

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

**фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ МАЗІ ДЛЯ НОСА
ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19 (4,6з)–01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Світлана ВОЙТ

Керівник: завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
д. фарм. н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

Рецензент: завідувач кафедри фармацевтичних технологій,
д. фарм. н., професор Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Запропоновано склад та технологію м'якого лікарського засобу для інтраназального застосування, що містить комбінацію трьох активних фармацевтичних інгредієнтів, та потенційно володіє протівірусною і антибактеріальною дією. Розроблено блок–схему виробництва гідрофільної мазі на основі карбомеру, визначенні контрольні точки і контрольні параметри технологічного процесу. Робота викладена на 50 сторінках основного тексту, включає 6 таблиць, 4 рисунки, 67 джерел літератури та 1 додаток.

Ключові слова: назальний лікарський засіб, мазь, амінокапронова кислота, протівірусна дія, розробка складу, технологія.

ANNOTATION

The composition and technology of a soft medicinal product for intranasal use, which contains a combination of three active pharmaceutical ingredients, potentially possessing antiviral and antibacterial effects, is proposed. A block diagram of the production of nasal hydrophilic ointment based on carbomer was developed, control points and control parameters of the technological process were determined. The work is presented on 50 pages of the main text and includes 6 tables, 4 figures, 67 literature sources and 1 appendix.

Keywords: nasal medicine, ointment, aminocaproic acid, antiviral effect, composition development, technology.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	
ВСТУП	4
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ, РОЗРОБКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (Огляд літератури)	8
1.1. Протівірусна терапія та особливості застосування протівірусних лікарських засобів.....	8
1.2. Назальні лікарські засоби в фармакотерапії гострого інфекційного риніту.....	15
1.3. Допоміжні речовини в технології назальних лікарських форм.....	22
Висновки до розділу I	27
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	28
2.1. Об'єкти дослідження.....	28
2.2. Методи дослідження.....	31
Висновки до розділу II	34
РОЗДІЛ III. ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ НАЗАЛЬНОЇ МАЗІ З ПРОТИВІРУСНОЮ АКТИВНІСТЮ	35
3.1. Обґрунтування вибору діючих речовин у складі назальної гідрофільної мазі з протівірусною активністю.....	35
3.2. Дослідження з вибору допоміжних речовин м'якого лікарського засобу з амінокапроною кислотою.....	41
3.3 Розробка технології комбінованої гідрофільної мазі з амінокапроною кислотою.....	50
Висновки до розділу III	55
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

БАР – біологічно активні речовини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛЗ – готові лікарські засоби

ГНР – гідрофільний неводний розчинник

ГІР – гострий інфекційний риніт

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарські засоби

МЛЗ – м'які лікарські засоби

ПАР – поверхнево-активні речовини

СО – слизова оболонка

ЄФ – Європейська фармакопея

ВСТУП

Актуальність питання лікування і профілактики сезонних гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу на сучасному етапі зумовлена рядом факторів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість хворих на ГРВІ за рік сягає 1,5 млрд випадків (а це — кожен четвертий мешканець планети), що становить 75% інфекційної патології у світі, а під час епідемій близько 90% усіх випадків. Останнє зумовлює те, що саме ця патологія займає перше місце у структурі причин високої захворюваності й тимчасової непрацездатності. В Україні на ГРВІ та грип щорічно хворіють близько 10–14 млн людей, що становить 25–30% загальної захворюваності, і тому поінформованість щодо раціонального лікування та існуючих систем профілактики цих захворювань є важливим завданням для науковців і практичних лікарів.

Вірус грипу, розмножуючись в респіраторному тракті, викликає руйнування миготливого епітелію, фізіологічною функцією якого є очищення дихальних шляхів від пилу, бактерій тощо. Пошкоджений епітелій не може в повній мірі виконувати свої захисні функції, і бактерії легко потрапляють в легені. Застосування протівірусних лікарських препаратів місцевої дії, як профілактичних та лікувальних засобів дозволяє попередити розвиток вірусних інфекцій дихальних шляхів, полегшити перебіг інфекційних захворювань, пришвидшити одужання. Діючі речовини мають забезпечити протівірусну, антибактеріальну, протизапальну та антиоксидантну дії, всебічно впливаючи на патологічний процес.

Для симптоматичного лікування ГРВІ, грипу, які супроводжуються різними видами ринітів найчастіше застосовуються інтраназальні аерозолі (спреї) або краплі для носа, назальні гелі, мазі, креми та капсули. Серед переваг назальних лікарських форм гідрофільної природи слід відмітити наявність зволожуючого ефекту на слизову оболонку порожнини носа при її сухості та пролонгованість дії лікарського препарату у порівнянні з рідкими лікарськими формами.

Мета дослідження. Наукове і експериментальне обґрунтування складу діючих та допоміжних речовин інтраназальної м'якої лікарської форми з противірусною дією.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- вивчити і узагальнити дані наукової літератури щодо характеристики та основних аспектів терапії вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів та гострого інфекційного риніту, провести аналіз номенклатури інтраназальних лікарських засобів відповідно до напрямків фармакотерапії;
- ознайомитися з групами допоміжних речовин які використовуються в складі назальних лікарських форм;
- провести науковий пошук та обґрунтувати вибір діючих речовин природного або синтетичного походження з противірусною та антибактеріальною активністю лікарського засобу для місцевого застосування;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин та провести фармакотехнологічні дослідження модельних складів м'якого лікарського засобу для інтраназального введення;
- розробити технологію виготовлення мазі для носа та визначити основні показники його якості.

Об'єкти досліджень – діючі речовини: амінокапронова кислота, фенилефрину гідрохлорид, мірамістин; допоміжні речовини: гідрофільні основи для мазей, гелеутворювачі, гідрофільні неводні розчинники, антиоксиданти; модельні зразки назальної мазі .

Предмет досліджень – розробка складу та визначення основних показників якості назальної мазі комбінованого складу з противірусною дією для лікування і профілактики ГРВІ.

Методи досліджень. На підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів у роботі були використані методи та методики дослідження: фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено раціональний склад та запропоновано для практичної фармації новий лікарський препарат у формі інтраназального гідрофільної мазі комбінованого складу з противірусною дією для терапії ГРВІ.

Елементи наукових досліджень. Вперше науково обґрунтовано склад та розроблено технологію інтраназального мазі комбінованого складу з противірусною дією для терапії ГРВІ.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 50 сторінках. Робота ілюстрована 6 таблицями і 4 рисунками. Список літератури містить 67 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ, РОЗРОБКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ НАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (Огляд літератури)

1.1 Протівірусна терапія та особливості застосування протівірусних лікарських засобів

Актуальність питання лікування і профілактики сезонних гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу на сучасному етапі зумовлена рядом факторів. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість хворих на ГРВІ за рік сягає 1,5 млрд випадків (а це — кожен четвертий мешканець планети), що становить 75% інфекційної патології у світі, а під час епідемій близько 90% усіх випадків. Останнє зумовлює те, що саме ця патологія займає перше місце у структурі причин високої захворюваності й тимчасової непрацездатності. Крім того, досить часто простежується прямий зв'язок між розвитком хронічної патології серця, легень, нирок тощо та фактом перенесеної людиною ГРВІ у минулому. В Україні на ГРВІ та грип щорічно хворіють близько 10–14 млн людей, що становить 25–30% загальної захворюваності, і тому поінформованість щодо раціонального лікування та існуючих систем профілактики цих захворювань є важливим завданням дослідників, науковців і практичних лікарів у галузі фундаментальної та клінічної медицини [7, 15, 22].

Всесвітній симпозіум «Option for the control of Influenza VI» у м. Торонто (Канада) розглянув чергові проблеми контролю за грипом, а саме профілактика, контроль і лікування сезонного грипу шляхом застосування вакцин, антивірусних препаратів і програм контролю за інфекцією, а також обміну інформацією щодо запобігання пандемії грипу. Суть зроблених учасниками симпозіуму висновків зводилась до нижченаведеного:

- кожна країна повинна мати адекватну систему нагляду за грипом і бути включена до Всесвітньої інформаційної мережі з грипу;
- необхідно забезпечити обмін штамми (новими, вірогідно пандемічними) між країнами, де їх виділено світовим центром грипу для швидкого виготовлення пандемічної вакцини;
- слід збільшити обсяг використання сезонної протигрипозної вакцини, особливо для осіб групи ризику;
 - крім розробки нових противірусних препаратів, необхідно постійно стежити за чутливістю та появою резистентності вірусів грипу до противірусних препаратів [51].

Один із провідних напрямків зазначеної справи — активна освітня робота серед різних за фахом медичних працівників щодо фармако-терапевтичних та профілактичних заходів. Останнє дозволило б уникненню зайвого ажіотажу навколо цієї проблеми, особливо стосовно інформації щодо ефективності та безпеки противірусних лікарських засобів (ЛЗ).

На сьогодні існує обмежена кількість противірусних препаратів із доведеною клінічною ефективністю, а саме:

- протигерпетичні;
- протицитомегаловірусні;
- протигрипозні;
- проти ВІЛ-інфекції;
- ЛЗ, для яких властивий розширений спектр активності [19].

Лікування вірусної інфекції, зокрема грипу, становить більш складну проблему, ніж бактеріальних захворювань. Останнє зумовлено тим, що РНК-вміщуючі віруси грипу є облігатними внутрішньоклітинними паразитами і у процесі розмноження використовують лише апарат біосинтезу клітин макроорганізму, певним чином модифікуючи його. У зв'язку із цим надзвичайно складно знаходити вибірково діючі речовини, які б знищували віруси, не ушкоджуючи при цьому клітини господаря. Ще одним моментом, який становить складність при проведенні лікування противірусними

препаратами, є здатність вірусів до мутацій. Відповідно чутливість зміненого вірусу до певних ЛЗ зменшується, як і результативність фармакотерапії. З'ясування особливостей процесу розмноження вірусів, їх будови та відмінностей метаболічних процесів організму людини та вірусу сприяло синтезу ряду противірусних препаратів [63].

Сучасні противірусні препарати найефективніші в період реплікації вірусів. Чим раніше розпочинається лікування, тим позитивнішими є його наслідки. На цьому підґрунті базується принциповий поділ сучасних противірусних препаратів, які застосовуються для лікування грипу за механізмом дії на дві групи:

1. ЛЗ, які безпосередньо порушують реплікацію вірусу.
2. ЛЗ, які модулюють імунну систему організму-хазяїна.

До першої групи належать: амантадин, римантадин, занамівір, озельтамівір, арбідол, інозину пранобекс та амізон, всі зазначені препарати зареєстровані в Україні та дозволені до медичного застосування [2, 34, 42, 43].

Таблиця 1.1

Фармакологічні властивості основних ЛЗ, які впливають на вірус грипу

Показник	Амантадин	Римантадин	Занамівір	Озельтамівір
Спектр дії (тип вірусу грипу)	А	А	А, В	А, В
Шлях введення (лікарська форма)	Внутрішньо (таблетки, капсули)	Внутрішньо (таблетки, порошок, капсули, сироп)	Інгаляції (порошок)	Внутрішньо (капсули, порошок для приготування суспензії)
Біодоступність при внутрішньому застосуванні	50–90%	>90%	<5% (при інгаляції абсорбується 4–17%)	≈80% (активний метаболіт)
Залежність концентрації препарату у	Незначна	Незначна	Відсутня	Незначна

плазмі крові від прийому їжі				
Період напіввиведення ($T_{1/2}$), год	12–18	24–36	2,5–5	6–10 (в перерахунку на активну форму)
Зв'язок із білками плазми крові, %	67	40	<10	3 (в перерахунку на активну форму)
Метаболізм	<10%	≈75%	Незначний	Незначний (в перерахунку на активну форму)
Виділення нирками (у незміненому вигляді, %)	50–90%	≈25%	100%	95%

До другої групи препаратів відносять інтерферони — потужні цитокіни, яким притаманні противірусні, імуномодулюючі та антипроліферативні властивості. Противірусна активність інтерферону полягає в тому, що він порушує проникнення вірусної частинки у клітину, пригнічує синтез мРНК і трансляцію вірусних білків (аденілатсинтетаза, протеїнкіназа), а також шляхом блокування процесів складання вірусної частини та її виходу з інфікованої клітини. Пригнічення синтезу вірусних білків вважається основним механізмом дії інтерферону. Інтерферони (залежно від виду вірусу) діють на різні етапи його репродукції. Для профілактики та лікування грипу застосовують інтерферон лейкоцитарний людини та інтерферон альфа-2b. Препарати інтерферону альфа-2b, дозволені для медичного застосування в Україні: Окоферон, Альфарона, Лаферобіон, Ліпоферон, Реальдирон [11, 12].

До індукторів продукції інтерферону належить ряд ЛЗ. Так препарати кагоцел, тилорон (аміксин), амізон спричинюють утворення в організмі людини пізнього інтерферону (суміш α -, β - та γ -інтерферонів). Всі

вищезазначені ЛЗ використовують для лікування та профілактики грипу А та В, за винятком препаратів амантадину та римантадину, які активні лише щодо вірусу грипу А.

В довіднику лікарських засобів Компендіум [12] згідно з міжнародною АТХ-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) лікарські засоби протівірусної дії для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипоподібних станів включено до 2 анатомо-терапевтично хімічних груп:

- J05 Протівірусні засоби для системного застосування (підгрупа J05A Н Інгібітори нейрамідідази та J05A Х Інші протівірусні засоби);
- L03А Імуностимулятори (підгрупа L03А В Інтерферони та L03А Х Інші імуностимулятори).

Також на фармацевтичному ринку представлені комплексні гомеопатичні лікарські засоби, що включено до різних фармакотерапевтичних груп, і які застосовують для лікування респіраторних інфекцій, такі як: застуда, синусити, тонзиліти, ГРВІ та грипоподібні стани [11, 27].

Також було проведено дослідження продажу лікарських препаратів протівірусної дії для профілактики, послаблення симптомів та лікування грипу та ГРВІ, які користуються попитом серед населення шляхом аналізу їх продажу в аптечній мережі [11, 27]. В таблиці (Додаток 1) наведено 20 самих популярних протівірусних лікарських засобів з вказанням їх форм випуску, складу препарату та заявника торгівельного найменування.

Згідно даних таблиці лідером є препарат вітчизняного виробництва «Новірин» (АТ "Київський вітамінний завод", Україна), основною діючою речовиною якого є інозин пранобекс (молекулярний комплекс інозин : ацетамідобензойна кислота : N,N-диметиламіно-2-пропанол у співвідношенні 1:3:3), який чинить пряму протівірусну та імуномодулюючу дію. Пряма протівірусна дія зумовлена зв'язуванням із рибосомами вражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної і-РНК (порушення транскрипції та

трансляції) та призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів; опосередкована дія пояснюється потужною індукцією інтерфероноутворення [11, 19].

Друге місце за попитом серед споживачів займає вітчизняний препарат Амізон® (АТ "Фармак", Україна) на основі енісаміуму йодиду – похідного ізонікотинової кислоти, який чинить інгібуючий вплив на віруси грипу, проявляє інтерферогенні властивості, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій, має протизапальну, жарознижувальну та аналгетичну дію [11,19].

Користуються попитом серед споживачів препарати на основі римантадину гідрохлориду, який замикає трійку лідерів (Ремантадин-КР, Ремавір, Римантадин-Дарниця). Римантадину гідрохлорид - похідне амантадину, має виражену протівірусну активність, ефективний по відношенню до різних вірусів грипу типу А, а також проявляє антитоксичну дію при грипі, спричиненому вірусом типу В. Римантадин інгібує реплікацію вірусу на ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки [11, 25].

До найбільш популярних серед населення протівірусних препаратів відносяться також комбіновані гомеопатичні препарати на основі лікарської рослинної сировини – Інфлюцид (Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ та Альпен Фарма ГмбХ, Німеччина), Протефлазід (ТОВ "НВК "Екофарм", Україна), Еребра® (ТОВ "ГЕОЛІК ФАРМ МАРКЕТИНГ ГРУП", Україна), Афлубін® (Ріхард Біттнер АГ, Австрія) [6, 39].

Слід зазначити, що як і будь-яким ЛЗ, протівірусним препаратам, що застосовуються для лікування грипу, властиві побічні реакції (ПР).

Протівірусні препарати, які безпосередньо порушують реплікацію вірусу грипу мають наступні прояви побічних реакцій при застосуванні які наведено у таблиці 1.2.

Слід зауважити, що для препаратів інтерферону, наприклад, інтерферону альфа-2b, специфічним є здатність викликати грипopodobну

клінічну картину, яка супроводжується відповідною симптоматикою, на що також впливає тривалість застосування препарату.

Таблиця 1.2

Системні прояви побічних реакцій (ПР) при медичному застосуванні деяких антигрипозних ЛЗ

Системні прояви ПР	Амантадин	Римантадин	Озельтамівір	Тилорон	Амізон	Арбідол	Кагоцел
ПР з боку центральної нервової системи (ЦНС)	+	+	+	-	-	-	-
ПР з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ)	+	+	+	-	-	-	-
ПР з боку печінки		+	+	-	-	-	-
Алергічні реакції	-	-	-	-	+	+	+
ПР з боку органів дихання	-	-	+	-	-	-	-
Зниження функції нирок	+	-	-	-	-	-	-
ПР з боку кровотворення	-	-	-	-	-	-	-
ПР з боку серцево-судинної системи	-	-	-	-	-	-	-
ПР з боку шкіри та її придатків	-	-	-	-	-	-	-

Серед загалу випадків ПР серйозні ПР становили 59 (17,6%), несерйозні — 227 (82,4%) випадків. Основна кількість ПР — 272 (95,8%) були передбаченими, а у 14 (4,2%) випадках ПР були непередбаченими, тобто про ймовірність їх виникнення не було зазначено в інструкціях для медичного застосування цих препаратів [24, 48].

У структурі ПР, які виникали при медичному застосуванні препаратів, що призначали для лікування грипу в Україні, найбільшу кількість проявів становили алергічні реакції і, особливо, порушення з боку шкіри та її

придатків, а також ускладнення з боку ШКТ. За гендерними особливостями ПР переважно виникали у жінок (72,8%), у чоловіків — у 27,2% випадків [24, 51].

При застосуванні протівірусних лікарських засобів групи ризику в Україні становлять діти віком 2–11 років та дорослі, особливо жінки, віком 31–45 років, тим більше пацієнти із обтяженим алергологічним анамнезом та супутніми захворюваннями з боку ШКТ, печінки, нирок та нервової системи.

1.2. Назальні лікарські засоби в фармакотерапії гострого інфекційного риніту

Риніт - неспецифічне гостре запалення слизової оболонки порожнини носа, може бути проявом алергії, симптомом простудного захворювання або самостійним захворюванням [16].

Кожна доросла людина зазвичай 2–3 рази на рік хворіє на гостру респіраторну інфекцію, що супроводжується ринітом, а кожна дитина – до 6 разів. У деяких пацієнтів (від 1,5 до 12%) у подальшому розвиваються такі ускладнення захворювання ЛОР-органів, як риніт, риносинусит, отит середнього вуха.

На сьогоднішній день відомо більш ніж 200 вірусів, які викликають інфекційно-вірусний риніт (назофарингіт). Провідна роль у розвитку даної патології належить наступним інфекційним збудникам:

- аденовіруси: викликають появу приблизно 30-50 % застудних захворювань у дорослих;
- коронавіруси: є досить розповсюдженою причиною застудних захворювань; однак точні дані про випадки коронавірусних захворювань визначити складно, оскільки, на відміну від аденовірусів, коронавіруси важко культивувати в умовах лабораторії;
- ентеровіруси, у тому числі коксаківіруси, еховіруси та ін. [29, 57].

Найбільш типовим збудником ГР є риновіруси і аденовіруси. Їхня етіологічна роль зростає, і тепер прийнято вважати, що риновіруси, серед яких налічують понад 100 серотипів, можуть викликати більше 80% випадків ринітів, особливо під час осінніх спалахів ГР. Індивідуальна сприйнятливість до вірусної інфекції залежить від багатьох факторів: віку, фізичного стану, санітарно-гігієнічних умов, ступеня адаптації до метеорологічним факторів і загартованості поверхні тіла до впливу низьких або контрастних температур, наявності супутніх захворювань. Потрапляючи на слизову оболонку порожнини носа і носоглотки, риновірус з'єднується з молекулами внутрішньоклітинної адгезії (ICAM-1) – рецептором, який постійно експресований на епітеліальних клітинах респіраторного епітелію. Приблизно 90% риновірусів проникають в організм господаря саме таким шляхом, в області глоткової мигдалики, багатой згаданими рецепторами. Інкубаційний період при риновірусній інфекції становить зазвичай 1-3 дні. На відміну від вірусів грипу і аденовірусів, що вражають великі області епітелію порожнини носа, для риновірусної інфекції характерні ізольовані вогнища ураженого епітелію, тоді як більшість слизової оболонки залишається інтактною. Вірусне інфікування зазвичай є лише першою фазою захворювання, і воно «прокладає шлях» бактеріальній інфекції [6, 44].

Фармакотерапія інфекційного риніту залежить від стадії захворювання та конкретних клінічних проявів, віку пацієнта та інших факторів. Призначення назальних лікарських засобів має такі цілі:

- відновлення носового дихання, зменшення секреції;
- елімінація мікробних збудників;
- лікування запального процесу;
- нормалізація функцій захисних бар'єрів;
- стимуляція репаративних та трофічних процесів [23, 29, 32, 35].

Антибактеріальні препарати

До складу назального спрею «Ізофра» входить антибіотик аміноглікозидного ряду – фраміцетину сульфат, призначений для лікування

ринітів та синуситів бактеріальної етіології. Концентрація його, що досягається при місцевому застосуванні, забезпечує бактерицидну активність щодо як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів. Застосування препарату Низька системна абсорбція фраміцетину сульфату повністю виключає ототоксичну дію [11, 12, 25].

«Полідекса з фенілефріном» – комплексний препарат, дія якого спрямована як на інфекційний агент, так і на запальну реакцію. До його складу входять: неоміцин, що володіє бактерицидною дією по відношенню до широкого спектру збудників і добре поєднується з поліміксином В, ефективним щодо синьогнійної палички; дексамета-зон, що характеризується місцевою протизапальною та гіпосенсибілізуючою дією; вазоконстриктор фенілефрину гідрохлорид виявляє м'який пролонгований судинозвужувальний ефект [11, 12, 28].

«Біопарокс» – інгаляційний препарат, у вигляді спрею з дозуючим клапаном, активною субстанцією якого є антибіотик фузафунгін, що має місцеву антибактеріальну та протизапальну дію. Доведено виражену антибактеріальну активність фузафунгіну щодо більшості грампозитивних коків, особливо пневмококів та стафілококів. У той же час «Біопарокс» виявляє активність і по відношенню до ряду атипових збудників, таких як мікоплазма, ліотерелла і навіть легіонелла. Завдяки відсутності резорбтивної дії назальний спрей Біопарокс може застосовуватися при лікуванні вагітних і дітей [11, 12, 33].

«Бактробан» – назальна мазь, що містить мупіроцин, антибіотик широкого спектра дії. Внаслідок специфічного механізму дії та унікальної хімічної структури, мупіроцин не має перехресної резистентності до інших антибіотиків. При застосуванні в мінімально інгібуючих концентраціях має бактеріостатичну дію, у більш високих концентраціях - бактерицидні властивості. Мазь застосовують при інфекційно-запальних захворюваннях носової порожнини, викликаних *Staphylococcus aureus*, у тому числі полірезистентними та стійкими до метициліну штамми, *S. Epidermidis* та

бетагемолітичними штамами *Streptococcus*. Невелика кількість мазі поміщають кожен ніздрю 2 рази на добу протягом 5 днів [25].

Противірусні препарати

Лейкоцитарний інтерферон з донорської крові людини виробляється у вигляді пористого порошку, упакованого в ампули об'ємом 2 мл. Застосовують у вигляді розчину, що готують на воді очищеній або питній кип'яченій воді кімнатної температури.

Препарат закапують у носові ходи або розпоршують. Вважають, що розчин інтерферону повинен застосовуватися на ранніх стадіях розвитку інфекційного риніту, тому вже в перші години захворювання розчин інтерферону рекомендують закопувати в обидві половини носа кожні 20-30 хв, потім - 4-5 разів на добу [23].

«Назоферон» – препарат на основі інтерферону людського рекомбінантного альфа-2b, противірусний, протимікробний, протизапальний і імуномодельючий засіб. Готова до застосування прозора безбарвна рідина, що випускається у двох видах упаковки: назальні краплі та назальний спрей.

Дозволено до застосування у дітей від моменту народження та дорослих, включаючи вагітних жінок. При перших ознаках захворювання на грип, гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) протягом 5 днів дорослим – по 3 краплі (спрей-دوزи) 5-6 разів на день (разова доза: краплі – 24000 МО, спрей – 30000 МО, добова доза: краплі - 120000-144000 МО, спрей - 150000-180000 МО) [12, 38].

Ефективність інтраназального введення інтерферонів для профілактики грипу та ГРВІ почала досліджуватися ще з 1960-х років, проте, за даними деяких досліджень, вона виявилася досить низькою. Назальне введення противірусних препаратів найбільш доцільно в першу добу захворювання.

Топічні судинозвужувальні препарати (деконгестанти)

Деконгестанти (або судинозвужувальні препарати) діють на регуляцію тонуусу симпатичної системи кровоносних судин, активуючи адренергічні рецептори та викликаючи вазоконстрикцію. Терапевтичний ефект топічних

деконгестантів обумовлений активацією α -адренорецепторів судин слизової оболонки носа, внаслідок чого вони:

- мають судинозвужувальну дію;
- сприяють зменшенню набряку та гіперемії слизової порожнини носа;
- зменшують кількість секрету, що відокремлюється;
- полегшують носове дихання [6, 16, 21].

Всі ці препарати при тривалому застосуванні спричиняють розвиток синдрому «рикошету». У меншій мірі це властиво фенілефрину, який, маючи м'який вазоконстрикторний ефект за рахунок агонізму до α_1 -адренорецепторів, не викликає значного зменшення кровотоку в слизовій оболонці носа. У той же час лікувальний ефект фенілефрину менш виражений та менш тривалий. Дані риноманометрії показали, що ксилометазолін зменшує опір повітряному потоку в порожнині носа на 8 годин з його максимальним зниженням на 33%, тоді як фенілефрин – лише на 0,5-2 години з максимальним зниженням носового опору на 17%. Тривалий ефект α_2 -адреноміметиків пояснюється їх сповільненим виведенням із порожнини носа внаслідок зменшення кровотоку у слизовій оболонці [11, 16, 29].

Препаратами вибору для відновлення носового дихання у дітей віком від 0 до 2 років є оксиметазолін та фенілефрин. Встановлено, що терапевтична ефективність оксиметазоліна досягається в нижчих концентраціях, ніж в інших судинозвужувальних засобів. Завдяки цьому були створені лікарські форми оксиметазоліну в низькій концентрації 0,01%, які ефективні у новонароджених та дітей грудного віку. Вивчення клінічної ефективності та безпеки застосування оксиметазоліну у немовлят показали, що у 97% випадків використання препарату спостерігалось тривале відновлення носового дихання. У цьому більш ніж 70% випадків відзначалася нормалізація нічного сну [35].

Фенілефрин при місцевому застосуванні не призводить до морфологічного та функціонального пошкодження слизової оболонки носа

навіть при тривалому застосуванні. При введенні фенілефрину інтраназально швидкість кровотоку змінюється незначно, в порівнянні з нормальною величиною ця різниця статистично несуттєва, тому кровопостачання слизової оболонки носа практично не порушується. При цьому повне зникнення симптомів риніту (відсутність серозно-слизового відокремлюваного, зникнення набрякості та гіперемії слизової оболонки, відновлення прохідності дихальних шляхів) у дітей віком від 2 місяців до 3 років при терапії фенілефрином спостерігається через 3-5 діб.

Антихолінергічні препарати. Класичним представником даної групи є іпратропіум бромід, який, блокуючи мускаринові рецептори залоз слизової оболонки, перериває парасимпатичну стимуляцію, опосередковану класичним медіатором ацетилхоліном, і зменшує кількість рідкого секрету, посилено продукованого в розвитку ГР. Препарати іпратропіуму броміду широко використовуються в лікуванні астми, але не набули поширення в терапії ринітів [35].

В Україні зареєстровано комбінований лікарський препарат «Ксимелін-екстра» вигляді дозованого назального спрею, що містить іпратропіум бромід та ксилометазолін. Застосовують у пацієнтів віком старше 18 років: по 1 впорскуванню в кожний носовий хід не більше ніж 3 рази на добу. Курс лікування – до 10 днів. При частому або тривалому застосуванні можливі побічні ефекти: подразнення та/або сухість слизової оболонки носоглотки, печіння, парестезії, часте чхання, гіперсекреція, носова кровотеча, головний біль. Не можна допускати попадання препарату в очі або довкола очей [11, 12].

Зволожуючі та гігієнічні засоби. Їх готують або з морської води, стерилізуючи її і доводячи вміст солей до ізотонічної концентрації («Аква Маріс», «Салін», «Хьюмер» та ін), або з води мінеральних джерел, що має лікувальні властивості.

«Хьюмер 150» - натуральна, стерильна, ізотонічна морська вода, збагачена мікроелементами: сірка, мідь, золото, срібло, селен, магній, марганець та ін. Розчин знаходиться в балоні під тиском, як пропелент

використовується інертний газ азот. Препарат використовують не тільки в терапії риніту чи ГРВІ, але і для зволоження слизової оболонки носа в умовах сухого повітря; очищення слизової оболонки від часток пилу, алергенів [12].

Спрей «Аква Маріс» є очищеною, знезараженою, розведеною і доведеною до концентрації фізіологічного розчину водою Адріатичного моря. При ринітах нанесення на слизову оболонку ізотонічного розчину сприяє нормалізації реологічних властивостей слизу. Вважається, що солі, що містяться в морській воді, і мікроелементи (Ca, Fe, K, Mg, Cu та ін.) сприяють підвищенню рухової активності вій, активізації репаративних процесів у клітинах слизової оболонки носа і нормалізації функції її залоз [12].

Для промивання порожнини носа у дорослих і дітей застосовують розчини натрію хлориду 0,65% і 0,9% (Салін, Но-сіль та ін).

Фітопрепарати. Суміші ефірних олій лікарських рослин є препарати «Піносол» (олія сосни звичайної, олія евкаліптова, тимол, токоферолу ацетат) і «Піновіт» (олія сосни гірської, м'яти перцевої, евкаліпта, α -токоферолу ацетат і тимол, які мають протимікробну (антисептичну), протизапальну, протинабрякову дію. На початку лікування застосовуються щогодини, потім від 3 до 6 разів на добу. Добре поєднуються з судинозвужувальними препаратами. При застосуванні препаратів можливе відчуття печіння, свербіж, гіперемія або набряк слизової. «Піносол» протипоказаний при алергічному риніті та дітям віком до 1 року. Дітям віком від 1 до 2 років препарат вводять виключно ватним тампоном. «Піновіт» у вигляді назального спрею протипоказаний дітям віком до 3 років [5, 16].

Використовують і інші готові комбінації судинозвужувальних речовин та ефірних олій «Назол адванс» (оксиметазолін + ментол, евкаліптол, камфора), «Назол кідс» (фенілефрин + евкаліптол), «Евказолін» (ксилометазолін + евкаліптова олія). Ефірні масла, що входять до їх складу, виявляють м'яку антисептичну, протизапальну та спазмолітичну дію [11, 12].

1.3. Допоміжні речовини в технології назальних лікарських форм

Створення ефективних лікарських засобів на сьогодні вимагає не лише використання діючих речовин, але й великого асортименту допоміжних речовин, які проявляють різні властивості. Допоміжні речовини мають різну хімічну структуру, фізико-хімічні властивості і використовуються за різними призначеннями (впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування АФІ, обумовлюють механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакодинаміку і фармакокінетику препарату). [13].

За функціональними призначеннями у виробництві застосовують формоутворювальні допоміжні речовини, які використовуються для отримання певної лікарської форми (основи, гелеутворювачі, наповнювачі, розчинники). Необхідними є речовини, які застосовуються для продовження термінів зберігання - антимікробні консерванти, стабілізатори і антиоксиданти, а також ті, які подовжують термін дії препарату - пролонгатори. Для покращення смаку і вигляду ЛЗ застосовують: барвники, підсилювачі смаку, ароматизатори, підсолоджувачі. [13, 14].

Розчинники. Основним розчинником у технології назальних лікарських форм є вода очищена. В якості співрозчинників і пролонгаторів застосовують розведені рідкі поліетиленгліколі (макроголі), пропіленгліколь та інші гідрофільні розчинники [14].

Рослинні олії в складі назальних лікарських засобів для вологої слизової носа є чужорідним середовищем, хоча в деяких випадках дозволяють досягти ефекту пролонгування. В той час гідрофільні назальні форми з фізіологічного погляду майже порушують функцію руху війчастого епітелію. Масляні препарати, змішуючись зі слизом, не досягають повного контакту зі слизовою оболонкою носа [5].

Для нормального функціонування війчастого епітелію важливе значення мають осмолярність та рН назальних розчинів. Найбільш сприятливі препарати з осмолярністю, що відповідає розчинам натрію хлориду в

концентраціях 0,5-4%. Забезпечують комфортність у застосуванні розчини мають значення рН в інтервалі 6,5 - 8. Якщо застосовувані буферні компоненти не забезпечують належний осмотичний тиск, розчин додають ізотонуючі агенти, натрію хлорид та інші речовини, в необхідному кількості [16, 57].

У технології назальних крапель для розчинення діючих речовин рекомендується застосовувати буферні розчини, які сприяють:

- збільшення хімічної стабільності лікарського препарату;
- підвищення терапевтичної активності деяких лікарських речовин;
- зменшення відчуття дискомфорту при введенні препаратів у

носову порожнину, пов'язаного з низькою осмолярністю розчину.

Для стабілізації значення рН у назальних краплях і спреях використовують: борно-боратний буфер, цитратний буфер (натрію цитрат дигідрат-кислоти лимонної моногідрат) і фосфатний буфер (натрію гідрофосфат-натрію дигідрофосфат або натрію гідрофосфат іншої кислоти, наприклад, лимонна кислота моногідрат - динатрію безводний фосфат).

Назальні розчини для промивання носової порожнини повинні відповідати фізіологічним показникам рН та осмолярності. У той же час допустимі межі осмолярності для даної лікарської форми значно ширші ніж для офтальмологічних лікарських засобів. Для посилення осмотичного ефекту очищення часто використовуються гіпертонічні розчини в невисоких концентраціях [20, 41].

У промивки для дітей додають коригенти смаку, оскільки розчин при промиванні носа частково потрапляє до рота. Випускають промивки в контейнерах з полімерних матеріалів з трубкою для інстиляцій, розташованої під кутом в 45° і довжиною 5 см, або в пластмасових контейнерах для одноразового застосування.

При виборі діючих та допоміжних речовин необхідно враховувати їхній вплив на рухову функцію епітелію носової порожнини. Так, використання розчинів борної кислоти в концентрації вище 1% уповільнює рух війчастого епітелію, тобто впливають на його транспортну та захисну функцію. 1-2%

розчин метилцелюлози або 0,2-1% розчини похідних поліакрилової кислоти мають незначний вплив на транспортну функцію епітелію. Жирні олії є носіями ефірних масел, проте велика кількість ефірних мас ускладнює функції в'їчастою епітелію. Вплив діючої речовини на рух в'ї визначається в кожному випадку експериментально. Наприклад, ефедрин стимулює рух, а адреналін і деякі анестетики, 1% розчин ментолу і 10% розчин колоїдного срібла містять його [5, 44].

При недостатній розчинності у воді лікарських речовин назальні краплі готують у формі емульсій або суспензій. Рідке дисперсійне середовище цих лікарських покращує контакт діючих речовин зі слизової носової порожнини, а гетерогенність системи забезпечує пролонговану дію. Емульсії та суспензії відносяться до кінетично нестійких систем, при зберіганні відбувається розшарування або седиментація. При їх збовтуванні, в результаті порушення агрегаційної стійкості, повинен відновлюватися рівномірний розподіл частинок по всьому об'єму та забезпечуватися необхідне дозування при застосуванні [8, 41].

Пролонгатори. Важливе значення при приготуванні назальних крапель має пролонгування дії лікарських речовин, що перешкоджає швидкому витіканню крапель і забезпечує протягом тривалого часу постійну концентрацію діючих речовин на терапевтичному рівні. Найбільш часто для пролонгації застосовують полівінілпіролідон, метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, оксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, поліетиленгліколі різної молекулярної маси, пропіленгліколь, полівініловий спирт, похідні поліакрилової кислоти інші речовини [3, 13, 14].

Високомолекулярні речовини, що використовуються, нетоксичні, фізіологічно інертні, знижують дратівливу дію лікарських речовин на мерехтливий епітелій. В експерименті на тваринах встановлено, що введення розчинів МЦ, ОПМЦ, Na-КМЦ та ПВС у верхньощелепну пазуху не впливає на імунологічну активність і не знижує захисну функцію.

Залежно від концентрації полімери утворюють в'язкі водні розчини або гелі, сумісні з солями алкалоїдів, синтетичних основ, антибіотиками, вітамінами. Порівняно з крохмалем, агаром, декстрином розчини похідних целюлози більш стійкі до дії мікроорганізмів, не схильні до прокисання, бродіння в нормальних умовах. Полімерні розчини рівномірно розподіляються на слизових оболонках, утворюючи з їх секретами гомогенні суміші, що сприяє кращому контакту лікарських речовин з ураженою ділянкою та подовження терапевтичного ефекту. Завдяки адсорбційним властивостям похідні целюлози здатні поглинати екскреторні і секреторні продукти, що особливо важливо при запаленні та утворенні гною [18, 52].

Для пролонгації водних препаратів у вигляді спреїв, пропонуються композиції водорозчинних полімерів, що складаються з полівінілпіролідону з молекулярною масою 10000-30000 і поліетиленгліколю, а також зволожуючих речовин (пропіленгліколь, гліцерин та ін). Композиції полімерів, що входять до складу спреїв, дозволяють утримувати діючі речовини в порожнині носа протягом 20-25 хвилин.

Консерванти. Найчастіше до складу рідких назальних засобів входять метилпарабен (ніпагін) та бензалконію хлорид. Метилпарабен - білий кристалічний порошок з характерним запахом. Консервант і антисептик, що активно діє проти грампозитивних бактерій, меншою мірою - проти цвілевих і грамнегативних бактерій. На відміну з інших ефірів параоксибензойної кислоти краще розчиняється у воді, але характеризується меншою антибактеріальною ефективністю. Тому його, як правило, використовують в суміші з іншими консервантами [13, 14].

Бензалконію хлорид – білий або жовтуватобілий аморфний порошок або гелеподібна маса. Дуже добре розчинний у воді, спирті, ацетоні. Виявляє бактерицидну активність щодо різних грампозитивних (у т.ч. стафілококи, стрептококи) та грамнегативних (кишкова та синьогнійна палички, протей, клебсієла та ін) мікроорганізмів, фунгіцидну – щодо грибів. Можлива побічна дія: контактний дерматит, кандидоз, алергічні реакції.

Також бензалконію хлорид провокує пригнічення мукоциліарного транспорту – фізіологічного процесу очищення слизової оболонки, який здійснюється завдяки направленому руху війчастого епітелію. Це порушує евакуацію слизу з носової порожнини і посилює клінічні прояви риніту. При тривалому застосуванні разом із деконгестантами сприяє розвитку медикаментозного риніту [1, 31, 44].

Антиоксиданти. Етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА) - хеліруючий агент, хелатор (утворює стійкі комплекси з катіонами різних елементів, які називають «хелатами»), тобто речовина, здатна «ізолювати» іони металів, такі як Ca^{2+} та Fe^{3+} . Будучи пов'язаним ЕДТА, іони металів залишаються у розчині, але різко зменшується їх реакційна здатність. У США ЕДТА дозволено використовувати як харчовий консервант і визнано безпечним для застосування в косметичці. Клінічні випробування показують, що в дозах, що рекомендуються, не дратує, не сенсібілізує і не проникає крізь шкіру, але може посилити проникнення в шкіру інших інгредієнтів. Бутилгідрооксіанізол входить до складу назальних мазей і назальних препаратів, що містять ефірні та жирні олії [13, 14, 65].

Допоміжні речовини м'яких назальних лікарських засобів. У складі МЛФ часто застосовують такі гідрофобні основи, як жирові, вуглеводневі та силіконові. Серед жирових основ використовують жири тваринного походження (свинячий, гусячий і інші) та олії рослинного походження (персикова, мигдалева, арахісова тощо). Вазелін є однією з найпопулярніших вуглеводневих основ у МЛФ, окрім нього, також використовують парафін, церезин, озокерит особливо як основи для мазей та паст [30]. Серед гідрофільних основ використовують поліетиленгліколі (поліетиленоксиди), гелі полісахаридів (целюлоза та її похідні), гелі сополімерів акрилової кислоти (карбомери різних марок), проксанолові основи та інші [1, 3, 8, 31].

В складі МЛФ найбільш часто як гелеутворювачі використовують такі речовини як карбомери (особливо, карбомер 980 та 940), кислоту альгінову та її солі, аеросил, похідні целюлози, поліетиленгліколь (ПЕГ)1500-4000,

желатин та інші [20].

Для покращення розчинення та проходження АФІ крізь біологічні мембрани, використовують етиловий спирт, пропіленгліколь, гліцерин, цетилпальмітат та цетиловий спирт [1, 55].

Оптимальною мазевою формою для носа є гідрогелеві мазі, при виготовленні яких досягається найбільш повна відповідність фізіологічним показникам, таким як рН і тонічність. Як основи для гелів виправдали себе похідні метилцелюлози, гідроксипропілцелюлози та поліметилакрилової кислоти. Мазі на основі поліетиленгліколів застосовують для отримання осмотичного ефекту. Емульсійні мазі, насамперед масло/вода, завдяки гідрофільності характеризуються кращою адаптацією до фізіологічних умов, ніж мазі на гідрофобній основі. До водної фази пред'являються ті ж вимоги, що і до водних назальних розчинів. Як гідрофобні основи при виготовленні назальних мазей застосовуються такі ж основи, як і для очних мазей: вазелін білий і жовтий, парафін, віск, ланолін. Гідрофобні гелі та мазі на жировій основі, як і масляні назальні краплі, є чужорідним середовищем для слизової оболонки носа і найчастіше застосовуються для виготовлення мазевих тампонів [9, 14, 36, 56, 62].

Висновки до розділу I

1. Узагальнено і проаналізовано наукову інформацію щодо проведення раціональної протівірусної терапії з застосуванням лікарських засобів системної та місцевої дії.

2. Визначено основні аспекти терапії інфекційно-вірусного риніту. Проаналізовано асортимент лікарських засобів для застосування при захворюваннях порожнини носа.

3. Наведено характеристику основних груп допоміжних речовин, які використовуються в технології рідких і м'яких лікарських засобів для назального застосування.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні вимоги до розробки м'яких лікарських засобі вимагають ретельного обґрунтування вибору основи та діючих речовин з урахуванням призначення препарату, його ефективності, безпеки, біодоступності АФІ, сумісності компонентів препарату, реологічних властивостей, фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності. При розробці технології лікарського засобу необхідно враховувати вимоги до його виробництва: економічність енерговитрат та обладнання, мінімальність стадій технологічного процесу, відтворюваність та надійність технології виробництва.

2.1. Об'єкти дослідження

Діючі речовини

ε-Амінокапронова кислота - Acidum aminocaproicum (Ph. Eur., monograph 0874, стор. 1540) - прозорі гігроскопічні кристали гіркокого смаку; температура плавлення - 205 °С. Добре розчинна у воді, погано розчиняється в етанолі та практично не розчиняється в ефірах. рН розчину - 7,5-8,0. Поглинання розчину при 287 нм складає не більше 0,10, а при 450 нм - 0,03. Вміст води у субстанції не більше 0,5 % [17].

Мірамістин (Miramistin, myramistin) (Бензилдиметил [3-(міристоіламіно)пропіл] амоній хлорид, C₂₆H₄₇ClN₂O*H₂O, М.м. 457,14) [27]. Дрібнокристалічний порошок білого або кремового кольору, без запаху або зі слабким специфічним запахом. Легко (повільно) розчинна у воді *P*, 96 % етанолі *P*, хлороформі *P*. рН від 5,2 до 6,8 (1 г/л розчин субстанції). Втрата в масі під час висушування від 2,5 до 5,0 %, сульфатна зола не більше 0,1 %, важкі метали не більше 10 ppm. Поверхнево-активна речовина, належить до групи катіонних ПАР (четвертинні аммонієві сполуки) і виявляє протимікробну, протизапальну і місцеву імуноад'ювантну дію [4, 28].

Фенілефрину гідрохлорид ($C_9H_{13}NO_2$ 3-[(1R)-1-гідрокси-2-(метиламіно)етил]фенол) М. в. 167,20 г/моль. Кристалічний порошок білого кольору, гіркий на смак, температура плавлення 140-145 °С, вільно розчинний у воді та етанолі, оптична активність кут від -46,2 до -47,2°, рН 1 % водного розчину 7,6. Фенілефрин є альфа-1 адренергічним агоністом. Механізм дії фенілефрину полягає в тому, що він є адренергічним альфа1-агоністом.

Допоміжні речовини

Карбополи (карбомер) Високомолекулярні поперечнозшиті полімери акрилової кислоти. Містить не менш 56 % та не більше 68 % карбоксильних груп у перерахунку на суху речовину. Білий, рихлий, гігроскопічний порошок. Після диспергування набухає у воді та інших полярних розчинниках. Для отримання властивостей гелеутворювача необхідне перетворення кислотної форми в лужну. Після нейтралізації водної дисперсії карбомеру нейтралізуючими агентами утворює прозорі, безбарвні гелеві системи. Вміст вологи не більше 2 %. Показник рН 0,5 % водної дисперсії 2,5- 3,0.

Після нейтралізації можливе досягнення рН від 5 і вище.

Натрій карбоксиметилцелюлоза
(CAS № 9004-32-4)

Білий або майже білий гранульований порошок, гігроскопічний. Після сушіння практично нерозчинний в ацетоні, в етанолі й у толуолі. Легко диспергується у воді з утворенням колоїдного розчину.

Метилцелюлоза (ДФУ 1.1., С. 400-401) Порошок білого, жовтувато-білого або сірувато-білого кольору або гранули. Гігроскопічний після висушування. Практично не розчинний у гарячій воді Р, ацетоні Р, етанолі Р, ефірі Р і толуолі Р. Розчиняється в холодній воді Р із утворенням колоїдного розчину.

Гідроксиетилцелюлоза (CAS№ 9004-62-0) Білий, жовто-білий бо сіро-білий порошок або гранули, розчинні у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину, практично не розчинний в ацетоні, спирті та толуолі. Простий ефір целюлози та окису етилену, молекулярний ступінь заміщення 2,5. Представляє собою неіонний, водорозчинний полімер, виявляє загущуючу дію, при високих концентраціях утворює плівку, забезпечує захисний колоїдний вплив. Може використовуватись для приготування розчинів із широким діапазоном в'язкості.

Ксантан (CAS № 11138-66-2) Порошок білого або сіруватого кольору, який не має запаху і смаку. Добре розчиняється у воді, не втрачає своїх властивостей в широкому діапазоні кислотності і температур.

Натрію альгінат (CAS № 9005-38-3) Полісахарид, що складається із залишків D-мануранової та L-гулуранової кислот. Отримують із бурих морських водоростей роду *Laminariaceae*. Дрібнодисперсний порошок білого або блідо жовто-коричневого

кольору, рН (1 %) 6,5-7,0. Повільно розчинний у воді Р із утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний у спирті та ефірі.

Триетаноламін (триметамол) - органічний амін, який повинен містити не менше 99 % амінометилдинітрометанолу. Білий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді. Водний розчин має лужну реакцію [13].

Розчин натрію гідроксиду 10 %. 10,0 г натрію гідроксид (ДФУ 2.0) розчиняли у 50 мл води Р, доводили об'єм розчину до 100 мл і відстоювали. Прозорий розчин відділяли від можливого осаду. Використовували для нейтралізації карбомеру при виготовленні гелевої основи.

Розчин аміаку 10 %. В скляну ємність поміщали розраховану кількість води очищеної, додавали розраховану кількість аміаку розчину концентрованого (ДФУ 2.0), перемішували суміш упродовж заданого часу. Використовували для нейтралізації карбомеру при виготовленні гелевої основи.

Пропіленгліколь (ДФУ 1.1, С. 441) - в'язка, прозора, безбарвна рідина. Гігроскопічна. Змішується із водою Р і 96 % спиртом Р. Температура кипіння 184 - 189 °С. Густина 1,035 - 1,040 г/см³. Показник заломлення 1,431 - 1,433. *96 % етанол (ДФУ 1.1, С. 339-343)* - безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина, гігроскопічна. Змішується з водою Р. Горить блакитним бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С. Відносна густина 0,805 - 0,812 [10].

Вода очищена - безбарвна, прозора рідина без смаку і запаху, рН 5,00-7,00 [10].

2.2. Методи дослідження

У процесі виконання роботи було використано сучасні фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні методи досліджень. Для проведення

контролю якості зразків розроблених лікарських препаратів дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ, 2 вид. [10].

Визначення рН. Рівень значення рН зразків визначали потенціометрично (ДФУ вид. 2, Т. 1, 2.2.3) за допомогою приладу РВ-11 «Sartorius AG» (Німеччина). Зразок гелю (близько 2,5 г) поміщали в хімічну склянку місткістю 100 мл, потім електроди каліброваного приладу занурювали у склянку зі зразком і визначали значення рН. Тест проводили 5-6 разів з новими порціями досліджуваних зразків гелів [10].

Визначення однорідності. Дослідження проводили згідно з методикою ДФУ вид. 2, Т. 1, п. 2.9.40 [10].

Визначення термостабільності. Пробірку з $(8,0 \pm 2,0)$ г досліджуваних зразків поміщали в термостат із температурою (40 ± 2) °С залишали на 1 тиждень, потім переносили в холодильник із температурою (10 ± 2) °С на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3-х діб за кімнатної температури. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування [30,31].

Визначення колоїдної стабільності. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок із препаратом не відрізнялись більш, ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщали на водяну баню за температури $(42,5 \pm 2,5)$ °С на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв [30, 31]. Стабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування.

Визначення реологічних властивостей МЛФ (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.10, с. 58-60). Вивчення структурно-механічних властивостей гелів здійснювали на віскозиметрі Brookfield марки DV-II + PRO (США) з системою коаксіальних циліндрів, за допомогою спеціального ротаційного адаптера, який дозволяє проводити реологічні дослідження за мінімальної кількості зразка $(25,0 \pm 0,5)$ г). Експериментальні дослідження проходили за певних умов: за кімнатної температури, використовували шпindel SC4-21, якому надавали обертання,

починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксували показники віскозиметра [10].

Для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30,0 г) і вміщували в ємність зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. У результаті досліджуваній зразок заповнював кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. За певних швидкостей обертання внутрішнього циліндру фіксували показники індикатора приладу. Визначення проводили за збільшення швидкості обертання циліндра і в зворотному напрямку [31].

Дотичну напругу зсуву обчислювали за допомогою формули 2.1:

$$\tau_r = Z * a, \quad (2.1)$$

де τ_r – дотична напруга зсуву, Па;

Z – константа приладу (залежить від типу циліндра);

a – покази приладу.

Вимірювання напруги зсуву τ (Па або Н/м²) і швидкості зсуву D_r (с⁻¹) проводили шляхом збільшення числа обертів шпинделя від 20 до 100 об/хв, досягаючи постійних показників за максимального обертання і подальшого зменшення швидкості обертання шпинделя.

Після обчислення напруги зсуву за визначених швидкостей зсуву розраховували структурну в'язкість досліджуваних зразків гелю, користуючись формулою 2.2:

$$\eta = (\tau_r / D_r), \quad (2.2)$$

де η – структурна в'язкість, Па·с;

τ_r – дотична напруга зсуву, Па;

D_r – швидкість зсуву, с⁻¹.

Будували реограми, визначали тип течії системи, наявність тиксотропних властивостей тощо.

Визначення механічної стабільності. Для вивчення реопараметрів також були розраховані показники їх механічної стабільності (МС). Відомо, що оптимальним значенням МС є 1. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2).

Визначення осмотичної властивості гідрофільних МЛФ. Осмотичну активність дослідних зразків вивчали при температурі 37 ± 1 °С у дослідах *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з інертного пористого целюлозного матеріалу Curophan Type 150 рm з наважкою гелевої основи 10,0 г. Визначення маси внутрішнього циліндра діалізатора проводили через кожну годину. Кількість рідини, яку поглинає основа, виражали у відсотках до маси зразка. Зразки витримували у термостаті ТС-80М-2, зважували на терезах ВЛТК-500 з точністю $\pm 0,01$.

Визначення вологоутримувальних властивостей гідрофільної МЛФ. Вологоутримувальну здатність зразків мазі (методика наведена у розділі 2) визначали за допомогою вологоміра АХІS серії АGС на основі вагів АG. Зміни маси зразків фіксували при температурі 105 °С протягом певного часу. Наважку препарату поміщали на ваги, фіксували масу ($\pm 0,001$) та закривали автокерамічним нагрівачем. Пристрій автоматично фіксує час і відсоток втрати маси.

Висновки до розділу 2

1. Наведено властивості діючих та допоміжних речовин, які обрані як об'єкти дослідження при розробці лікарського препарату у формі назального гелю.
2. Наведено методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних випробувань необхідних для розробки оптимального складу м'якої лікарської форми та визначення якості розробленого препарату.

РОЗДІЛ III

ОБГРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ НАЗАЛЬНОЇ МАЗІ З ПРОТИВІРУСНОЮ АКТИВНІСТЮ

За останні десятиліття серед м'яких лікарських засобів постійно збільшується відсоток лікарських препаратів у формі гелю. Гідрофільні мазі та гелі, мають низку переваг над мазями що виготовлені на ліпофільних основах, так при нанесенні мазі (гелю) на уражену ділянку утворюється тонкий гладкий шар плівки препарату, що забезпечує пролонгований ефект; з маси гелеутворювача більш повно вивільняють лікарські речовини, гідрофільна основа краще поглинає шкірні екскреторні й секреторні продукти. Мазі гідрофільної природи добре розподіляються по поверхні, не порушують фізіологічні функції, не викликають алергічних реакцій та подразнювальної дії [18, 40, 55, 56].

Для розробки складу мазі для назального застосування в якості лікарської форми препарату нами було обрано саме гідрофільну мазь, яка є оптимальною формою для застосування на слизових оболонках серед інших м'яких лікарських форм.

3.1 Обґрунтування вибору діючих речовин у складі назальної гідрофільної мазі з противірусною активністю

Найпоширенішою причиною виникнення і розвитку риніту у дорослих і дітей, як відомо з багаторічного досвіду є вплив патогенних мікроорганізмів. Сучасна фармакотерапія інфекційно-вірусного риніту базується впершу чергу на застосуванні противірусних препаратів, які блокують розмноження патогенних вірусів. Найбільш популярними серед цієї групи препаратів системної дії є «Анаферон», «Арбідол», «Віферон» та інші [39].

Серед засобів місцевої терапії, рекомендованих при лікуванні риніту, найбільш часто використовують судинозвужувальні препарати (α -адреноміметики), які не впливають на віруси, як етіологічний фактор

захворювання, а відносяться до засобів симптоматичної дії [35].

При розробці нового лікарського засобу місцевої дії для лікування інфекційно-вірусного риніту важливою є його комплексна дія, що потребує застосування декількох АФІ, які матимуть не тільки протівірусну дію, а також антимікробну, антисептичну, протизапальну, помірну судинозвужувальну. Найбільш часто причиною вірусного риніту є ріновіруси та аденовіруси, тобто лікарський засіб має володіти протівірусною дією до цих інфекційних агентів [19, 29, 44].

При виборі антивірусного компонента розробляемого препарату нашу увагу привернула інформація про протівірусну активність амінокапронової кислоти. Як відомо цей препарат зареєстрований у вигляді розчину для інфузій і застосовується тільки при хірургічних операціях як фібринолітичний засіб, проте, на часі, відомі наукові дослідження, в яких встановлена її протівірусна дія щодо вірусів грипу, РС-вірусу та аденовірусів [17, 37].

Теоретично механізм протівірусної дії АКК може полягати в пригніченні ранньої стадії репродукції деяких респіраторних вірусів на етапі проникнення вірусу в чутливі клітини епітелію верхніх та нижніх дихальних шляхів людини. З огляду на значущість експресії TMPRSS2 для проникнення SARS-CoV-2 в організм людини та розвитку наступних етапів захворювання, науковці намагаються знайти ліки, за допомогою яких можна заблокувати зазначений рецептор [41]. Протягом останнього десятиліття було описано широкий спектр інгібіторів TMPRSS2, в який входять кемостат, нафамостат, бромгексин, хлорид амонію, апротинін, улінастатин, гепарин, транексамова кислота, ϵ -амінокапронова кислота (АКК), хлорохін [58, 59]. Більшість із цих препаратів спрямована на блокування протеолітичної активності TMPRSS2, хоча також розробляються агенти, здатні знижувати його експресію або біосинтез. Серед перелічених відомих інгібіторів TMPRSS2 особливу увагу привертає АКК [46, 47], яка комерційно доступна в багатьох країнах і протягом багатьох років використовується для корекції станів, пов'язаних із підвищенням фібринолітичної активності, через її здатність конкурентно

інгібувати активацію плазміногена [47, 49, 50]. Крім цього, АКК має противірусну активність: вона гальмує підвищення протеолізу та блокує проникнення вірусів грипу А та В, парагрипу й аденовірусів у клітини [53, 54]. Спочатку зазначені властивості було зареєстровано в експериментальних роботах, переважно на мишах: АКК чинила противірусний вплив щодо вірусу грипу H1N1 [63], аденовірусу [61]. Трохи пізніше доведено ефективність АКК у лікуванні грипу в дітей: її призначення скорочувало тривалість персистенції антигенів вірусу грипу в епітелії носоглотки та зменшувало тривалість симптомів захворювання в 1,5-2 рази [24]. Вітчизняні вчені провели цілу низку експериментальних і клінічних досліджень, у яких доведено етіотропну та патогенетичну ефективність АКК у разі грипу [34]. Згодом Державний фармакологічний центр Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України офіційно дозволив використовувати АКК для профілактики та лікування грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) в дорослих і дітей, включно з немовлятами першого року життя [17]. Згідно з інструкцією противірусні схеми терапії передбачають пероральне, внутрішньовенне, назальне або інгаляційне застосування препарату [17, 37]. Включення АКК до схеми лікування грипу, ГРВІ в дітей і новонароджених сприяє зменшенню тривалості симптомів інтоксикації, зниженню вираженості катаральних явищ і лихоманки, скороченню кількості ускладнень [49]. Комбіноване застосування АКК з іншими противірусними засобами (інгібіторами нейрамінідази) забезпечує посилення противірусної дії, тобто спостерігається синергічний ефект, а одночасне призначення АКК з антибіотиком асоціюється з посиленням антибактеріального впливу [54].

Препарат амінокапронової кислоти у вигляді 5 % розчину в полімерних ампулах обсягом 2 мл під торговою назвою «АКК» виробляє ПАТ «Юрія-фарм», лікарський засіб рекомендовано використовувати для профілактики грипу протягом усього епідемічного періоду. Для цього проводять інтраназальні інстиляції (закачують або промивають ніс розчином), а також роблять інгаляції. Щоб запобігти зараженню вірусом грипу, слід закапувати

амінокапронову кислоту в ніс (розчин 5%) по 3-5 крапель у кожную ніздрю, 2-3 рази на добу [12, 13].

В період епідемії грипу або ризику зараження ОРВІ бажано зволожувати носові канали ліками частіше, до 5 разів на добу, або закладати в носові пазухи спеціальні турунди. Турунди змочені розчином необхідно вставити в носові ходи і залишити їх на 5-10 хвилин, щоб амінокапронова кислота в носі поступово розподілиться від пазух до всіх верхніх дихальних шляхів. Спираючись на рекомендації виробника щодо застосування ЛЗ «АКК», можна зробити висновок про необхідність розробки лікарської форми з амінокапроною кислотою, яка забезпечить більш тривалий контакт зі слизовою оболонкою носу і матиме пролонговану дію.

Наступним етапом був пошук та вибір серед антимікробних речовин, які можна застосовувати для лікування ринітів з бактеріальними ускладненнями. Серед АФІ цієї групи найбільш розповсюджені четвертинні амонієві сполуки, такі як, мірамістин в концентрації 0,1 мг/мл в формі лікарських препаратів «Мірамістин» - розчин для зовнішнього застосування, «Офтамірин», «Окомістин» - краплі очні/вушні/назальні; та декаметоксину в концентрації 0,2 мг/мл в формі лікарських препаратів «Декасан» - небули для інгаляцій, розчин для інфузій, «Офтальмодек», «Окодек» - очні краплі. Серед антибіотиків використовують назально фраміцетину сульфат, неоміцин з поліміксином В у складі препаратів «Ізофра» та «Полідекса з фенілефрином» відповідно. Перелічені лікарські засоби мають бактеріостатичну, віруліцидну, фунгіцидну дію та здатні руйнувати мікробні клітини [4, 28].

Перспективність застосування мірамістину в назальних лікарських зумовлена його фармакологічними властивостями. Мірамістин має широкий спектр антимікробної дії, враховуючи й госпітальні штами, резистентні до антибіотиків. Препарат виявляє виражену бактерицидну дію щодо грам-позитивних (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* і ін.), грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* та ін.), аеробних і анаеробних бактерій, яких визначено у вигляді монокультур

і мікробних асоціацій. Проявляє протигрибкову дію на аскоміцети роду *Aspergillus* і роду *Penicillium*, дріжджові (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata*) і дріжджіподібні гриби (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*), а також на інші патогенні гриби у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, враховуючи й грибкову мікрофлору з резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів. Мірамістин виявляє протівірусну дію та активний щодо складноутворених вірусів: віруси герпесу, вірус імунодефіциту людини та інші. Стосовно безпеки застосування на слизових оболонках, то мірамістин не має місцевоподразнювальної дії та не володіє алергізувальними властивостями [12, 33, 66].

Місцеві судинозвужувальні препарати прийнято класифікувати за механізмом дії і тривалістю терапевтичного ефекту, слід звернути увагу що асортимент субстанцій не дуже великий і обмежений 10-12 найменуваннями.

Фармакологічна активність судинозвужувальних речовин залежить від місця розташування рецепторів, на які вони впливають, і відрізняється тривалістю терапевтичної дії. Назальні деконгестанти поділяються на дві групи представників α_1 - та α_2 -адреноміметиків, які відрізняються хімічною будовою субстанції й тривалістю судинозвужувального ефекту [6, 29].

Препарати короткої дії (4-6 годин) потребують збільшення частоти прийому на день (до 4-х разів) для підтримання фармакологічного ефекту на необхідному терапевтичному рівні. Це призводить до пересихання слизової оболонки носа, появи печії та подразнення. Також лікарські препарати які містять інданозоламін та нафазолін мають найбільш токсичний ефект на клітини війчатого епітелію слизової оболонки носа [16, 38].

Фенілефрин який сприяє селективній стимуляції α_1 -адренорецепторів є винятком з наведених препаратів короткої дії. Він відрізняється за хімічною будовою молекули, що призводить до більш м'якого вазоконстрикторного ефекту [12]. Згідно інструкції щодо застосування, краплі з фенілефрином дозволені для застосування в педіатричній практиці, що свідчить про безпечний фармакологічний ефект субстанції.

Серед інших АФІ судинозвужувальної дії для застосування у дітей дозволено оксиметазоліну гідрохлорид, який має високий профіль безпеки і може призначатися дітям віком від 3 місяців.

Нами було проаналізовано асортимент лікарських препаратів що містять фенілефрин і оксиметазолін та на його підставі визначено оптимальну концентрацію судинозвужувальної речовини.

Торгова назва	Форма випуску	Концентрація АФІ	Вік застосування у дітей
Оксиметазоліну гідрохлорид			
Назол	Спрей	0,5 мг/мл	з 1 року
Нокспрей, ТОВ «Сперко Україна»	Спрей	0,5 мг/мл	з 1 року
Назо-спрей, ТОВ «ФК «Здоров'я»	Спрей	0,5 мг/мл	з 1 року
Назолонг, ТОВ «Валартин Фарма»	Спрей	0,5 мг/мл	з 1 року
Фенілефрину гідрохлорид			
Віброцил	Спрей	2,5 мг/мл	з 2 років
Едем ріно	Спрей	2,5 мг/мл	з 2 років
Алергомакс	Спрей	2,5 мг/мл	з 2 років

Отже, оптимальна концентрація оксиметазоліну і фенілефрину в назальних лікарських формах становить 0,5 мг/мл і 2,5 мг/мл відповідно, обидва лікарських засоби можуть застосовуватися у дітей малого віку. Враховуюче що судинозвужувальна дія не є основною для нашого препарату, а також що назальна мазь може використовуватися тривалий термін і з профілактичною цілю як судинозвужувальну речовину нами було обрано фенілефрину гідрохлорид у наведених вище концентраціях.

Таким чином для створення нової назальної композиції нами було обрано 3 АФІ противірусної, антибактеріальної та судинозвужувальної дії в

наступних концентраціях: амінокапронова кислота – 50 мг/г, мірамістин – 5 мг/г, фенілефрину гідрохлорид – 2,5 мг/г.

3.2 Дослідження з вибору допоміжних речовин м'якого лікарського засобу з амінокапроною кислотою

Наступним етапом нашої роботи було експериментальне обґрунтування вибору допоміжних речовин для розробки складу м'якої лікарської форми для інтраназального застосування. Всі обрані нами АФІ мають виражені гідрофільні властивості і тому при виборі основи нашого засобу ми досліджували гідрофільні основи напівсинтетичного та синтетичного походження.

При розробці складу носія назальної мазі нами враховувалися наступні вимоги до мазевих основ:

- однорідність;
- рН близьке до слизової оболонки порожнини носа;
- відсутність мікробного забруднення;
- стабільність протягом всього терміну зберігання;
- гарне нанесення та приємний запах.

При виборі структуроутворюючого компоненту для основи досліджували можливість використання в якості гелеутворювачів: натрій карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), метилцелюлози, гідроксиетилцелюлози (ГЕЦ), ксантану і натрію альгінату.

Серед карбомерів, дозволених до застосування у лікарських засобів, призначених для нанесення на слизові оболонки, було обрано три марки: Carbopol®974P, Carbopol® 934P, Carbopol® Ultrez 10.

За результатами попередньо проведених дослідів було встановлено, що швидкість досягнення граничного ступеня набрякання Carbopol® Ultrez 10 багаторазово перевищувала швидкості набрякання двох інших марок карбомерів.

Нами було напрацьовано експериментальні зразки з різними гелеутворювачами та проаналізовано їхні реологічні показники. Зважаючи на фізико-хімічні властивості та механізм утворення гідрофільної системи зразки готували за різними технологіями:

- для приготування мазі на основі натрій карбоксиметилцелюлози її додавали до води очищеної і перемішували до повного розчинення за температури 80-90 °С. Після охолодження отримували прозору гелеву основу однорідної консистенції світло-жовтого кольору.
- для приготування мазі на основі метилцелюлози її заливали гарячою водою (80-90°С) у половинній кількості від потрібного об'єму розчину, охолоджували до кімнатної температури, додавали решту холодної води та залишали у холодильнику на 10-12 годин до повного розчинення. Отримували прозору мазь гелевої структури, однорідної консистенції сіро-білого кольору.
- для отримання мазі на основі гідроксіетилцелюлози, порошок наносили на поверхню гарячої води (55 - 60°С), перемішували та залишали до повного набухання протягом доби, без подальшого нагрівання.
- для приготування мазі ксантан додавали до води очищеної і перемішували на середніх обертах змішувача до повного розчинення за температури 50-60°С. Отримували прозору мазь гелевої структури, світло-жовтого кольору.
- приготування мазі з натрій альгінатом проводили шляхом його за додавання до води очищеної, залишали для набрякання на 1 год, потім перемішували за середніх обертах змішувача до повного розчинення. Отримували непрозору мазь гелевої структури світло-коричневого кольору.

Гідрофільні системи з різними марками карбополу готували за стандартною технологічною схемою: необхідну кількість карбополу насипали на поверхню води очищеної і залишали для набрякання карбополу на певний

час. Під час перемішування додавали обраний нейтралізатор і продовжували перемішування до утворення гелю однорідної консистенції. Для нейтралізації водних дисперсій карбопола використовували натрію гідроксид та триетаноламін.

До кожного з експериментальних зразків гелевих основ додавали розчини АФІ, проводили гомогенізацію і визначали фізико-хімічні показники експериментальних зразків мазі. За результатами вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків мазі із подальших досліджень були виключені зразки на основі ГЕЦ, метилцелюлози і натрію альгінату. Дослідження стабільності у процесі зберігання показало, що через 2 місяці спостерігалось руйнування гелевої структури у зразках на основі ГЕЦ. Модельні зразки основ із натрію альгінатом і метилцелюлозою не відповідали заданим реопараметрам пластичної системи.

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні показники експериментальних зразків гідрофільної мазі

Показник	Експериментальні зразки на основі різних гелеутворювачів				
	Карбопол Ultrez 10 1 %	Карбопол 974 Р 1 %	Карбопол 934 Р 1 %	Натрій КМЦ 5 %	Ксантан 1 %
Зовнішній вигляд	Гелева система однорідної консистенції білого кольору	Гелева система однорідної консистенції білого кольору	Гелева система однорідної консистенції білого кольору	Гелева система однорідної консистенції білого кольору	Гелева система однорідної консистенції світло-жовтого кольору
рН 10 % розчину	5,62 ± 0,14	6,38 ± 0,18	6,13 ± 0,12	7,45 ± 0,17	7,57 ± 0,15
Структурна в'язкість, η (мПа·с)	3620 ± 35	3370 ± 38	2910 ± 32	2470 ± 21	2890 ± 32
Колоїдна стабільність (за 5000 об/хв)	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Нестабільний	Стабільний

Подальший вибір оптимального гелеутворювача проводився із наступного переліку: карбополи всіх марок, натрій карбоксиметилцелюлоза, ксантан із урахуванням досліджень по вивченню фізико-хімічної стабільності модельних зразків (табл. 3.1).

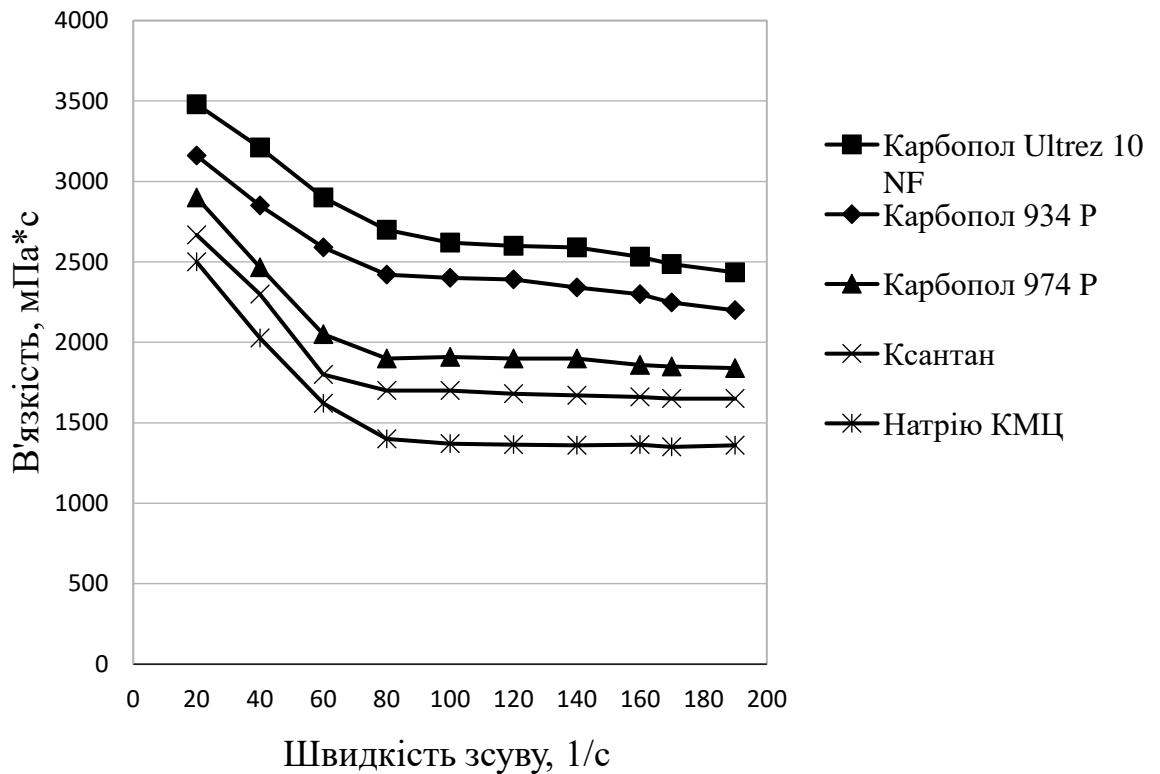


Рис. 3.1 Залежність структурної в'язкості зразків мазі від швидкості зсуву

Як видно з рис. 3.1, структурна в'язкість експериментальних зразків гелевих систем поступово зменшується зі збільшенням швидкості зсуву. Ця залежність характерна для систем із пластичним типом течії та характеризує гелеві зразки як структуровані дисперсні системи, у яких за додавання підібраних діючих речовин не відбувається взаємодії з основою.

Графіки на рис. 3.1 підтверджують, що за показниками в'язкості карбомери як основа переважають інші види основ, а експериментальний зразок гідрофільної мазі з Carbopol® Ultrez 10 має найбільший показник в'язкості за однакових концентрацій карбомерів.

Була досліджена колоїдна та термічна стабільність всіх модельних зразків. Зразки на основі на карбополу і ксантану після витримування протягом 30 днів при різних температурах (5, 20, 40 °С), а також після 5 циклів заморожування / відтаювання (інтервал температур - від - 10 °С до + 45 °С) залишалися стабільними. Модельний зразок мазі на основі натрію карбоксиметилцелюлози не витримав тестів на колоїдну та термостабільність.

При подальшому дослідженні для модельних зразків була визначені їх окремі структурно-механічні параметри які наведені у таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Структурно-механічні характеристики модельних зразків

Вид основи	Структурно-механічні параметри	
	Механічна стабільність	Коефіцієнт динамічного розрідження, %
Карбопол Ultrez 10 1 %	1,12	71,4
Карбопол Ultrez 10 1 %	1,09	72,7
Карбопол Ultrez 10 1 %	1,03	76,3
Ксантан 1 %	1,25	65,2

Згідно даних наведених в табл. 3.2, показники механічної стабільності модельних зразків на основі карбополу різних марок свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркасу гелевих систем.

В той же час коефіцієнт їх динамічного розрідження перевищує аналогічний коефіцієнт зразку на основі ксантану, що свідчить про можливість їх більш якісного нанесення при механічному розтиранні і краще розрідження у режимі перемішування, більш якісне диспергування внесених до основи

лікарських речовин.

Таким чином за показниками в'язкості, механічної стабільності карбомери як основа переважають інші види основ, а експериментальний зразок гелю з Carbopol® Ultrez 10 демонструє найкращі результати за всіма дослідженими параметрами при однакових концентраціях карбомерів.

Для нейтралізації водних дисперсій карбополу марки Ultrez 10 використовували триетаноламін, який рахується одним із самих м'яких регуляторів рН серед загущувачів. При використанні триетаноламіну фізико-хімічні властивості досліджуваних зразків не змінювалися і мали значення рН приближене до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа, яке становить 5,50-6,50. Нейтралізація водних дисперсій карбомеру викликала підвищення реопараметрів і утворення прозорих гелевих систем. Ефективність гелеутворення (збільшення структурної в'язкості після нейтралізації) залежала від концентрації карбомеру.

Наступним етапом було визначення оптимальної концентрації саме Carbopol® Ultrez 10, яка має забезпечити збалансовані органолептичні, технологічні та споживчі властивості лікарського засобу. Органолептичний аналіз дисперсних систем із концентрацією карбополу більше 1,5 % показав, що нейтралізація дисперсії карбомеру призводить до різкого збільшення структурної в'язкості, утворення щільної маси, в яку неможливо ввести і рівномірно розподілити діючі речовини.

Було виготовлено зразки гідрогелю з концентрацією карбополу від 1 %, 1,3 %, 1,5 % та досліджено їх однорідність, змащуваність, структурну в'язкість.

Вивчення реологічних характеристик здійснювали на ротаційному віскозиметрі за кімнатної температури (20 °С), використовували шпindel SC4-21. Результати досліджень наведено в таблиці 3.3 та рис. 3.2.

У діапазоні 1,0-1,5 % гелеутворення відбувалося найбільш ефективно. Із підвищенням концентрації карбомеру понад 1,5 % структурна в'язкість збільшувалася незначно, що підтверджує доцільність використовувати

карбомери в діапазоні концентрацій 1,0-1,5 % (рис. 3.2).

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні характеристики модельних зразків на основі Carborol®

Ultrez 10

№ зразка	Концентрація карбополу, %	Зовнішній вигляд	Однорідність	Змашуваність	Структурна в'язкість, мПа*с
1	2	3	4	5	6
2	1,0	Напівпрозорий, білого кольору, низько в'язкої консистенції	однорідний	++	3110 ± 39
3	1,3	Напівпрозорий, білого кольору, в'язкої консистенції	однорідний	++	3550 ± 41
4	1,5	Напівпрозорий, білого кольору, в'язкої консистенції	однорідний	+	3770 ± 35

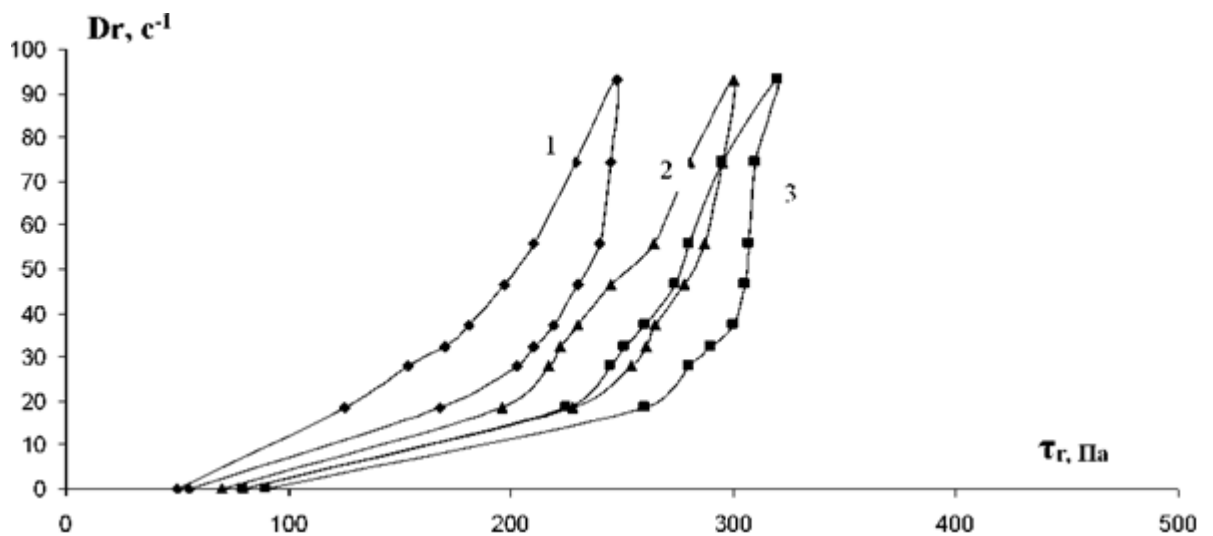


Рис. 3.2 Реограми течії досліджуваного назальної мазі із вмістом карбополу Ultrez 10 1,0 % - 1, 1,3 % - 2 та 1,5 % - 3 при температурі $(20,0 \pm 1,0) ^\circ\text{C}$

Як видно з графіків на рисунку 3.2, при збільшенні концентрації карбомеру у досліджуваних системах спостерігається перехід від пластичного до псевдопластичного типу течії і зміна тиксотропних властивостей. Зразки гідрогелей із вмістом карбополу марки Ultrez 10 у кількості 1,3 % та 1,5 % мають достатньо близькі показники реопараметрів, що також підтверджують розраховані значення механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження.

Проведені фізико-хімічні та реологічні дослідження дозволяють зробити висновок про раціональність використання гелеутворювача карбополу марки Ultrez 10 у концентрації 1,3 %.

Наступним етапом нашої роботи був вибір оптимальної концентрації гідрофільного неводного розчинника у складі назальної МЛФ із метою забезпечення помірної осмотичної активності, запобігання пересушуванню та подразненню шкіри.

Для вибору гідрофільного неводного розчинника була досліджена залежність адсорбційної та вологоутримувальної здатності модельних зразків на основі карбомеру Ultrez 10 від його природи та концентрації. Як ГНР використовували гліцерол та пропіленгліколь у концентрації 5 і 10 %.

Осмотичну активність дослідних зразків вивчали при температурі $37 \pm 1 ^\circ\text{C}$ у дослідах *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з інертного пористого целюлозного матеріалу. Методика досліджень наведена у розділі 2.

Як видно з рис. 3.3, уведення до складу гідрофільної мазі ГНР значно збільшує адсорбційну здатність отриманих дослідних зразків (у 2 і більше разів).

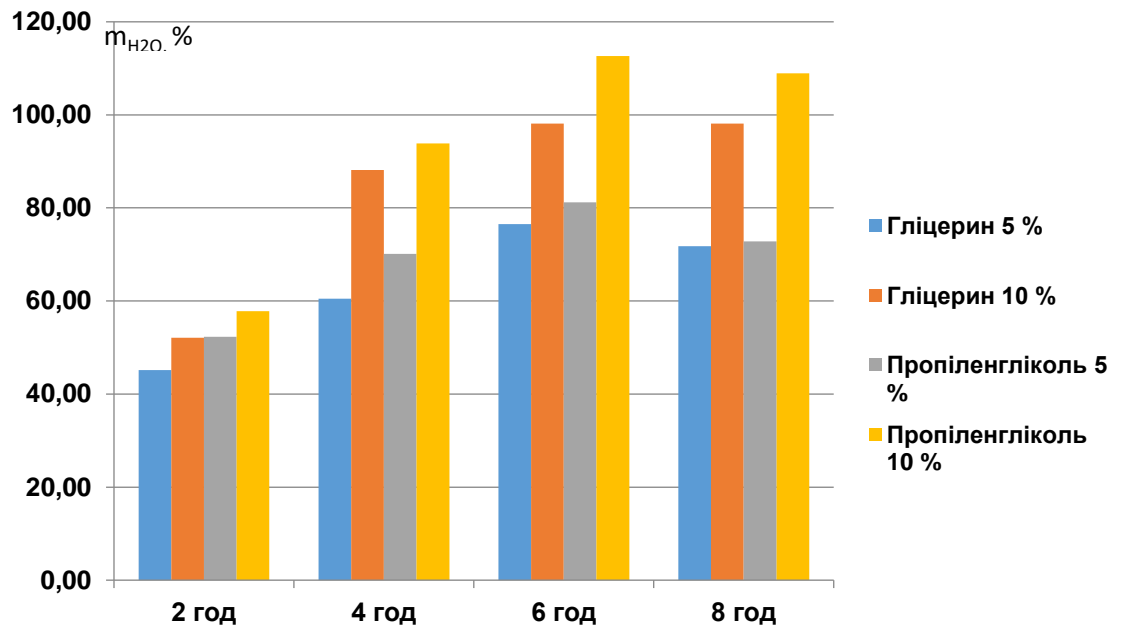


Рис. 3.3. Діаграма абсорбційної здатності назальної мазі залежно від вмісту ГНР

Усі зразки мали досить помірні осмотичні властивості. Найбільший вплив на осмотичну активність має гліцерол та пропіленгліколь у концентрації 10 %. Збільшення маси зразків гідрогелю за 6 годин становить від 52 до 91 % і від 58 до 109 % відповідно. В ході експерименту встановлено, що основа без ГНР максимальну кількість води абсорбувала протягом 4 год, із пропіленгліколем та гліцеролом – 6 год,

Вологоутримувальну здатність модельних зразків (методика наведена у розділі 2) визначали за допомогою вологоміра AXIS серії AGS на основі вагів AG. Зміни маси зразків фіксували при температурі 105 °C протягом певного часу. Результати досліджень наведено в табл. 3.4.

Як видно з даних табл. 3.4, уведення до складу мазі ГНР збільшує її вологоутримувальну властивість, тим самим підвищуючи стабільність протягом терміну зберігання ЛЗ. Порівняно з основою без ГНР уведення гліцерину чи пропіленгліколю значно збільшує час втрати маси гелю, однак зразки із 5 % і 10 % пропіленгліколю мають майже однакові вологоутримувальні властивості, але значно більші ніж разок із 5 % гліцерину.

Таблиця 3.4

Вологоутримувальна здатність досліджуваних зразків мазі

Вміст ГНР	Час доведення до постійної маси, min	Втрата маси, %
Гліцерин 5 %	26,3	97,73 ± 0,58
Гліцерин 10 %	29,1	95,56 ± 0,39
Пропіленгліколь 5 %	31,7	91,46 ± 0,42
Пропіленгліколь 10 %	33,6	92,18 ± 0,47

Отже, за результатами визначення осмотичних та вологоутримувальних властивостей досліджуваних зразків гідрофільної мазі, обґрунтованим є використання пропіленгліколю у кількості 5 %.

Таким чином на підставі проведених технологічних, структурно-механічних та фізико-хімічних досліджень обґрунтовано склад комбінованого назального гідрофільної мазі противірусної та антибактеріальної дії:

амінокапронова кислота	5,0
мірамістин	0,5
фенілефрину гідрохлорид	0,25
пропіленгліколь	5,0
карбомер Ultrez 10	1,3
трометамол	1,3
вода очищена	до 100,0

3.3. Розробка технології комбінованої гідрофільної мазі з амінокапроновою кислотою

Для виготовлення мазі використовували стандартне обладнання для приготування м'яких лікарських засобів [41, 48]. Порядок введення

компонентів мазі було обрано з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей та опрацьовано в лабораторних умовах при приготуванні дослідних зразків гелю. Швидкість перемішування, яка є оптимальною при приготуванні маzewої основи, була визначена за допомогою технологічних досліджень у лабораторії.

Для приготування гелевої системи проводили диспергування карбомеру Carbopol® Ultrez 10 у частині води очищеної при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Процес диспергування гелеутворювача тривав протягом 20 хвилин.

Для запобігання утворенню не змочених грудок карбомеру порошок карбомеру просіювали крізь сито, диспергування проводили при підвищеній температурі та за допомогою високих швидкостей зсуву. Для нейтралізації карбомеру готували розчин трометамолу для уникнення локального залуження та руйнування структури карбомеру при його внесенні у вигляді порошку.

Всі активні фармацевтичні інгредієнти у складі розробленого ЛЗ розчині у холодній воді, але для пришвидшення процесу розчинення проводили у воді очищеній при температурі 45-50 °С. Розчин діючих речовин додавали до виготовленої гелевої основи при постійному перемішуванні.

Технологічний процес отримання мазі складається з двох стандартних частин: отримання мазі та пакування мазі. Виробництво розробленого засобу складається з шести стадій основного технологічного процесу та трьох стадій пакування.

Схема технологічного процесу даного засобу наведена на рис. 3.4.

Стадія 1. Відважування компонентів

Сировина для приготування МЛЗ підлягає вхідному контролю. Після проходження вхідного контролю сировину доставляють на дільницю за допомогою транспортних візків. За допомогою вагів у збірники послідовно відважують: карбомер Carbopol® Ultrez 10, вода очищена, пропіленгліколь, амінокапронову кислоту, мірамистин, фенілефрину гідрохлорид. Відважену сировину передають за допомогою транспортних візків на стадії 2-5.

Стадія 2. Приготування розчину АФІ

З мірника відміряють необхідну кількість води очищеної у реактор. На вагах відважують необхідну кількість амінокапронової кислоти, мірамістину, фенілефрину гідрохлориду і вручну завантажують у реактор. Реактор підігрівають за допомогою пари до температури ($45\pm 5^{\circ}\text{C}$). Інгрєдєнти у реакторі перемішують мішалкою до повного розчинення діючих речовин і утворення прозорого розчину. Перемішування триває 10 ± 2 хвилин. Після розчинення компонентів реактор охолоджують до кімнатної температури. Розчин АФІ за допомогою стислого повітря передають на стадію 5.

Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток

Стадія 3. Приготування розчину нейтралізатору

У збірник відважують необхідну кількість порошку трометамолу та з мірника передають необхідну кількість води очищеної. Розчин трометамолу перемішують мішалкою до повного розчинення нейтралізатору. Розчин трометамолу за допомогою стислого повітря передають на стадію 5.

Контроль візуальний. Розчин має бути абсолютно прозорим і не мати нерозчинених часток.

Стадія 4. Одержання гелевої основи

Необхідну кількість води очищеної відміряють в реактор та поступово невеликими частинами завантажують порошок карбомеру марки Ultrez-10 та залишають на 20 хвилин. Диспергований розчин перемішують при включених мішалках реактора до утворення однорідної дисперсії.

Однорідність дисперсії контролюють візуально. Вона повинна бути однорідною, не мати злипих грудок.

Нейтралізацію дисперсії карбомеру ведуть безпосередньо у реакторі при постійному перемішуванні (частота обертання мішалок 60 об/хв.). За допомогою вакууму у декілька прийомів завантажують необхідну кількість розчину трометамолу зі стадії 3. Для запобігання утворення ділянок з підвищеним вмістом лужного загусника, що в свою чергу може сприяти

осадженню карбомеру і дестабілізації гідрогелю, а також для досягнення найбільш повної однорідності і поступового підвищення в'язкості гелевої системи, розчин трометамолу вводять поступово (окремими порціями). Після введення кожної порції розчину трометамолу масу в реакторі перемішують рамною і лопастною мішалками протягом 2-3 хв. для однорідного розподілу трометамолу в масі. Отриману масу перемішують протягом 20 хв. під вакуумом до утворення однорідної прозорої безбарвної гелевої основи. Далі додають розчин пропіленгліколю і перемішують протягом 10 хв під вакуумом. Отриману основу контролюють на однорідність та значення рН.

Стадія 5. Приготування комбінованої мазі

В реактор з попередньо приготовленою гелевою основою на стадії 4 вводять послідовно розчин АФІ зі стадії 2, ретельно перемішують. Вмикають рамну мішалку і перемішують протягом 30 хв. до отримання однорідної маси.

Стадія 6. Гомогенізація мазі

Гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою на протязі 20 хв. з одночасним вакуумуванням для уникнення процесу аерації гідрогелю. Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних зон реактора та проводять аналіз на однорідність маси нерозфасованого МЛЗ.

Стадія 7. Фасування мазі у туби

Отриману мазь перекачують у бункер тубонаповнюючого автомата та фасують в алюмінієві туби з бушонами. Контролюють точність дозування, герметичність упаковки та маркування туб.

Стадія 8. Пакування туб у пачки

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

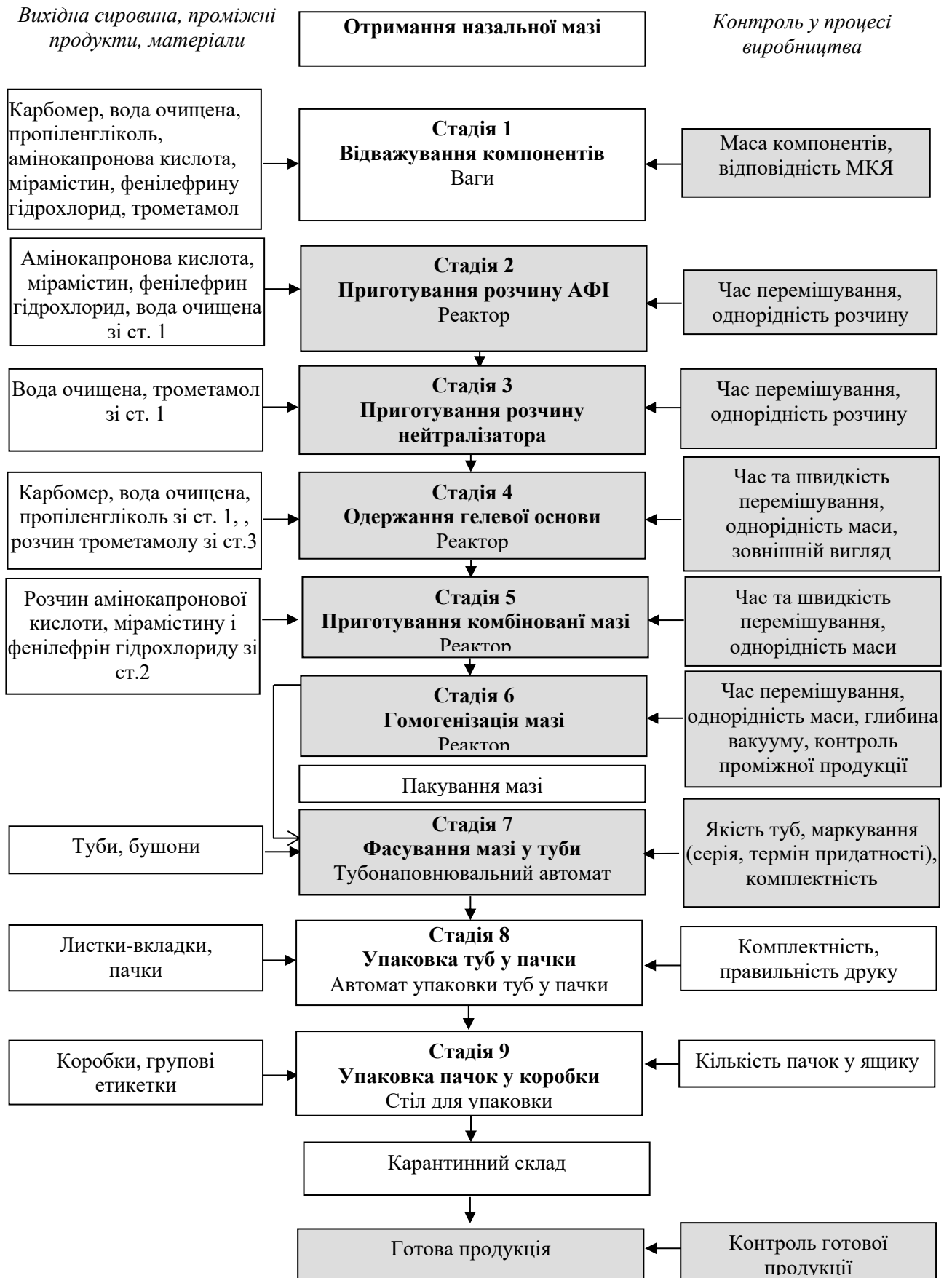


Рис. 3.4 Схема технологічного процесу виробництва комбінованої назальної мазі противірусної дії

Стадія 9.Пакування пачок у групову тару

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

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

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

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

Висновки до розділу III

1. Проведено структурно-механічні та фізико-хімічні дослідження гідрофільних гелевих основ різного складу. Доведено, що стабільні гелеві структури і системи утворювалися при використанні карбомерів, серед яких з найкращими параметрами був карбомер марки Ultrez 10 NF. Гідрофільні мазі на основі карбомеру є структурованими системами, які характеризуються постійністю реологічних властивостей.
2. За результатами досліджень встановлено, що гідрофільна мазь з амінокапроною кислотою, мірамістином та фенілефрину гідрохлоридом є структурною системою з задовільними споживчими, структурно-механічними та фізико-хімічними властивостями.
3. Проведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень та обґрунтовано склад комбінованого м'якого лікарського засобу противірусної та антибактеріальної дії: амінокапронова кислота - 5,0, мірамістин - 0,5, фенілефрину гідрохлорид - 0,25; пропіленгліколь - 5,0; карбомер Ultrez 10 - 1,3; триметамол - 1,3; вода очищена до 100,0.

4. Визначено технологічні параметри виготовлення гідрофільної мазі та раціонального шляху уведення діючих речовин до його складу, встановлені критичні параметри та критичні стадії виробництва комбінованого лікарського засобу протівірусної дії.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено дані інформаційних джерел щодо раціонального використання противірусних лікарських засобів системної та місцевої дії, проведення фармакотерапії ГРВІ та гострого інфекційного риніту, сучасної номенклатури допоміжних речовин, які використовуються в технології рідких і м'яких лікарських засобів для назального застосування.
2. Науково обґрунтовано вибір АФІ в складі назального мазі з противірусною та антибактеріальною активністю. Проведено структурно-механічні та фізико-хімічні дослідження гідрофільних основ різного складу. Доведено, що стабільні гідрогелеві структури і системи утворювалися при використанні карбомерів, серед яких з найкращими параметрами був карбомер марки Ultrez 10 NF.
3. За результатами досліджень встановлено, що назальна мазь з амінокапроною кислотою, мірамістином та фенілефрину гідрохлоридом є структурною системою з задовільними споживчими, структурно-механічними та фізико-хімічними властивостями.
4. Проведено комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних досліджень та обґрунтовано склад комбінованого м'якого лікарського засобу противірусної та антибактеріальної дії.
5. Визначено технологічні параметри виготовлення назальної мазі та раціонального шляху введення діючих речовин до її складу, встановлені критичні параметри та критичні стадії виробництва комбінованого препарату противірусної дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алмохамад Абдуллах Жумаа, Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Малецкий Н. Н. Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №2 6 (81). С. 78- 80.
2. Андрейчин М. А., Москалюк В. Д. Противірусна терапія хворих на гострі респіраторні інфекції. *Інфекційні хвороби. ТДМУ*. 2007. № 2. С. 74-79.
3. Безпала Ю. О., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Розробка технології гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота. *Вісник фармації*. 2013. № 3(75). С. 12-14.
4. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53-56.
5. Гарник Т. П., Дудник Л. Г., Кураєва Т. К. Медико-біологічні аспекти застосування ефірних олій. *Фітотерапія. Часопис*. 2003. № 1-2. С. 52-56.
6. Гострий риносинусит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2016. 218 с.
7. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. М. : ГОЭТАР-Медиа, 2012. 320 с.
8. Данькевич ОС, Орловецька НФ. М'які лікарські засоби в сучасній рецептурі аптек. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2017;12(2):75-81.
9. Державна Фармакопея України : М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2 вид. Х. : РІРЕГ, 2014. С. 707-710.

10. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.
11. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. [цитовано 2023 Жовт. 29]. Доступно: <http://www.drlz.kiev.ua/>
12. Довідник «Компендіум» [Інтернет]. [цитовано 2023 Жовт. 28]. Доступно: <http://compendium.com.ua>
13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
14. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
15. Єршов Ф. І. Антивірусні препарати: довідник. 2-ге вид. К.: Наука, 2006. 312 с.
16. Зайков С. В., Кузнецова Л. В., Осипова Л. С., Назаренко А. П. Особенности ринита при ОРВИ. *Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики*. 2013. № 5 (97). С. 14-17.
17. Інструкція до амінокапронової кислоти. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. [цитовано 2023 Листоп. 11].– Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41070>.
18. Карпенко І. А., Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс». *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 29-33.
19. Копча В. С., Копча Ю. В. Удосконалення терапії хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. *Annals of Mechnikov Institute*. 2015. № 2. С. 84-90.

20. Коритнюк Р.С., Загорій Г.В., Тарасенко В.О. Технологія та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012;3:38-42.
21. Косаковский А. Л., Гавриленко Ю. В. Аллергический ринит: этиология, патогенез, клинические проявления и патогенетически обоснованная терапия. *Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики*. 2013. № 6 (98). С. 23-27.
22. Купко Н. Діагностика й лікування респіраторних захворювань у дорослих і дітей. *Раціональна фармакотерапія*. 2014. № 3-4 С. 46-47.
23. Левицька С. А., Гоженко А. І., Буяло В. В. Патолофізіологічне значення хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів при розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014. № 1 (35). С. 145-148.
24. Максакова В. Л., Єрофєєва М. К. Актуальні питання профілактики грипу та ГРВІ. *Фарматека*. 2013. № 15 (268). С. 73-78.
25. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів : метод. рек. (79.15/02.16) / М. М. Бойко та ін. Київ : ФОП Петров В. В., 2015. 30 с.
26. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ; 2016: 357 с. Доступно: http://airm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
27. Немченко А. С., Симонян Л. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку протівірусних препаратів та імуностимуляторів для лікування грипу. *Вісник фармації*. 2012. № 3. С. 20-22.
28. Носуля Є. В. Ефективність комбінованих препаратів у терапії гострих запальних захворювань ЛОР-органів. *Фарматека*. 2014. № 15 (288). С. 64-68.
29. Орловецкая Н. Ф., Данькевич О. С., Редькин Р. Г. Натуральные средства для лечения ринита: эмульсия хлорофиллипта. *Фармацевт практик*. 2013. № 2. С. 46-47.

30. Павх О. І., Підручна С. Р., Соколова Л. В. Біофармацевтичні, фізичні та хімічні дослідження назального гелю на основі рослинних настоїв та ефірних олій. *Медична хімія*. 2006. № 1. С. 5-10.
31. Пелех ІР, Білоус СБ. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018;(3):52-7.
32. Поляков Д. П. Назальні деконгестанти: підвищуючи ефективність та безпеку. *Медичний альманах*. 2016. № 2. С. 120-121.
33. Полякова А. С., Таточенко В. К. Антибактеріальна терапія гострих захворювань ЛОР-органів у дітей, сучасні позиції. *Фарматека*. 2014. № 3 (276). С. 53-58.
34. Романцов М. Г., Єршов Ф. І., Коваленко А. Л. Противірусні препарати для лікування ГРВІ та грипу у дітей (клінічний огляд). *Фундаментальні дослідження*. 2010. № 9. С. 76-87.
35. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Экстемпоральная рецептура в лечении ринита. *Perspectives of science and education: матер. III міжнар. наук. конф., Нью Йорк, 6 липня 2018 р. США: SLOVO\WORD*, 2018. С. 80-86.
36. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю противірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22-27.
37. Akberova S. I. New biological properties of p-Aminobenzoic Acid. *Biology Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2013. Vol. 29, № 4. P. 390-393.
38. Angiera E., Willingtonb J., Scaddingc G. et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Primary Care Respiratory Journal*. 2010; 19 (3): 217-222.
39. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions / M. J. Brooks et al. *Journal of Medical Virology*. 2012. Vol. 84, № 1. P. 170-181.

40. Aupova Rizvangul., Zuyriadda Sakipova, Milan Zemlicka. Study of rheological properties of carbomer gels. *Life Science Journal*. 2014. Vol 11, № 2. 25-27.
41. Caracciolo M., Correale P., Mangano C., et al. Efficacy and effect of inhaled adenosine treatment in hospitalized COVID-19 patients. *Front. Immunol.* 2021; 12: 613070. Published 2021 Mar 18. doi: 10.3389/fimmu.2021.613070.
42. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir / S. Bantia et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. Vol. 45, № 4. P. 1162-1167.
43. Davies B. E. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010. Vol. 65, Suppl. 2. P. 115-110.
44. Demoly P., Calderon M., Casale T. et al. Assessment of disease control in rhinitis. *Clinical and Translational Allergy*. 2013; 3 (7): 84-92.
45. Greiwe J., Bernstein J. A. Nonallergic rhinitis: diagnosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016. Vol. 36. 289-303.
46. *In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й s-амінокапронової кислоти / Л. В. Нефьодова та ін. *Фармаком.* 2019. № 3. С. 35-40.
47. Inhibition of proteolytic processing of adenoviral proteins by aminocaproic acid and ambenium in adenovirus-infected cells / L. Nosach et al. *Acta Biochimica Polonica*. 2002. Vol. 4, № 4. P. 1005-1012.
48. Kilgore D., Najm W. Common respiratory diseases. *Prim. Care*. 2010. № 37(2). 297-324.
49. Lozitsky V., Fedchuk A., Grydina T., et al. Proteolysis inhibitor ϵ -aminocaproic acid as effective drug for prevention and treatment of influenza, other acute respiratory viral infections and their bacterial complications (2015) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://repo.odmu.edu>.

ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/7670/Lozitsky.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

50. Lozitsky V.P., Fedchuk A.S., Gridina T.L., Pozdnyakov S.V. The use of aminocaproic acid for the prevention and treatment of influenza and acute viral respiratory infections. *Ukrainian Journal of Chemotherapy*. 2010; 1-2 (23): 74-77.
51. Maly V. P., Romansov M. G., Sologub T. V. *Influenza: Manual for doctors*. SPb. ; Kharkov, 2007. 108 p
52. Maqbool MA, Mishra MK, Pathak S, Kesharwani A, Kesharwani A. Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 2017;7:882-893.
53. Nosach L., Dyachenko N., Zhovnovataya V., et al. Inhibition of proteolytic processing of adenoviral proteins by epsilon-aminocaproic acid and ambenium in adenovirus-infected cells. *Acta Biochim. Pol.* 2002; 49 (4): 1005-1012.
54. Serkedjieva J., Nikolova E., Kirilov N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virol.* 2010; 54 (2): 137-145. doi: 10.4149/av_2010_02_137.
55. Patel P, Tyagi S, Patel CJ, Patel J, Chaudhari B, Kumar U. Recent advances in novel semisolid dosage forms: An overview. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*. 2013; 2(1): 9-14.
56. Rathod H, Mehta D. A Review on Pharmaceutical Gel. *Acta Scientifica International Journal of Pharmaceutical Science*. 2015;1:33-47.
57. Rondon C., Bogas G., Barrionuevo E. et al. Nonallergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy*. 2017. Vol. 72. 24-34.
58. Saha T., Quiñones-Mateu M.E., Das S.C. Inhaled therapy for COVID-19: considerations of drugs, formulations and devices. *Int. J. Pharm.* 2022; 624: 122042. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122042.

59. Sahin G., Akbal-Dagistan O., Culha M., et al. Antivirals and the potential benefits of orally inhaled drug administration in COVID-19 treatment. *J. Pharm. Sci.* 2022; S0022-3549(22)00248-9. doi: 10.1016/j.xphs.2022.06.004.
60. Sakipova Z., Zemlicka M. Study of rheological properties of carbomer gels. *Life Sci J.* 2014. Vol. 11(2s). 25-27.
61. Serkedjieva J., Nikolova E., Kirilov N. Synergistic inhibition of influenza A virus replication by a plant polyphenolrich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *ActaVirologica.* 2010. Vol. 54, № 2. P. 137-145.
62. Singh S. Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review. *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 2, № 3. 548-556.
63. Steinmetzer T., Hardes K. The antiviral potential of host protease inhibitors. 2018. In: Böttcher-Friebertshäuser E., Garten W., Klenk H. (eds.). *Activation of viruses by host proteases.* Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-75474-1_11.
64. The British Pharmacopeia 13th ed. London: The Stationery Office.2016;1276 p.
65. United State Pharmacopeia 36: The National Formulary 31. Rockville: The United State Pharmacopeia.2013;1317 p.
66. Vons BV, Chubka MB, Groshovyi TA. Market analysis of semisolid dosage forms registered in Ukraine and research of excipients included to their formulas. *Фармацевтичний часопис.* 2015;1:55-61.
67. Xi J., Lei L.R., Zouzas W., April Si X. Nasally inhaled therapeutics and vaccination for COVID-19: developments and challenges. *Med. Comm.* (2020). 2021; 2 (4): 569-586. doi: 10.1002/mco2.101.

ДОДАТКИ

Додаток А**Противірусні препарати для профілактики, послаблення симптомів та лікування грипу та ГРВІ за популярністю серед споживачів**

	Торгівельне найменування	Форма випуску	Склад (діючі)	Заявник, країна
1	Новірин	таблетки по 500 мг	1 таблетка містить інозину пранобексу 500 мг	АТ "Київський вітамінний завод", Україна
		сироп по 50 мг/мл по 120 мл у флаконі	1 мл сиропу містить 50 мг інозину пранобексу (50 мг/мл)	
2	Амізон®	таблетки, вкриті оболонкою, по 0,125 г або по 0,25 г	1 таблетка містить амізону® (енісаміум йодиду) 125 мг (0,125 г) або 250 мг (0,25 г)	АТ "Фармак", Україна
3	Ремантадин-КР	таблетки по 0,05 г	1 таблетка містить римантадину гідрохлорид - 0,05 г	ПАТ "Хімфарм-завод "Червона зірка", Україна
4	Оксолінова мазь	Мазь 0,25% по 10 г у контейнерах, у тубах	1 г мазі містить оксоліну 2,5 мг	ТОВ "Тернофарм", м. Тернопіль, Україна, ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", м. Житомир, Україна
5	Лаферобіон	спрей назальний по 100000 МО/мл по 5 мл у флаконі	1 мл препарату містить інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини 100 000 МО	ТОВ "ФЗ "БІОФАРМА", м. Біла Церква, Київська обл., Україна
		супозиторії по 500 000 МО, по 3 супозиторії по 1 г у контурній чарунковій упаковці	1 супозиторій містить: інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини – 500 000 МО	

6	Протефлазід	краплі по 30 мл або по 50 мл у скляному флаконі з пробкою крапельницею	1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (<i>Herba Deschampsia caespitosa L.</i>) та трави Війника наземного (<i>Herba Calamagrostis epigeios L.</i>)	ТОВ "НВК "Екофарм", Україна
7	Панадол	таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг; по 12 таблеток у блистері;	1 таблетка містить 500 мг парацетамолу	ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед, Ірландія
8	Інфлюцид	розчин оральний по 30 мл розчину у флаконі	100 г розчину містять Aconitum D3 10 г, Gelsemium D3 10 г, Ipecacuanha D3 10 г, Phosphorus D5 10 г, Bryonia D2 10 г, Eupatorium perfoliatum D1 10 г	Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
		таблетки	1 таблетка містить Aconitum D3 25 мг, Gelsemium D3 25 мг, Ipecacuanha D3 25 мг, Phosphorus D5 25 мг, Bryonia D2 25 мг, Eupatorium perfoliatum D1 25 мг	Альпен Фарма ГмбХ, Німеччина
9	Флюколд ®	таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну безводного 30 мг, фенілпропаноламіну гідрохлориду 25 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	Наброс Фарма Пвт. Лтд., Індія
10	Імунофлазід	сироп по 30 мл або по 50 мл, або по 60 мл у флаконах з скла або пластику	1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазід, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (<i>Herba Deschampsia caespitosa L.</i>) та Війника наземного (<i>Herba Calamagrostis epigeios L.</i>) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин	ПАТ "Фармак", м. Київ, Україна
11	Тайлол хот пакет	порошок для орального розчину, по 20 г порошку у пакеті	1 пакетик містить парацетамолу 500 мг, хлорфеніраміну малеату 4 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг	Нобел Ілач Санаї Ве Тіджарет А.Ш., Туреччина

12	Комбігріп®	таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	Органосин Лайфсаєнсиз (Еф Зет І), ОАЕ
13	Хелпекс антиколд	таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	ТОВ "Мові Хелс", Україна
		порошок для орального розчину по 4 г порошку в саше	1 саше по 4 г містить парацетамолу 650 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, левоцетиризину дигідрохлориду 1,25 мг	
14	Піарон	суспензія оральна, 120 мг/5 мл по 100 мл у флаконі	5 мл суспензії містять парацетамолу 120 мг	ТОВ "КУСУМ ФАРМ", Україна
15	Гропрінозин	таблетки по 500 мг	1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
		сироп, 250 мг/5 мл, по 150 мл у флаконі	5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу	
16	Солпадеїн	таблетки розчинні	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, кодеїну фосфату гемігідрату 8 мг	ГлаксоСмітКляйн Консьюмер Хелскер (ЮК) Трейдінг Лімітед, Велика Британія
		таблетки	1 капсула містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, кодеїну фосфату гемігідрату 8 мг	
15	Ремавір	капсули по 100 мг	1 капсула містить римантадину гідрохлориду 100 мг	АТ "Олайнфарм", Латвія
		таблетки по 50 мг	1 таблетка містить римантадину гідрохлориду 50 мг	
16	Грипго®	гранули для орального розчину по 5 г у саше	1 саше містить парацетамолу 750 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, кислоту аскорбінову покриту уперерахуванні на кислоту аскорбінову 60 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія
		таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну безводного 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	

17	Римантадин-Дарниця	таблетки по 50 мг	1 таблетка містить римантадину гідрохлориду 50 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
18	Фервекс	порошок для орального розчину	1 саше містить парацетамолу 500 мг, кислоти аскорбінової (вітаміну С) 200 мг, феніраміну малеату 25 мг	УПСА САС, Франція
19	Еребра®	таблетки сублінгвальні по 0,02 г	1 таблетка містить гіпораміну екстракту сухого (обліпихи крушиноподібної листя екстракту сухого, Hippophae rhamnoides L.), (6,5:1), екстрагент етанол - 70 %) з вмістом суми танінів у перерахуванні на казуаринін і абсолютно суху речовину 60 %) 20 мг	ТОВ "ГЕОЛІК ФАРМ МАРКЕТИНГ ГРУП", Україна
20	Афлубін®	краплі оральні по 20 мл, або 50 мл, або по 100 мл у флаконах-крапельницях	100 мл препарату містить: Gentiana D1 1 мл, Aconitum D6 10 мл, Bryonia D6 10 мл, Ferrum phosphoricum D12 10 мл, Acidum sarcolacticum D12 10 мл; /1 мл розчину містить 25 крапель	Ріхард Біттнер АГ, Австрія
		таблетки	1 таблетка містить: Gentiana D1 3,6 мг, Aconitum D6 37,2 мг, Bryonia D6 37,2 мг, Ferrum phosphoricum D12 37,2 мг, Acidum sarcolacticum D12 37,2 мг	

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
« 01 » вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Світлани ВОЙТ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розроблення складу назальної мазі противірусної дії»
керівник кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, докт. ф. н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Запропоновано склад та технологію лікарського засобу для місцевої терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій у вигляді назального мазі, що володіє потенційною вірусною та антимікробною діями. Обґрунтовано склад активних фармацевтичних інгредієнтів назального мазі. Розроблено блок–схему виробництва м'якого лікарського засобу для інтраназального введення на основі карбомеру. Визначені критичні стадії та критичні параметри технологічного процесу виробництва назальної гідрофільної мазі.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести пошук, узагальнення та аналіз літературних даних щодо сучасних противірусних ЛЗ та їх раціонального використання, методів та засобів фармакотерапії гострого інфекційного риніту та ГРВІ, номенклатури допоміжних речовин які входять до складу рідких і м'яких лікарських форм для назального введення; теоретично та/або експериментально, на основі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних досліджень, обґрунтувати склад діючих та допоміжних речовин м'якої лікарської форми для назального застосування; обґрунтувати та розробити технологію виготовлення назальної мазі/гелю, скласти блок-схему технологічного процесу для розробленого ЛЗ; визначати критичні стадії та критичні параметри які потребують контролю в процесі виробництва.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 6, рисунків – 4.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лілія ВИШНЕВСЬКА, д. ф. н., професор, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	27.09.2023	27.09.2023
2	Лілія ВИШНЕВСЬКА, д. ф. н., професор, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	19.10.2023	19.10.2023
3	Лілія ВИШНЕВСЬКА, д. ф. н., професор, завідувачка кафедри аптечної технології ліків	15.11.2023	15.11.2023

7. Дата видачі завдання: « 01 » вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Здобувач вищої освіти

_____ Світлана ВОЙТ

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Войт Світлана Юріївна	Розроблення складу мазі для носа протівірусної дії	Development of the composition of nasal ointment with antiviral effect	проф. Вишневська Л. І.	проф. Кухтенко О. С.

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

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

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

№ 125737 від « 23 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Войт Світлани Юрїївни, 5 курсу, Ф119-01 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розроблення складу мазі для носа протівірусної дії / Development of the composition of nasal ointment with antiviral effect», 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**

7%

21%

ВІДГУК

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

Світлани ВОЙТ

на тему: «Розроблення складу мазі для носа противірусної дії».

Актуальність теми. За останні роки відзначено значне зростання запальних захворювань слизової носа, серед яких провідне місце займає інфекційно-вірусний риніт. Необхідність комбінованої терапії цього захворювання підтверджена численними клінічними, функціональними і морфологічними дослідженнями.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. При виконанні роботи здобувач вищої освіти узагальнила та проаналізувала дані літератури щодо фармакотерапії ГРВІ і раціонального застосування противірусних ЛЗ, науково обґрунтувала вибір АФІ в складі назальної МЛФ противірусної дії, опанувала методики аналізу та дослідила фізико-хімічні та структурно-механічні властивості мазевих основ, розробила оптимальний склад нового комбінованого лікарського препарату для місцевої терапії ГРВІ.

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

Науковий керівник _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА
«07» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Світлани ВОЙТ

на тему: «Розроблення складу мазі для носа противірусної дії».

Актуальність теми. На сучасному фармацевтичному ринку України є досить широкий вибір препаратів для симптоматичної (місцевої) терапії ринітів, однак питома частка саме назальних форм на гідрофільних основах вкрай мала. Є актуальною розробка нових комбінованих лікарських засобів місцевої дії які мають комплексну противірусну, антимікробну, протизапальну дію та ін.

Теоретичний рівень роботи. Теоретично обґрунтовано вибір діючих речовин назального мазі противірусної дії, базуючись на загальних принципах фармацевтичної розробки МЛФ розроблено оптимальний склад ЛЗ

Пропозиції автора з теми дослідження. На підставі фармакотехнологічних та структурно-механічних досліджень проведено вибір допоміжних речовин в складі гідрофільної мазі та розроблено його технологію.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти проаналізував літературні дані за напрямом досліджень, опанував окремі фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, що мало практичне значення для розробки нового лікарського препарату.

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

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

Рецензент _____ проф. Олександр КУХТЕНКО

«11» грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

« 19 » грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: докт. філ., доц. Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Сагайдак-Нікітюк Р.В, проф. Зуйкіна С.С., проф. Левачкова Ю.В., доц. Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Ковальов В.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., доц. Живора Н.В., ас. Зуйкіна Є.В., ас. Іванюк О.І., асп. Бондар Л.А., асп. Паливода П.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 Фс19(5,5з)–01а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Світлана Войт – з доповіддю на тему «Розроблення складу мазі для носа протівірусної дії» (науковий керівник, проф. Лілія Вишневська).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

доцент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Світлана ВОЙТ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розроблення складу мазі для носа противірусної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Світлана ВОЙТ представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«07» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/