

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

факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО
ПРЕПАРАТУ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПс18з (5,5) -
01а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних
препаратів

Владислав БАСКОВ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Олександр МАНСЬКИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, к.фарм.н., доцент Ірина
КРИКЛИВА

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена актуальному питанню розробки ЛП антимікробної дії на основі похідних нітрофурану. Розроблено склад та технологію гелю антимікробної дії; за ДФУ визначено показники якості гелю.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 66 сторінок, 7 таблиць, 3 рисунки, 33 найменування літератури.

Ключові слова: гель, антимікробні препарати, раневі процеси, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the topical issue of developing antimicrobial drugs based on nitrofuran derivatives. The composition and technology of the antimicrobial gel were developed; the quality indicators of the gel were determined according to the SPS.

The work consists of a table of contents, introduction, three chapters, and conclusions. The total volume of the work is 66 pages, 7 tables, 3 figures, 33 references.

Key words: gel, antimicrobial drugs, wound processes, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Характеристика гелю як МЛФ	8
1.2 Обґрунтування вибору основ для МЛФ	10
1.3 Використання похідних нітрофурану як діючої речовини при отриманні м'яких лікарських форм	14
1.4 Маркетингові дослідження	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	22
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1 Обґрунтування доцільності складу гелю	23
2.2 Характеристика об'єктів досліджень та допоміжних речовин, що входять до складу гелю антимікробної дії	23
2.2.1 Характеристика діючої речовини.....	23
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	24
2.2.3 Характеристика методів оцінки гелю.....	27
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	30
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	31
3.1 Розробка складу та технології гелю	33
3.1.1 Мікроскопічне дослідження модельних зразків гелю.....	38
3.1.2 Визначення рН модельних зразків гелю.....	40
3.1.3 Оцінка вивільнення діючої речовини з основи розроблених складів гелів.....	41

3.1.4 Вивчення герметичності пакування.....	43
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	47
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	49
ДОДАТКИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДР – діюча речовина

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарська форма

МЛФ – м'яка лікарська форма

ПВП – полівінілпіролідон

ПЕГ - поліетиленгліколь

ТД – тверда дисперсія

Ф - фурадонін

ВСТУП

Актуальність роботи. На сьогодні однією з основних вимог до лікарських препаратів антимікробної дії є скорочення їхніх побічних ефектів і підвищення зручності застосування. При цьому лікарські препарати (ЛП) повинні забезпечувати найбільш швидке і повне вивільнення діючої речовини (ДР) з лікарської форми і проникнення ДР у вогнище ураження, зокрема, при місцевому застосуванні. Разом з тим, для сучасної клінічної медицини однією з наймасштабніших проблем залишається постійне підвищення антибіотикорезистентності у патогенної мікрофлори, що обмежує застосування багатьох давно відомих ДР і значно ускладнює лікування запальних процесів, ран [18, 30].

Тому, актуальним завданням є розробка протимікробних ЛП з механізмом дії, відмінним від такого в антибіотиків, з доведеною ефективністю та зручних до застосування. До таких препаратів належать ЛП на основі похідних нітрофурану [28].

Мета роботи. Розробка складу і технології препарату антимікробної дії для обробки ран у формі гелю.

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

- розглянути особливості технології м'яких лікарських форм, зокрема гелю, використовуючи літературні джерела;
- провести аналіз фармацевтичного ринку препаратів антимікробної дії для лікування ран;
- розробити склад та технологію гелю, що має антимікробну дію, на основі похідних нітрофурану;
- провести контроль якості отриманого гелю.

Об'єкт дослідження: гель, якій містить синтетичне похідне нітрофурану – фурадонін.

Предмет дослідження: гель антимікробної дії.

Методи дослідження: при виконанні роботи використовувались фізико-хімічні та технологічні методи, що забезпечують отримання відтворюваних та достовірних даних згідно ДФУ.

Апробація результатів дослідження і публікації: Тези за темою роботи.

Розробка складу гелю з антибактеріальними властивостями / Басков В.О., Ковальов В.В., Ніколайчук Н.О. Науковий керівник: Манський О.А. // Youth Pharmacy Science: матеріали IV Всеукраїнської науковопрактичної конференції з міжнародною участю (6-7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – С. 106-107.

Об'єм і структура роботи: Кваліфікаційна робота викладена на сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу з результатами експериментальних досліджень, списку використаних інформаційних джерел. Робота ілюстрована 7 таблицями і 3 рисунками. Бібліографія включає 33 інформаційних джерела.

ГЛАВА 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Характеристика гелю як МЛФ

М'які ЛФ з в'язко-пластичною консистенцією є одними з найбільш затребуваних ЛФ на сучасному фармацевтичному ринку. Це пов'язано з високою ефективністю представників ЛФ – гелів, мазей і кремів низкою переваг їх перед іншими ЛФ.

Переваги гелів і мазей полягають наступні:

можливо введення до складу різних за агрегатним станом ДР (оскільки у в'язкому середовищі фізико-хімічні процеси протікають повільно);

можливо одночасне введення в основу компонентів, що взаємодіють між собою;

можливо введення ДВ у дрібнодисперсному стані без додаткових операцій;

можливість корекції органолептичних властивостей (запаху, кольору);

відсутність подразнювальної дії на шкіру (особливо, в м'яких ЛФ на гідрофільних основах), оскільки рН наближений до значення водневого показника здорової шкіри;

відносна простота та безпека застосування порівняно з ін'єкційними, пероральними ЛФ;

відносна швидкість виробництва;

доцільно з економічної точки зору;

зручність транспортування та зберігання;

низька ймовірність розвитку небажаних реакцій;

тощо.

Одними з найбільш перспективних представників м'яких ЛФ є гелі, що являють собою гетерогенні моно-, бі- або поліфазні дисперсні системи складної структури, що мають в'язке дисперсійне середовище з

пружно-пластичними властивостями і характерними реологічними характеристиками.

Унаслідок високої в'язкості за кімнатної температури гелі зберігають форму. У разі підвищення температури або інтенсивного механічного впливу гелі перетворюються на густі рідини і при ослабленні зовнішніх фізичних впливів здатні до відновлення первісної структури. В'язкість гелів зумовлена утворенням зв'язків між молекулами або колоїдними частинками полімерів, які утворюють гелеву сітку, комірки якої заповнені розчинником.

За рахунок в'язкої структури гелів несприятливі для ЛФ фізико-хімічні процеси (окислювально-відновні, гідролітичні взаємодії) протікають повільно. Також, у в'язкопружному середовищі гелів практично відсутні процеси осідання і склеювання частинок, що забезпечує рівномірний розподіл ДВ в основі.

Залежно від типу дисперсної системи гелі класифікують на гідрогелі та олеогелі.

Гідрогелі являють собою суміш невеликої кількості гелеутворювачів (наприклад, карбополів) з розчинником гелеутворювачів (наприклад, карбополів) з розчинником - водою очищеною або сумішшю вода/гідрофільний розчинник (ПЕГ, гліцерин). Наявність гелеутворювача обумовлює реологічні властивості гелів – здатність зберігати форму, пружність і пластичність протягом часу, а так само в'язку консистенцію.

Олеогелі складаються з розчинника, наприклад, рослинної або вазелінової олії, і гелеутворювача (цинкове або алюмінієве мило, поліетилен тощо) гідрофобної природи.

З огляду на різні біологічні та фармацевтичні чинники, до ЛФ, зокрема до мазей і гелів, пред'являються різні вимоги.

Гелі мають забезпечувати та мати:

забезпечувати спрямований на усунення захворювання фармакологічний ефект;

мати найкращу дисперсність та однорідність розподілу в основі ДВ для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту;

зберігати стабільність показників якості в процесі зберігання, бути стійкими до дії несприятливих факторів (мікробна контамінація, коливання вологості та ін.);

мати можливість поєднувати у складі різні за агрегатним станом речовини, а також компоненти, що хімічно не поєднуються;

не чинити токсичну і сенсibilізуючу дію на організм;

виключати можливість взаємодії компонентів ЛФ і пакувального матеріалу;

тощо.

Для того, щоб гелі мали задовільні фізико-хімічні, фармацевтичні та біологічні характеристики, фармацевтичними та біологічними характеристиками, необхідно підібрати оптимальну гелеву основу [1, 23].

1.2 Обґрунтування вибору основ для МЛФ [1, 5, 7-9-12, 15-17, 23,]

Тенденція до заміни гідрофобних основ у м'яких ЛФ на гідрофільні простежується у фармацевтиці вже досить тривалий час.

ЛП, виготовлені на гідрофільних основах, характеризуються низкою переваг перед ЛП на гідрофобних основах:

після нанесення на шкіру гелі досить швидко висихають і утворюють плівки однакової товщини, за рахунок чого забезпечують пролонгуючу дію ДР;

за рахунок пролонгації гелі високою мірою вивільняють ДВ з основи;

не порушують фізіологічні функції та поглинають продукти обміну шкіри;

за винятком випадків індивідуальної непереносимості, не викликають сенсibilізуючих реакцій і подразнювальної дії;

тощо.

У лікуванні дерматологічних захворювань різної етіології та ступеня тяжкості гідрофільні гелі мають певні переваги перед рідкими ЛФ.

Полімери гідрофільної гелевої основи добре поглинають рановий ексудат, зменшуючи таким чином набряклість і мокнуття. Гелі створюють локальні терапевтичні концентрації у вогнищі ушкодження, зручні в застосуванні.

До недоліків гідрофільних основ можна віднести можливість мікробної контамінації та швидке висихання, що не стосується полімерних основ, а також несумісність з низкою ДР і, в деяких випадках, схильність до до синерезису - виділення рідкої фази.

Існує широкий асортимент гелевих основ та їхніх компонентів із різноманітними властивостями. Використання різного виду основ дає можливість отримати продукт із необхідними властивостями та підвищити ефективність гелів як ЛФ. При цьому, основоутворювальні речовини повинні мати певний набір якостей, що дають змогу утворювати стійкі гелі, які зберігатимуть всі властиві їм властивості протягом усього терміну зберігання ЛП.

Як основи для мазей використовують сплави ПЕГ-400 і ПЕГ-1500. При цьому, найкращими реологічними властивостями володіє сплав у співвідношенні 8:12.

Гелі на основі ПЕГ хімічно індиферентні, стійкі до дії фізичних температурних і світлових факторів, не порушують шкірних регуляторних процесів, легко вивільняють ДВ і забезпечують їх високу біологічну доступність.

Вони мають високу осмотичну активність і використовуються в ЛФ для лікування гнійних ран (левоміколь, левосин та ін.)

Крім того, ПЕГ можуть бути використані для приготування абсорбційних, емульсійних та інших основ.

Суттєвим недоліком гелів на основі ПЕГ є те, що вони спричиняють сухість і зневоднення слизових оболонок

У фармацевтичній галузі одними з найперспективніших полімерів є карбополи - похідні акрилової кислоти.

Високомолекулярні полімерні похідні акрилової кислоти являють собою білі пластівчасті гігроскопічні порошки. При змішуванні з водою набухають з утворенням кислого середовища, після нейтралізації утворюють стабільні гелі.

Головна відмінність між полімерами полягає у співвідношенні кількостей сополімерів поперечних зшивок і наявності гідрофобних мономерів.

Зміна їх числа дає змогу отримувати багато різних карбополів зі специфічними властивостями. При розробці складів і технології нових ЛП, а також при виробництві існуючих використовується великий асортимент карбомерів, що володіють різними властивостями, які дозволяють отримувати ЛФ із заданими характеристиками.

В таблиці 1.1 наведено найбільш поширені у виробництві м'яких ЛФ марки карбополів.

Таблиця 1.1

Найбільш поширені у виробництві м'яких ЛФ марки карбополів

Група полімерів	Структура	Представники	Галузь застосування
Carbopol™ гомополімер	полімер акрилової кислоти, зшитий з аллілсахарозою або аллілпентаерітролом	971PNF; 71GNF; 934PNF; 974PNF; 5984EP; 980NF; 981NF; 934NF; 940NF; 941NF	<u>Для</u> <u>внутрішнього</u> <u>застосування:</u> використовують у виробництві матричних
Carbopol™ полімер	полімер акрилової кислоти і C10-C30 алкілакрилату,	1342 NF	таблеток і капсул для модифікації

	кросшитий з аллілпентаерітролом		вивільнення, у виробництві
Carbopol™ інтерполімер	карбомер гомополімер або сополімер, що включає сополімер ПЕГ і складного ефіру з алкільним заступником	Ultrez10 NF; ETD 2020NF; ETD 2001; ETD 2050	пероральних м'яких пролонгованих ЛФ. <u>Для зовнішнього застосування:</u>
Pemulen™ Полімер	полімер акрилової кислоти з алкілакрилатом C10-C30, зшитий з аллілпентаерітолом	TR-1 NF; TR-2 NF	виробництво гелів, кремів, суспензій, косметичних засобів, в'язких розчинів,
Noveon™ Polycarbophil гомополімер	полімер акрилової кислоти, крос-зшитий із дивінілгліколем	AA-1 USP	медичного клею; як активна речовина при кон'юнктивіту або сухості очей; як покриття для імплантів з метою захисту від корозії.

Особливістю м'яких ЛФ на основі карбополів є можливість введення в їхню основу різних ДВ, гідрофобних рідин і спиртових розчинів. При цьому утворюються стійкі суспензії без додаткового введення емульгаторів.

Гелі з концентрацією карбополу в інтервалі 0,5-1,5% мають оптимальні структурно-механічні характеристики, хорошу плинність і в'язкість, що дає змогу забезпечити найвищу ефективність ЛП. При збільшенні концентрації карбополів понад 2%, у процесі набухання отримують неоднорідну водну дисперсію, після нейтралізації - щільний гель, що є причиною нерівномірного розподілу ДР в отриманій ЛФ. При вмісті полімеру менше 0,5 % після нейтралізації утворюється гель із низьким значенням в'язкості та високою плинністю. Гелі на основі карбополу з концентрацією 1% мають задовільні реологічні властивості, що дають змогу отримувати м'які ЛФ з рівномірним розподілом ДВ в основі та високим ступенем вивільнення.

1.3 Використання похідних нітрофурану як діючої речовини при отриманні м'яких лікарських форм [19-21, 22]

На сучасному фармацевтичному ринку спостерігається тенденція до розробці та виробництву ЛП на основі вже використовуваних ДР, націлена на скорочення їхніх побічних ефектів і підвищення зручності застосування.

При цьому ЛП повинні забезпечувати найбільш швидке і повне вивільнення ДР з ЛФ і проникнення ДР у вогнище ураження, зокрема, при місцевому застосуванні.

При розробці ЛП з антибактеріальною дією велику увагу приділяється спектру антимікробної активності та рівню резистентності у патогенних бактерій до ДР. Високий рівень антибіотикорезистентності сучасних штамів мікроорганізмів обмежує застосування багатьох давно відомих діючих речовин.

У зв'язку з цим, актуальним завданням є розробка протимікробних ЛП з механізмом дії, відмінним від такого в антибіотиків, з доведеною

ефективністю та зручних до застосування. До таких препаратів належать ЛП на основі похідних нітрофурану.

За хімічною будовою нітрофурани належать до 5-нітро-2-фурфуліденгідрозонів. Під час синтезу цих ДР відбувається вбудовування нітро-групи в фуранове кільце з двома заступниками.

Синтетичні похідні нітрофурану активні щодо багатьох бактерій, стійких до антимікробних препаратів інших класів хімічних речовин, що є важливою відмінною особливістю цього ряду ДР.

Сучасні дослідження дають змогу зробити висновок про зростання рівня резистентності деяких штамів мікроорганізмів до багатьох широко застосовуваних груп антимікробних препаратів.

Однак, штами, резистентні до деяких класів антибіотиків, наприклад, β -лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, тетрациклінів, хлорамфеніколу та деяких сульфаніламідів, залишаються чутливими до похідних 5-нітрофурану.

Крім того, стійкість патогенних мікроорганізмів формується до нітрофуранів край повільно і не досягає високого ступеня, при цьому відсутня перехресна резистентність із багатьма класами антимікробних засобів.

Лікарська стійкість мікроорганізмів до похідних нітрофурану пов'язана з кількома факторами. При впливі НФ і ФЗ на клітини бактерій, мікробні флавопротеїни відновлюють нітрогрупу фуранового циклу з утворенням амінопохідних, які змінюють конформацію бактеріальних РНК. Зрештою відбувається порушення синтезу необхідних для життєзабезпечення молекул ДНК і РНК та загибель мікроорганізмів.

Нітрофурани застосовують при різних патологіях бактеріального генезу, група ДВ має безліч показань до застосування.

Під дією похідних нітрофурану зменшується виділення мікроорганізмами токсичних речовин. При прийомі всередину спостерігається поліпшення загального стану пацієнта ще до прояву вираженої бактерицидної дії. При цьому діють нітрофурани спрямовано щодо мікробної клітини, не

відносно мікробної клітини, не чинячи негативного впливу на організм людини.

Таким чином, похідні нітрофурану є перспективною групою антибактеріальних ЛП для прийому всередину і для зовнішнього застосування з урахуванням зростаючого рівня резистентності патогенних бактерій [32, 33].

Серед похідних нітрофурану як діюча речовина фурадонін становить найбільший інтерес у розробці ЛП, оскільки у даної діючої речовини практично відсутній прояв побічних реакцій, особливо при зовнішньому застосуванні [3, 4].

Обмеження застосування похідних нітрофурану як ДР пов'язані з їхньою низькою розчинністю у воді. Для практично нерозчинного у воді фурадоніну, проблема вирішена шляхом синтезу солі фурадоніну калію (розчинність сольової форми 1:100) [13, 14].

Хімічна будова молекул похідних нітрофурану, що застосовуються як зовнішні антисептичні засоби, дещо різниться.

Разом з тим, різні ДР можуть різною мірою пригнічувати життєдіяльність штамів мікроорганізмів, і механізм їхньої дії при цьому буде відрізнятися.

ДР нітрофуранового ряду мають високий ступінь безпеки та низький рівень частоти виникнення побічних ефектів, особливо при зовнішньому застосуванні; мають добру переносимість, за винятком алергічних і запальних реакцій шкіри, які проявляються рідко.

Обмеження в застосуванні похідних нітрофурану як зовнішніх антимікробних засобів насамперед пов'язано з труднощами введення їх у ЛФ для зовнішнього застосування через дуже малу або практично не розчинну у воді. ДР цієї групи погано розчиняються і в жирних оліях, і в універсальному розчиннику диметилсульфоксиді.

Поліпшення фармакокінетичних параметрів і підвищення розчинності у воді похідних нітрофурану є ключовими напрямками розробки нових ЛП на їх основі.

Введення речовин в основу м'яких ЛФ за типом суспензії здійснюють за умови низької розчинності ДР і у воді, і в основі. Ступінь фармакологічної активності суспензійних мазей значною мірою залежить від величини часток ДР, тому важливою стадією в технології таких ЛФ є дрібне диспергування твердих ДР, що ускладнює технологію їх отримання.

Виходячи з літературних даних, одним із найперспективніших методів підвищення розчинності є утворення твердих дисперсій (ТД) [6].

ТД - це системи з двох і більше компонентів, що складаються з ДР і носія; являють собою високодисперговану тверду фазу ДР або молекулярно-дисперсні тверді розчини з частковим утворенням комплексів змінного складу з матеріалом носія.

Метод ТД використовується для ДР з міцною кристалічною структурою і поганою змочуваністю.

Крім підвищення розчинності, використання ДР у комплексі з полімером-носієм ТД дає змогу оптимізувати вивільнення ДР з ЛФ, що дає змогу посилити терапевтичний ефект ДР за рахунок збільшення розчинності та швидкості розчинення; уповільнити або модифікувати вивільнення ДР.

Перевагами використання ДР у комплексі з полімером-носієм ТД є: покращення показників стабільності ЛП при зберіганні та стійкості ЛП до впливу фізичних факторів зовнішнього середовища (температури, вологості, світла);

оптимізація фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик ДР у ЛФ;

усунення або пригнічення токсичної та подразнювальної дії та інших небажаних побічних реакцій за рахунок зниження доз ДР при збереженні інтенсивності терапевтичного ефекту;

можливість корекції органолептичних властивостей (смаку, запаху, кольору).

Використання ТД фармацевтичних субстанцій дає змогу вдосконалювати технологію виробництва, а також оптимізувати і спрощувати

стадії технологічного процесу за рахунок модифікації фізико-хімічних характеристик ДР; можливості подолання хімічної несумісності ДР у характеристик ДВ; можливості подолання хімічної несумісності ДВ в одній ЛФ; можливості створення нової ЛФ для даної ДР.

Існують різні методи отримання ТД: метод випарювання розчинника, спільне диспергування, спільне плавлення, ліофілізація розчинника, спільне диспергування, спільне плавлення, ліофілізація, процес агломерації розплаву, електроспіннінг, спрямований хімічний синтез тощо.

Метод випарювання розчинника включає в себе змішування ДВ з носієм ТД у середовищі розчинника з подальшим його видаленням. Як розчинники можуть бути використані: вода очищена, етиловий, метиловий і ізопропіловий спирти, трихлорметан, ацетон тощо. Цей метод є найпростішим у виконанні та найменш витратним у матеріальному і технічному забезпеченні. Недоліком методу є можливість присутності залишкових кількостей органічних розчинників.

Іншим способом отримання ТД є мікронізація ДР з носієм.

Диспергування здійснюють за допомогою млинів різних типів з використанням додаткових прийомів (наприклад, зміна середовища, в якому проводять мікронізацію). Так, подрібнення полімерів у середовищі рідкого азоту призводить до збільшення їхньої крихкості.

Як спосіб отримання ТД виділяють метод спільного плавлення ДР із полімерами. Цей метод у промислових умовах реалізується в процесі екструзії в екструдерах різного типу. Для екструзії використовуються різні полімер-носії.

Зміна властивостей ДР у ТД відбувається завдяки взаємодії між молекулами ДВ і носія, яка призводить до утворення евтектичних сумішей твердих розчинів або міжмолекулярних комплексів. Відбувається мікронізація або ДР переходить у більш високоенергетичний аморфний стан

Під час аналізу літературних даних встановлено, що для поліпшення біофармацевтичних властивостей при створенні ТД найчастіше як полімерів-носіїв використовуються ПВП і ПЕГ з різними молекулярними масами.

ПВП (повідон, полівідон) - водорозчинний полімер, структурною ланкою якого є мономер N-вінілпіролідону. Емпірична формула ПВП як хімічної речовини - C_6H_9NO . Молекула ПВП розчиняється у воді та інших полярних розчинниках. У нерозчиненому вигляді ПВП - порошок білого або світло-жовтого кольору. Полімер має високу гігроскопічність і легко поглинає до 40% власної маси в умовах підвищеної вологості.

Головною особливістю ПВП є здатність до утворення водорозчинних комплексів, що дозволяє підвищити розчинність і БД ДР, використовуваних у різних галузях медицини. ПВП відрізняється високою ефективністю порівняно з іншими дезінтенгрантами, що обумовлює його затребуваність у різних галузях фармацевтичної технології.

У медицині ПВП використовують як антисептик. Комплекс повідон-йод є ефективним антисептичним засобом, який може використовуватися як однокомпонентний ЛЗ, так і в складі різних ЛФ (рідких і твердих, пероральних і парентеральних). Завдяки своїм адсорбуючим властивостям, ПВП застосовується для проведення дезінтоксикації організму.

ПЕГ широко використовується у фармацевтичній промисловості завдяки відсутності токсичного впливу на організм. У різних ЛФ ПЕГ входить до складу як загущувач, солюбілізатор, гелеутворювач, консервант, стабілізатор, емульгатор.

ПЕГ, що мають молекулярну масу до 1000, - повністю розчинні у воді за кімнатної температури в'язкі безбарвні рідини. ПЕГ із молекулярною масою вище 1000 це щільні речовини, що зовні нагадують віск. У промисловості випускають марки ПЕГ з різним ступенем полімеризації. ПЕГ досить легко розчиняються при кімнатній температурі в органічних розчинниках, таких як бензол, хлороформ, метиловий спирт, діоксан, етиленхлорид. Отримують ПЕГ шляхом аніонної, катіонної або іоннокоординаційної полімеризації.

Виходячи з наведеного вище, червоною ниткою проходить висновок, що використання похідних нітрофузолу є одним з шляхів подолання антибіотикорезистентності мікроорганізмів при використанні як ДР ч складі гелів для зовнішнього застосування.

Таким чином, тема кваліфікаційної роботи є доведеною.

1.4 Маркетингові дослідження

В таблиці 1.2 наведено лікарські препарати на основі похідних нітрофурану, наявних на фармацевтичному ринку України [2].

Таблиця 1.2

Лікарські препарати на основі похідних нітрофурану

Препарат, лікарська форма	Виробник	Ціна, грн.
Ніфурозид-Здоров'я, капсули 200 мг блістер у коробці, №20	ФК Здоров'я, Україна	115,00
Ніфуроксазид капсули 200 мг блістер, №10	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна	150,00
Ніфуроксазид суспензія оральна 200 мг/5 мл флакон 90 мл, №1	ТОВ «Тернофарм», Україна	156,10
Фурацилін-Тернофарм порошок для приготування розчину для зовнішнього застосування 20 мг саше 0.94 г, №30	ТОВ «Тернофарм», Україна	132,00
Фурацилін краплі вушні, розчин 0,066 % флакон 20 мл, №1	ФФ Віола, Україна	64,40

Як видно з даних, наведених в таблиці 1.2, асортимент лікарських засобів на основі похідних нітрофурану, наявних на фармацевтичному ринку України, є край обмеженим. А така лікарська форма, як гель, не зустрічається.

Таким чином, випуск антимікробного лікарського препарату у формі гелю на основі похідних нітрофурану є обґрунтованим, що дозволить розширити номенклатуру лікарських препаратів для вітчизняного виробника.

Висновки до розділу 1

1. На підставі проаналізованих літературних джерел обґрунтовано актуальність теми роботи.
2. Асортимент лікарських засобів на основі похідних нітрофурану, наявних на фармацевтичному ринку України, є край обмеженим. А така лікарська форма, як гель, не зустрічається.
3. Обрано оптимальну лікарську форму – гель і наведено сучасні допоміжні речовини, що використовують під час одержання даної лікарської форми.

РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЯ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому розділі представлено методологію, об'єкти та методи досліджень, які у своїй сукупності найбільш повно віддзеркалюють суть і характер проведеної роботи з вирішення поставлених задач згідно мети.

2.1 Обґрунтування доцільності складу гелю

Виходячи з даних проведеного аналізу літературних джерел, основною проблемою при лікуванні ран є ризик розвитку ускладнень при лікуванні за рахунок появи штамів антибіотикорезистентних мікроорганізмів, що значною мірою обмежує використання антимікробних препаратів та знижує ефективність лікування. Разом з тим, з метою подолання розвитку патогенної мікрофлори є доцільним використання препаратів з механізмом антимікробної дії, який відрізняється від антибіотиків.

Раціональним вибором в даному випадку можна вважати антимікробні препарати на основі похідних нітрофурану.. Ми пропонуємо до складу такого ЛЗ вводити як основну діючу речовину фурадонін.

Як лікарська форма нами було обрано гелі, які в даному випадку мають низку переваг перед іншими ЛФ.

2.2 Характеристика об'єктів досліджень та допоміжних речовин, що входять до складу гелю антимікробної дії

На підставі проведеного аналізу літературних джерел як діючу речовину було обрано фурадонін.

2.2.1 Характеристика діючої речовини

3-{[(5-Нітрофуран-2-іл)метиліден]аміно}-1,3-оксазолідин-2-он,
бруттоформула $C_8H_7N_3O_5$, молярна маса 225,16 г/моль.

Жовтий або жовтий із зеленуватим відтінком дрібнокристалічний порошок, без запаху, не гігроскопічний. Мало розчинний у диметилформаміді, дуже малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний у воді та спирті.

Зберігання. У захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С. Термін придатності: за даними виробника.

Терапевтична ефективність ЛЗ значною мірою обумовлена оптимальною ЛФ. Значимість ВВ при цьому, є одним з найважливіших факторів, що забезпечують фармацевтичну доступність і стабільність ЛП.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин [1]

Полімери.

Для підвищення розчинності ДВ у воді використовували прийом утворення ТД.

Полівінілпіролідон-10000±2000; -24000±2000 (ПВП), (Polyvinylpyrrolidone-10000±2000)

Брутто-формула $(C_6H_9NO)_n$, де $n \approx 33-68$. Гігроскопічний порошок білого кольору з жовтуватим відтінком. Легко розчинний у воді, спиртах і хлороформі, практично нерозчинний в ефірі. Температура плавлення: 150-180 °С.

Зберігання. У захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С. Термін придатності: за даними виробника.

Поліетиленгліколь-400, -1500 (ПЕГ) (Polyethylene glycol-400, -1500) (PEG) (USP 40)

Загальна брутто-формула поліетиленгліколів: $HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$, де $n \approx 33-68$ (залежно від молекулярної маси полімеру).

ПЕГ-400 - прозора, або злегка каламутна безбарвна, або жовтувата рідина зі слабким характерним запахом. Є продуктом полімеризації окису етилену з етиленгліколем. Молярна маса становить 380-440 г/моль.

ПЕГ-1500 - воскоподібні лусочки білого кольору зі слабким характерним запахом. Молярна маса: 1400-1600 г/моль.

Легко розчиняються у воді, зі збільшенням молекулярної маси полімеру розчинність падає. Поліетиленгліколі розчинні в бензолі, чотирехлористому вуглеці, хлороформі, диметилформаміді, ацетонітрилі та інших органічних сполуках.

Температура плавлення: 65-72 °С.

Зберігання. У захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С.

Термін придатності: за даними виробника.

Гелеутворювачі.

Карбопол

Карбополи представлених марок нерозчинні в неполярних органічних розчинниках, набухають у воді та полярних органічних розчинниках. Водні суспензії полімерів у концентрації 1% мають величину рН в інтервалі від 2,5 до 3,5 і для утворення структури гелю потребують нейтралізації середовища до рН 5,0-7,0.

Carbopol® 980 NF (USP 40, Eur. Ph. 8.0) [146, 167], Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгія.

Білий, легкий, аморфний порошок оцтового запаху.

В'язкість 0,2% водного гелю, нейтралізованого до рН 7,3-7,8, становить 13-30 Пз, 0,5% водного гелю - 40-60 Пз. Час набухання - 85 хв.

Cadpol 980 (USP 40) [167], Shree Chemicals, India.

Білий, легкий, аморфний порошок із запахом оцтової кислоти.

В'язкість 0,2% водного гелю, нейтралізованого до рН 7,3-7,8, становить 13-30 Пз, 0,5% водного гелю - 40-60Пз. Час набухання - 85 хв.

Carbopol® ETD 2020 (Eur. Ph.8.0) [146], Lubrizol Advanced Materials Inc, Бельгія.

Білий пластівчастий порошок без запаху. Гігроскопічний.

В'язкість 1% водного гелю не менше 45-77 Пз.

Натрію гідроксид

Брутто-формула NaOH. Молярна маса 40,00 г/моль.

Білі шматки різної форми, що мають на зламі кристалічну структуру.

Дуже легко розчинний у воді. Легко розчинний в етанолі 96% і гліцерині.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Поводитися з обережністю.

Триетаноламін (TEA)

Гігроскопічна, в'язка, безбарвна рідина зі слабким специфічним запахом. Легко змішується з водою, етанолом 96%, гліцерином 85%, ацетоном і метиловим спиртом.

Під дією повітря і світла набуває коричневого забарвлення.

Гліцерин

Густа рідина без кольору і запаху, гігроскопічна. Змішується з водою, етанолом 96%, мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний в ефірі.

Спирт етиловий 96% (Етанол) (Ethanol)

Прозора безбарвна рідина з характерним запахом. У всіх співвідношеннях змішується з водою, хлороформом, ацетоном і гліцерином.

Вода очищена

Прозора, безбарвна рідина без запаху і смаку. Значення рН перебуває в діапазоні 5,0-7,0. У виробництві м'яких ЛФ слугує середовищем для набухання гідрофільних гелеутворювачів.

2.2.3 Характеристика методів оцінки гелю

Для дослідження зразків гелів на базі похідного нітрофурану використовували загальноприйняті методи випробувань м'яких ЛФ згідно з ДФУ [24-26].

Оцінка органолептичних властивостей гелю

Згідно з ДФУ, гелі мають бути однорідними. Не повинно визначатися ознак коагуляції, агрегації частинок, розшарування фаз. Колір і запах гелів мають бути характерними і відповідати вхідним компонентам.

Також регламентується контроль розміру частинок у МЛФ для гетерогенних систем за допомогою методу оптичної мікроскопії. Оскільки субстанція ДР є важкорозчинною, мікроскопічне дослідження зразків гелів дозволило проконтролювати наявність/відсутність частинок нерозчиненої субстанції в основі, а також рівномірний розподіл ДР у зразках гелів.

Мікроскопічне дослідження

Субстанцію ДР у вигляді порошку наносили на предметне скло і мікроскопували в середовищі гліцерину.

Пробу гелю масою близько 0,05 г поміщали на предметне скло і мікроскопували. На мікропрепараті зразків гелів похідних нітрофурану мають бути відсутні окремі видимі частинки нерозчиненої речовини, а також ознаки порушення однорідності складу.

Визначення рН

Наважку гелю масою 2 г розчиняли в 50 мл води очищеної, суміш перемішували за допомогою магнітної мішалки.

Час перемішування 5 хв, швидкість 200 об/хв.

Вивчення вивільнення діючих речовин зі зразків гелів методом рівноважного діалізу

Прилад для проведення діалізу складався із зовнішньої посудини з діалізним середовищем, і внутрішнього порожнистого циліндра. Напівпроникна мембрана з порами товщиною близько 40 мікрон використовувалася як дно циліндра. Розмір пор становив 12-14 кДа, площа поверхні мембрани 7,1 см².

Пробу гелю - точну наважку масою 2,000 г - поміщали на внутрішню поверхню напівпроникної плівки і розподіляли за допомогою скляної палички рівномірним шаром. Трубку з наважкою аналізованого зразка гелю занурювали в діалізне середовище занурювали в діалізне середовище на глибину 3 мм. Температура інкубації $36,5 \pm 0,5$ °C.

Як діалізне середовище використовували воду очищену/універсальний буферний розчин з рН 5,5-5,6 в об'ємі 30 мл. Проби діалізату відбирали через 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6 год. Відібрані порції діалізату (3 мл) заповнювали діалізним середовищем до початкового об'єму - 30 мл.

Визначення герметичності пакування

Використовували 10 туб, заповнених виготовленими гелями, і ретельно витирали їх зовні фільтрувальним папером.

Туби поміщали в термостат на лист фільтрувального паперу в горизонтальному положенні. Далі витримували протягом 8 год за температури 60 ± 3 °C. Результат дослідження вважають задовільним, якщо на аркуші фільтрувального паперу не спостерігається патьоків або плям з жодної туби. У разі виявленні патьоків з однієї туби, проводять додаткове дослідження ще з 20 пакуваннями. Незадовільним вважають появу патьоків із 2 і більше туб.

Визначення маси вмісту пакування

Для проведення випробування відбирали 10 наповнених туб і знімали етикетки. Зовнішню поверхню кожної туби промивали і висушували. Потім

фіксували масу кожної туби окремо. Далі, з кожного пакування кількісно переносили вміст і промивали всі частини водою очищеною. Туби висушували і знову фіксували масу кожної туби разом із відповідними деталями. Масу вмісту пакування обчислювали за різниці отриманих значень мас.

Результат вважається задовільним, якщо середнє значення маси вмісту 10 пакувань не менше зазначеного, а маса вмісту кожної туби не менше 90% від зазначеної на етикетці.

Якщо ця вимога не виконується тільки для 1 пакування, то додатково визначають масу вмісту ще 20 пакувань.

Результат задовільний при середньому значенні маси вмісту 30 пакувань не менше за вказане на етикетці, і масі вмісту не більше ніж однієї з 30 туб менше ніж 90% (але не менше ніж 85%) від зазначеного.

Якщо вимога не виконується більше ніж для одного пакування, результат вважається незадовільним.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено методологію експерименту.
2. Охарактеризовано діючу та допоміжні речовини.
3. Наведено методи контролю гелю.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Фурадонін - протимікробний засіб із широким спектром дії. Особливий механізм дії цієї діючої речовини обумовлює високу ефективність і збереження рівня стійкості у бактерій на низькому рівні. ЛФ з фурадоніном мають широку низку показань до застосування.

Відомо, що найбільше вивільнення ДР, і, отже, найбільший терапевтичний ефект спостерігається при введенні його в ЛФ у розчиненому вигляді.

Ф важко розчинний у воді (1:4200), мало розчинний в універсальному розчиннику диметилсульфоксиді та в жирних оліях, що є проблемою для розробки м'яких ЛФ як на гідрофільних, так і на гідрофобних основах, у яких ДР перебуває в розчиненому стані.

Для підвищення швидкості розчинення і розчинності Ф у складі гелів був обраний ПВП-10000 $\pm$ 2000, у співвідношенні 1:2 (за масою, по відношенню до ДВ). Таке співвідношення ДВ і полімеру дає змогу збільшити розчинність речовини в 2 рази і підвищити швидкість розчинення, що дозволяє спростити технологічний процес отримання м'якої ЛФ важкорозчинної речовини.

ПВП широко використовується як ДР у фармацевтичній технології. Полімер легко розчиняється у воді та спирті, утворюючи при цьому водорозчинні комплекси. За рахунок цього він покращує розчинність і біодоступність ДВ. Також при розробці складів гелів як полімер, що підвищує розчинність Ф, була зроблена спроба використання ПЕГ-400.

При отриманні гелю ДР з полімером вводиться до складу м'якої ЛФ у вигляді водного або водно-спиртового розчину (у разі використання ПВП-10000 $\pm$ 2000) або у вигляді розчину в ПЕГ-400.

Концентрація ДР у представлених на сучасному фармацевтичному ринку ЛП на основі Ф зумовлена насамперед його низькою розчинністю у воді (1:4200). Водні розчини Ф для зовнішнього застосування використовують у концентрації 0,02%. Аналіз літературних даних свідчить про те, що ДР у даній концентрації проявляє необхідну терапевтичну ефективність. На підставі

цього було розроблено серію складів гелів з Ф із концентрацією ДР 0,02% з використанням різних варіантів комбінацій ДР.

Низька розчинність Ф обмежує його використання у вигляді водного розчину і введення до складу м'яких водорозчинних ЛФ за типом розчину в концентрації понад 0,02%.

На сьогодні зроблено безліч спроб підвищити ефективність ДР шляхом збільшення концентрації. Відомі роботи, в яких ДР вводили в гідрофобні та гідрофільні ЛФ у вищій концентрації (0,06-0,2%) за типом суспензії. Разом з тим, такий спосіб введення ДР не є сприятливим для розподілу ДР в основі, вивільнення та повноти надання фармакологічної дії. Водночас, у зв'язку з тим, що розчинність Ф в етанолі є вищою, зареєстрований і широко застосовується для зовнішнього застосування спиртовий розчин із вищою концентрацією - 0,067%.

Прийом твердої дисперсії дає змогу підвищити розчинність у воді, а отже, і збільшити концентрацію розчиненого ДР, зокрема й у водорозчинних м'яких ЛФ. Так, використання технологічного прийому утворення ТД Ф з ПВП і ПЕГ дозволяє підвищити розчинність Ф у 2 рази, що дає можливість отримувати розчини Ф з концентрацією 0,04%.

Таким чином, при розробці складу та технології гелю з ТД Ф з концентрацією ДР у ЛФ 0,04% дозволяє підвищити концентрацію ДР гелях до 0,04%, що сприяє збільшенню терапевтичного ефекту ЛП.

Як основи гелів були використані похідні рідкозшитих полімерів акрилової кислоти (РАП) і сплави ПЕГ з різним ступенем полімеризації. Одними з найбільш поширених і перспективних гелеутворювачів у сучасному фармацевтичному виробництві м'яких ЛФ виступають РАП. Безліч досліджень м'яких ЛФ на основі РАП свідчать про їхню високу ефективність і зручність застосування, про низьку частоту розвитку алергічних реакцій при застосуванні на шкірі. М'які ЛФ на основі карбополів відрізняються здатністю забезпечити високі показники вивільнення ДВ з ЛФ, відповідно, мають високу БД. Гелі РАП легко і рівномірно розподіляються по шкірі, тим самим

сприяючи пролонгації дії активних компонентів, мають біoadгезивні властивості та високу стійкість до мікробної контамінації.

Згідно з літературними джерелами, концентрація РАП для отримання гелів знаходиться в діапазоні від 0,5% до 3%. Найбільш оптимальний діапазон концентрацій полімеру, за якої гелі характеризуються найкращою "намазуваністю" - 0,8-1%.

Один з експериментальних складів отримано шляхом розчинення ДВ у сплаві ПЕГ-400 і ПЕГ-1500. Поліетиленгліколеві основи водорозчинних гелів стійкі при зміні рН, низькотоксичні, індиферентні. ПЕГ-основи сумісні з багатьма ДР. Вони легко розчиняють у собі, а також досить легко вивільняють гідрофільні та гідрофобні ДР. Завдяки осмотичним властивостям сприяють очищенню рани від ексудату.

Як ДР вводили гліцерин у концентрації 10-20%. Дана ДР має антимікробний ефект, служить пластифікатором основ, а також запобігає висиханню м'яких гідрофільних ЛФ.

3.1 Розробка складу та технології гелю

Під час розробки складу і технології гелів Ф із концентрацією 0,02% було розроблено 12 складів гелів (таблиця 3.1).

ДР вводили в ЛФ у вигляді розчину з використанням прийому отримання ТД. Як носії ТД були обрано ПВП-10000±2000 і ПЕГ-400. Як гелеутворювачі використовували похідні акрилової кислоти - карбополи різних марок. Основою для одного зі складів стала суміш ПЕГ.

У складах №1-5 як гелеутворювач було використано карбопол 980NF. Полімер дає змогу отримати гелі, креми та різні біoadгезивні структури, що характеризуються здатністю до рівномірного розподілу на слизових оболонках і шкірній поверхні, забезпечуючи рівномірне пролонговане вивільнення ДР.

Таблиця 3.1

Моделльні склади гелів

Інгредієнт	№ складу											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Вміст інгредієнту, г											
Фурадонін	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Карбопол 980NF	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-	-
Кадпол 980	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
Карбопол ETD 2020	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	1,0	1,0	1,0
Ареспол	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-
ПВП-10000	0,04	-	0,04	0,04	0,04	0,04	-	0,04	0,04	-	0,04	0,04
ПЕГ-400	-	5,0	-	-	-	-	до 100,0	-	-	5,0	-	-
ПЕГ1500	-	-	-	-	-	-	20,0	-	-	-	-	-
Гліцерин	-	-	10,0	20,0	-	-	-	-	-	-	10,0	20,0
NaOH 5% розчин	6,0	6,0	6,0	6,0	-	6,0	-	6,0	6,5	6,0	6,0	6,0
TEA	-	-	-	-	1,0	-	0,7	-	-	-	-	-
Етанол 96%	-	-	-	-	10-30	-	-	-	-	-	-	-
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	-	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Carbopol® 980 NF (Lubrizol Advanced Materials Inc., Бельгія) широко використовується у фармацевтичному виробництві м'яких ЛФ для зовнішнього застосування. Під час виробництва полімеру не використовується бензол, що є перевагою перед іншими карбополами.

Для складу №6 як основу було обрано кадпол 980, індійський аналог карбополу 980 NF. Він має схожий склад, володіє аналогічними характеристиками і має нижчу собівартість.

Основою для складів №1.8, №1.10-1.12 став полімер карбопол ETD2020. Гомополімер і сополімер акрилової кислоти використовується в гелях з електролітами, водно-спиртових гелевих системах. Легко диспергований карбопол ETD має набагато нижчі значення в'язкості до нейтралізації, внаслідок чого при його розчиненні утворюється значно менше грудок. Це спрощує технологічний етап перемішування та сприяє утворенню однорідної гелевої структури. Його перевагою є швидке намокання, при цьому повільне набухання, що знижує ризик агломерації. Гелі на основі карбополу прозорі, мають приємну текстуру під час нанесення.

Склад №9 виготовлено на основі аресполу - гідрофільної полімерної основи, що має осмотичні властивості та забезпечує пролонговану дію препарату. Під час нанесення на ранові поверхні гелів, основою яких є ареспол, відбувається збільшення відтоку ексудату і очищення ран.

Першим технологічним етапом отримання експериментальних зразків №1, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 12 з концентрацією ДР 0,02%, які містять як гелеутворювачі РАП, була стадія набухання полімерів. Для того, щоб полімер повністю гідратувався, необхідно використовувати достатній час для набухання, а потім перемішування системи.

У ступку поміщали 50,0 г води очищеної, на поверхню просіювали РАП (1 г на 50,0 г води), перемішували і залишали для набухання. Набухання полімерів проводилося за кімнатної температури 25 ± 1 °C протягом 90 хв. Зайвого перемішування під час диспергування уникали, оскільки це може призвести до утворення бульбашок повітря, що може вплинути на в'язкість кінцевої системи та стабільність кінцевого продукту.

Для утворення структури гелю карбополи потребують нейтралізації середовища до рН 6-9. З огляду на той факт, що оптимум рН для засобів, що застосовуються на шкірних покривах становить 5,5-6,5, після набухання карбополів проводили нейтралізацію основи 5% водним розчином натрію гідроксиду до рН 6,0. Це дасть змогу звести до мінімуму частоту виникнення небажаних алергічних реакцій і подразнювальної дії при нанесенні. На

нейтралізацію карбополів у розроблених складах витрачалося 6,0 г 5% розчину натрію гідроксиду на 100,0 гелів на основі карбополів 980NF, ETD2020 і кадполу, і 6,5 г на 100,0 г гелю на основі аресполу (склад №9).

Окремим технологічним етапом було отримання розчинів НФ з ПВП-10000±2000 у співвідношенні 1:2. Розчинення ДВ і ПВП проводилося при нагріванні до 98 ± 1 °С на водяній бані. ДВ і ПВП розчиняли у воді очищеній, її кількість була розрахована окремо для кожного складу. Охолодження розчину здійснювалося при 25 ± 1 °С.

Отримання зразків гелів на третьому етапі включало поступове змішування основи з охолодженим розчином ДВ і ПВП-10000.

Після досягнення однорідності гелів НФ водили ДР гліцерин у складі №3 і 1.11 у кількості 10,0 г, у складі №4 і 12 у кількості 20,0 г. Дана ДР служить пластифікатором основ, а також сприяє запобіганню або уповільненню мікробної контамінації [6].

На першій стадії отримання експериментальних зразків №2 і 10 з концентрацією ДР 0,02%, так само проводили набухання полімерів. У ступку поміщали 50,0 г води очищеної, на поверхню просіювали РАП (1 г на 50,0 г розчину). Суміш акуратно перемішували і залишали в ємності для набухання за температури 25 ± 1 °С протягом 90 хв. Для отримання гелевої структури після набухання полімеру проводили нейтралізацію основи: витрачали 6,0 г 5% розчину натрію гідроксиду на розчину натрію гідроксиду на 100,0 г гелю (до рН 6,0).

Отримання гелів НФ №2 і 10 відрізнялося від отримання вищевказаних складів тим, що розчинення Ф проводили в ПЕГ-400 при нагріванні до 98 ± 1 °С на водяній бані. Розчин ДВ і ПЕГ змішували з попередньо набряклою і нейтралізованою основою, рештою води очищеної. ПЕГ-400 в цих складах використовували для збільшення розчинності Ф як носія ТД.

Отримання складу №5 з концентрацією ДВ 0,02% починали з набухання 1,0 г карбополу ETD2020 у 50,0 г води очищеної при 25 ± 1 °С протягом 90 хв.

Нейтралізацію основи проводили ТЕА в розрахунку 1,0 г на 100,0 г гелю (до рН 6,0).

Особливістю отримання гелю складу №5 є розчинення ДР і ПВП-10000±2000 в етанолі 96% (ч.д.а.). Розчинність НФ в етанолі (1:1500) вища, ніж у воді. У цьому складі етанол введений з метою встановлення впливу на розчинність ТД НФ. Етанол спільно з ПЕГ у цьому складі є консервантами з антимікробними та протигрибковими властивостями [136].

Отриманий спиртовий розчин змішували з підготовленою основою.

Зразок гелю складу №7 отримували шляхом розчинення ДР у сплаві ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 за температури 60 ± 1 °С. Для отримання оптимального значення рН додавали ТЕА з розрахунку 0,7 г на 100,0 г гелю.

Отримані склади перевіряли за органо-лептичними показниками та однорідністю. Результати спостережень наведено в таблиці 3.2.

Оцінка органолептичних характеристик полягала в описі зовнішнього вигляду складів, кольору і запаху, а також визначення їх однорідності (таблиця 3.2).

Критерієм однорідності виступала відсутність окремих видимих частинок ДР, сторонніх домішок, а також ознак коагуляції, агрегації частинок, розшарування фаз.

Таблиця 3.2

Показники якості модельних зразків гелів

№ складу	Зовнішній вигляд	Однорідність
1	Прозора желеподібна желеподібна маса, що не містить сторонніх домішок, світло-жовтого кольору	+
2		+
3		+
4		+
5		+

Продовження таблиці 3.2

6	Прозора желеподібна желеподібна маса, що не містить сторонніх домішок, світло-жовтого кольору	+
7	Каламутна в'язка маса світло-жовтого кольору	+
8	Прозора желеподібна желеподібна маса, що не містить сторонніх домішок, світло-жовтого кольору	+
9		+
10		+
11		+
12		+

Базуючись на даних таблиці 3.2 та проведених дослідів, усі склади, за винятком зразка №7, є прозорими желеподібними масами світло-жовтого кольору зі слабо вираженим характерним желеподібні маси світло-жовтого кольору, зі слабо вираженим характерним запахом.

Зразок №7, основою для виготовлення якого служить суміш ПЕГ, являє собою каламутну в'язку масу, світло-жовтого кольору, зі слабо вираженим характерним запахом.

При розгляді неозброєним оком усі зразки однорідні, не містять окремих видимих частинок діючої та допоміжних речовин і сторонніх домішок.

3.1.1 Мікроскопічне дослідження модельних зразків гелю

Дослідження зразків методом оптичної мікроскопії слугувало підтвердженням однорідності складів, повного розчинення ДР в основі та рівномірного її розподілу.

На рисунку 3.1. наведено мікрофотографію порошку Ф у середовищі гліцерину. У ньому чітко видно безформні непрозорі частинки подібного розміру.

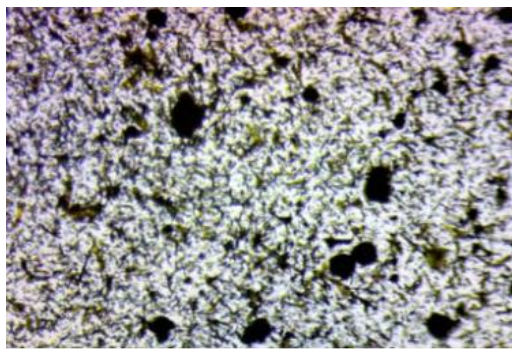
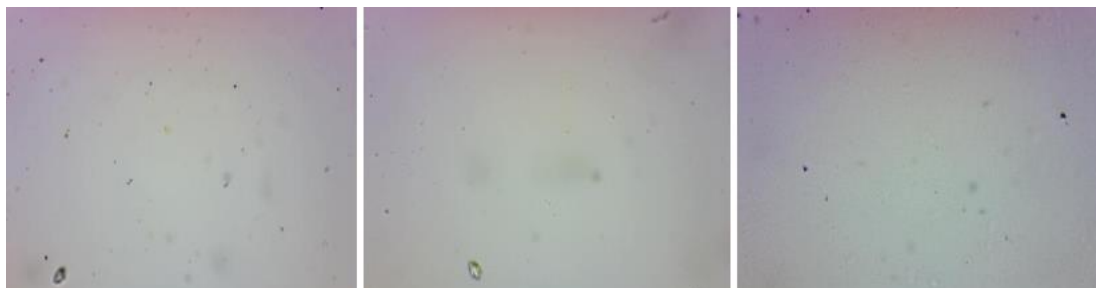


Рисунок 3.1. Мікрофотографія порошку Ф у середовищі гліцерину.

Усі мікропрепарати гелів НФ (№1-12) являли собою однорідні, прозорі мікропрепарати. Частинки порошку субстанції Ф були відсутні, що свідчить про повне розчинення ДР в основі гелю. На фото видно злегка жовтуватий відтінок, зумовлений наявністю Ф.

На рисунку 3.2. як приклад наведено фото мікропрепаратів, виготовлених зі зразків №1, 3 і 8 розроблюваних складів гелів НФ з концентрацією ДВ 0,02%.



а)

б)

в)

а) склад №1

б) склад №3

в) склад №8

Рисунок 3.2. Мікрофотографії розроблених складів №1, 3, 8 гелів Ф з концентрацією 0,02%

Таким чином, можна зробити висновок, що при використанні ПВП і ПЕГ як допоміжні речовини при розчиненні Ф, субстанція, введена в кількості 0,02 г на 100,0 г розчиняється повністю і рівномірно розподіляється в масі гелю.

Перекристалізація ДВ не відбувається.

3.1.2 Визначення рН модельних зразків гелю

Для ЛФ для зовнішнього застосування, зокрема тих, що застосовуються в осередках пошкодження шкіри, обов'язковим дослідженням є визначення рН.

рН шкірного покриву в людини становить приблизно 5,5-6,5 у різних ділянках тіла. Щоб уникнути подразнювальної дії на шкіру, значення рН мають перебувати в інтервалі від 5,5 до 6,5. Водночас, максимум в'язкості гелю досягається при рН 6-9.

Тому як оптимальний інтервал рН зразків було обрано діапазон від 6,0 до 7,0. Результати потенціометричного дослідження представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Визначення рівню рН модельних зразків гелів

№ складу	Рівень рН
1	6,05
2	6,07
3	6,04
4	6,06
5	6,06
6	6,05

Продовження таблиці 3.3

7	6,06
8	6,04
9	6,05
10	6,06
11	6,05
12	6,06

Ґрунтуючись на даних таблиці 3.3, можна зробити висновок, що при додаванні 6,0 г 5% розчину NaOH на 100,0 г гелю, значення рН встановлюється в межах $6,0 \pm 0,5$. Гелі, що містять як гелеутворювача ареспол, при цьому потребують більшої кількості нейтралізуючого агента для досягнення оптимального значення рН (6,5 г на 100,0 г). При використанні ТЕА на нейтралізацію витрачається 0,8-1,0 г на 100,0 г гелю, при цьому значення рН так само встановлюється в межах $6,0 \pm 0,5$.

3.1.3 Оцінка вивільнення діючої речовини з основи розроблених складів гелів

В таблицях 3.4 та 3.5 наведено результати випробування модельних зразків гелю на швидкість вивільнення діючої речовини з основи.

Таблиця 3.4

% вивільнення Ф з гелів з концентрацією 0,02%

№ зразку	% вивільнення Ф з гелю						
	0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год
1	19,58	26,40	40,88	51,68	55,68	62,55	68,10
2	13,80	23,34	35,95	44,04	50,00	55,28	59,95
3	15,35	27,29	38,78	47,78	54,74	59,53	64,73
4	12,87	22,18	33,53	41,04	47,75	53,28	58,05

Продовження таблиці 3.4

5	11,62	20,41	32,18	37,82	43,75	50,30	54,88
6	11,18	23,23	37,31	45,57	50,77	57,18	61,16
7	6,11	9,05	21,93	36,69	46,84	58,36	60,53
8	19,90	28,45	43,80	50,50	56,33	62,30	64,28
9	15,70	26,25	36,40	45,60	50,50	54,05	60,10
10	16,60	28,75	35,90	44,35	49,90	54,60	57,80
11	17,25	28,40	37,40	44,60	50,10	54,20	57,00
12	15,20	25,95	35,73	45,13	49,65	53,25	55,40

Таблиця 3.5

Якість вивільнення Ф з гелів з концентрацією 0,02%

№ зразку	Концентрація Ф в діалізаті, г/л · 10 ⁻³						
	0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год
1	2,89	3,90	6,04	7,64	8,23	9,24	10,06
2	1,96	3,31	5,10	6,24	7,09	7,84	8,50
3	2,14	3,80	5,41	6,66	7,63	8,30	9,02
4	1,82	3,14	4,75	5,82	6,77	7,55	8,23
5	1,83	3,21	5,06	5,95	6,88	7,91	8,63
6	1,58	3,29	5,28	6,45	7,18	8,09	8,65
7	0,81	1,19	2,89	4,84	6,17	7,69	7,98
8	2,89	4,05	6,13	7,03	7,82	8,43	8,90
9	2,21	4,01	5,12	6,42	7,11	7,61	8,46
10	2,32	3,62	4,02	5,20	6,67	7,03	8,08
11	2,84	4,68	6,16	7,36	8,26	8,93	9,39
12	2,12	3,61	4,98	6,29	6,92	7,42	7,72

Як видно з результатів випробувань, наведених в таблицях 3.4 та 3.5, концентрація Φ у діалізаті з розроблених складів гелів становить $0,81-2,89 \times 10^{-3}$ г/л до 30 хв експерименту, до 6 год досвіду - $7,72-10,06 \times 10^{-3}$ г/л.

Зразки гелів №1-5 виготовлені з використанням гелеутворювача РАП марки Carborol 980NF. Серед даних складів найкращі показники вивільнення демонструють зразки №1 і 3. Склад гелю №3 відрізняється від складу №1 введенням в основу допоміжної речовини- гліцерину в концентрації 10%. Використання гліцерину в концентрації 20% (склад №4), або застосування ПЕГ-400 у складі №2 і етанолу в складі №5 як розчинників для НФ негативно впливає на показники вивільнення діючої речовини з основи. Склади №6 (гелеутворювач - кадпол) та №7 (основа - сплав ПЕГ), мають значно нижчі показники вивільнення ДВ з основи гелю. Найбільшим вивільненням ДВ характеризуються склади гелів №8 та 9, виготовлені на основі гелеутворювачів РАП марок Carborol ETD2020 і Ареспол. Введення гліцерину в склади 10, 11, 12 сповільнює вивільнення Φ .

Серед розроблених складів гелів Φ з концентрацією діючої речовини 0,02% зразки гелів №1, 3 і 8, характеризуються найбільш швидким і повним вивільненням ДВ (гелеутворювачі - карбопол 980NF і карбопол ETD2020).

Таким чином, ці склади можна рекомендувати для впровадження в промислове виробництво.

3.1.4 Вивчення герметичності пакування

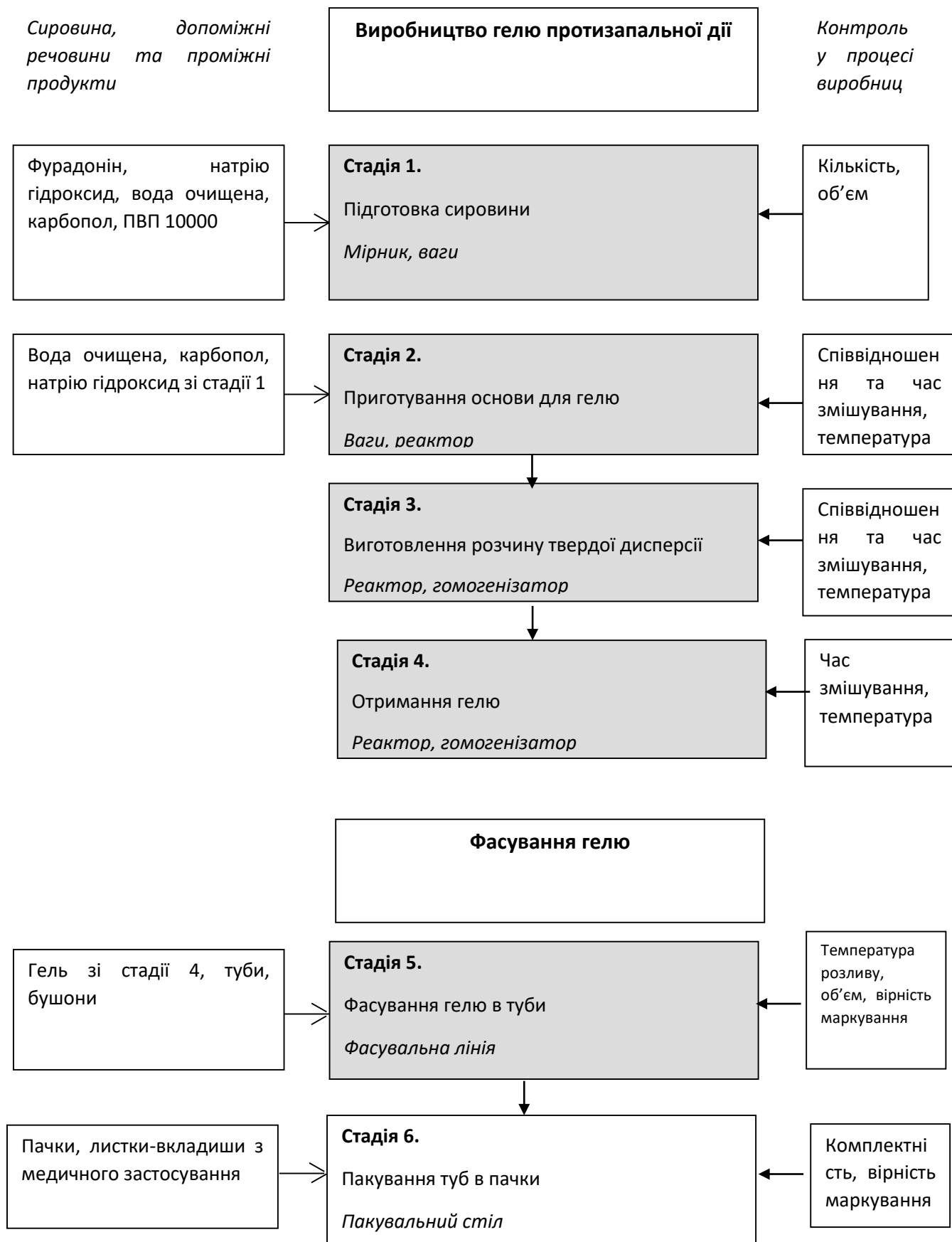
Під час вивчення показників якості було проведено дослідження герметичності пакування. Аналізували 10 туб кожного складу, які витримували на фільтрувальному папері протягом 8 год за температури $60 \pm 3^\circ\text{C}$.

Появи патьоків або плям не спостерігалось на жодному з аркушів фільтрувального паперу, що свідчить про герметичність пакування.

Для проведення випробування з визначення маси вмісту пакування відбирали 10 наповнених туб складів №1, 3 і 8. і знімали етикетки.

Середнє значення маси вмісту 10 пакувань становило не менше зазначеного на етикетці, а маса вмісту кожної туби не менше 90% від зазначеної на етикетці.

Технологічна блок-схема виробництва гелю



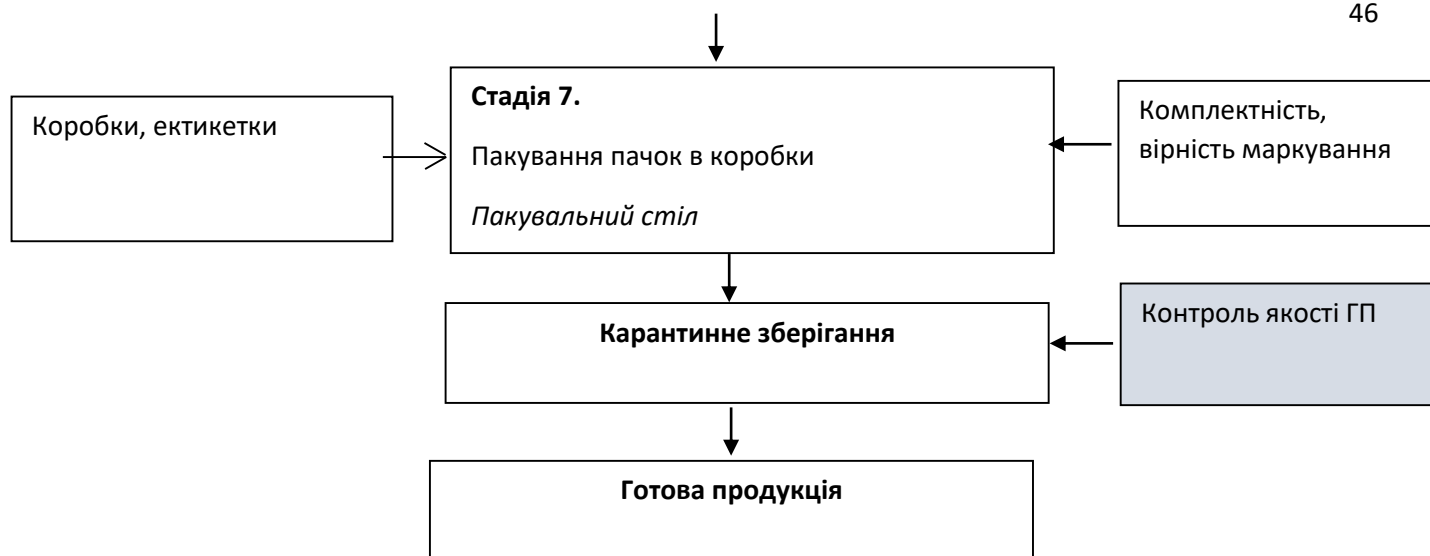


Рисунок.3.1. Технологічна блок-схема отримання гелю з фурадоніном.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

- 1 Обґрунтовано склад нового лікарського засобу у формі гелю, до складу якого входить фурадонін.
- 2 Обґрунтовано вибір раціональної лікарської форми.
- 3 Розроблено технологію гелю, до складу якого входить чорниці фурадонін.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі оброблених літературних джерел доведено актуальність теми кваліфікаційної роботи.
2. Обґрунтовано склад лікарського засобу антимікробної дії на основі фурадоніну для обробки ран у формі гелю.
3. Обрано оптимальну лікарську форму у вигляді гелю.
4. Розроблено технологію лікарського засобу антимікробної дії на основі фурадоніну для обробки ран у формі гелю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, Д. В. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. Х.: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
2. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
3. Ahire B.R. Solubility enhancement of poorly water-soluble drug by solid dispersion techniques // Int. J. PharmTech Res. – 2010. – Vol. 2. – №3. – P. 2007 – 2015.
4. Alam M.I. Formulation and advantages of furazolidone in spray dried and liposomal drug delivery systems / M.I. Alam, M. Irfan // Eur. J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 84. – P. 139 – 145.
5. Almeida H. Pluronic F-127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): main features and their applications in topical and transdermal administration of drugs / H. Almeida, M. H. Amaral, P. Lobao [et al.] // J. Pharm Pharmaceut. – 2012. – Vol. 15(4). – P. 592 – 605.
6. Craig D.Q. The mechanism of drug release from solid dispersions in watersoluble polymers // Int. J. Pharm. – 2002. – Vol. 231. – №2. – P. 131 – 140.
7. <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/204960/206003>
8. Handbook of Pharmaceutical Excipients / ed. by Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E. – 7th edition. – London: Pharmaceutical Press, 2012. – 1064 p.
9. Carbopol® Ultrez 10 Polymer for Personal Care Applications, Technical Data Sheet (TDS-225), Lubrizol, Cleveland (2002).
10. Carbopol® Ultrez 20 Polymer, Technical Data Sheet (TDS332), Lubrizol, Cleveland (2006).
11. Carbopol® Ultrez 21 Polymer, Technical Data Sheet (TDS297), Lubrizol, Cleveland (2002).

12. Carbopol® Ultrez 30 Polymer, Technical Data Sheet (TDS927), Lubrizol, Cleveland (2013).

13. Dai C. Involvement of the activation of Nrf2/HO-1, p38 MAPK signaling pathways and endoplasmic reticulum stress in furazolidone induced cytotoxicity and Sphase arrest in human hepatocyte L02 cells: modulation of curcumin / C. Dai, L. Lei, B. Li [et al.] // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. – 2015. – Vol. 29(10). – P.245.

14. Dai C. Curcumin ameliorates furazolidone-induced DNA damage and apoptosis in human hepatocyte L02 cells by inhibiting ROS production and mitochondrial pathway / C. Dai, D. Li, L. Gong // Molecules. – 2016. – Vol. 21(8). – P. 1061.

15. Henning T. Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry // Fine. Spec. Perform. Chem. – 2002. – №6. – P. 57 – 59.

16. Joshi H.N. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 269. – №1. – P. 251 – 258.

17. Khan G.M. Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc, and glycol PEG-talc as solid dispersion carriers // Drug Dev. Ind. Pharm. – 1998. – Vol. 24. – №5. – P. 455 – 462.

18. Хірургія: підручник / О.Ю. Усенко, Г.В. Білоус, Г.Й. Путінцева. — 5-е видання. - Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021. – 416 с.

19. Kolev I.N. The unusual behavior of the Gibbs' reagent versus Nitrofural // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2018. – Vol. 5. – №1. – P. 14 – 19.

20. Labarre D. Vauthier. Christine biomedical and pharmaceutical polymers / Labarre, Denis // Ponchel, Gilles France. – 2010. – 176 p.

21. Lubrizol. Excipients for liquid and semisolid dosage forms oral and topical applications.

22. ass M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis / M. Vass, K. Hruska, M. Franek // *Veterinarni Medicina*. – 2008. – Vol. 53. – №9. – P. 469 – 500.

23. Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В., Чуєшов В.І., Ляпунова О.О., Січкара А.А., та ін. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. Харків: Нац. фармац. ун-т МОЗ України; 2016. 631 с.

24. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1128 с.

25. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

26. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

27. *European Pharmacopoeia* 6.0, vol. 1

28. Volles E. Die Nitrofurantoin-(Furacin®-) polyneuropathie / E. Volles, A. Prill, F. Heckner // *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1971. – Vol. 96. – №33. – P. 1334 – 1337.

30. World Health Organization et al. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. – World Health Organization, 2018. – №. WHO/HIS/SDS/2018.57.

32. Xiandong C. Observe on the effect of sodium thiosulfate on the stability of 0.02% nitrofurantoin solution [J] / C. Xiandong, H. Wen, X. Liying // *Guangdong Pharmaceutical Journal*. – 2002. – Vol.4. – P. 37 – 45.

33. Zhuang Z. Improvement on Nitrofurantoin Solution Prescription // *Pharmacy Today*. – 2009. – №6. – P. 16.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

ЗМІСТ

Рожкова О.В., Маслов О.Ю.; Н. к.: Комісаренко М.А.	66
Руда Д.С., Машталер В.В.; Н. к.: Гонтова Т.М.	67
Саустян Я.С.; Н. к.: Коваль А.О.	68
Себій С.М., Гонтова Т.М., Дученко М.А.; Н. к.: Романова С.В.	70
Сергієнко Т.В.; Н. к-и: Михайленко О.О., Георгієвич В.А.	71
Солжик К. В.; Н. к.: Журавель І. О.	72
Стронська В.В.; Н. к.: Журавель І.О.	74
Таргинська Г.С., Хніад Імід; Н. к.: Скребцова К.С.	74
Тулуб І.О.; Н. к.: Бурда Н.С.	75
Удовиченко К.О.; Н. к.: Рубан О.А.	76
Чебан Д.О., Арапакі І.Г., Цісак А.О.	77
Шалапаєва М.О., Процька В.В.; Н. к.: Кисличенко В.С.	78
El Hajjami N., Gontova T.M.; S. s.: Mashtaler V.V.	79
Qamouta R., Akhmedov E.Yu., Maslov O.Yu., Kostina T.A.; S. s.: Kolisnyk S.V.	80
Sebii S.M., Maslov O.Yu., Komisarenko M.A., Novosel O.M.; S. s.: Kolisnyk S.V.	81

СЕКЦІЯ 3. СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ
THE STANDARDIZATION OF MEDICINES. PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Біла К.М., Бевз Н.Ю., Кухтенко О.С.	84
Білик М.С., Маслов О.Ю., Комісаренко М.А.; Н. к.: Голік М.Ю.	85
Гончар А.В., Бевз Н.Ю.	86
Калинович Н. О.; Н. к.: Карпова С. П.	87
Колісник К.В.; Н. к.: Бевз О.В.	88
Корчагіна Л.С., Бевз Н.Ю., Горохова О.В.	89
Левченко А.В.; Н. к-и: Бевз О.В., Сич І.А.	90
Мороз Є.О.; Н. к.: Бевз О.В.	92
Нікіфорова А.А., Маслов О.Ю., Антоненко О.В.; Н. к.: Голік М.Ю.	93
Расулзаде М.М., Яременко В.Д.; Н. к.: Рахімова М.В.	94
Рогачова С.В., Маслов О.Ю., Комісаренко М.А.; Н. к.: Голік М.Ю.	96
Середа Ю.Ю.; Н. к.: Антоненко О.В.	97
Уварова М.В., Бевз Н.Ю., Гарна Н.В.	99
Уїнан І.С., Бевз Н.Ю., Сидоренко Л.В.	99
Фесенко А.В.; Н. к.: Головченко О.С.	100
Химничук Я.С.; Н. к.: Бевз О.В.	102
Doroshenko S.R., Komisarenko M.A., Maslov O.Yu., Novosel O.M.; S. s.: Kolisnyk S.V.	104

СЕКЦІЯ 4. ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
TECHNOLOGY OF PHARMACEUTICAL, PERFUMERY AND COSMETIC PRODUCTS

Андрієнко Д.В.; Н. к.: Пулєв Д.С.	106
Басков В.О., Ковальов В.В., Ніколайчук Н.О.; Н. к.: Манський О.А.	106

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

Андрієнко Д.В.

Науковий керівник: Пуляєв Д.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
d.s.puliyev@nuph.edu.ua

Вступ. Лікування запальних захворювань шкіри було і є однією з найважливіших проблем сучасної медицини, вони широко розповсюджені, часто супроводжуються больовим синдромом, і є причиною часткової втрати працездатності. Впровадження нових ефективних препаратів, що мають комплексний вплив на патологічний процес запальних захворювань шкіри залишається актуальною задачею сучасної вітчизняної фармації.

Мета дослідження. Розробка складу гелю з екстрактом трави чистотілу звичайного.

Матеріали та методи. Гель; АФІ – сухий екстракт трави чистотілу звичайного; Карбопол Noveon 974 PNF, триетаноламін, гліцерин, спирт етиловий, вода очищена. Предмет дослідження – проведення фізико-хімічних та технологічних випробувань АФІ; вибір допоміжних речовин та встановлення їх концентрації з метою розробки складу м'якої лікарської форми.

Використовувалися такі методи дослідження: органолептичний (зовнішній вигляд); фізико-хімічні (визначення однорідності, ступінь дисперсності та визначення лінійних розмірів, розчинність, визначення рН та ін.); технологічні (визначення висихання експериментальних зразків, реологічні дослідження, та ін.); математичний (статистична обробка результатів).

Результати дослідження. У ході роботи проаналізовано сучасний стан фармакотерапії запальних захворювань шкіри, номенклатуру препаратів, що застосовуються для їх лікування, та обґрунтовано актуальність створення нового лікарського засобу у формі гелю. На підставі технологічних та фізико-хімічних досліджень визначена розчинність активної субстанції, перевірена сумісність субстанції з допоміжними речовинами й визначено їх вибір для створення експериментальних зразків гелю.

Висновки. Виходячи з дослідження висихання зразків, обґрунтовано доцільність введення гліцерину в склад гелю. Обґрунтовано склад гелю з екстрактом трави чистотілу звичайного, виходячи з параметрів нанесення, осмотичної активності, результатів органолептичного контролю й реологічних досліджень.

Отримані дані дозволяють розробити склад нового лікарського засобу у формі гелю для лікування запальних захворювань шкіри.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГЕЛЮ З АНТИБАКТЕРІАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Басков В.О., Ковальов В.В., Ніколайчук Н.О.

Науковий керівник: Манський О.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
manscy@nuph.net

Вступ. На сьогодні однією з основних вимог до лікарських препаратів антимікробної дії є скорочення їхніх побічних ефектів і підвищення зручності застосування. При цьому лікарські препарати (ЛП) повинні забезпечувати найбільш швидке і повне вивільнення діючої речовини (ДР) з лікарської форми і проникнення ДР у вогнище ураження, зокрема, при

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

місцевому застосуванні. Разом з тим, для сучасної клінічної медицини однією з наймасштабніших проблем залишається постійне підвищення антибіотикорезистентності у патогенної мікрофлори, що обмежує застосування багатьох давно відомих ДР і значно ускладнює лікування запальних процесів, ран.

Тому, актуальним завданням є розробка протимікробних ЛП з механізмом дії, відмінним від такого в антибіотиків, з доведеною ефективністю та зручних до застосування. До таких препаратів належать ЛП на основі похідних нітрофурану.

Мета дослідження. Розробка складу і технології препарату антимікробної дії для обробки ран у формі гелю.

Матеріали та методи. В якості діючої речовини нами було обрано синтетичне похідне нітрофурану – фурадонін.

Допоміжні речовини, що входять до складу гелю: в якості гелеутворювача нами було обрано карбопол ЕТД2020; як тверду дисперсію (ТД) використовували ПВП-24000.

Результати дослідження. На першому етапі отримували розчин фурадоніну з ПВП-24000 при температурі $98 \pm 1^\circ\text{C}$. Частину отриманого розчину масою 50,0 г поміщали в ємність, на поверхню просіювали 1,0 г карбополу ЕТД2020, перемішували і залишали для набухання при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 90 хв. Отриману дисперсію нейтралізували до рН 6,0 5% розчином натрію гідроксиду. До отриманої основи частинами додавали розчин ТД, отриманий на першому етапі.

Дослідження отриманого гелю проводилось згідно стандартних методик ДФУ.

Висновки. Обґрунтовано склад лікарського засобу антимікробної дії на основі фурадоніну для обробки ран у формі гелю.

СТВОРЕННЯ ТА ВИРОБНИЦТВО РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ

Біятова О. Ю., Безрукавий Є. А.

Науковий керівник: Ляпунова О. О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

genyab3@gmail.com

Вступ. Спазми – це раптові і неконтрольовані скорочення м'язів. Вони можуть виникати в різних органах і системах організму, викликаючи біль, дискомфорт і порушення функцій.

Захворюваність на спазми в Україні становить близько 10% населення. Найчастіше спазми виникають у шлунково-кишковому тракті, сечовивідних шляхах, серцево-судинній системі та опорно-руховому апараті.

Для лікування спазмів використовуються спазмолітики, які мають ряд переваг перед іншими способами лікування спазмів гладких м'язів. Спазмолітики швидко усувають спазм, тим самим полегшуючи симптоми захворювання, добре переносяться і мають незначний спектр побічних ефектів, доступні в різних лікарських формах, що дозволяє обрати найбільш зручний спосіб прийому. Інші способи лікування спазмів гладких м'язів, такі як фізіотерапія, масаж, гомеопатія, можуть бути ефективними, але вони мають ряд недоліків. Тому, в більшості випадків, спазмолітики є першим вибором при лікуванні спазмів гладких м'язів.

Продовження додатку А



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

**Басков В.О.,
Ковальов В.В.,
Ніколайчук Н.О.**

**Науковий керівник:
Манський О.А.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Технології фармацевтичних препаратів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ
ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Владислава БАСКОВА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії»
керівник кваліфікаційної роботи: Олександр МАНСЬКИЙ, к. фарм. н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року №229
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: фурадонін, допоміжні речовини. Склад, технологія та методи контролю якості гелю. Дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми у вигляді гелю. Розробити технологію гелю.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7 , рисунків – 3 .

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Вересень 2023 р.	Вересень 2023 р.
2	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Жовтень - грудень 2023 р.	Жовтень - грудень 2023 р.
3	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Грудень 2023 р. -січень 2024 р	Грудень 2023 р. -січень 2024 р

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2023 р.	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2023 р.	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад 2023 р.	виконано
4	Оформлення результатів	Грудень 2023 р.	виконано
5	Подання до ЕК	Січень 2024 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Владислав БАСКОВ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Олександр МАНСЬКИЙ

Продовження додатку А

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 6 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Технології фармацевтичних препаратів, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 5 р. 6 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Басков Владислав Олександрович	Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії	Development of composition and technology of antimicrobial drug	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Манський О.А.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків Криклива І.О.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

Ф А2.8-47-110

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 124950 від « 28 » грудня 2023 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Баскова Владислава Олександровича, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії / Development of composition and technology of antimicrobial drug», 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

9%

12%

ВІДГУК

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

Владислава БАСКОВА

**на тему: «Розробка складу та технології лікарського препарату
антимікробної дії»**

Актуальність теми. На сьогодні при обробці ран однією з головних проблем залишається інфікування раневої поверхні антибіотикорезистентними штамами мікроорганізмів. Подолати цю проблему можна шляхом використання лікарських препаратів з механізмом дії, відмінним від такого в антибіотиків, з доведеною ефективністю, наприклад фурадоніну.

Таким чином, розробки препарату антимікробної дії на основі фурадоніну для обробки ран, є актуальною проблемою для сучасної клінічної медицини.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Обґрунтовано склад гелю з фурадоніном, розроблено технологію гелю протизапальної дії дії.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць. Висновки узагальнено, які є логічним завершенням проведених теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Владислава БАСКОВА відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Олександр МАНСЬКИЙ

«11» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

Владислава БАСКОВА

на тему: «Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії»

Актуальність теми. Під час обробки раневої поверхні необхідно дотримуватись умов, що запобігають потраплянню на раневу поверхню мікроорганізмів. Зокрема, цього можна досягти шляхом використання антимікробних засобів. З метою зменшення ризику появи антибіотикорезистентних штамів доцільним є використання антимікробних компонентів з іншим механізмом антимікробної, наприклад, фурадоніну.

Тому тема кваліфікаційної роботи, спрямована на розробку лікарського засобу антимікробної дії на основі фурадоніну для обробки ран є актуальною.

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

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано склад гелю з фурадоніном.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із обґрунтування розробки складу та технології гелю. Дану роботу можна розглядати як перспективну з питань розробки лікарських препаратів. Результати експериментальної роботи можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Владислава БАСКОВА за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Ірина КРИКЛИВА

«15» грудня 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 5 від 20 грудня 2023 року

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

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

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПс18(5,5з)-01а групи НФаУ 2024 року випуску Владислава БАСКОВА

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Олександр МАНСЬКИЙ

Рецензент к.фарм.н., доц. Ірина КРИКЛИВА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 6 курсу ТФПс18(5,5з)-01а групи Владислава БАСКОВА

(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Владислав БАСКОВ до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Технології фармацевтичних препаратів
на тему: «Розробка складу та технології лікарського препарату антимікробної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Владислав БАСКОВ в процесі роботи провів літературний пошук за темою кваліфікаційної роботи. Розроблено склад та обґрунтовано технологію одержання гелю. Здобувач вищої освіти Владислав БАСКОВ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр МАНСЬКИЙ

«11» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«09» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Анна ДРОЗДОВА /