

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

**фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ
ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ З АНЕСТЕЗИНОМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10д)-07

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Фармація»

Катерина ЛАВРИК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, к. фарм. н., доцент

Володимир КОВАЛЬОВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм. н.,
доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена обґрунтуванню складу та удосконаленню технології екстемпорального гелю з анестезином. Робота викладена на 40 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 35 джерел літератури (17 - іноземних, 18 - українських). Робота включає 3 таблиці, 15 рисунків.

Ключові слова: гель, анестезином, екстемпоральні ліки, технологія, анестетики.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to the substantiation of the of the composition and improvement of the technology of extemporaneous gel with anesthesin.

The work is presented on 40 pages of printed text, consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of sources used, appendices. The list of used sources contains 35 items, including 18 on Ukrainian and 17 foreign. The work is illustrated with 3 tables and 15 figures.

Key words: gel, anesthesin, extemporaneous drugs, technology, anesthetics.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
Розділ I. Анестетики. Екстемпоральні МЛФ	8
1.1. Анестетики, історичні відомості	8
1.2. Місцеві анестетики	11
1.3. Екстемпоральні мазі	13
Висновки до розділу 1	14
Розділ II. Об'єкти та методи дослідження	15
2.1. Характеристика об'єкту дослідження	15
2.2. Методи дослідження	30
Висновки до розділу 2	32
Розділ III. Розробка технології та технологічні дослідження екстемпорального гелю з анестезином	33
3.1. Теоретичне обґрунтування складу МЛФ	33
3.2. Обґрунтування технології екстемпорального комбінованого гелю	35
3.3. Органолептичні показники екстемпорального комбінованого гелю	36
3.4. Мікроскопія екстемпорального комбінованого гелю з анестезином	37
3.5. Визначення рН екстемпорального комбінованого гелю	38
Висновки до розділу 3	39
Загальні висновки	40
Список використаних джерел	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно активна речовина;

ДФУ – Державна фармакопея України;

МА – місцевих анестетиків;

МЛФ – м'яка лікарська форма.

ВСТУП

Актуальність теми. Місцеві анестетики (від грец. *ἀναισθησία* — нечутливість), місцевоанестезуючі засоби — група лікарських засобів, які пригнічують збудливість кінцевих апаратів чутливих нервів та/або зворотно блокують проведення імпульсів по нервових волокнах. Знижуючи або повністю перериваючи потік імпульсів до центральної нервової системи, анестетики місцеві знімають біль без вимкнення свідомості [13, 29].

Місцеві анестетики зробили можливим виконання багатьох хірургічних процедур швидко, з меншою підготовкою та коротшим часом відновлення. Загальна анестезія та анестезія, яка заспокоює вас, можуть викликати такі побічні ефекти, як нудота, і анестезіолог, лікар, повинен спостерігати за вами, якщо вам вводять такі види анестезії — під час процедури та деякий час після неї. Однак при місцевій анестезії побічні ефекти та ускладнення виникають рідко і зазвичай незначні. Наприклад, ви можете відчувати певну хворобливість у місці введення ліків. У рідкісних випадках можлива алергічна реакція на анестетик [4, 20].

В розвинених країнах лікарі виписують рецепти для негайного виготовлення ліків у аптечних умовах. Визнано, що лікарські засоби, виготовлені екстемпорально фармацевтом за індивідуальним рецептом, мають вищу біофармацевтичну ефективність у порівнянні з промисловими аналогами. Екстемпоральне виробництво лікарських форм залишається актуальним, особливо для стаціонарів. Існуючий асортимент промислових лікарських засобів не може повністю задовольнити потреби пацієнтів, зокрема, деякі лікарські засоби не випускаються промисловістю з певних причин. Екстемпоральна рецептура компенсує дефіцит лікарських засобів, розширює можливості вибору лікаря та пацієнта у засобах терапії. Дані препарати дозволяють більш ефективно лікувати деякі захворювання, масове

промислове виробництво ліків для яких є економічно не вигідним, проте вони є життєво необхідними для певного контингенту пацієнтів [27].

Метою дослідження є обґрунтування складу та удосконалення технології екстемпорального гелю з анестезином.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання дослідження**:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані щодо використання анестетиків;
- довести актуальність удосконалення технології екстемпорального гелю з анестезином;
- обґрунтувати застосування АФІ та вибір основи;
- розробити та обґрунтувати технологію екстемпорального емульсійного гелю;
- вивчити технологічні властивості екстемпорального емульсійного гелю.

Об'єкти дослідження: місцеві анестетики, екстемпоральні МЛФ з анестезином.

Предмет дослідження: екстемпоральний комбінований гель з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном, кислотою борною для лікування трофічних виразок.

Методи дослідження. У ході виконання даної роботи було застосовано комплекс загальнонаукових методів дослідження, а саме: узагальнення, порівняння, аналіз, синтез, зіставлення та систематизація для опрацювання літературних джерел. Експериментальна частина включала вимірювання, моделювання, спостереження, порівняння, й проведення експериментів з приготування та дослідження зразків гелей. Також використовувались фізико-хімічні та технологічні методи аналізу.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтовано склад екстемпорального комбінованого гелю з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном, кислотою борною для

лікування трофічних виразок та удосконалено його технологію. Шляхом проведення органолептичних, фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень вивчено технологічні властивості гелю призначеного для лікування трофічних виразок. Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення складу та технології виготовлення екстемпоральних м'яких лікарських форм. Виконана робота є внеском у розширення та покращення асортименту вітчизняних лікарських препаратів.

Елементи наукового дослідження. У роботі представлені такі елементи наукового дослідження: обґрунтування вибору АФІ та основи, розробка та обґрунтування технології технології екстемпорального комбінованого гелю. Вивчення технологічних властивостей екстемпорального комбінованого гелю з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном, кислотою борною для лікування трофічних виразок.

Апробація результатів та публікації. Результати дослідження були представлені на XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів "Актуальні питання створення нових лікарських засобів" (м. Харків, 17-19 квітня 2024 року). За темою роботи опублікована 1 наукова публікація "Relevance of improving the technology of extemporal gel with anesthesin".

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 40 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 3-х розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел містить 35 джерел літератури (17 - іноземних, 18 - українських). Робота включає 3 таблиці, 15 рисунків.

РОЗДІЛ І.

Розділ І. Анестетики. Екстемпоральні МЛФ

1.1. Анестетики, історичні відомості

Протягом багатьох століть для зменшення болю під час хірургічних операцій використовували різні види ліків. Гомер писав про непенте, який, ймовірно, був каннабісом або опіумом. Арабські лікарі використовували опіум і білену. Через кілька століть британським морякам безкоштовно давали потужний ром, перш ніж після битви на борту корабля проводили термінову ампутацію [17, 20].



Рис. 1.1. Гемфрі Деві

У 1799 році сер Гемфрі Деві, британський хімік і винахідник, спробував вдихнути закис азоту і виявив його анестезуючу властивість, але наслідки його відкриття для хірургії були проігноровані. На початку 1840-х років у Великобританії та Сполучених Штатах увійшли в моду вечірки, на яких закис азоту, що міститься в сечових міхурах, розповсюджували та вдихали через її снодійний ефект. Незабаром виявилося, що ефір, який набагато зручніше транспортувати в маленьких пляшечках, є настільки ж сильним. У Сполучених Штатах кілька молодих стоматологів і лікарів незалежно один від одного експериментували з використанням закису азоту

або ефіру, щоб зменшити біль під час видалення зуба та інших незначних операцій. У 1845 році американський дантист Хорас Уеллс спробував публічно продемонструвати використання анестезії закисом азоту для видалення зубів. На жаль, демонстрація була визнана невдалою, оскільки пацієнт кричав під час процедури [11, 28, 31].



Рис. 1.2. Хорас Уеллс

Вільям Томас Грін Мортон дає ефірний наркоз під час першої успішної публічної демонстрації його використання під час операції, недатована гравюра.

Історики сперечаються про те, кому слід віддати належне першому застосуванню справжньої хірургічної анестезії, але американському стоматологу Вільяму Мортону довелося переконати медичний світ, що загальна анестезія була практичною пропозицією. У жовтні 1846 року він дав ефір пацієнту, якому видалили пухлину шиї в Массачусетській лікарні загального профілю в Бостоні. Американський хірург Кроуфорд Лонг використовував ефір у своїй практиці з 1842 року, але оприлюднив свої відкриття лише в 1849 році [1, 7, 20].

Історія розвитку медицини відома численними досягненнями, але подолання болю завжди вважалося одним із найзначущих досягнень, яке потенційно може вплинути на кожну людину на планеті. У 1846 році був здійснений важливий крок у цьому напрямку. У цій статті розглядається історія розвитку різних аспектів анестезіології, таких як гази, ларингоскопи, ендотрахеальні трубки, внутрішньовенні ліки, маски та системи доставки, і як деякі видатні підприємці та лікарі останніх двох століть привнесли їх у медичну практику.



Рис. 1.3. Вільям Т.Г. Мортон

Серед численних імен, які слід згадати, виділяється ім'я Вільяма Т.Г. Мортон (1819-1868), засновника сучасної анестезії. Молодий стоматолог із Бостона, доктор Мортон, шукав ефективний метод знеболення, кращий за той, який використовували багато стоматологів - закис азоту. Завдяки його наполегливості та відкриттям, разом із відомим хірургом Массачусетської загальної лікарні Джоном Коллінзом Уорреном (1778-1856), вони увійшли в історію 16 жовтня 1846 року, виконавши першу успішну хірургічну операцію з використанням анестезії. Доктор Мортон довів світу, що ефір - це газ, який, вдихнутий у належних дозах, забезпечує безпечну та ефективну анестезію.

Щодо розвитку конкретних методів анестезії, одним із відомих проривів було використання ендотрахеальної трубки для дихальних шляхів,

що запропонував педіатр Джозеф О'Двайер (1841-1898). Встановлення манжети на трубку стало інноваційною роботою Артура Геделю (1883-1956) та Ральфа М. Уотерса (1883-1979) у 1932 році, що значно полегшило проведення вентиляції з позитивним тиском. Також, важливими внесками стали розробка портативного ларингоскопа для введення ендотрахеальних трубок, що була спрямована Шевальє Джексоном (1865-1958), а також методика прямої ларингоскопії, винайдена Робертом Рейнольдсом Макінтошем (1897-1989) [3, 9, 20].

Щодо внутрішньовенних анестетиків, важливим проривом стало використання барбітуратів, зокрема тіопенталу натрію, яке було представлено в 1932 році. Цей препарат швидко набув популярності після докладного опису його використання доктором Джоном Ланді (1894-1973) з клініки Мейо.

Загалом, до 1846 року хірургія і біль були невіддільними поняттями, але після цього прориву ситуація змінилася. Подальший прогрес в анестезіології змінив обличчя медицини і відкрив нові можливості для хірургії та лікування, що раніше були неможливими через невитримання болю [8, 20].

1.2. Місцеві анестетики

Механізм дії місцевих анестетиків (МА) полягає в їхній здатності блокувати передачу імпульсів у нервових волокнах. Це досягається шляхом пригнічення натрієвих каналів у плазматичній мембрані нерва. Натрієві канали є важливими для генерації та проведення електричних сигналів у нервовій системі. Коли місцевий анестетик зв'язується з натрієвим каналом, він перешкоджає проникненню натрію, що призводить до блокування ініціації та поширення потенціалу дії [2, 15, 35].

Структурно, місцеві анестетики мають ліпофільне ароматичне кільце та гідрофільний третинний амін, з'єднані ефірним або амідним зв'язком. Ця структура визначає, чи належить місцевий анестетик до класу амінів-ефірів

або амінів-амідів. Вони можуть бути використані для нейроаксіальної аналгезії та анестезії, блокади периферичних нервів, підшкірної та тканинної інфільтрації та місцевої анестезії.

Лікарські засоби, включаючи місцеві анестетики, можуть існувати як заряджені та незаряджені форми. Незаряджена, більш ліпофільна форма легше проникає через нервові мембрани, тоді як заряджена, більш розчинна у воді форма зв'язується з більшою спорідненістю з натрієвим каналом. Рівновага між зарядженими та незарядженими формами визначається рКа препарату та рН тканини [4, 11, 23].

Сьогодні багато видів операцій можна безпечно та безболісно виконувати під час неспання. Місцева анестезія, яку також називають місцевою анестетикою, зазвичай являє собою одноразову ін'єкцію ліків, яка знеболює невелику ділянку тіла. Він використовується для таких процедур, як виконання біопсії шкіри або молочної залози, відновлення зламанної кістки або зашивання глибокого порізу. Ви будете прокинутися та бути наготові, і ви можете відчувати певний тиск, але ви не відчуватимете болю в зоні лікування.

При місцевій анестезії побічні ефекти та ускладнення виникають рідко і зазвичай незначні.

Є деякі процедури, які неможливо виконати без загальної анестезії або седації. Для інших процедур може знадобитися анестетик, який знеболює більшу частину тіла, наприклад від попереку вниз. Це називається регіонарною анестезією і використовується для таких процедур, як кесарів розтин, також кесарів розтин.

Але для багатьох процедур ваш лікар порекомендує місцевий анестетик. Для інших у вас може бути вибір. Якщо ви не бажаєте піддаватися седації, запитайте свого хірурга або анестезіолога, чи можна безпечно та комфортно виконати вашу процедуру під місцевою анестезією. Ви не тільки одужаєте та швидше повернетеся додому, але й процедура може бути дешевшою [6, 12, 32].

1.3. Екстемпоральні мазі

Мазі - одна з давніх лікарських форм, яка не втратила актуальності в сучасній медицині. За своєю природою мазі є структурованими дисперсними системами, що складаються з активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), рівномірно розподілених у мазевій основі. Історія використання мазей сягає часів стародавніх єгиптян, месопотамців, стародавніх римлян та греків. Спочатку до складу мазей входили подрібнені рослинні компоненти, мінерали, смоли та тваринні продукти на основі воску, масел та жирів.

З часом технологія виготовлення мазей удосконалювалася, з'явилися нові допоміжні речовини, такі як парафін, стеарин, вазелін, поліетиленгліколі, ланолін, емульгатори та мінеральні основи. Виробництво мазей перемістилося з аптек на галенові фабрики та спеціалізовані цехи.

Розвиток технології виробництва мазей відкрив можливості для створення нових допоміжних речовин і мазевих основ. В останні роки широке застосування знайшли різноманітні синтетичні полімери. Постійно з'являються нові інноваційні рішення в цій галузі [14, 18, 26].

Сьогодні мазі широко застосовуються у різних галузях медицини, таких як дерматологія, гінекологія, проктологія та отоларингологія. Близько 10-15% рецептів становлять екстемпоральні мазі. В деяких випадках призначаються резорбтивні мазі для доставки АФІ в глибокі шари шкіри, підшкірну клітковину або кровотік. Сучасні мазеві основи забезпечують тривале вивільнення активних речовин протягом 16-18 годин.

Головна перевага екстемпоральних мазей полягає у можливості визначити оптимальну дозу для кожного пацієнта з урахуванням особливостей його захворювання, що робить лікування максимально ефективним та безпечним. Крім того, екстемпоральні препарати містять мінімальну кількість допоміжних речовин та майже не містять консервантів. Слід зазначити, що переваги екстемпоральних мазей не обмежуються лише індивідуальним підбором доз та мінімізацією допоміжних компонентів.

Комбінування декількох активних інгредієнтів в одній лікарській формі дозволяє комплексно вплинути на різні симптоми захворювання відповідно до його патогенезу. Такий підхід забезпечує більш виражений терапевтичний ефект порівняно з окремим застосуванням кожного інгредієнта. Раціональне поєднання декількох АФІ в одному препараті комплексної дії забезпечує більш виражений терапевтичний ефект, ніж їх окреме застосування, що відповідає вимогам сучасної медичної практики.

Хоча значна частина виробництва мазей перемістилася на великі фармацевтичні підприємства, екстемпоральне виготовлення в аптеках залишається важливим напрямком. Це пояснюється необхідністю індивідуалізованого підходу до пацієнтів, особливо коли наявна алергія або протипоказання до готових лікарських препаратів [5, 16, 26].

Підсумовуючи, мазі залишаються затребуваною лікарською формою в різних сферах медицини завдяки своїй ефективності, зручності застосування та можливості індивідуального дозування. Екстемпоральне виготовлення мазей в аптеках дозволяє максимально врахувати особливості кожного пацієнта, забезпечуючи найбільшу безпеку та результативність лікування [14, 27].

Висновки до розділу 1

1. Проведено аналіз даних літератури щодо розвитку та використання анестетиків.
2. Розглянуто особливості застосування місцевих анестетиків.
3. Визначено особливості розвитку технології екстемпоральних мазей та їх актуальності.

РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У якості об'єкту дослідження було обрано «Мазь від трофічних виразок», що виготовляється в аптеці «Леда» та містить у своєму складі: анестезин, ксероформ, стрептоцид, танін, кислоту борну, воду очищену, ланолін, олію вазелінову.



Рис. 2.1. Мазь від трофічних виразок

2.1. Характеристика об'єкту дослідження

АФІ: анестезин, ксероформ, стрептоцид, танін, кислота борна.

Допоміжні речовини: вода очищена, Твін-80, олія персикова, Аристофлекс.

Анестезин (Бензокаїн) – лікарський засіб, місцевий анестетик. В 1898 Генріх Франц Петер Лімпріхт отримав анестезин і новокаїн [20].

Білий кристалічний порошок без запаху, слабогіркового смаку; викликає почуття оніміння. 1 г бензокаїну розчинний у 2500 мл води, 5 мл етанолу, 4

мл ефіру, 2 мл хлороформу, у жирних оліях (від 30 до 50 мл), у розведеній соляній кислоті. рКа 2,5. Молекулярна вага 165,19.

Протипоказання та обмеження до застосування:

- Гіперчутливість.
- Дитячий вік (до 2 років).
- Вагітність та годування груддю.

Побічна дія: контактний дерматит та/або реакції гіперчутливості (печіння, поколювання, свербіж, еритема, висипання, кропив'янка, набряк), стійке зниження чутливості в місці застосування; рідко, при надмірному використанні – метгемоглобінемія (особливо у немовлят та дітей молодшого віку) [4, 10].

Спосіб застосування та дози: внутрішньо, зовнішньо. При запаленні слухового апарату – по 4-5 крапель у зовнішній слуховий канал, з наступною тампонадою бавовняною тканиною, аплікацію повторюють (у разі потреби) кожні 1-2 год. Всередину, дорослим – по 0,3 г 3-4 рази на добу; вищі дози для дорослих: разова – 0,5 г, добова – 1,5 г. Дози для дітей – залежно від віку [16].

Застосування препарату per os призначено для знеболювання слизових оболонок, усунення спазмів та болю в шлунку, зниженню больових відчуттів і підвищеної чутливості стравоходу. Показаний при нудоті та блювоті, включаючи випадки блювоти у вагітних жінок, а також при захворюваннях, спричинених морською чи повітряно-крапельною формою передачі.

Для зовнішнього застосування використовують 5-10% мазі та порошки, при кропив'янці, шкірних захворюваннях, що супроводжуються свербінням, для знеболювання виразкових, ранових і опікових поверхонь, а також при загостренні шкірних патологій [4, 25].

Ректальне введення у формі супозиторіїв показано при захворюваннях прямої кишки (тріщини, свербіж, геморой). Місцево застосовують у вигляді 5-20% масляного розчину для змащування з метою знеболювання слизових оболонок.

Максимально допустимі дози препарату: разова - 0,3 г, добова - 1,5 г.

Побічна дія: свербіж, печіння, гіперемія у місці нанесення препарату [4, 10, 25].

Ксероформ (Трибромфенолат вісмуту, *Bismutum tribromphenylicum*) - лікарський препарат, 2,4,6-трибромфенолят вісмуту основний.

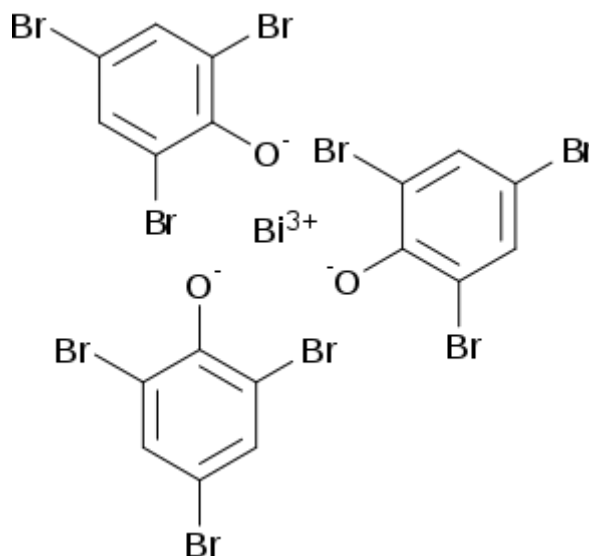


Рис. 2.2. Ксероформ

Хімічна формула $\text{Bi}(\text{OC}_6\text{H}_2\text{Br}_3)_3$ Жовтий дрібний порошок з характерним запахом, нерозчинний у воді, етанолі, етиловому ефірі та хлороформі.

Брутто-формула	$\text{C}_{18}\text{H}_6\text{BiBr}_9\text{O}_3$
ИЮПАК	2,4,6- трибромфенолят вісмуту основний
Хімічна назва	2,7-дигідрокси-1,3,2-бензодіоксабісмол-5-карбонової кислоти
Молярна маса	1198,35 г/моль
Фармакол. група Категорія:	Антисептики та дезінфікуючі засоби
Застосування	зовнішньо

Має в'яжучу, підсушуючу та антисептичну дію. Застосовують зовнішньо у порошках, присипках та мазях для лікування виразок, запалень слизових оболонок, попріlostей тощо. Входить до складу мазі Вишневського та гемороїдальних свічок «Анузол».

Ксероформ застосовується у комбустіології та пластичній хірургії. Препарат являє собою монокомпонентний порошок вісмуту трибромфеноляту з антисептичними, в'яжучими та підсушуючими властивостями [4, 10, 25].

Ксероформ застосовується в гнійній хірургії - ксероформ є одним із компонентів лініменту бальзамічного (за А.В. Вишневським), а також входить до складу сучасних перев'язувальних матеріалів.

Дія Ксероформу базується на взаємодії з білками тканинного ексудату та білковими структурами мікроорганізмів. Ця взаємодія призводить до утворення альбумінатів - стійких плівкових структур з коагульованого білка, які захищають ранову поверхню від пошкодження та пригнічують життєдіяльність патогенних мікроорганізмів. Крім того, Ксероформ забезпечує підсушуючий ефект, звужує капіляри і знижує їх проникність. Він вступає в реакцію з білками клітинної стінки збудників і сприяє їхній коагуляції, а також підвищує в'язкість ранового ексудату.

Ксероформ застосовується для в місцях трансплантації або для обробки опікових ран. Пов'язки з ксероформом не слід застосовувати, якщо для закриття опікової рани використовується культура кератиноцитів, оскільки препарат погіршує результати їх приживлення. Якщо опікова рана покрита струпом з коагульованих білків клітин епідермісу та плазми крові, цей струп не слід насильно видаляти. Ксероформ можна наносити лише на ранову поверхню з активною ексудацією, яка перешкоджає процесам нормального загоєння рани [10, 34].

Окрім загоюючого ефекту, ксероформ дозволяє боротися з таким ускладненням опіків, як колонізація опікових ран *Pseudomonas aeruginosa*. Після проведення розширеної перев'язки з некректомією в умовах загальної

анестезії надалі рекомендується ведення рани відкритим способом із регулярним присипанням її ксероформом. Завдяки своїм в'язким, підсушуючим та антисептичним властивостям ксероформ створює несприятливі умови для життєдіяльності збудника, зменшує вираженість токсемії та локальних проявів інфекційного процесу. Оскільки колонізація опікових ран синьогнійною паличкою є однією з головних проблем комбустіології, з частотою до 35%, усунення збудника сприяє підготовці ран до аутодермопластики.

Також ксероформ у формі порошку застосовується для обробки трофічних виразок нижніх кінцівок при посттромботичному синдромі, хоча при цьому відзначається висока частота контактного дерматиту.

Крім цього, ксероформ також рекомендується застосовувати у комплексі заходів щодо профілактики та лікування пролежнів. Пролежні є аналогом трофічних виразок, але мають деякі патогенетичні відмінності. Насамперед, пролежні утворюються у малорухливих людей у місцях найбільшого тиску на м'які тканини. Порушення капілярного кровотоку в артеріолах та прекапілярах обумовлює дегенеративно-некротичні зміни. Однак пролежні можуть виникати не лише у паралізованих пацієнтів. Навіть тривале (понад 2 години) перебування в наркозі на операційному столі може призвести до утворення пролежня у пацієнтів з надмірною масою тіла.

Ксероформ призначений виключно для зовнішнього застосування. Його можна застосовувати, присипаючи густим шаром порошку і покриваючи пов'язкою. Також можна використовувати у складі 3% мазевої пов'язки з вазеліном. Рекомендується застосовувати Ксероформ для відкритого способу обробки ран [10, 24].

Стрептоцид

Стрептоцид – антибактеріальний препарат із групи сульфаніламідів. Білий або майже білий дрібнокристалічний порошок слабогірккого смаку, з характерним трохи солодкуватим післясмаком.

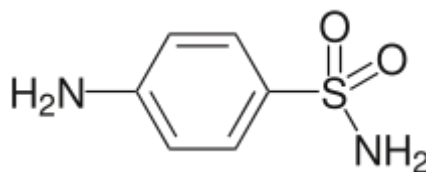


Рис. 2.3. Стрептоцид

Стрептоцид - це хіміотерапевтичний засіб з групи сульфаніламідів, який характеризується наступними особливостями: малорозчинний у холодній воді, легко розчинний у киплячій воді, розведених соляній кислоті, розчинах їдких лугів та ацетоні, важко розчинний у спирті, практично не розчинний в ефірі та хлороформі. Має молекулярну масу (молярну вагу) 172,21 та точку плавлення в діапазоні 164-167 °С.

Стрептоцид проявляє широкий спектр протимікробної дії, діючи бактеріостатично на патогенні мікроорганізми, зокрема, коки, кишкову паличку, шигелу, холерного вібріона, клостридії, агенти хвороб, такі як сибірка, дифтерія, катаральна пневмонія, чума, а також хламідії, актиноміцети, збудники токсоплазмозу. Механізм дії стрептоциду пов'язаний з конкурентним антагонізмом з пара-амінобензойною кислотою та конкурентним пригніченням ферменту дигідрофоліатсинтетази. Це призводить до порушення синтезу дигідрофолієвої, а потім тетрагідрофолієвої кислоти, і в результаті - порушення синтезу нуклеїнових кислот [7, 10, 25].

Препарат стрептоцид показаний для лікування інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами, таких як ангіни, бронхіт, бешихи, цистити, пієліти, ентероколіти, інфекційні захворювання шкіри та слизових оболонок, а також для лікування інфекцій шкіри, дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечовивідних шляхів, ранових інфекцій (як профілактика та лікування).

Протипоказання до застосування стрептоциду включають тяжку ниркову недостатність, захворювання крові, дефіцит глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази, нефрози, нефрити, гостру порфірію, базедову хворобу, період вагітності (особливо I та II триместри), лактацію, а також підвищену чутливість до сульфаніламідів.

При внутрішньому застосуванні можуть спостерігатися такі побічні ефекти як нудота, блювання, діарея, шкірні алергічні реакції. У рідких випадках можуть виникати нефротоксичні реакції, еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гіпопротромбінемія, агранулоцитоз, а також порушення зору, головний біль, запаморочення, периферичні неврити, гіпотиреоїдизм, атаксія, ангіоневротичний набряк.

Для зовнішнього застосування стрептоцид можна використовувати у формі порошку, мазі або лініменту. Прикладення препарату проводять безпосередньо на пошкоджену поверхню або на марлеву серветку, яка потім застосовується на поранене місце. При глибоких пораненнях можливе введення препарату в порожнину рани.

При тривалому лікуванні рекомендується регулярно контролювати кров'яний образ, функції нирок та печінки. Лікар повинен обережно призначати препарат пацієнтам з порушенням функції нирок. Під час лікування важливо забезпечити достатній обсяг рідини. Якщо виникають ознаки підвищеної чутливості до препарату, його слід припинити застосовувати [25, 27].

Танін

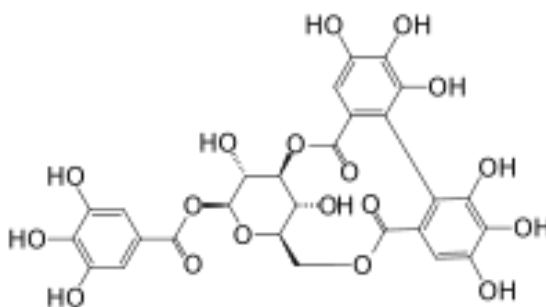


Рис. 2.4. Таніну хімічна формула



Рис. 2.5. Танін

Танін є аморфним світло-жовтим порошком, зі слабким своєрідним запахом, в'яжучого смаку, розчинним у воді, етанолі та гліцерині. У воді утворює колоїдні розчини, що мають кислу реакцію і мають сильну дубильну дію. Водні розчини утворюють опади з алкалоїдами, розчинами білка та желатини, солями важких металів. Застосовують як в'язкий та місцевий протизапальний засіб [33].

Таніни мають дубильні властивості і характерний в'яжучий смак. Дубильна дія танінів заснована на їхній здатності утворювати міцні зв'язки з білками, полісахаридами та іншими біополімерами.

Зареєстровані як харчові добавки з номером E181.

Таніни поділяються на два класи:

1. Таніни, що гідролізуються, — утворені багатоатомним спиртом, наприклад, глюкозою, у якого гідроксильні групи частково або повністю етерифіковані галовою кислотою або спорідненими сполуками;
2. конденсовані таніни - утворені конденсацією фенольних сполук, наприклад катехинів.

Основа гідролізованих танінів - складні ефіри галової кислоти або споріднених до неї дигалової та тригалової кислот з багатоатомним спиртом.

Конденсовані таніни є похідними флавоноїдів, головним чином димери 3,4-флавандіолу або 3-флаванолу [33, 34].

Знаходження у природі. Більшість ягід, таких як журавлина, полуниця та чорниця, містять як гідролізовані, так і конденсовані таніни. Горіхи розрізняються за кількістю дубильних речовин, що містяться в них. Деякі види жолудів дуба містять велику кількість танінів. Наприклад, було виявлено, що жолуди *Quercus robur* і *Quercus petraea* у Польщі містять 2,4-5,2 % та 2,6-4,8 % дубильних речовин у перерахунку на суху речовину, але дубильні речовини можна видалити шляхом вилуговування у воді, отже жолуді можуть стати їстівними. Інші горіхи, такі як фундук, волоські горіхи, pekan та мигдаль, містять меншу кількість дубильних сполук. Концентрація таніну у неочищеному екстракті цих горіхів безпосередньо не співвідноситься з тими самими співвідношеннями для конденсованої фракції. Гвоздика, естрагон, кмин, чебрець, ваніль та кориця містять таніни. Більшість бобових містять таніни. Найбільше танінів міститься у квасолі червоного кольору, а найменше – у квасолі білого кольору. Арахіс без шкаралупи має дуже низький вміст таніну. Нут містить ще менше танінов. Таніни чаю представлені катехінами з галловими ефірами, вміст (у заварці) від 4% у пресованому чаї та до 20% у зеленому чаї. При охолодженні чаю (напою) таніни надають каламутність, у зв'язку з меншою розчинністю у холодній воді.

Основними харчовими джерелами танінів для людини є чай та кава. Більшість вин, витриманих в обвуглених дубових бочках, містять таніни, ввібрані з деревини. Ґрунти з високим вмістом глини також сприяють утворенню танінів у винограді. Така концентрація надає провину характерної терпкості [33].

Було виявлено, що м'якоть кави містить незначну кількість танінів. Хоча цитрусові не містять танінів, соки помаранчевого кольору часто містять таніни з харчових барвників. Яблучний, виноградний та інші фруктові соки

містять велику кількість танінів. Іноді таніни навіть додають у сидри, щоб надати їм більш терпкий смак [33].

Окрім альфа-кислот, що екстрагуються з хмелю для надання пиву гіркого смаку, також наявні конденсовані таніни. Таніни містяться в корі, деревині, листі, плодах (інколи в насінні, корінні, бульбах) багатьох рослин, серед яких: дуб, каштан, акація, ялина, модрина, тсуга канадська, евкаліпт, какао, гранатове дерево, черемха, хурма, хінне дерево квебрахо та інші. Таніни надають листю та плодам терпкий, в'яжучий присмак. Вони пригнічують ріст патогенних для певних рослин мікроорганізмів, захищаючи їх від поїдання тваринами (жуйні тварини, імовірно, сприймають смак танінів як неприємний, тому неохоче споживають такий корм, проте він не є отруйним). Таніни здебільшого екстрагують з кори акації, ялини та каштану у вигляді водного екстракту.

Таніни, які містяться в рослинах, відіграють важливу роль у захисті рослин від патогенних мікроорганізмів та хижаків. Вони мають антибактеріальні та протизапальні властивості, що робить їх корисними в багатьох галузях, включаючи косметологію [33].

Основні властивості таніну включають його здатність:

- в'язати та утримувати вологу;
- мати дезінфікуючу дію;
- сприяти загоєнню ран;
- захищати від негативного впливу навколишнього середовища;
- зміцнювати шкіру.

У косметичних продуктах для проблемної шкіри, засобах для загоєння ран та у кремах та лосьйонах для жирної шкіри танін використовується для його корисних властивостей. Однак, не рекомендується використовувати танін у засобах для сухої або чутливої шкіри, оскільки він може бути занадто сушитися.

Танін добре розчиняється у воді та гліцерині, тому використовується у водних розчинах для косметичних цілей.

Дозування:

- Гелі, що змиваються, для проблемної шкіри – до 2%;
- Креми для жирної та проблемної шкіри – до 1%;
- Ранозагоювальні мазі та креми – до 5%.

Зберігати в добре закритій тарі в сухому приміщенні, що провітрюється.

У промисловості таніни використовуються для дублення шкіри та хутра, приготування чорнила, протруювання текстильних волокон, надання різним напоям терпкого та в'яжучого смаку та як харчовий барвник (E181).

У медицині таніни знаходять застосування як в'яжучі лікарські засоби, протиотрути (при отруєнні солями свинцю, ртуті та ін), протидіарейні, кровоспинні та протигемороїдальні засоби. Також використовуються хірургами для дублення шкіри рук перед виконанням операції. Едуард Девідсон в 1925 році вперше використовував таніни для лікування важких опіків. У 1940-х роках танінові компреси поступово вийшли з ужитку у зв'язку з появою більш ефективних протиопікових засобів [33].

Борна кислота



Рис. 2.6. Борна кислота

Борна кислота (лат. *acidum Boricum*, ортоборна кислота, хімічна формула — H_3BO_3 або $\text{B}(\text{OH})_3$) — слабка кисневмісна неорганічна кислота, що відповідає вищому ступеню окислення бору (+3). Безбарвна кристалічна речовина у вигляді лусочок, без запаху. Має шаруваті триклінні ґрати, в яких молекули кислоти з'єднані водневими зв'язками в плоскі шари, шари з'єднані між собою міжмолекулярними зв'язками [19].

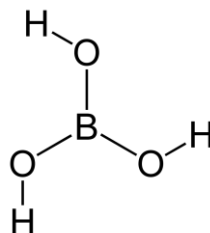


Рис. 2.7. Хімічна формула борної кислоти

У природних умовах борна кислота присутня у вільному стані у вигляді мінералу сасоліну, а також міститься у мінеральних водах. Борна кислота належить до одноосновних кислот Льюїса та широко використовується як інсектицид, антисептик, вогнезахисний склад, поглинач нейтронів або попередник для отримання інших хімічних сполук.

У природних умовах борна кислота присутня у вільному стані у вигляді мінералу сасоліну, а також міститься у мінеральних водах. Борна кислота належить до одноосновних кислот Льюїса та широко використовується як інсектицид, антисептик, вогнезахисний склад, поглинач нейтронів або попередник для отримання інших хімічних сполук. При нагріванні ортоборна кислота втрачає воду і спочатку переходить у метаборну кислоту, а потім у тетраборну $\text{H}_2\text{B}_4\text{O}_7$. При подальшому нагріванні відбувається повне зневоднення до борного ангідриду [19].

Водні розчини борної кислоти є сумішшю поліборних кислот загальної формули $\text{H}_{3m-2n}\text{B}_m\text{O}_{3m-n}$.

Водні розчини борної кислоти являють собою складну систему, що складається з поліборних кислот загальної формули $\text{H}_{3m-2n}\text{B}_m\text{O}_{3m-n}$.

Кристалічна структура борної кислоти характеризується відстанню між сусідніми шарами 318 пм.

Борний спирт є розчином борної кислоти в етиловому спирті концентрацією 70% об'ємних часток. Спиртові розчини борної кислоти з концентраціями 0,5%, 1%, 2%, 3%, 5% мас., приготовані на 70% етанолі, використовуються як антисептичні та протисвербіжні засоби в дерматологічній практиці. Їх застосовують для обробки здорових ділянок шкіри навколо вогнищ піодермії, а також у формі вушних крапель [19].

Борна кислота є потенційно токсичною речовиною при безконтрольному пероральному введенні. Токсична концентрація в організмі людини, особливо дитини, може виникнути внаслідок регулярного застосування. Смертельна доза при пероральному отруєнні становить 15-20 г для дорослої людини та 4-5 г для дітей.

Борна кислота має тривалу історію застосування в медицині з 1860-х років як антисептичний засіб завдяки її нездатності подразнювати рани та відсутності смаку, запаху та кольору. Однак, у сучасній медичній практиці її протимікробна ефективність вважається низькою. У 1987 році використання борної кислоти як антисептика для дітей, вагітних та годуючих жінок було заборонено через її низьку активність та високу токсичність [19].

Основними сферами застосування борної кислоти є: виробництво борних добрив для сільського господарства, виготовлення буферних розчинів у лабораторіях для забезпечення стабільності рН. У медицині як самостійний дезінфікуючий засіб для дорослих пацієнтів та у вигляді 2% розчину для промивання шкіри після попадання лугів. Для виробництва комбінованих лікарських препаратів, наприклад, паст Теймура для лікування шкірних захворювань. У складі електролітів для процесів міднення та нікелювання в промисловості. Як люмінофор або компонент люмінофора для навчальних експериментів з дослідження люмінесценції речовин.

Таким чином, незважаючи на обмежене застосування в сучасній медицині, борна кислота залишається важливою сполукою з різноманітними промисловими та науковими застосуваннями [19].

Допоміжні речовини:

Персикова олія (*Oleum persicorum*) - жирна олія, яку отримують шляхом холодного пресування насіння рослин під родини маслинових - *Prunoideae*: персика звичайного - *Persica vulgaris* Mill., абрикоса звичайного - *Armebiaca vulgaris* Lam., сливи домашньої - *Prunus domestica* L., сливи - *Prunus divaricata*, Ledeb.



Рис. 2.8. Персикова олія

Персикова олія - прозора масляниста рідина світло-жовтого кольору, без запаху або зі слабким характерним запахом, приємного маслянистого смаку. Не висихає на повітрі. При температурі -10°C олія не повинна застигати, залишаючись рідкою і прозорою, на поверхні олії допускається лише тонка плівка. Розчинна в 60 частинах абсолютного спирту, легко розчиняється в ефірі, хлороформі; густина - 0,914-0,920; показник заломлення - 1,470-1,473; кислотне число не більше 2,5; число омилення - 185-195; йодне число - 96-103.

Використовується як розчинник для виробництва ін'єкційних розчинів (хризанол, камфора, дезоксикортикостерону ацетат, діетилтетилбестрол пропіонат, ергокальциферол, прогестерон, ретинолу ацетат, синестрол, тестостерону пропіонат), суспензій (біохінол, бісмоверол). Входить до складу спермацетатної мазі, емульсій, тетрациклінової мазі, зубної пасти. М'яка проносна лікарська речовина [4, 10, 25].

Твін-80 - рідка речовина від світло-жовтого кольору зі слабким запахом, гірким смаком. Складний ефір олеїнової кислоти та сорбітану поліоксиетилованого. Відноситься до синтетичних емульгаторів. Розчинний у воді та органічних розчинниках. Щільність від 1060 до 1100 г / см³; рН від 6,0 до 8,0 (5% -ний водний розчин препарату потенціометрично), ГЛБ 14,5. [10, 25].

Aristoflex (Aristoflex AVC) являє собою нейтралізований зшитий сополімер акриламідопропілпропансульфонової кислоти і вінілпіролідону. Емульсії з Aristoflex мають приємні реологічні і тактильні властивості, можуть виготовлятися при рН від 4,0 і залишаються стабільними навіть без додаткового введення емульгаторів [10, 25].



Рис. 2.9. Aristoflex (Aristoflex AVC)

Aristoflex застосовується як загущувач для емульсій типу "олія у воді" (молоко, вершки, вершки-гель) і як гелеутворювач для водних систем [34].

Особливості застосування: Aristoflex AVC чутливий до електролітів. Aristoflex AVC можна використовувати в широкому діапазоні рН (4,0 - 9,0). Більш низький рівень рН (нижче 4,0) може призвести до розпаду полімеру з виділенням кислоти при тривалому зберіганні, і, отже, до втрати в'язкості. Aristoflex AVC добре сумісний з органічними полярними розчинниками, що дозволяє готувати водно-спиртові гелі з вмістом етанолу більше 50%.

Розчинний у воді або олії. Введення 1% Aristoflex AVC дозволяє отримати стабільну емульсію, яка містить 15-20% олії.

Зберігання: при тривалому зберіганні рекомендується зберігати в темному місці при температурі до +25°C, оберігати від попадання прямих сонячних променів і вологи [25].

Очищена Вода (Aqua purificata) прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. CAS № 7732–18–5, H₂O. Ткип – 100 °C, Тпл – 0 °C; показник заломлення – 1,3330; питома вага – 0,9971 (25 °C). Змішується з полярними розчинниками [22, 25].

2.2. Методи дослідження

Під час досліджень використовували сучасні технологічні, фізичні та механічні методи для об'єктивної оцінки як зразків.

Опис. Проводилося оцінювання органолептичних характеристик зразків гелів, зокрема їх зовнішнього вигляду та характерних ознак, таких як забарвлення, запах і консистенція. МЛФ аналізували на предмет наявності або відсутності ознак фізичної нестабільності, таких як агрегація частинок, коагуляція, розшарування та інші.

Визначення забарвлення і запаху. Для визначення забарвлення і запаху зразків МЛФ використовували мазки, які наносились на предметне скло шаром товщиною 2–4 мм.

Визначення однорідності гею, проводиться згідно з методикою, наведеною в монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ) 2.0, Т. 3 "М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках". Метод передбачає візуальну оцінку зразків маси 20-30 мг між предметними скельцями на відстані 30 см. Зразок вважається однорідним за відсутності видимих частинок, включень та ознак фізичної нестабільності в усіх пробах [21, 27].

Оптична мікроскопія

Для дослідження розміру часток у м'яких лікарських формах застосовується оптична або світлова мікроскопія. Світловий мікроскоп є оптичною системою з двома ступенями збільшення - об'єктивом та окуляром. Об'єктиви 4X та 10X використовуються для дослідження розмірів часток. Роздільна здатність оптичного мікроскопа складає близько 0,2-0,3 мкм.



Рис. 2.10. Мікроскоп Granum R 40

Визначення рН водних розчинів мазей є важливим показником, що характеризує фізичні та хімічні властивості препарату, впливає на стабільність, всмоктування лікарських речовин та біологічну сумісність з тканинами організму. Для вимірювання рН водну дисперсію мазі готують шляхом розчинення 2,5 г мазі в 22,5 мл очищеної води з подальшим потенціометричним визначенням згідно з вимогами ДФУ [21].

Висновки до розділу 2

1. Визначено об'єкт дослідження - екстемпоральний емульсійний гель з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном, кислотою борною для лікування трофічних виразок.
2. Наведено властивості АФІ та допоміжних речовин.
3. Визначено коло методів, необхідних для дослідження технологічних властивостей МЛФ.

РОЗДІЛ III.

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ З АНЕСТЕЗИНОМ

3.1. Теоретичне обґрунтування складу МЛФ

Анестезин використовується для знеболення слизової оболонки стравоходу і шлунку у вигляді таблеток і порошку, а також у комбінованих препаратах у вигляді мазі, присипки, аерозолю, олійних розчинів для зовнішнього застосування для місцевого знеболення при геморої, тріщинах заднього проходу, опіках I и II ступеня [23, 30].

Згідно з даними "Державного реєстру лікарських засобів України" зареєстровано 21 лікарський препарат, що містять анестезин (бензокаїн) серед яких МЛФ складають 19,1 % (3 мазі та 1 гель). Щодо екстемпоральних прописів, анестезин входить до складу присипки «Житнюка» та спрею знеболювального для м'язів та суглобів «Аптека Павлова» (місто Одеса). В Аптеці «Леда» (місто Харків) виготовляється екстемпоральна мазь за складом ланолін, олія вазелінова, ксероформ, стрептоцид, анестезин, вода очищена, танін, кислота борна [24].

При лікуванні трофічних виразок використовують екстемпоральну мазь за складом:

Rp: Xeroformii 6.0

Acidi borici 1.5

Anaesthesini 2.0

Streptocidi 6.0

Tannini 2.0

Aquae purificate 5.0

Olei vazelini 12.5

Lanolini 10.0

M. f. unguentum

D. S. Для лікування трофічних виразок.

Загальна маса мазі 45 г.

Даний лікарський препарат комбінована мазь за рахунок нерозчинних речовин, що утворюють суспензію, це ксероформ, борна кислота та стрептоцид; анестезин розчиняється в олії; танін розчиняється у воді.

Вазелінова олія досить стабільна і набула значного розповсюдження для приготування мазей, разом з вазеліном, але для підвищення біодоступності АФІ дослідженнями чисельних науковців було обґрунтовано раціональність використання гелевої основи. До того ж ланолін має досить неприємний запах.

Завдяки використанню персикової олії ми розчиняємо анестезин та можливо підвищити біодоступність діючих речовин, гелева основа додатково буде зволожувати шкіру. Загальна маса мазі за рецептом 45,0 г для зручності розрахунків ми перерахували склад на 100,0 г без зміни концентрації діючих речовин.

Для подальших досліджень обрано склад комбінованої МЛФ:

Rp:	Xeroformii	13,3
	Acidi borici	3,3
	Anaesthesini	4,4
	Streptocidi	13,3
	Tannini	4,4
	Aristoflex AVC	1,0
	Tweeni-80	3,0
	Olei Persicorum	28,0
	Aquae purificate	29,3
	M. f. unguentum	
	D. S. Для лікування	
	трофічних виразок.	

Маса загальна 100,0

Даний лікарський препарат комбінований гель за рахунок нерозчинних речовин, що утворюють суспензію, це ксероформ, борна кислота та стрептоцид; анестезин розчиняється в олії; танін розчиняється у воді. Таким чином утворюються суспензійна, розчин та емульсійна системи. Гелева система утворюється за рахунок наявності Aristoflex AVC.

Призначають для лікування трофічних виразок [].

3.2. Обґрунтування технології екстемпорального комбінованого гелю

Відповідно до класичної технології приготування комбінованих мазей, спочатку готують мазь суспензію. Відважують стрептоцид у ступку та подрібнюють зі спиртом етиловим, додають борну кислоту, змішують, додають ксероформ.

Відмірюють воду очищену, розчиняють танін та додають гелеутворювач. Отриману рідину додають до суміші АФІ у ступці та подрібнюють за правилом Дерягіна. Таким чином виконуємо правило приготування мазей суспензій.

Аристофлекс, це емульгатор, що не потребує нейтралізації для утворення гелю, але кисле середовище борної кислоти, що частково розчиняється у воді прискорює процес гелеутворення.

Відважуємо олію персикову у порцеляновій чашці, у ній розчиняємо анестезин при нагріванні до 40 °С. У чистій ступці змішуємо олійний розчин анестезину та емульгатор Твін-80. Додаємо гель аристофлексу, що містить АФІ (ксероформ, стрептоцид, танін, кислоту борну) невеличкими порціями та ретельно перемішуємо до утворення емульсії. Отриману комбіновану МЛФ пакуємо у баночки з темного скла та оформлюємо до відпуску [].

3.3. Органолептичні показники екстемпорального комбінованого гелю

Органолептичні характеристики гелю були оцінені шляхом візуального огляду. Вивчалися такі показники, як прозорість, забарвлення, однорідність, запах та консистенція. Критерієм однорідності вважалася відсутність окремих видимих частинок компонентів, сторонніх домішок, а також будь-яких ознак коагуляції, агрегації частинок або розшарування фаз. Однорідність препарату є важливим показником його якості, оскільки забезпечує рівномірний розподіл активних речовин, що впливає на ефективність та безпечність його застосування.

Результати оцінки представлені у таблиці 3.1.

Відповідно до зовнішнього вигляду, досліджувана МЛФ представляє собою однорідний, не прозорий гель, світло-коричневого кольору зі слабким запахом. Отримані дані свідчать, що протягом 12 днів зберігання при кімнатній температурі органолептичні властивості зразка гелю залишилися без змін.

Таблиця 3.1.

Вивчення органолептичних показників екстемпорального комбінованого гелю

Показники якості	екстемпоральний емульгель	екстемпоральний емульгель після 12 діб зберігання
Колір	світло-коричневий	світло-коричневий
Запах	слабкий специфічний	слабкий специфічний
Розшарування	не спостерігається	не спостерігається
Консистенція	густа	густа
Однорідність	однорідний	однорідний
Прозорість	не прозорий	не прозорий

3.4. Мікроскопія екстемпорального комбінованого гелю з анестезином

Визначення розміру часток проводили методом світлової мікроскопії за методикою, наведеною у розділі 2. Метод світлової мікроскопії дозволяє отримати точну інформацію про морфологічні характеристики часток, такі як їх розмір, форма, що є важливим для контролю якості та стабільності гелей.

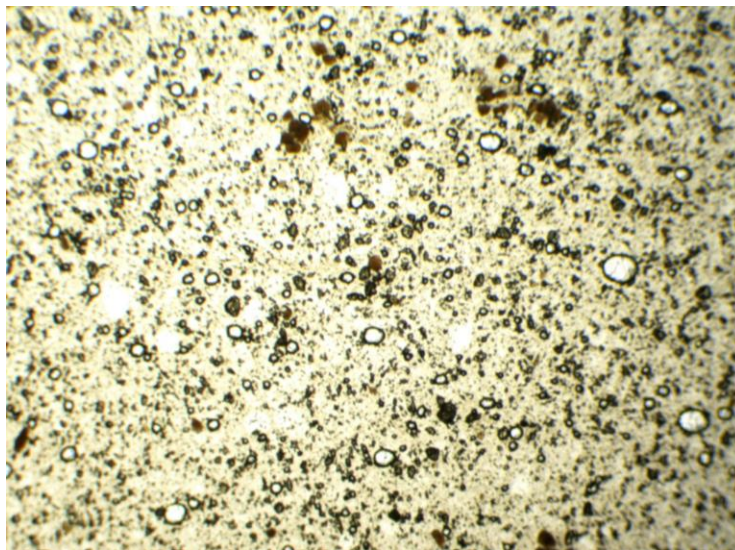


Рис. 3.1. Зразок емульгелю з анестезином при x40 збільшенні

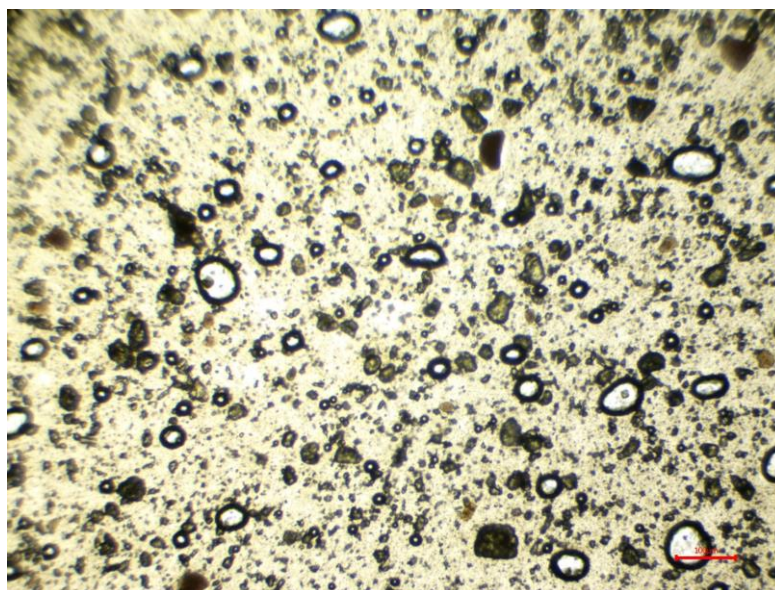


Рис. 3.2. Зразок емульгелю з анестезином при x100 збільшенні

В результаті досліджень було встановлено, що значення рН знаходиться в діапазоні від 4,67 до 5,1. Було знайдено середнє значення рН $4,82 \pm 0,17$.

Висновки до розділу III

1. Теоретично обґрунтовано склад екстемпорального комбінованого гелю з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном, кислотою борною для лікування трофічних виразок.
2. Обґрунтовано та розроблено технологію екстемпорального комбінованого гелю.
3. Визначено органолептичні показники екстемпорального емульсійного гелю, та доведено його стабільність при зберіганні протягом 10 діб.
4. Значення рН МЛФ знаходиться в діапазоні від 4,67 до 5,1.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано склад екстемпорального комбінованого гелю з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном, кислотою борною для лікування трофічних виразок та удосконалено його технологію.
2. Проведено аналіз літературних джерел, щодо застосування місцевих анестетиків на фармацевтичному ринку.
3. Розглянуто особливості застосування місцевих анестетиків.
4. Обґрунтовано та розроблено технологію екстемпорального комбінованого гелю з анестезином, ксероформом, стрептоцидом, таніном та кислотою борною.
5. Проведено мікроскопію зразків екстемпорального комбінованого гелю, доведено рівномірний розподіл часток.
6. Доведено, що значення рН екстемпорального комбінованого гелю слабо кисле $4,82 \pm 0,17$.

Список використаних джерел

1. ATC / DDD Index 2019. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. 2019. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Date of access: 30.01.2024).
2. Ayuse T., Kurata S., Ayuse T. Successful Dental Treatments Using Procaine Hydrochloride in a Patient Afraid of Local Anesthesia but Consenting for Allergic Testing with Lidocaine: A Case Report. *Local Reg Anesth*. 2020. Vol. 13. P. 99–103. DOI: [10.2147/LRA.S268498](https://doi.org/10.2147/LRA.S268498) (Date of access: 30.01.2024).
3. Carness Jeffrey, Lenart Mark. Current Local Anesthetic Applications in Regional Anesthesia. *Topics in Local Anesthetics*. URL: https://www.researchgate.net/publication/335214013_Current_Local_Anesthetic_Applications_in_Regional_Anesthesia (Date of access: 30.01.2024).
4. Dmytriiev D., Lisak Y., Zaletska O. Adjuvants in pain medicine. Selection of the drug depending on the desired effect – so which drug to choose? *Pain medicine*. 2020. Vol. 5. P. 4–14. DOI: [10.31636/pmjua.v5i2.1](https://doi.org/10.31636/pmjua.v5i2.1) (Date of access: 30.01.2024).
5. Eco-friendly synthesis of Zinc nano particles for dyes decolorization using catalpa bignonioides broth / G. Raju et al. *Int. J. of Multidisciplinary and Current research*. 2017. Vol. 5. P. 345–354.
6. Hemodynamic changes following injection of local anesthetics with different concentrations of epinephrine during simple tooth extraction: A prospective randomized clinical trial / N. Abu–Mostafa et al. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2015. Vol. 76. P. e471–e476. DOI: [10.4317/jced.52321](https://doi.org/10.4317/jced.52321) (Date of access: 30.01.2024).
7. In vitro antioxidant, antilipoxygenase and antimicrobial activities of extracts from seven climbing plants belonging to the Bignoniaceae / C. A Torres. et al. *Journal of integrative medicine*. 2018. Vol. 87. P. 123–136.
8. Jonson S. M., Saint John B. E., Dine A. P. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical Infections*. 2008. Vol. 9(2). P. 205–213.

9. Kozlovska I. Graded dosing of local anesthetic for spinal anesthesia during orthopedic and traumatological operations on the lower extremities. *TRAUMA*. 2022. Vol. 23(6). P. 36–40. DOI: [10.22141/1608-1706.6.23.2022.921](https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.23.2022.921) (Date of access: 30.01.2024).
10. Maitz M. F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 2015. Vol. 1(3). P. 56–68.
11. Mini-invasive methods of treatment of diabetic foot pain / D. Dmytriiev et al. *Pain medicine*. 2019. Vol. 4(3). P. 4–50. DOI: [10.31636/pmjua.v4i3.1](https://doi.org/10.31636/pmjua.v4i3.1) (Date of access: 30.01.2024).
12. Mumba Jesse Musokota, Kabambi Freddy Kasandji, Ngaka Christian Tshebeletso. Pharmacology of Local Anaesthetics and Commonly Used Recipes in Clinical Practice. *Current Topics in Anesthesiology*. DOI: [10.5772/67048](https://doi.org/10.5772/67048) (Date of access: 30.01.2024).
13. Physicochemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of antiinflammatory and anesthetic effects / V. Tarasenko et al. *Annali d'Italia*. 2020. Vol. 1(4). P. 37–39.
14. Research on the development of the composition and technology of emulgel with a probiotic component for the treatment of infectious and inflammatory diseases / A. V. Soloviova et al. *News of Pharmacy*. 2023. Vol. 106(2). P. 31–37.
15. Šimurina Tatjana. Local Anesthetics and Steroids: Contraindications and Complications – Clinical Update. *Acta Clinica Croatica*. 2019. DOI: [10.20471/acc.2019.58.s1.08](https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.s1.08) (Date of access: 30.01.2024).
16. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12(06). P. 32–36.
17. Thomas Donna–Ann. Local Anesthetics. *Oxford Medicine Online*. 2018. DOI: [10.1093/med/9780190626761.003.0005](https://doi.org/10.1093/med/9780190626761.003.0005) (Date of access: 30.01.2024).
18. Басенко І. Л., Суслов О. С., Володичев Д. С. Рекомендації третього з'їзду american society of regional anaesthesia стосовно системної

токсичності місцевих анестетиків. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2022. № 2. С. 98–108. DOI: [10.31379/2411.2616.12.2.11](https://doi.org/10.31379/2411.2616.12.2.11) (дата звернення: 30.01.2024).

19. Борна кислота. Вікіджерела. URL: <https://w.wiki/A74c> (дата звернення: 22.04.2024).

20. Відкриття місцевої анестезії. Вікіджерела. URL: <https://w.wiki/9cvn> (дата звернення: 30.01.2024).

21. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. С. 29–30.

22. Державна Фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. С. 279–281.

23. Дмитрієв Д., Лисак Є. Дискусійні проблеми використання місцевих анестетиків при ультразвуковому набряку. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2023. Vol. 2(103). Р. 44–49. DOI: 10.25284/2519-2078.2(103).2023.284626 (Date of access: 30.01.2024).

24. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 15.07.2019. URL: <https://medhub.info> (дата звернення: 30.01.2024).

25. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. Посіб. Для студентів вищ. Фармац. Навч. Закл. / авт.: О А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016.

26. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і СО₂ екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці / Л. Л. Давтян та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5–6. С. 80–89.

27. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування) : метод. рек. / О. І. Тихонов та ін. Київ : Агентство Медичного Маркетингу, 2016. 352 с.
28. Зайков С. В., Кайдашев І. П., Гуменюк Г. Л. Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків. *Infusion & Chemotherapy*. 2020. № 3. Р. 43–51. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-43-51 (Date of access: 30.01.2024).
29. Місцеві анестетики: механізм дії, токсичні реакції та їх профілактика / Ю. Л. Кучин та ін. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасєва*. 2011. Т. 12, № 2. С. 33–47.
30. Місцеві анестетики: сучасний погляд / Ю. Л. Кучин та ін. *Pain Medicine Journal*. 2016. Vol. 3(3). Р. 7–18.
31. Мунтян О. В. Порівняльна оцінка ефективності засобів та методів місцевого знеболення при лікуванні карієсу зубів та пульпіту : дис. ... канд. мед. наук. Вінниця, 2016. 188 с.
32. Опришко В. І., Мамчур В. Й., Камінська Т. А. Анестетики місцеві. *Велика українська енциклопедія*. URL: <https://vue.gov.ua/> (дата звернення: 31.03.2024).
33. Таніни. Вікіджерела. URL: <https://w.wiki/A74Y> (дата звернення: 17.01.2024).
34. Фармакологія / І. С. Чекман та ін. 3–тє вид., випр. та доопрац. Вінниця : Нова книга, 2016. 784 с.
35. Шеремета Л. М. Побічна дія засобів для місцевої анестезії при їх клінічному застосуванні. *Галицький лікарський вісник*. 2014. Т. 21, № 3. С. 119–120.