкості на віскозиметрі типу РЕОТЕСТ-RN4.1 згідно з ДФУ 2.1.

На підставі отриманих даних було проведено оцінку залежності в'язкості досліджуваних розчинів від їх концентрації (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

### В'язкість досліджуваних похідних розчинів целюлози

| <b>Розчини натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ)</b> |           |           |           |           |           |           |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Концентрація, %                                             | 1,0 ± 0,1 | 2,0 ± 0,1 | -         | -         | -         | -         | -         |
| В'язкість, Па·с                                             | 0,4 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1 | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Розчини метилгідроксиетилцелюлози</b>                    |           |           |           |           |           |           |           |
| Концентрація, %                                             | 1,0 ± 0,1 | 2,0 ± 0,1 | -         | -         | -         | -         | -         |
| В'язкість, Па·с                                             | 0,3 ± 0,1 | 0,4 ± 0,1 | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Розчини гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ)</b>           |           |           |           |           |           |           |           |
| Концентрація, %                                             | 0,5 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 2,0 ± 0,1 | 3,0 ± 0,1 | 4,0 ± 0,1 | 5,0 ± 0,1 | 6,0 ± 0,1 |
| В'язкість, Па·с                                             | 0,1 ± 0,1 | 0,6 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 1,4 ± 0,2 | 1,7 ± 0,1 | 2,7 ± 0,1 | 3,2 ± 0,1 |

За результатами проведеної оцінки отриманих розчинів, були обрані розчини ГПМЦ, а з розчинів ГПМЦ ті розчини, в'язкість яких лежала в діапазоні від  $(0,6 \pm 0,1)$  до  $(1,0 \pm 0,1)$  Па·с, то тобто наближалася до значень в'язкості ранового відокремлюваного (ексудату).

Для дослідження сумісності діючих речовин гелю, що розробляється, з основами готували зразки основ і вводили розчини діючих речовин в індивідуальному порядку в основу. Отримані зразки були стабільними складами з прийнятними органолептичними характеристиками.

У ході розробки складу та технології основи гелю було отримано 9 експериментальних зразків.

Експериментальні склади являли собою гелеву матричну багатокомпонентну основу з похідних целюлози, хітозан та похідних акрилової кислоти, які були представлені різними концентраціями.

У ході проведених досліджень виявлено значний вплив модифікаторів в'язкості на біофармацевтичні характеристики ГЛФ. Імовірно, це пов'язано з різною будовою похідних целюлози, довжиною полімерних ланцюгів і, як наслідок, різною щільністю полімерних гелевих структур, що утворюються.

Незважаючи на те, що хітозан є складовою розроблених фармацевтичних субстанцій, він був включений до складу основ для проведення ряду експериментів. Склади зразків представлені у таблиці 3.3.

*Таблиця 3.3*

**Склади досліджуваних зразків гелів з комплексом хітозан–мірамістин**

| Зразок | ГПМЦ, г | ПАА, г | Хітозан–<br>мірамістин, г | Гліцерин, г | Вода очищена, г |
|--------|---------|--------|---------------------------|-------------|-----------------|
| 1      | 4,00    | 0,20   | 1,00                      | 4,00        |                 |
| 2      | 3,50    | 0,20   | 1,00                      | 4,50        |                 |
| 3      | 3,00    | 0,20   | 1,00                      | 5,00        |                 |

|   |      |      |      |      |           |
|---|------|------|------|------|-----------|
| 4 | 2,50 | 0,10 | 1,00 | 5,00 | до 100,00 |
| 5 | 3,50 | 0,20 | 2,00 | 4,50 |           |
| 6 | 2,00 | 0,10 | 2,00 | 5,00 |           |
| 7 | 1,00 | 0,10 | 1,00 | 5,00 |           |
| 8 | 0,70 | 0,15 | 1,00 | 5,00 |           |
| 9 | 0,50 | 0,10 | 1,00 | 5,00 |           |

По мірі набухання та біодеградації імпрегновані в гель діючі речовини десорбують до пошкодженої поверхні і потім, за рахунок градієнта концентрацій у матриці та біологічному субстраті (в даному випадку в рані) проникають до вогнища ураження.

### **3.2 Визначення осмотичної активності зразків гелю комбінації хітозан–мірамістин**

Враховуючи принцип дії гелю, що розробляється, спрямований на ранозагоювання, одним з цільових профілів якості є наявність у складу ГЛФ високої осмотичної активності, що зумовлює швидке очищення рани від некротизованих тканин і ранового вмісту.

Для вивчення осмотичної активності зразків № 1-9 використовували модифікований метод Гунько В.Г., заснований на діалізі через напівпроникну мембрану [41].

В якості напівпроникної мембрана була використана плівкова пов'язка OPSITE FLEXIGRID 10x12 см (Smith&Nephew, Велика Британія).

Діалізатор складався зі скляної посудини, закритої кришкою, в якій укріплений порожнистий циліндр внутрішнім діаметром 55 мм. Дном циліндра служила плівкова пов'язка (товщина плівки 0,25 мм). Спочатку на поверхню плівки рівномірним шаром наносили 2,0 г (точна наважка) досліджуваних зразків.

Циліндр поміщали у зовнішню посудину, що містить очищену воду. Глибина занурення внутрішнього циліндра – 15 см [3].

Прилад поміщали термостат, в якому протягом усього досвіду підтримували температуру  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Через кожну годину проводили зважування маси внутрішнього циліндра з наважкою. Експеримент вели до встановлення постійної маси системи, що досліджується.

Як контроль використовували гіпертонічний 13 % розчин хлориду натрію [51]. Результати експерименту наведено у таблиці 3.4.

*Таблиця 3.4*

**Результати дослідження осмотичної активності досліджуваних зразків гелів**

| Зразок | № проби |    |    |
|--------|---------|----|----|
|        | 1       | 2  | 3  |
| 1      | 20      | 30 | 20 |
| 2      | 10      | 10 | 15 |
| 3      | 25      | 15 | 20 |
| 4      | 30      | 28 | 29 |
| 6      | 35      | 30 | 40 |
| 7      | 10      | 15 | 20 |
| 8      | 10      | 10 | 20 |
| 9      | 15      | 25 | 15 |
| Основа | 30      | 29 | 30 |
| NaCl   | 38      | 39 | 40 |

Статистична обробка даних  $V \pm v$  (%) представлена у таблиці 3.5.

*Таблиця 3.5*

**Статистична обробка результатів дослідження осмотичної активності досліджуваних зразків гелів**

| Зразок | Об`єм, мл        |
|--------|------------------|
| 1      | $23,33 \pm 2,31$ |
| 2      | $11,67 \pm 1,15$ |
| 3      | $20,83 \pm 1,68$ |



|        |              |
|--------|--------------|
| 4      | 29,00 ± 3,05 |
| 6      | 35,00 ± 2,00 |
| 7      | 15,00 ± 2,00 |
| 8      | 13,33 ± 2,31 |
| 9      | 18,33 ± 2,31 |
| Основа | 29,66 ± 4,16 |
| NaCl   | 39,67±3,05   |

Для подальших досліджень та розробки технології отримання гелю був обраний зразок № 6 на основі 2 % ГПМЦ, який найбільш повно відповідає заявленим вимогам – пластична в'язкість зразка ГЛФ на основі 2 % ГПМЦ склала 1,0 Па·с, межа плинності 25,2 Па·с.

Склад розробленого гелю з комбінацією хітозан–мірамістин наведено у таблиці 3.6.

*Таблиця 3.6*

#### **Склад розробленого гелю з комбінацією хітозан–мірамістин**

| Діючі та допоміжні речовини | Маса, г   |
|-----------------------------|-----------|
| Мірамістин                  | 0,05      |
| Хітозан                     | 2,00      |
| Лідокаїну гідрохлорид       | 0,10      |
| Поліакриламид               | 0,10      |
| Гідроксипропілметилцелюлоза | 2,00      |
| Гліцерин                    | 5,00      |
| Вода очищена                | до 100,00 |

### **3.3 Вивчення процесу набухання полімерних плівок залежно від складу в різних модельних середовищах**

З метою вибору простору проектного поля для визначення кінетики та повноти вивільнення фізично іммобілізованих у полімері діючих речовин,

вивчали процес набухання полімерних плівок залежно від складу у різних модельних середовищах.

Набухання є першим етапом процесу часткового або повного розчинення полімерних плівок. Це мимовільний фізичний процес, що передує їх розчиненню.

Здатність полімерів до набухання оцінювали за ступенем набухання, яка виражається кількістю поглиненої полімером рідини, віднесеної до одиниць маси. Розраховуючи ступінь набухання полімерних плівок через певні інтервали часу, отримували криві, що характеризують кінетику набухання [21, 32, 41].

Граничну величину набухання оцінювали одночасно з процесом набухання та процесом розчинення полімерних композицій. Об'єктами дослідження були різні біополімери, вибрані раніше з урахуванням технології отримання композицій: полісахариди – ГПМЦ, Хт у водорозчинній формі; ПАА; а також суміші цих полімерів.

Як середовище, в якому відбуватиметься набухання полімерів, були обрані такі модельні варіанти:

– фосфатний буфер, рН 7,0, 1 М –  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} + \text{KH}_2\text{PO}_4$  як модель крові людини, оскільки відповідає рН 7,0 крові людини;

– фосфатний буфер, рН 6,0, 1 М –  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} + \text{KH}_2\text{PO}_4$  з рН 6,0 як модель рани;

– дистильована вода.

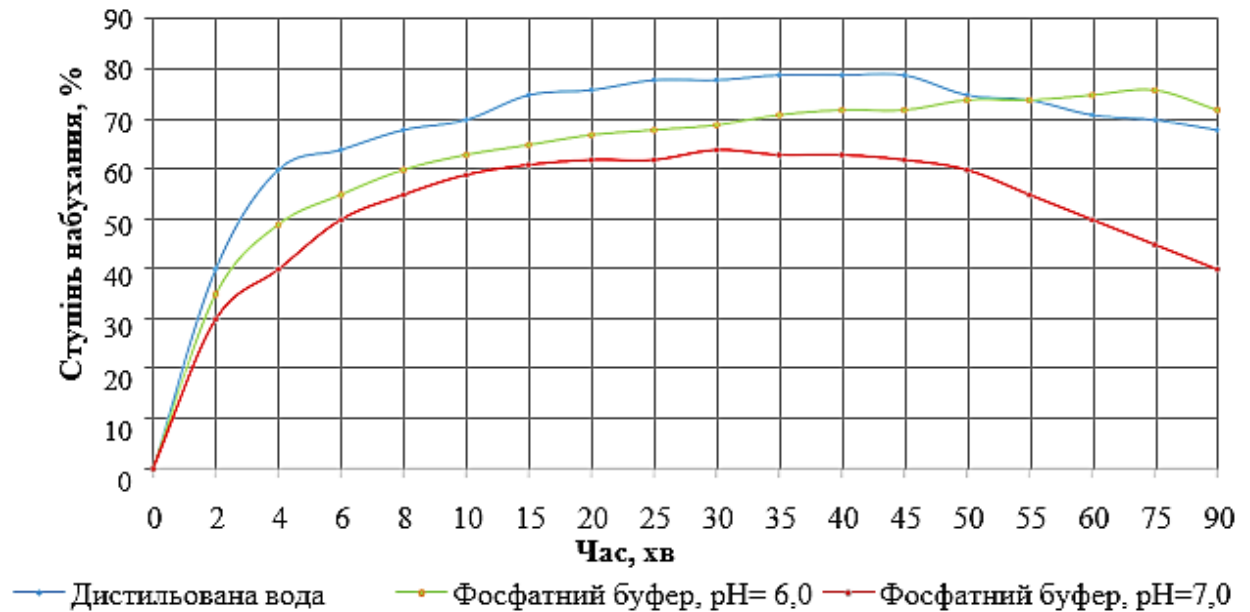


Рис. 3.1 Кінетичні криві набухання полімерної плівки ГПМЦ 2 %

З проведених експериментів (рис. 3.1) видно, що плівка ГПМЦ у всіх середовищах, що вивчаються, дуже швидко адсорбує рідину [33]. Адсорбція рідини відбувається швидше у дистильованій воді, ніж у фізіологічному розчині.

Набухання ГПМЦ обумовлена зміною конформації макромолекул, осмотичним тиском іонів та залежністю від рН середовища.

При вибраній моделі зовнішнього середовища найбільш активно процес набухання плівки з ГПМЦ відбувається в період від 2 до 30 хв, потім набухання протягом деякого часу (від 30 до 45 хв) істотно не змінюється, а потім починається деструкція та розчинення полімеру.

Ступінь набухання змінюватиметься також від рН середовища. На рис. 3.2 видно, що ступінь набухання змінюється в залежності від кислотних властивостей середовища, в якому відбувається набухання [35]. Зниження рН, тобто. зміна рН середовища більш кислої області, збільшує ступінь набухання полімерів.

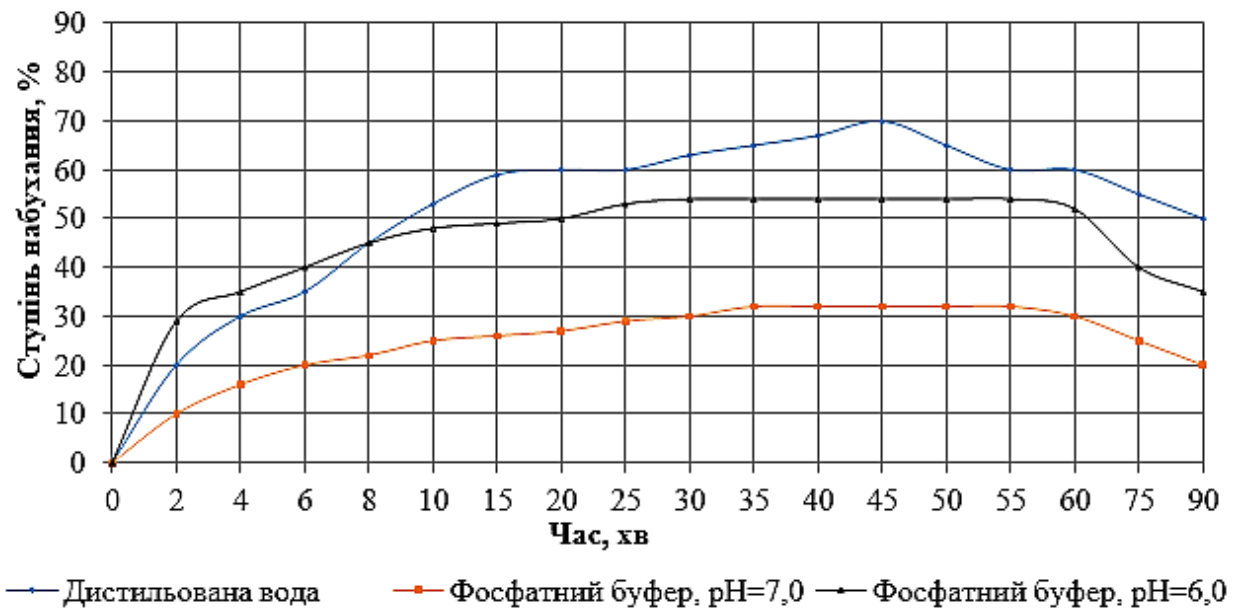


Рис. 3.2 Кінетичні криві набухання полімерної плівки хітозану 2 %

Ступінь набухання хітозану (рис. 3.2) дещо менша, ніж у ГПМЦ. Це пояснюється тим, що ступінь набухання хітозану обмежується переважно кристалічністю полімеру [27, 33].

Матриці на основі суміші цих біополімерів повільніше набухають та розчиняються, і, отже, довше утримують іммобілізовані в них речовини, що діють. Це важливо, коли необхідно регулювати швидкість вивільнення діючих речовин для різних областей застосування [33], яку можна змінювати кількісним співвідношенням компонентів сумішей.

Набухання плівок з поліакриламідом (ПАА) також відбувалося швидко від 2 до 30 хвилини. Причому процес набухання всіх полімерів відбувався інтенсивніше при підвищених температурах (рис.3.3).

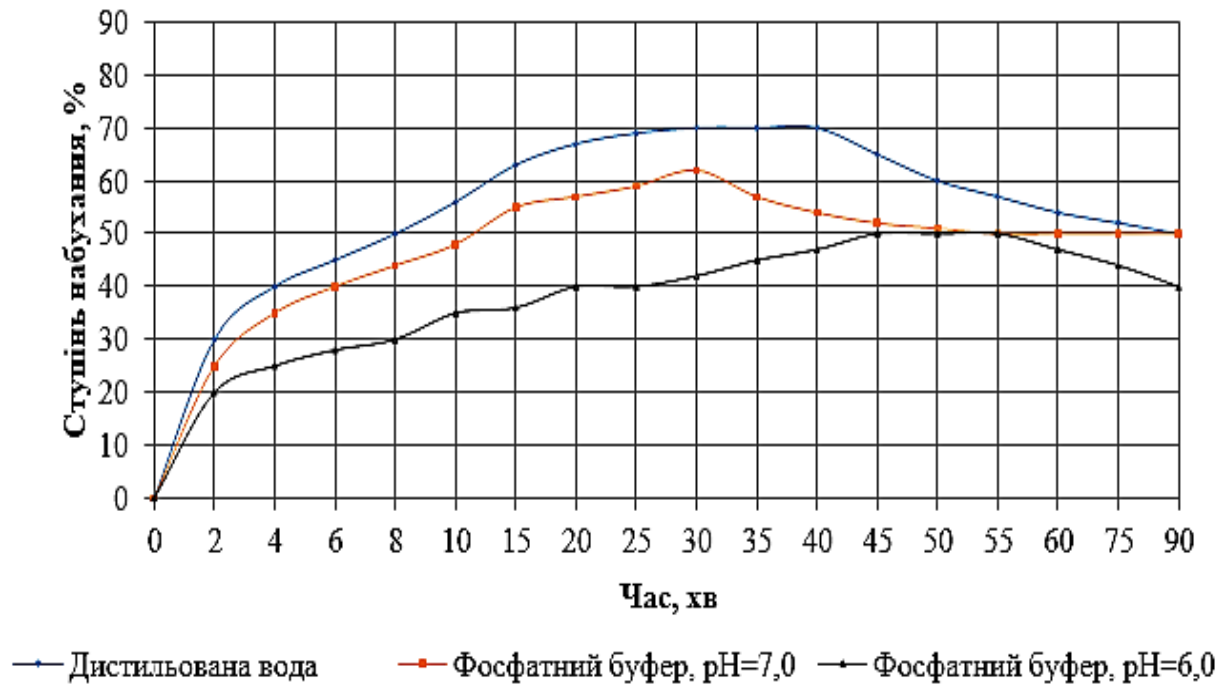


Рис. 3.3 Кінетичні криві набухання полімерної плівки поліакриламід у  
 Набухання плівок, що складаються із суміші полімерів ГПМЦ та ПАА,  
 представлений на рис. 3.4.

Варіюючи співвідношенням компонентів суміші полімерів, можна змінювати час розчинення полімерної композиції і, відповідно, швидкість і повноту вивільнення у зовнішнє середовище імпрегнованих у полімерній плівці діючих речовин з метою використання плівок із суміші полімерів як «депо» для забезпечення пролонгованого надходження діючих речовин у біологічні.

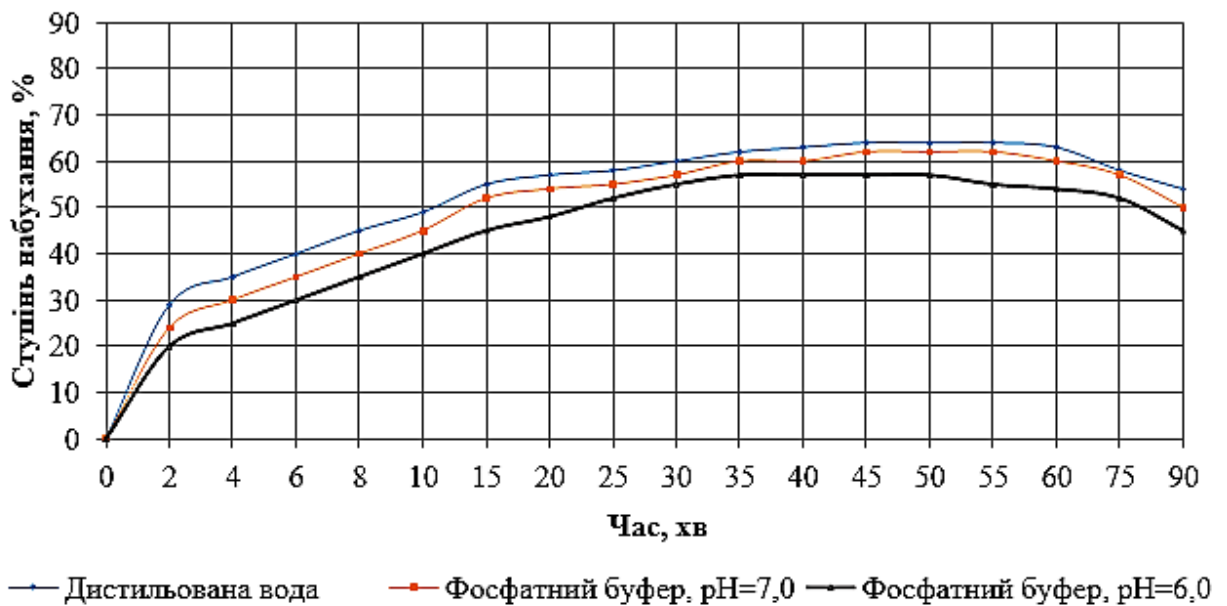


Рис. 3.4 Кінетичні криві набухання полімерної плівки поліакриламід та гідроксипропілметилцелюлози

ГПМЦ – необмежено набухаючий полімер, забезпечує суміші велику повноту і швидкість набухання, що частково переходить у розчинення [35, 41]. ПАА, що обмежено набухає у всіх середовищах, знижує ступінь набухання суміші. Отже, вміст ПАА в основі має бути невеликим порівняно із ГПМЦ.

Далі вивчалася кінетика набухання суміші Хт 2 % та ГПМЦ 2 % (рис. 3.5). Присутність ГПМЦ збільшувала набухання, а Хт – час розчинення плівки, виготовленої із суміші цих полімерів.

Аналізуючи плівки із суміші полімерів ГПМЦ і ПАА, представленого на рисунку 3.4 і плівки із суміші полімерів ГПМЦ і Хт, представленого на рисунку 3.5, було зроблено висновок, що набухання та розчинення даних плівок відбувається швидше у другому випадку і, отже, відповідало бажаним вимогам.

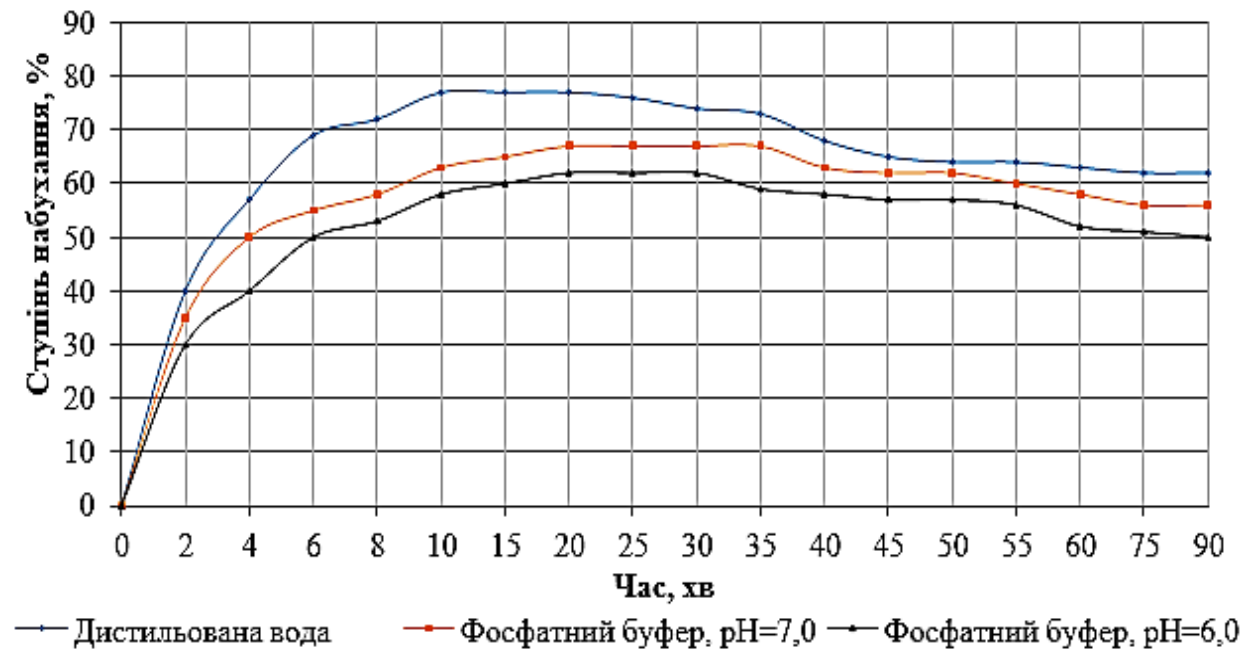


Рис. 3.5 Кінетичні криві набухання плівок із суміші полімерів ГПМЦ та ХТ

З усіх рисунків видно, що найактивніше процес набухання цих плівок відбувався початковий період (від 2 до 10 хвилин), потім набухання протягом деякого часу (від 10 до 20 хвилин) не змінювалося. Через деякий час, після початку розчинення плівки відбувалося вивільнення діючих речовин із суміші цих полімерів, що призводило до швидкого вивільнення терапевтичної дози готової лікарської форми.

Простір проектних параметрів, визначений загальною областю ефективних робочих діапазонів для в'язкості і набухання представлено рис. 3.6 та 3.7.

Комбінація таких характеристик як склад і концентрація полімерної суміші, що впливають на набухання та розчинення плівок, дозволяє створювати системи з різною швидкістю розчинення, і відповідно впливає на вивільнення імпрегнованих в них діючих речовин.

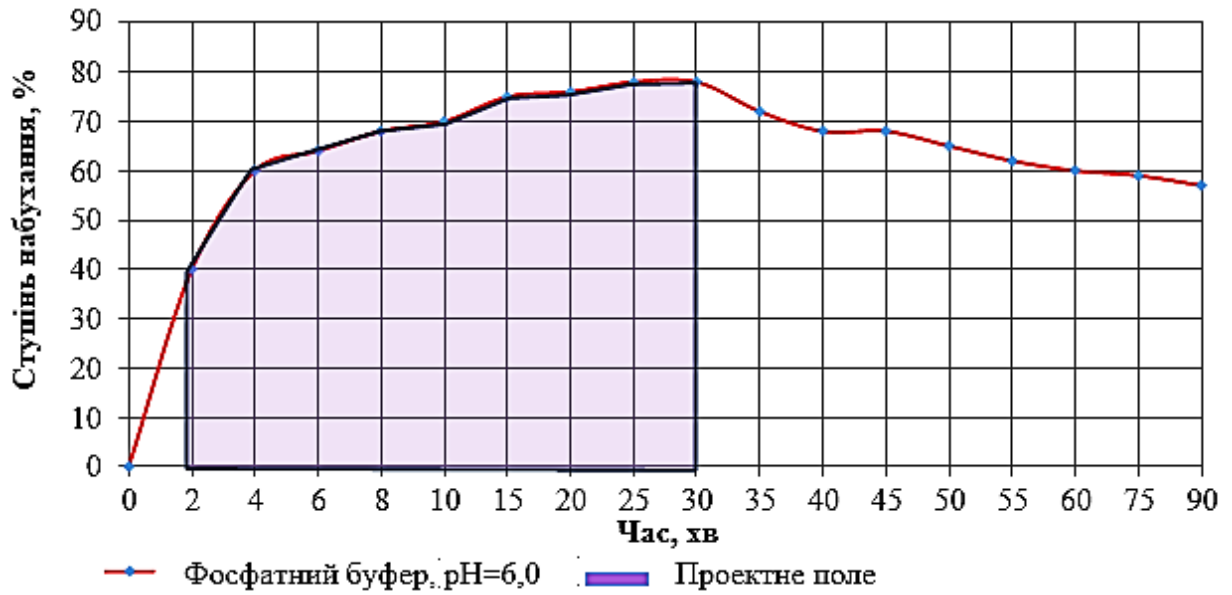


Рис. 3.6 Кінетична крива набухання плівки полімеру

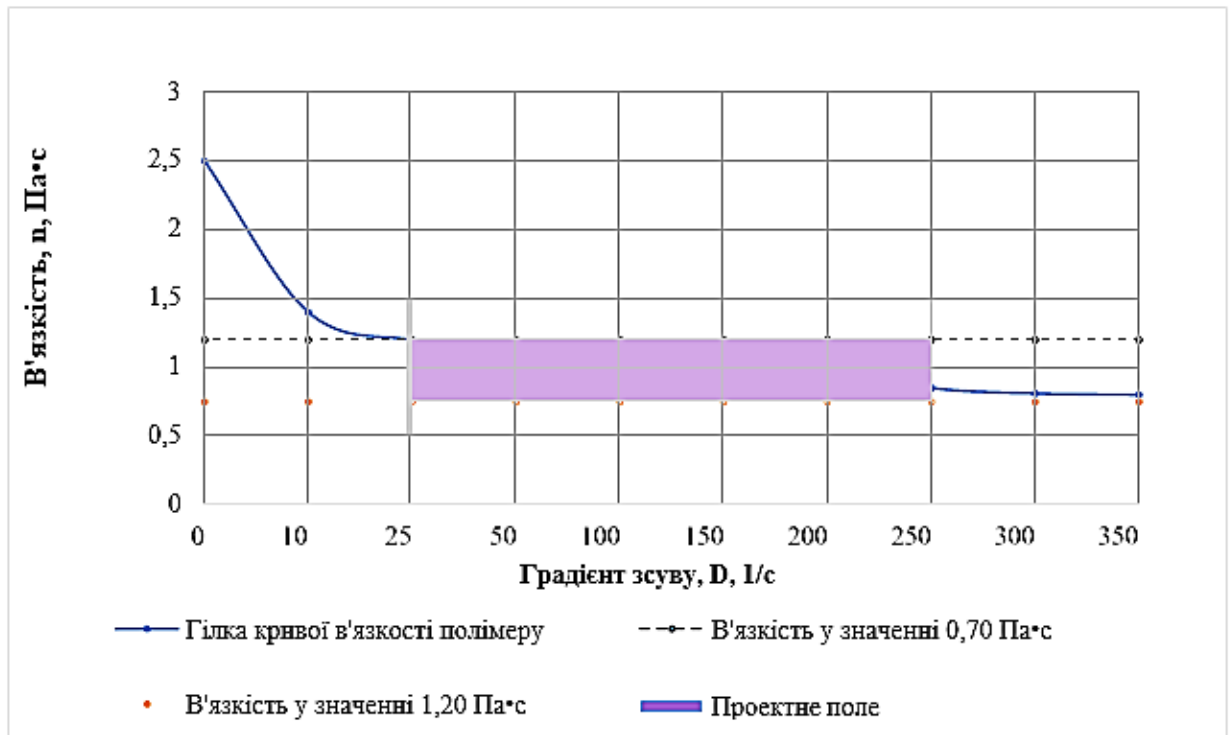


Рис. 3.7 Крива в'язкості від градієнта швидкості зсуву

Далі було вирішено процес набухання плівок поділити на 2 стадії. Перша стадія—від 0 до 2 хвилин експерименту, так як на всіх графіках досить чітко видно, що за цей час швидкість набухання полімерних плівок різко зростає, а наступне набухання протікає від 2 до 90 хв. Поділ на стадії вийшло наступним: стадія від 0 до 2 хв, ста стадія від 2 хв до 90 хв.



Об'єм середовища при цьому не змінювався. Порівняльний аналіз швидкості набухання плівок, що вивчаються, представлений в таблиці 3.7. Як видно з отриманих даних, на першій стадії від 0 до 2 хв на початку процесу сорбції рідини, ГПМЦ у всіх середовищах набухає швидше, ніж на другій стадії. Плівка з Хт набухає повільніше, ніж з ГПМЦ, швидкість набухання плівки Хт нижче за швидкість набухання целюлозної плівки.

Таблиця 3.7

### Вплив рН середовища на швидкість набухання полімерів

| Склад полімерної плівки | Середовище набухання   | Ділянки кривої (Км, с <sup>-1</sup> ) |      |
|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|------|
|                         |                        | I                                     | II   |
| ГПМЦ 2 %                | дистильована вода      | 13,66                                 | 4,05 |
|                         | фосфатний буфер рН 6,0 | 12,57                                 | 4,40 |
|                         | фосфатний буфер рН 7,0 | 10,88                                 | 3,04 |
| Хт 2 %                  | дистильована вода      | 8,27                                  | 3,91 |
|                         | фосфатний буфер рН 6,0 | 9,15                                  | 3,00 |
|                         | фосфатний буфер рН 7,0 | 5,08                                  | 1,54 |
| ГПМЦ + Хт, 50:50        | дистильована вода      | 11,25                                 | 6,21 |
|                         | фосфатний буфер рН 6,0 | 9,30                                  | 5,21 |
|                         | фосфатний буфер рН 7,0 | 7,66                                  | 4,51 |
| ПАА                     | дистильована вода      | 9,19                                  | 4,95 |
|                         | фосфатний буфер рН 6,0 | 8,31                                  | 4,55 |
|                         | фосфатний буфер рН 7,0 | 7,27                                  | 3,84 |
| ГПМЦ + ПАА, 10:1        | дистильована вода      | 13,63                                 | 6,30 |
|                         | фосфатний буфер рН 6,0 | 11,71                                 | 5,66 |
|                         | фосфатний буфер рН 7,0 | 10,66                                 | 5,41 |

Введення в полімерну композицію хітозану призводить до зменшення швидкості набухання бікомпонентної полімерної плівки, але на другій стадії

ситуація змінюється: швидкість набухання плівки із суміші полімерів більша, ніж швидкість набухання целюлозної плівки. У плівки, що складається із суміші полімерів ГПМЦ і ПАА, на всіх стадіях спостерігається не дуже висока швидкість набухання. Це з тим, що ПАА обмежено набухає переважають у всіх трьох середовищах (рис. 3.3), але швидкість набухання першій стадії вище, ніж другий. Ця властивість було використано наших цілей, тобто. застосування даної суміші полімерів–гелеутворювачів для використання як гелеутворювачів з метою отримання ГЛФ прийнятно при низькому вмісті ПАА в порівнянні з ГПМЦ. Якщо співвідношення змінити, імпрегновані в полімерні плівки діючі речовини будуть вивільнятися не повністю, так як утримуватимуться в обмежено набухаючим ПАА. Плівка, що складається із суміші полімерів ГПМЦ і Хт, характерна тим, що на першій стадії (0–2 хв) швидкість набухання практично, як і у целюлозної на аналогічній ділянці кривої.

На другій стадії, у даної суміші полімерів найвища швидкість набухання у всіх середовищах порівняно з іншими досліджуваними полімерами. Виходячи з цього, можна дійти невтішного висновку про доцільність застосування досліджуваних плівок полімерів та його сумішей з погляду можливості використання у потрібній нам області:

– ГПМЦ набухає швидше інших полімерів, і, перебуваючи у всіх змішаних плівках, забезпечує високу швидкість набухання першої стадії, тобто. у перші 2 хв;

– Хт забезпечує суміші повільніше набухання та збільшення швидкості набухання на другій стадії. Діюча речовина, що знаходиться в полімерній плівці, буде повільніше вивільнятися з суміші, тобто. слідом за першою порцією діючих речовин, вихід яких забезпечує ГПМЦ, діючі речовини

виходитимуть поступово невеликими порціями та забезпечуватимуть пролонговану дію на вогнище ураження;

– плівки з полімерної композиції ГПМЦ–Хт добре набухають у всіх середовищах, крім того, ГПМЦ забезпечує суміші "рівне" набухання, тобто. швидкість набухання на всіх ділянках та у всіх середовищах найвища в порівнянні з іншими полімерними композиціями. Використання цієї композиції із суміші ГПМЦ і Хт краще за інших підходить для застосування в лікуванні ран, так як може забезпечити швидке надходження діючих речовин до осередку ураження за короткий час;

– ПАА повільно набухає на першій стадії процесу та обмежено на другій, що дозволяє, змінюючи його кількість у складі ЛП, впливати на процеси вивільнення лікарських речовин, імпрегнованих у полімерні плівки, і тим самим забезпечувати їх пролонговану дію.

#### **3.4 Оцінка якості отриманого гелю з комбінацією хітозан–мірамістин**

В ході вивчення показників якості було проведено дослідження герметичності пакування. При дотриманні 10 туб кожного зразку на фільтрувальному папері протягом 8 год при температурі  $60 \pm 3$  °С появи плям не спостерігалось. У таблиці 3.8 описані показники якості відібраних зразків гелю з комбінацією хітозан–мірамістин.

Після зберігання при кімнатній температурі протягом 12 міс. органолептичні властивості гелів з комбінацією хітозан–мірамістину залишалися незмінними.

Таблиця 3.8

**Показники якості розроблених зразків гелів з комбінацією хітозан–  
мірамістин (n=5, P=95 %)**

| Показник              | Методи визначення                                         | Результат                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Зовнішній вигляд      | Візуально                                                 | Прозора, желеподібна маса, не містить сторонні домішки, молочного кольору.                                                                    |
| Ідентифікація         | 1. Реакція з розчином сірчаної кислоти з йодом (хітозан). | 1. Взаємодія водного витягу гелю з йодом та слабким розчином сірчаної кислоти утворює появу фіолетового забарвлення.                          |
| pH водного середовища | Потенціометрія                                            | pH водного витягу гелю 1:25 (по масі) знаходиться в інтервалі $6,5 \pm 0,5$ .                                                                 |
| Маса пакування        |                                                           | Середнє значення маси вмісту 10 упаковок не повинно бути менше вказаної маси, а маса вмісту кожної туби не менше 90 % від зазначеної.         |
| Герметичність туби    |                                                           | При витримуванні 10 туб кожного зразка протягом 8 годин при температурі $60 \pm 3$ °C плям на фільтрувальному папері не спостерігається.      |
| Упаковка              |                                                           | По 50 г в алюмінієвих тубах з внутрішнім лаковим покриттям з ковпачком із поліпропілену. По 1 тубі поміщають в пачку з картону з інструкцією. |
| Маркування            |                                                           | Згідно з НД.                                                                                                                                  |
| Термін зберігання     |                                                           | В недоступному для дітей, сухому захищеному від світла, місці при температурі 15–25 °C. Термін придатності 1 рік.                             |

Досліджувані зразки гелів представляли собою прозору желеподібну масу молочного кольору. Колір гелів не змінювався, ознаки порушення однорідності і перекристалізації не виявлені.

### 3.5 Система упакування

Вибір упакування є однією з найважливіших складових частин та функцій технологічного процесу виробництва ЛП. Функціональне значення упаковки не обмежується тільки збереженням, а має на увазі досягнення та інших цілей, таких як зручність користування ЛП, можливість дозованого застосування, мікробіологічну чистоту та (або) стерильність, контроль першого розтину упаковки, недоступність для доступу дітям та ін. Через безпосередній контакт з готовою формою найбільш важливою є якість первинної упаковки.

В якості первинної упаковки для ГЛФ «Гель ранозагоювальний» були обрані туби ABL із захисною мембраною і полімерною кришкою, що загвинчується, що мають значну хімічну інертність, високу міцність і стійкість до перепадів температури. Вибір первинної упаковки обумовлюється наступними умовами: світлонепроникність, бар'єр проти виділення назовні діючих речовин, стійкість матеріалу, інертність по відношенню до вмісту, простота у використанні, свідчення цілісності упаковки, відсутність всмоктуючого ефекту.

Матеріал, що використовується для виробництва туб – багатошаровий комбінований, що складається з бар'єрного шару (всередині), зовнішнього та внутрішнього поліетиленових шарів, а також двох адгезійних шарів (вони пов'язують разом три основні). Ламінат надійно захищає вміст туби від проникнення бактерій, води, кисню та світла (ABL).

Безперечною перевагою туб перед іншими видами упаковки є їх компактність, герметичність та високі бар'єрні властивості. Туба дозволяє точно дозувати вміст без додаткових пристроїв, забезпечує тривалі терміни зберігання та зручна у використанні.

### **Висновки до розділу III**

1. Проведено підбір концентрації діючих речовин комбінації хітозану та мірамістину, які би проявляли осмотичну, антибактеріальну, ранозагоювальну та протизапальну активність в розробленому гелі для лікування гнійного ранового процесу.

2. Проведено дослідження з підбору допоміжних речовин та їх концентрації. Визначено, що оптимальним гелеутворювачем є полімер поліакриламід та гідроксипропілметилцелюлоза. В якості допоміжних речовин були обрані гліцерин, у концентрації 5 %.

3. Дана оцінка якості розробленої м'якої лікарської форми гелю за критеріями нормативної документації.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

За даними проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

1. Проведений інформаційно-аналітичний аналіз дозволив встановити, що в даний час відсутні комбіновані лікарські препарати на основі хітозан вмісних фармацевтичних субстанцій для лікування ускладненої інфікованої рани, які б забезпечували терапевтичну дію на відповідні фази ранового процесу, і мали гідрофільність для підвищення біодоступності.

2. Розробка інноваційних лікарських препаратів мультифункціональної дії для зовнішнього застосування (гелів), що містять у своєму складі діючі речовини, що володіють комплексною терапевтичною активністю щодо основних патофізіологічних процесів складної тривало незагоєної рани, зокрема, здатних очистити ранову поверхню від гнійно-некротичних мас, забезпечити антимікробну дію, знизити больовий синдром і, зрештою, здійснити загоєння рани в короткий термін, є актуальним завданням сучасної фармації, обумовленої потребами практичної охорони здоров'я.

3. Фармацевтичні субстанції на основі хітозану, що входять до складу лікарських препаратів як діючі речовини, є оригінальними за складом. У доступних патентних та літературних джерелах не знайдено даних щодо отримання інших подібних композицій антибактеріальним компонентом—мірамістином.

4. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: комплексу хітозан-мірамістин; допоміжних речовин, що були використанні в розробці гелю на його фармацевтичного комплексу хітозан-мірамістин.

5. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико-хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості лікарського засобу для зовнішнього застосування під час розробки їх складу і технології.

6. Проведено підбір концентрації діючих речовин комбінації хітозану та мірамістину, які би проявляли протеолітичну, осмотичну, ранозагоєвальну та

протизапальну активність в розробленому гелі для лікування гнійного ранового процесу.

7. Проведено дослідження з підбору допоміжних речовин та їх концентрації. Визначено, що оптимальним гелеутворювачем є полімер поліакриламід та гідроксипропілметилцелюлоза. В якості допоміжних речовин були обрані гліцерин, у концентрації 5 %.

8. Дана оцінка якості розробленої м'якої лікарської форми гелю за критеріями нормативної документації.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Винник, Ю.С. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. Ю.С. Винник, И.М. Маркелова, Н.С. Соловьева [и др.]. Новости хирургии. 2015. Т.23. С.552–557.
2. Гармонизированное трехстороннее руководство ИСН Q6A «Спецификации: процедуры анализа и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых лекарственных форм. Химические вещества».
3. Гармонизированное трехстороннее руководство ИСН Q8 «Фармацевтическая разработка».
4. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Пырков В.А. и др. Новые подходы в местном медикаментозном лечении ран мягких тканей. А.Г. Измайлов, С.В. Доброквашин, Д.Е. Волков [и др.]. Практическая медицина. 2015. №6 (91). С.67–71.
5. Ильина, А.В. Энзимология синтеза и деградации хитина и хитозана. Ильина А.В., Варламов В.П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. под ред. К.Г.Скрябина, Г.А.Вихоревой, В.П.Варламова. М.: Наука, 2013. С.79–90.
6. Коваленко, Г.А. Имобилизованные протеолитические ферменты для наружного применения. Г.А. Коваленко. Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т.32, №11. С.41–44.
7. Липатов, К.В. Этиопатогенетические особенности хирургической инфекции мягких тканей. К.В. Липатов, Е.А. Стан, О.В. Введенская [и др.]. Хирургия. 2013. №5. С.48–54.
8. Луцевич, О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. Шикунова. Хирургия. 2011. №5. С.72–77.
9. Роговина, С.З. Свойства пленок, полученных из смесей целлюлозы и хитозана. С.З.Роговина, Г.А. Вихорева, Т.А. Аكوпова [и др.]. Высокомолекулярные соединения. 2019. Т.41, №11. С.1839–1842.

10. Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под общ. ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2019, 944 с.
11. Симонова, Л.В. Хитин и хитозан. Л.В. Симонова, Л.К. Пашук. Косметика и медицина. 2018. №1. С. 12–14.
12. Скворцов, В.Ю. Влияние хитозана на индукцию иммунного ответа на эритроциты барана в сингенной и аллогенной системах переноса «иммунных» макрофагов. В.Ю. Скворцов, Т.В. Мастернак, Е.А. Кириллина [и др.]. Иммунология. 2015. № 5. С.79–81.
13. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза. Д. В. Шаблин [и др.] Фундам. исследования. 2013. № 12-2. С. 361– 365.
14. Abdel-Rahman, R.M. Chitin and chitosan from Brazilian Atlantic Coast: Isolation, characterization and antibacterial activity. R.M. Abdel-Rahman, R. Hrdina and A.M. Abdel-Mohsen et al. International Journal of Biological Macromolecules. 2015. Vol. 80. P.107–120.
15. Balti, R. Comparative study on biochemical properties and antioxidative activity of cuttlefish (*sepia officinalis*) protein hydrolysates produced by alcalase and bacillus licheniformis NH1 proteases. R. Balti, A. Bougatef, N.E.H. Ali et al. Journal of Amino Acids. Vol. 2011. Article ID 107179. 11 p.
16. Belov, A.A. Biodegradable enzyme containing biomaterials for wound healing. Belov, A.A., N. S. Markvichev, E. E. Dosadina et al. Proc. 7th International Conference «Biomaterials and Nanobiomaterials: Recent Advances Safety-Toxicology and Ecology Issues» (Bionanotox 2016), Heraklion, Crete, Greece, May 8-13. P.33–34.
17. Birge, R.R. Protein-based computer. R.R. Birge. Scientific American. 2015. Vol. 272. P.677–680.
18. Bodek, K.H. Evaluation of microcrystalline chitosan properties as a drug carrier. Part II. The influence of microcrystalline chitosan on release rate of keto-

profen. K.H. Bodek. *Acta Pol. Pharm.* 2001. Vol. 58. N.3. P.185–194.

19. Brine, C.G. Utilization of chitin a cellulose derivative from crab and shrimp waste. C.G.Brine, P.R. Austin. Delaware university project report. 2014. №19. P.12.

20. Brkich, L.L. Development of composition and manufacturing method for combination drug product based on chitosan-containing pharmaceutical substances. L.L. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, G.E. Brkich et al. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2018. Vol. 10 №4. P.292-296.

21. Brkich, L.L. Formulation and production of a novel pharmaceutical substance for treatment of infected wounds - a chitosan chymopsin complex. L.L. Brkich, T.S. Salnikova, G.E. Brkich et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2018. Vol. 10 №6. P.1310-1313.

22. Brkich, L.L. Miramistin as an antimicrobial component in the innovative substance of Chitosan-Miramistin Complex (CMC) for the treatment of infected wounds of various genesis. L.L. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, G.E. Brkich et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2018. Vol. 10 №8. P. 2027-2029.

23. Domard, A. Some physicochemical and structure basis for applicability of chitin and chitosan. A. Domard. In the Proceeding of the Second Asia Pacific Symposium Chitin and Chitosan. Bangkok. 2016. P.1–12.

24. Dong-Zhi, Yang. On the Factors Influencing the Antibacterial Activity of Chitosan. Yang Dong-Zhi Lin Xiao-Fei, Li Zhi et al. *Chin. J. Appl. Chem.* 2000. Vol. 17, №6. P. 598–602.

25. Dureja, H. Simulation of skin permeability in chitosan membranes. H. Dureja, A.K. Tiwary, S. Gupta. *International Journal of Pharmaceutics.* 2022. Vol. 213. P.193–198.

26. Filar, Y. Bulk and solution properties of chitin specific enzyme-linked immunosorbent. Y. Filar, M.C. Winick, A. Freeman. *I. Biotechnol. Biunq.* 2021. Vol. 23. P.31–33.

27. Hackman, R. H. Light-scattering and infrared-spectrophotometric studies of chitin and chitin derivatives. R. H. Hackman, M. Goldberg. *Carbohydrate Research*. 2014. №38. P. 35 – 45.
28. Janes, K.A. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. K.A. Janes, M.P. Fresneau, A. Marazuela et al. *J. Control Released*. 2020. Vol. 15. №73(2-3). P.255–267.
29. Kennedy, J.F. Natural polymers for healing wounds. J.F. Kennedy, G.O. Philips, P.A. Williams et al. *Recent Advances in Environmentally Compatible Polymers*. 2020. P.97–104.
30. Kosaka, T. Effect of chitosan implantation on activation of canine macrophages and polymorphonuclear cells after surgical stress. T. Kosaka, Y. Kaneko, Y. Nakada et al. *J. Vet. Med. Sci*. 2016. Vol. 58. № 10. P.963–967.
31. Kumar, G. Enzymatic grafting of a natural product to chitosan to confer water solubility under basic conditions. G. Kumar, P. Smith, G.F. Payn. *Biotech. Bioeng*. 2019. Vol. 63. №2. P.154–164.
32. Kumari, P. Extraction and characterization of chitin and chitosan from fishery waste by chemical method. P. Kumari, P. Rath, A. Sri Hari Kumar et al. *Environmental Technology & Innovation*. Vol. 3. P.77–85.
33. Lim, L.Y. Effects of dry heat and saturated steam on the phased properties chitosan. L.Y. Lim, E. Khor, C.E. Ling. *J. Biomedical materials research*. 2019. Vol. 48. №2. P.111–116.
34. Lim, S.T. In vivo evaluation of novel hyaluronan/chitosan microparticulate delivery systems for the nasal delivery of gentamicin in rabbits. S.T. Lim, B. Forbes, D.J. Berry et al. *Int. J. Pharm*. Vol. 23. №1. P.73–82.
35. Lin, S. B. Low molecular weight chitosan prepared with the aid of cellulase, lysozyme and chitinase: Characterisation and antibacterial activity. S. B. Lin, Y. C. Lin, H. H. Chen. *Food Chemistry*. 2019. Vol. 116. Issue 1. P.47–53.
36. Lindon J. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry - 2nd Edition*. J. Lindon. Academic Press, 2018. 3312 p.

37. McCallon, Stanley K. Optimizing wound bed preparation with collagenase enzymatic debridement. Stanley K. McCallon, Dorothy Weir, John C. Lantis. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2015. Vol.6. P.14–23.
38. Mori, T. Effects of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts in vitro. T. Mori, M. Okumura, M. Matsuura et al. *Biomaterials*. 2017. Vol. 18. №13. P.947–951.
39. Murata, J. Inhibition of tumor cell arrest in lungs by antimetastatic chitin heparinoid. J. Murata, I. Saiki, K. Matsuno et al. *Jpn. J. Cancer Res.* – 2015. Vol. 81. №5. P.506–513.
40. Muzzarelli, A.A. Chitin in nature and technology. A.A. Muzzarelli, C. Jeuniaux, G.W. Gooday. Plenum Press, New York, 2016. 420 p.
41. Oqawa, K. X - ray diffraction study of sulfuric, nitric, halogen, and salts of chitosan. K.Oqawa, I. Ibuka. *Carbohydrate Research*. 2017. Vol. 160. P.425–433.
42. Otterlei, M. Characterization of binding and TNF-alpha-inducing ability of chitosans on monocytes: the involvement of CD 14. M. Otterlei, K.M. Varum, L. Ryan et al. *Vaccine*. 2014. Vol. 12. № 9. P.825–832.
43. Pat. 5900408 USA, Int. Cl. A61K 31/73, A61K 9/22. Methods of creating a unique chitosan and employing the same to form complexes with drugs, delivery of the same within a patient and a related dosage form. Lawrence H. Block. Assignee Duquesne University of the Holy Ghost. №08/802,311; Fil. Feb. 18, 2017; Date of Patent 04.05.2019.
44. Qurrat-ul-Ain. Alginate-based oral drug delivery system for tuberculosis: pharmacokinetics and therapeutic effects. Qurrat-ul-Ain, Sadhna Sharma, G. K. Khuller et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013. Vol. 51. P.931–938.
45. Ramadas, M. Lipoinulin encapsulated alginate-chitosan capsules: intestinal delivery in diabetic rats. M. Ramadas, W. Paul, KJ.Dillep et al. *J.*

Microencapsul. 2020. Vol. 17. №4. P.405–411.

46. Ramundo, J. Enzymatic Wound Debridement. J. Ramundo, Mikel Gray. Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing. 2018. Vol.35. №3. P.273–280.

47. Sato, M. In vivo drug release and antitumor characteristics of water-soluble conjugates of mitomycin C with glycol-chitosan and N-succinyl-chitosan. M. Sato, H. Onishi, J. Takahara et al. Biol. Pharm. Bull. 2016. Vol.19. №9. P.1170–1177.

48. Shibata, Y. Alveolar macrophage priming by intravenous administration of chitin particles, polymers of N-acetyl-D-glucosamine, in mice. Y. Shibata, L.A. Foster, W.J. Metzger et al. Infect. Immun. 2017. Vol. 65. № 5. P.1734–1741.

49. Singh, M. Potential biosoluble carriers. M. Singh, A. R. Ray, P. Vasudevan et al. Biomaterials. 2019. Vol. 7(4). P.495–512.

50. Sosa, M.A. N-carboxymethylchitosan-N, O-sulfate as an anti-HIV-1 agent. M.A. Sosa, F. Fazely, J.A. Koch et al. Biochem. biophys. Res. Commun. 2015. Vol. 174. № 2. P.489–496.

51. Soto-Peralta, N.V. Effects of treatments on the clarity and color of Apple Juice. Soto-N.V. Peralta, H. Mueller, D. Knorr. J. of Food Science. 2019. Vol. 54. № 2. P.495–496.

52. Tozaki, H. Chitosan Capsule for colon-specific drug delivery: Improvement of insulin absorption from the rat colon. H. Tozaki, J. Komoike, C. Tada et al. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 86. №9. P.1016–1021.

53. Tozaki, H. Mechanism of antimicrobial resistance chitin polymers. H. Tozaki, T. Fujita, A. Terahe et al. J. Pharm. Pharmacol. 2019. Vol. 51. N10. P.1107–1112.

54. Yamamoto, A. Conformational behavior of chitosan in the acetate salt: A varies study. A. Yamamoto, I. Kawada, T. Yui et al. Bioscience Biotechnology and Biochemistry. 2017. Vol. 61. P.1230–1232.

55. Zatul, Iffah Mohd Arshad. Bromelain: an overview of industrial application and purification strategies. Zatul Iffah Mohd Arshad, Azura Amid, Faridah Yusof et al. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014. Vol.98. P.7283–7297.

## **ДОДАТКИ**



AHIEVRAN III INTERNATIONAL CONFERENCE ON SCIENTIFIC RESEARCH  
 May 3-4, 2023  
 Odlar Yurdu University, Baku, Azerbaijan  
**CONFERENCE PROGRAM**

**03.05.2023**

**Session-2 / Hall-4**

**Baku Time: 13<sup>30</sup>-15<sup>30</sup>**

**Ankara Time: 12<sup>30</sup>-14<sup>30</sup>**

**HEAD OF SESSION: Assoc. Prof. Dr. Mahira Amirova**

| TOPIC/TITLE                                                                                                                                                                                               | AUTHORS                                                                                                           | AFFILIATION                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SHORT DENTAL IMPLANTS WITH A PLATFORM SWITCH AND A LASER MICRO-GROOVED CORONAL DESIGN SUPPORTING SINGLE CROWNS IN PROSTHETIC REHABILITATION OF ATROPHIC POSTERIOR JAWS: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY | Rodolfo Reda, Renzo Guarnieri, Alessio Zanza, Marco Seracchiani, Dario Di Nardo, Luca Testarelli                  | Sapienza University of Rome, Italy<br>Private Periodontal Implant Practice, Italy                                                                     |
| BREAST CANCER RECURRENCE MARKERS DYNAMICS                                                                                                                                                                 | Mahira Amirova<br>Gulnara Azizova<br>Gulnara Jafarova<br>Ulvtiyya Azizova<br>Samira Bagirova<br>Farkhanda Rzayeva | Azerbaijan Medical University                                                                                                                         |
| SELECTION AND STUDY OF COMPONENTS OF WOUND HEALING AND ANTIBACTERIAL GEL.                                                                                                                                 | Iлона Konovalenko<br>Українська Христиня<br>Bayrashevska Marta                                                    | National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.                                                                                                    |
| ACTUALLY, THERE IS NO OVERPOPULATION ON THE PLANET DOES NOT EXIST: RELIABLE REFERENCES                                                                                                                    | Mahira Amirova<br>Haftz Osmanov<br>Gulnara Jafarova                                                               | Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan                                                                                                       |
| COMPARATIVE STUDY OF MICROBIAL ETIOLOGY AND ANTIBIOGRAMS OF URINARY TRACT INFECTION AND GENITAL TRACT AMONG WOMEN IN SHEKHAN DISTRICT, IRAQ                                                               | Najim A. Yassin                                                                                                   | Duhok University, Duhok, Kurdistan Region, Iraq                                                                                                       |
| THE FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF PwCRK12 GENE IN PHASEOLUS AND RHIZOBIA SYMBIOSIS THROUGH FORWARD AND REVERSE GENETICS APPROACHES                                                                       | Antonino M. Lecona<br>Kalpana Nanjareddy<br>Manojkumar Arthikala                                                  | Agrogenomics Sciences, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), León, Guanajuato, México. |
| EXAMINING THE LEVEL OF MENTAL TOUGHNESS SKILLS IN YOUNG ATHLETES                                                                                                                                          | Elmantas Počius<br>Romualdas Malinauskas                                                                          | Lithuanian Sports University                                                                                                                          |
| THE LINKS OF EMOTIONAL INTELLIGENCE AND SPORTS MOTIVATION IN ATHLETES                                                                                                                                     | Iлона Tilindiene<br>Paulius Mitkas                                                                                | Lithuanian Sports University                                                                                                                          |

Продовж. дод. А



## Додаток Б

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

10. **Development of the composition and study of a gel with a combination of chitosan and chymopsin**  
Доповідач: Українська Христина  
Науковий керівник: Коноваленко І. С., докт. філ., асистент
11. **study of quality indicators of licorice roots of different methods of processing**  
Доповідач: Білецька Євгенія  
Науковий керівник: Коноваленко І. С., докт. філ., асистент
12. **Research on the development of medicinal lozenges with immunostimulatory effects**  
Доповідач: Гончаренко Анна  
Науковий керівник: Крюкова А. І., к. фарм. н., асистент
13. **Дослідження з розробки складу екстемпоральної мікстури на основі плодів журавлини болотної**  
Доповідач: Дяченко Аліна  
Науковий керівник: Зуйкіна С. С., докт. фарм. н., професор
14. **Розробка складу та технології фітопрепарату для лікування пародонтозу**  
Доповідач: Станішевський Владислав  
Науковий керівник: Богуцька О. Є., к. фарм. н., доцент
15. **Обґрунтування складу сиропу з екстрактом ягід магонії**  
Доповідач: Лябах Дмитро  
Науковий керівник: Половко Н. П., докт. фарм. н., професор
16. **Розробка складу і дослідження аплікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами**  
Доповідач: Байрашевська Марта  
Науковий керівник: Коноваленко І. С., докт. філ., асистент
17. **Research on the creation of antibacterial and anti-inflammatory films**  
Доповідач: Канун Ельмехді  
Науковий керівник: Половко Н. П., докт. фарм. н., професор
18. **Pharmaceutical studies of methylsulfonylmethane tablets with chamomile extract**  
Доповідач: Ель Маїден Басма  
Науковий керівник: Марченко М. В., к. фарм. н., доцент
19. **Research on the substantiation of the technology of dry extract stiltgrass**  
Доповідач: Зекрі Умаїма  
Науковий керівник: Марченко М. В., к. фарм. н., доцент

Продовж. дод. Б



Продовж. дод. Б



### АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ АПЛІКАЦІЙНОЇ ФОРМИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ З ХІТОЗАНВІСНИМИ КОМПОНЕНТАМИ

Байрашевська М.Р., Українська Х.Р.

Наукові керівники: Коноваленко І.С., Крюкова А.І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ikona.konovalenko1601@gmail.com

**Вступ.** Складені в загояванні ран залишаються актуальною проблемою в хірургічній практиці. Широке поширення ранової патології та пов'язані з нею ускладнення, труднощі своєчасної діагностики, лікування та завдані економічні збитки переростають у серйозну соціальну проблему. Тривале лікування ран у стаціонарі та його амбулаторна реабілітація приводить до значних матеріальних витрат, зумовлюючи цим значимість проблеми.

Лікування інфікованих ран залишається важливою проблемою у шкідливій хірургічній практиці. Одним із напрямків пошуку ефективного способу лікування таких ран є розробка комбінованих лікарських препаратів мультифункціональної дії для зовнішнього застосування, що містять у своєму складі кілька діючих речовин, що мають комплексну терапевтичну активність щодо основних субстратів складної, довго не загояються рани.

**Мета дослідження.** Розробка складу гелю з фармацевтичною композицією на основі інноваційних субстанцій – комплексу хітозан-мірамістин, який проявляє протеолітичну, осмотичну, антибактеріальну та ранозагоювальну дії, визначити актуальність та перспективність створення нового препарату.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження стали фармацевтична композиція на основі інноваційних субстанцій – комплекс хітозан-мірамістин для лікування інфікованих ран у лікарській формі гелю для зовнішнього застосування. Комплекс хітозан-мірамістин забезпечує пролонговану протеолітичну дію ферменту, чинить антибактеріальну дію, відновлює мікроциркуляцію в стінках рани, покращує обмінні процеси та знімає місцеве запалення. У дослідженнях з визначення актуальності та перспективності розробки нового препарату, пошуках активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, проведенні оцінки якості експериментальних зразків використовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармацевтологічні методи дослідження.

**Результати дослідження.** Один із напрямків сучасної фармації – концепція «багатофункціональних ліків». Лікарським засобом, що діють на одну, строго певну мету, протиставлена широта фармакологічної дії та здатність кількох діючих речовин взаємодіяти одночасно з різними мішенями.

Для монопрепаратів для лікування ран характерна односпрямована дія (наприклад, лише антимікробна або протизапальна, або дегідратуюча тощо). Перевагою комбінованих препаратів є можливість одночасного на різні ланки ранового процесу.

Оскільки в даний час показано, що процес ретарції рани є ферментативним з необхідною присутністю вологого середовища, актуальною є розробка нецелюливих полімерних гелевих покриттів з іммобілізованими протеолітичними ферментами. Останні здатні розм'якшувати і лізувати некротичні утворення, мають антимікробну активність і охолодну дію, добре моделюються і не травмують рану, дозволяють візуально контролювати її стан. Цікавим є використання протеолітичних ферментів хімотрипсину і трипсину, які підвищують ефективність терапії за рахунок посилення лікувальної дії завдяки більш швидкому та повному гідролізу пептидних зв'язків. В комбінації з протимікробним компонентом, наприклад, з групи за АТС-класифікацією «Антисептичні та дезінфікуючі

## Продовж. дод. Б

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

|                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Колтунова М.О., Кухтенко О.С.; Н. в.: Ніколайчук Н.О.                                  | 146 |
| Кузьмін Д.О.; Н. в.: Кухтенко О.С.                                                     | 147 |
| Лук'яненко А.О.; Н. в.: Кухтенко О.С.                                                  | 149 |
| Мала О.Д.; Н. в.: Криський О.С.                                                        | 150 |
| Мала О.Д.; Н. в.: Криський О.С.                                                        | 152 |
| Мала О.Д.; Н. в.: Журавель І.О.                                                        | 155 |
| Марчишин В.О., Ніколайчук Н.О.; Н. в.: Кухтенко О.С.                                   | 157 |
| Мороз К.Є.; Н. в.: Ковальова Т.М.                                                      | 158 |
| Назем Шайма; Н. в.: Рубан О.А.                                                         | 160 |
| Отус А.А., Набока О.І.; Н. в.: Філішова О. В.                                          | 161 |
| Павлова К.О., Філішова О.В.; Н. в.: Набока О.І.                                        | 161 |
| Пальчак Л.М.; Н. в.: Кухтенко О.С.                                                     | 163 |
| Романенко К.Р.; Н. в.: Манський О.А.                                                   | 164 |
| Сергієнко Т.В.; Н. в.: Криський О.С.                                                   | 165 |
| Солоник К.В.; Н. в.: Вишнеvsька Л.І.                                                   | 166 |
| Старнікова О.В.; Н. в.: Сліпченко Г.Д.                                                 | 167 |
| Стеценко Д.В., Сайко І.В.; Н. в.: Січкар А.А.                                          | 169 |
| Талаченко М.С.; Н. в.: Сагайдак-Нікітчук Р.В.                                          | 169 |
| Уадді Сальма; Н. в.: Сліпченко Г.Д.                                                    | 171 |
| Урсул О.М.; Н. в.: Рубан О.А.                                                          | 171 |
| Федорунько В.К., Гербіна Н.А., Кутова О.В.; Н. в.: Ковальська І.В.                     | 173 |
| Шошкотице С.А., Січкар А.А.; Н. в.: Манський О.А.                                      | 174 |
| Alaoui Younes; S. v.: Puliayev D.S.                                                    | 175 |
| Amine Benaissi; S. v.: Puliayev D.S.                                                   | 176 |
| Ataouy Oussama; S. v.: Puliayev D.S.                                                   | 176 |
| Elmortaji Mohamed-Taha; S. v.: Puliayev D.S.                                           | 177 |
| Guerbi A., Kryklyva I.O.; S. v.: Sichkar A.A.                                          | 178 |
| Polinikov D.I.; S. v.: Vyshnevskia L.I.                                                | 179 |
| Rera Y.O.; S. v.: Puliayev D.S.                                                        | 180 |
| Saidi Said; S. v.: Puliayev D.S.                                                       | 181 |
| Zaiti Itissam, Kovalov V.M.; S. v.: Kovalov V.V.                                       | 181 |
| <b>СЕКЦІЯ 5. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ</b> |     |
| <b>BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF EXTEMPORAL MEDICINES</b>            |     |
| Байрашевська М.Р., Українська Х.Р.; Н. в.: Коваленко І.С., Крокова А.І.                | 184 |
| Вончик К.А., Спійник С.В., Яремчак Т.Г.                                                | 185 |

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
Кафедра аптечної технології ліків  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри**  
**аптечної технології ліків**

---

**Лілія ВИШНЕВСЬКА**  
«28» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Марти БАЙРАШЕВСЬКОЇ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу і дослідження апікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами»  
керівник кваліфікаційної роботи: Ілона КОНОВАЛЕНКО, PhD  
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 58.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: запропоновано склад та технологію апікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами. Вивчено фізичні, фізико–хімічні та фармакотехнологічні властивості отриманих експериментальних зразків гелевої основи та гелю на основі хітозану.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
  - провести порівняльний аналіз сучасної номенклатури засобів, що використовуються для лікування інфікованих ран різного генезу;
  - розробити та обґрунтувати склад комбінованого лікарського препарату для зовнішнього застосування на основі інноваційних хітозанвмісних фармацевтичних субстанцій;
  - провести дослідження з підбору ефективного гелеутворювача та допоміжних речовин, які б поліпшували органолептичні та реологічні показники досліджуваного гелю;
  - провести дослідження з вивчення стабільності розробленого лікарського препарату.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 9, рисуноків – 13.



6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ | Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта                           | Підпис, дата   |                  |
|--------|---------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
|        |                                                               | завдання видав | завдання прийняв |
| 1      | Ілона КОНОВАЛЕНКО, асистент кафедри аптечної технології ліків | 28.09.2022     | 28.09.2022       |
| 2      | Ілона КОНОВАЛЕНКО, асистент кафедри аптечної технології ліків | 17.11.2022     | 17.11.2022       |
| 3      | Ілона КОНОВАЛЕНКО, асистент кафедри аптечної технології ліків | 19.12.2022     | 19.12.2022       |

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи      | Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи | Примітка        |
|-------|------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|
| 1     | Вибір теми.                              | вересень 2022 р.                               | <b>виконано</b> |
| 2     | Аналіз літературних джерел.              | жовтень 2022 р.                                | <b>виконано</b> |
| 3     | Проведення експериментальних досліджень. | жовтень-грудень 2022 р.                        | <b>виконано</b> |
| 4     | Оформлення роботи.                       | січень-березень 2023 р.                        | <b>виконано</b> |
| 5     | Надання готової роботи до комісії.       | квітень 2023 р.                                | <b>виконано</b> |

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Марта БАЙРАШЕВСЬКА

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Ілона КОНОВАЛЕНКО

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 06 березня 2023 року

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

2. Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 4 курсу, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за спеціальністю «Фармація»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **3 р. 10 міс., очна (денна) форма здобуття освіти.**

| Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)                                                                         | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)                                                                                              | Керівник кваліфікаційної роботи                                          | Рецензент кваліфікаційної роботи                                          |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Кафедра аптечної технології ліків</b>          |                                                                                                                         |                                                                                                                                              |                                                                          |                                                                           |
| Байрашевська Марта Романівна                      | Розробка складу і дослідження аплікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами | Development of the composition and study of the application form of proteolytic and antibacterial action with chitosan-containing components | к. фарм. н., асистент кафедри аптечної технології ліків Коноваленко І.С. | д. фарм. н., професор ЗВО кафедри технології ліків Сагайдак-Нікітюк Р. В. |

**В.о. ректора**

**Алла КОТВИЦЬКА**

Вірно:

**Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту**



**Наталія ЖИВОРА**

**ВИСНОВОК**

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

№ 112126 від « 27 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Байрашевської Марти Романівни, 4 курсу, 1 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу і дослідження аплікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами / Development of the composition and study of the application form of proteolytic and antibacterial action with chitosan-containing components», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,  
професор



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

6%

16%

**ВІДГУК**

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

**Марти БАЙРАШЕВСЬКОЇ**

**на тему: «Розробка складу і дослідження аплікаційної форми  
протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними  
компонентами».**

**Актуальність теми.** Велике значення для розвитку і впровадження в фармацевтичну і медичну практику фітотерапевтичного методу лікування має розробка і дослідження нових препаратів на основі рослинної сировини та сировини природного походження.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Запропоновано склад гелю з композицією фармацевтичних субстанцій хітозану та хімопсину, який проявляє протеолітичну, осмотичну, антибактеріальну та ранозагоювальну активності.

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

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Марти БАЙРАШЕВСЬКОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння ступеня вищої освіти магістр.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Ілона КОНОВАЛЕНКО

«12» квітня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

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

Марти БАЙРАШЕВСЬКОЇ

на тему: «Розробка складу і дослідження аплікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами».

**Актуальність теми.** Зростаючі вимоги сучасної терапії обумовлюють пошук високоефективних методів лікування, зокрема використання більш безпечних з точки зору токсичності лікарські препарати, такі, як препарати з сировини рослинного та тваринного походження. Розробка складу, технології та дослідження показників якості розробленої аплікаційної лікарської форми у вигляді гелю для лікування гнійних ран, особливо враховуючи нагальність тематики теперішнім військовим реаліям, особливо актуальна та перспективна тематика наукових досліджень.

**Теоретичний рівень роботи.** Запропоновано склад гелю з композицією фармацевтичних субстанцій хітозану та хімопсину, який проявляє протеолітичну, осмотичну, антибактеріальну та ранозагоювальну активності.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Проведено підбір оптимального гелеутворювача та допоміжних речовин, їх концентрації та сумісності. Розроблено методики контролю якості досліджуваного гелю, визначено якісні та кількісні критерії якості готового лікарського засобу.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

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

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Марти БАЙРАШЕВСЬКОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння ступеня вищої освіти магістр.

Рецензент \_\_\_\_\_ проф. Ріта САГАЙДАК-НІКІТЮК

«19» квітня 2023 р.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9**

«26» квітня 2023 року

м. Харків

**засідання кафедри**

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

**Голова:** завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

**Секретар:** докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

**ПРИСУТНІ:**

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І., Марченко М. В.,  
Половко Н. П., Семченко К. В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

**СЛУХАЛИ:** проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до  
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

**ВИСТУПИЛИ:** Здобувач вищої освіти групи Фм19(3,10д)-01 спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація Марта БАЙРАШЕВСЬКА – з доповіддю  
на тему «Розробка складу і дослідження аплікаційної форми протеолітичної  
та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами» (науковий  
керівник, ас. Ілона КОНОВАЛЕНКО).

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри, проф.

\_\_\_\_\_  
(підпис)

**Лілія ВИШНЕВСЬКА**

**Секретар**

асистент

\_\_\_\_\_  
(підпис)

**Ілона КОНОВАЛЕНКО**

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Марта БАЙРАШЕВСЬКА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу і дослідження аплікаційної форми протеолітичної та антибактеріальної дії з хітозанвмісними компонентами».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Наталія ЖИВОРА /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

Ілона КОНОВАЛЕНКО

«12» квітня 2023 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри  
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року



Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Володимир ЯКОВЕНКО /