

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
ТФПс18(5,5з)-016
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми ТФП
Євгенія ЧЕПУРКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Денис ПУЛЯЄВ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Інна Ковалевська

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 62 сторінки, 7 таблиць, 14 рисунків, список літератури з 40 найменувань.

Встановлено необхідність розробки мазі для лікування опіків з АФІ природного походження. Фізико-хімічні та технологічні дослідження властивостей сухих екстрактів листя шавлії та квіток календули дозволили підібрати склад допоміжних речовин та визначити спосіб одержання м'якої лікарської форми, у результаті чого одержаний якісний ЛЗ, що відповідає вимогам ДФУ.

Ключові слова: мазь, сухі екстракти листя шавлії та квіток календули, допоміжні речовини, склад, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 62 pages, 7 tables, 14 drawings, a list of references of 40 titles.

The need to develop an ointment for the treatment of burns from natural API has been established. Physical-chemical and technological studies of the properties of dry extracts of horse chestnut seeds and rosewood herb made it possible to select the composition of auxiliary substances and determine the method for preparing a soft dosage form, as a result of which a high-quality ointment corresponding to the requirements of SPhU was obtained.

Keywords: ointment, dry extracts of horse chestnut seeds and rosewood herb, excipients, composition, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ НАПРЯМИ РОЗРОБКИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ОПІКІВ	7
1.1 Етіопатогенез та терапія опіків	7
1.2 Фармацевтична розробка м'яких лікарських засобів	33
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	41
2.1 Активні речовини	42
2.2 Допоміжні речовини	42
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	48
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ІЗ СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ТА КВІТОК КАЛЕНДУЛИ	49
3.1 Вивчення фізико-хімічних властивостей сухих екстрактів.	49
3.2 Вибір допоміжних речовин для створення оптимального складу мазі	53
3.3 Вивчення реологічних властивостей обраних зразків мазі	54
3.4 Вивчення здатності до висихання обраного зразка мазі	56
3.5 Розробка промислової технології одержання мазі для лікування опіків	58
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	60
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	62

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження.

Проблема опіків залишається однією з актуальних та важливих у сфері медичної допомоги, вимагаючи постійної уваги та розробки ефективних засобів для лікування. Опіки, незалежно від їхнього походження, можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як запалення, біль та тривале відновлення пошкоджених тканин. У світлі цього, пошук безпечних та ефективних лікарських засобів стає пріоритетом у відновленні та поліпшенні процесу лікування опіків.

Проблема опіків є актуальною для нашої країни. За минулий рік кількість зареєстрованих випадків опіків становила 54 115 серед дорослого населення і 10 156 – серед дітей, при цьому було госпіталізовано 23 815 дорослих і 9404 дітей. Середній термін перебування в стаціонарі дорослих становив 17,2 дня, дітей – до 12,9 дня, в окремих випадках (тяжкі опіки) – до 32 днів. За останні 5 років кількість зареєстрованих випадків опіків серед дорослого населення зменшилася на 20,6%, серед дитячого – на 10%, але в обох категоріях збільшилася частота тяжких опіків, які потребують хірургічного і стаціонарного лікування. Багато термічних уражень отримують люди літнього віку.

Все наведене вище зумовлює необхідність вивчення етіопатогенезу термічних уражень, опікового шоку, опікової хвороби, сучасних методів лікування, методів організації надання медичної допомоги на різних етапах постраждалим з термічною травмою.

Мета та завдання дослідження. Розробка оптимального складу та технології мазі, з сухими екстрактами листя шавлії та квіток календули для лікування опіків.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

1. Проаналізувати дані літератури в області створення м'яких лікарських форм на основі листя шавлії й квіток календули;
2. Теоретично й експериментально обґрунтувати склад й технологію мазі;
3. Вивчити фізико-хімічні, технологічні й реологічні властивості експериментальних зразків мазі.

Об'єкт дослідження – мазь; АФІ – квіток календули екстракт сухий, листя шавлії екстракт сухий; допоміжні речовини - віск емульсійний (Polawax), гліцерин, ніпагін, масло вазелінове медичне, твін -80, вода очищена.

Предмет дослідження – проведення фізико-хімічних та технологічних випробувань АФІ; вибір допоміжних речовин та встановлення їх концентрації з метою розробки складу і технології м'якої лікарської форми (МЛФ) для лікування опіків.

Методи дослідження. У кваліфікаційній роботі використано наступні методи випробувань:

- органолептичні (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.);
- математичні (статистична обробка результатів).

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були обговорені на: IV Всеукраїнської науково-

практичної конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science (6-7 грудня 2023 р., м. Харків).

Публікації:

Чепурко Є.Ю. Розробка складу мазі для лікування опіків / Чепурко Є.Ю., Пуляєв Д.С. // Youth Pharmacy Science: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (6-7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – С 138.

Об’єм та структура роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, методів, матеріалів дослідження й експериментального розділу, загальних висновків, бібліографії. Бібліографія включає 40 літературних джерела. Робота викладена на 62 сторінках машинописного тексту й містить 7 таблиць і 14 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ НАПРЯМИ РОЗРОБКИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ОПІКІВ

1.1 Етіопатогенез та терапія опіків

Опік (лат.— combustio) – пошкодження шкіри чи слизових оболонок, часто з тканинами, які підлягають, внаслідок дії на них високої температури (термічний опік), хімічно активних речовин (хімічний опік) чи фізико-хімічних чинників, таких як електричний струм та радіація (електричні та променеві опіки).

Опіки прийнято класифікувати за характером травмуючого агента, патологоанатомічними змінами тканин та площею ураження.

За характером травмуючого агента розрізняють опіки: термічні, хімічні, електричні, променеві, комбіновані, термохімічні та електротермічні.

Під термічними опіками розуміють ураження тканин, що виникли під впливом високої температури, в результаті дії полум'я, гарячих рідин та предметів, розплавленого металу [6, 14, 35].

Хімічні опіки виникають під дією на шкіру і слизові оболонки хімічно активних концентрованих речовин: кислот, лугів, фосфору тощо.

Електроопіки є результатом впливу на організм електричного струму великої сили і високої напруги.

Променеві опіки виникають під дією рентгенівського випромінювання, радіоактивних ізотопів, світлого випромінювання при ядерному вибуху.

Термічні опіки виникають від ураження хімічно агресивною речовиною і високотемпературним агентом (рідкий капрон).

Нині широко використовують класифікацію опіків, прийняту

хірургами у 1960 р. (Москва). На XX з'їзді хірургів України (вересень 2002 р.) до неї були внесені такі зміни:

I ступінь – епідермальні опіки (колишні I і III ступінь);

II ступінь – дермальні поверхневі опіки (колишній IIIa ступінь); III ступінь – дермальні глибокі опіки (колишній IIIб ступінь);

IV ступінь – субфасціальні опіки (колишній IV ступінь).
Класифікація за глибиною ураження відповідає міжнародній.

Опіки I ступеня виявляються почервонінням та набряком шкіри (стійка артеріальна гіперемія та запальна ексудація).

Опіки II ступеня характеризуються появою пухирів, виповнених прозорою жовтуватою рідиною. Під злущеним епідермісом залишається оголений базальний його шар.

Опіки III ступеня ділять на два види: на опіки IIIa ступеня та IIIб.

Опіки IIIa ступеня (дермальні) – це ураження саме шкіри, але не на всю її глибину (товщину), часто ураження обмежується ростовим шаром епідермісу, іноді настає змертвіння поверхні дерми при збереженні більш глибоких її шарів, елементів та шкірних придатків.

При опіках IIIб ступеня мертвіє вся товща шкіри і утворюється некротичний струп.

Опіки IV ступеня супроводжуються змертвінням (некрозом) не тільки шкіри, а й глибоко розташованих тканин – підшкірної клітковини, фасцій, сухожилів, м'язів, кісток.

Опіки I-II-IIIa ступеня – поверхневі (дермальні), можлива самостійна епітелізація за рахунок епітеліальних кліткових елементів шкіри, що збереглися. Опіки IIIб-IV ступеня – глибокі, відновлення цілісності шкірних покривів може бути досягнуте лише оперативним шляхом [8, 16, 42].

Визначення площі та глибини опіків. Площа поверхні людського тіла становить від 16 000 до 21 000 см² при зрості 160–210 см і

нормальній масі тіла.

Запропоновано багато способів визначення площі опіку: метод Г.Д. Вілявіна, таблиці Б.М. Постникова, метод В.А. Долиніна (графічний).

На думку більшості авторів, усі ці способи копіткі і потребують для визначення площі опіку у одного хворого з поширеним ураженням 20–25 хв., а похибка при їх використанні становить 5 %.

Найприйнятнішими, досить точними і простими є способи визначення величини обпеченої поверхні методом Уоллеса (1951), так зване “правило дев’яток”. “Правило дев’яток” ґрунтується на тому, що площа кожної анатомічної ділянки у відсотках становить число, кратне дев’яти: голова і шия – 9 %, нижня кінцівка – 18 %, передня поверхня тулуба – 18 %, задня поверхня тулуба – 18%, промежина та статеві органи – 1 %. Для дорослих площа всієї поверхні тіла спереду – 51 %, ззаду – 49 % [4, 11, 38].

Метод вимірювання обпеченої поверхні за допомогою долоні (М.І. Глузов, 1953) називають “правилом долоні”.

Відповідно до розміру ураження опіки класифікують на:

- обмежені – площа опіків становить до 10 % площі тіла;
- розповсюджені – 11–20 %;
- розлогі – 21–30 %;
- критичні – 31–40 %;
- тотальні – більше 40–50 %.

Діагностику глибини ураження здійснюють клінічними методами. Вона ґрунтується на даних анамнезу, огляду опікової рани і використання діагностичних проб. Ознаки, які використовують для визначення глибини ураження, поділяють на три групи:

1. Зовнішні ознаки змертвіння тканин.
2. Ознаки порушення кровообігу.

3. Стан больового відчуття (уколи голкою, спиртова проба).

Для опіків I ступеня характерними є: еритема, відчуття печії, набряк. Ці симптоми через 3-4 доби зникають, на місці опіку спостерігається лущення епідермісу. Сліди опіків I ступеня зникають безслідно.

Для опіків II ступеня, крім гіперемії шкіри, характерне помірний її набряк, поява пухирів, виповнених прозорою рідиною. Ділянки гіперемії шкіри при опіках I-II ступенів бліднуть при пальцевому натиску, що свідчить про збережений кровообіг.

Складнішою є рання диференційна діагностика опіків IIIa та IIIб ступеня.

Для опіків IIIa ступеня характерний тонкий сухий світло-бурого кольору струп чи білуватий струп. Больове відчуття знижене чи відсутнє. Можна спостерігати товстостінні пухири з геморагічним вмістом і крововиливи у шкірі.

При опіках IIIб ступеня, спричинені полум'ям, струп сухий, щільний, темно-бурого кольору, крізь нього місцями просвічують тромбовані поверхневі вени. При дії гарячих рідин, пари струп при опіках IIIб ступеня має сірувато- мармурове забарвлення і консистенцію тіста.

Для опіків IV ступеня місцеві прояви такі самі, що й при опіках IIIб ступеня, тільки струп ще більш щільний і товстий, чорного кольору, з ознаками обуглення.

Порушення кровообігу, зміни обмінних процесів зі зниженням температури шкіри дає змогу диференціювати опіки IIIa та IIIб ступеня. Температура шкіри на ділянках опіку IIIб ступеня зазвичай на 1,5-2,5 °C нижче, ніж при опіках IIIa ступеня [2, 18, 40].

Допомогти при діагностиці може простий дотик пальців до позаопікової поверхні для визначення різниці температур обпечених і

необпечених ділянок шкіри. Існують методи прижиттєвого забарвлення уражених тканин барвниками, “ферментний”, гістологічний метод дослідження шкіри, використання тетрациклінової флюоресценції та ін. Проте всі вони трудомісткі, недостатньо точні і їх складно застосовувати поза лікувальним закладом.

Опіки від полум'я. Найчастішими причинами опіків бувають гарячі рідини, пари, полум'я тощо. Більшість опіків виникає в побутових умовах, одну третину потерпілих становлять діти.

Шкіра та підшкірна клітковина мають низьку теплопровідність. Так, при спалаху бензину (3200°C) на глибині шкіри 1 мм температура підвищується до 47°C , а на глибині 1,5 мм – до 42°C [6, 14, 35].

Саме тканинна температура визначає глибину і тяжкість опіків.

Температурний поріг життєдіяльності тканин людини становить $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$.

Встановлено пряме співвідношення між рівнем підвищення температури шкіри, тривалістю її дії і рівнем ураження. Так, температура 70°C , яка діє протягом 5 с, спричиняє еритему; протягом 10 с – пухирі, а протягом 25 с. – коагуляцію шкірних покривів. Для опіків від полум'я характерне виникнення коагуляційного, первинного некрозу з утворенням на поверхні опікової рани струпу, в зоні струпу немає життєздатних елементів.

Під дією високої температури полум'я відбувається зневоднення тканин, що коагулюються, останні муміфікуються.

Сухий струп сприяє доброму перебігу опікової травми, оскільки перешкоджає всмоктуванню в кров продуктів розпаду білка і таким чином зменшує інтоксикацію організму. Сухий муміфікований ступ перешкоджає зовнішній плазмовтраті і є поганим живильним середовищем для розвитку мікроорганізмів. Опіки полум'ям часто мають груповий характер, тому що виникають при вибухах

вогнебезпечних речовин, пожежах тощо. При цьому найчастіше вражаються відкриті частини тіла (обличчя, руки). При горінні одягу руки страждають завжди, оскільки постраждалі намагаються “збити полум’я” руками. Характерні за локалізацією опіки полум’ям передньої поверхні тіла, внутрішньої поверхні стегон. Часто спостерігаються тяжкі циркулярні опіки тулуба і кінцівок. Опіки від полум’я зазвичай глибокі, ІІІ-ІV ступеня, великі за площею.

Хімічні опіки. Хімічні опіки спричиняють хімічно активні речовини – кислоти (сірчана, хлористоводнева, азотна, оцтова тощо), основи, оксиди фосфору. В більшості випадків хімічні опіки спостерігаються на промислових хімічних підприємствах та в лабораторіях і пов’язані з порушенням робітниками техніки безпеки під час розливання, перенесення та транспортування хімічно активних речовин. Хімічні опіки в побуті виникають рідко [7, 10, 39].

За глибиною ураження та площею хімічні опіки поділяють, як і термічні, на чотири ступеня та на обмежені й поширені.

Хімічно активні речовини за характером дії поділяють на такі, що зумовлюють зсідання, коагуляцію білків через швидке зневоднення тканин (кислоти, солі важких металів тощо), і такі, що розріджують тканини (основи). В малих концентраціях речовини, що сприяють коагуляцію білків внаслідок швидкого переходу клітинної води під епідерміс, зумовлюють набряк та появу пухирів на шкірі (ІІ ступінь опіку). У великих концентраціях вони спричиняють сухий некроз шкіри з утворенням струпа. Основи, які розріджують, пошкоджують епідерміс, розщеплюють білки і утворюють з жирами тканин нерозчинні мила, спричиняючи вологий некроз. Вони діють повільніше, ніж кислоти, але проникають глибше, утворюючи вологий білий струп, відшарування якого супроводжується появою виразок. Останні тим глибші, чим концентрованішими були основи. Продукти розщеплення білків

токсичні, легко всмоктуються і призводять до інтоксикації організму.

Загальні клінічні прояви цих опіків значно менше виражені, ніж термічних опіків. Завдяки переважно локальному їх характеру шок і токсемія спостерігаються рідко. Температура тіла у разі глибоких опіків кислотою також майже не підвищується через сухий характер некрозу. Лише при поверхневих опіках з утворенням пухирів вона може короткочасно підвищуватися. Глибокі опіки основами супроводжуються значною інтоксикацією через утворення токсичних продуктів розпаду білків і всмоктування їх.

Поверхневі опіки шкіри I-II ступеня характеризуються запаленням шкіри з гіперемією, набряком та виникненням пухирів (при II ступені). Опікова поверхня має чіткі контури і неправильну форму, часто із слідами хімічного розчину на поверхні. Глибокі опіки шкіри кислотами, солями важких металів та фосфору супроводжуються утворенням сухого некрозу – струп різного кольору (залежно від виду хімічного агента). Азотна кислота утворює струп світло- жовтого кольору, сірчана – білий спочатку, а пізніше чорно-бурий (внаслідок розпадання гемоглобіну). Хлористоводнева кислота залишає на поверхні шкіри біло-сірий струп, основи – біло-сірий пухкий. Поверхня глибоких хімічних опіків безболісна. Відшарування струпів не супроводжується кровотечею [1, 9, 34].

Діагностика хімічних опіків нескладна і ґрунтується на ретельно зібраному анамнезі та особливостях опіку. При цьому, крім забарвлення струпів, має значення (у разі поверхневих опіків) рівномірність ураження (його колір, щільність пухирів тощо). За термічних опіків цього не буває, при них спостерігається комбінація опіків різного ступеня (багато пухирів, як цілих, так і розірваних).

Радіаційні опіки. Широке застосування в народному господарстві, системі оборони (енергетичні установки), медичній практиці та науково-

дослідній роботі радіаційних джерел спричинило появу як променевої хвороби, так і радіаційних опіків (часто в комбінації з іншими травмами). Альфа-, бета-, гамма- та рентгенівські промені в терапевтичних дозах зумовлюють місцеві ушкодження – опіки. Їх ступінь залежить від дози :

I – еритематозний дерматит, який розвивається після місцевого опромінення дозою 800–1200 рад. Гостре запалення виникає через 2–3 тиж після опромінення, супроводжується болем, випадінням волосся і пігментацією. Загоюється з повним відновленням епітелію за 2–3 тиж;

II – бульозний дерматит розпочинається через тиждень після опромінення дозою до 2000 рад. Некроз поширюється на всю товщину шкіри (епітелій та дерму). Перебіг має повільний, загоєння відбувається протягом 1, 5–2,0 міс з утворенням шрамів та епіляцією і пігментацією шкіри. Часто супроводжується загальною реакцією (слабкість, лихоманка, головний біль, диспептичні явища);

III – гангренозний дерматит виникає після опромінення дозою, що перевищує 2000 рад. Місцеві порушення виявляються через кілька годин. З'являються еритема та набряк шкіри, які зберігаються 2–3 доби, а через тиждень настає некроз усієї шкіри і тканин, що підлягають. Часто супроводжується променевою хворобою. Має дуже повільний перебіг, на місці опіку утворюються хронічні виразки та нестабільні шрами. Спостерігається тенденція до малігнізації.

Крім гострих променевих опіків, іноді спостерігається хронічний опіковий дерматит рук. Найчастіше – у рентгенологів. Під час вибуху атомної бомби поряд із загальними та місцевими радіаційними ураженнями спостерігаються так звані профільні опіки відкритих частин шкіри (обличчя, шия, руки) світловими, тепловими та ультрафіолетовими променями. Ці опіки можуть становити велику частку в структурі комбінованих уражень (до 80 %). Їхня клініка та

лікування принципово нічим не відрізняються від таких при звичайних термічних опіках.

Опікова хвороба. Опікова хвороба – це симптомокомплекс, який розвивається при глибоких опіках ІІІб-ІV ступеня (понад 10–15 % поверхні тіла). При цьому виникають функціональні та морфологічні зміни з боку різних органів і систем, порушення обмінних і нейрогуморальних процесів, розвивається опіковий шок [8, 16, 32].

У клінічній картині опікової хвороби розрізняють чотири періоди:

- І – опікового шоку (24–72 год);
- ІІ – гострої опікової токсемії – 3-тя–12-та доба);
- ІІІ – опікової септикотоксемії (з 13-ої доби до відновлення шкірного покриву);
- ІV –реконвалесценції (від відновлення шкірного покриву до відновлення функцій органів і систем).

Опіковий шок – патологічний процес, спричинений опіками ІІ та ІІа ступенів (20 % площі поверхні тіла) або ІІІб–V ступеня (10–15 %), які призводять до тяжких розладів життєво важливих функцій організму (порушення гемодинаміки, дихання, обміну речовин і нейрогуморальної регуляції). Виникають порушення морфологічного і функціонального характеру на органному, клітинному та субклітинному рівнях. У результаті перегріву спостерігається: некроз тканин, гемоліз еритроцитів, аферентна імпульсація, зміни функцій ЦНС, гіпофізу і наднирників, плазмовтрата, зменшення вмісту білка у судинному руслі, гемоконцентрація, зменшення скоротливої функції серця, спазм судин, збільшення периферійного опору. Порушення зовнішнього дихання, внутрішньоклітинних механізмів енергозабезпечення призводить до кисневої недостатності в тканинах, клітинах. Порушення вуглеводного та білкового обміну – до утворення недоокислених продуктів, метаболічному ацидозу, збільшення позаниркових втрат води.

Порушення іонної асиметрії в тканинах спричиняє гіпонатріємію та гіперкаліємію.

Порушення функції нирок: зменшення плазмотоку і фільтрації первинної сечі, посилення реабсорбції натрію і води в ниркових канальцях, некроз епітелію в ниркових канальцях, призводить до олігурії, анурії.

Залежно від загальної площі термічної травми розрізняють за складністю такі види шоку: легкий, середній, тяжкий, вкрай тяжкий.

Прогноз опікового шоку визначається на основі загальної площі опіку (індекс Франка) і віку постраждалих. Індекс Франка – інтегральна величина, яка відбиває загальну площу поверхневих (1 % – 1 од.) та глибоких (1 % – 3 од.) опіків. Індекс Франка одержують додаванням площі поверхневого опіку (у %) до потрійної площі глибокого опіку. Якщо індекс Франка менше 30 – прогноз добрий, 30–60 – відносно добрий, 61–90 – сумнівний і більше 90 – поганий. При складанні прогнозу можна користуватись правилом “сотні” (за Бо) – сума цифрових значень віку і загальної площі опіку. При 60 – прогноз добрий, при 61–80 – відносно добрий, при 80–100 – сумнівний, при 100 і вище – поганий [7, 13, 31].

Гостра опікова токсемія – це другий період опікової хвороби, який розвивається внаслідок інтоксикації продуктами розпаду білків, токсичними речовинами, що надходять з обпечених тканин і мають антигенні властивості.

Для цієї стадії характерна автоінтоксикація продуктами розпаду тканин, які із вогнища ураження надходять у кров'яне русло і спричиняють пригнічення фізіологічних функцій організму. В цій стадії в тканинах виникає інтенсифікація процесів протеолізу та автолізу, посилення катаболічних і зниження анаболічних реакцій, пригнічення регенерації, гіпоксія, переважання анаеробного обміну речовин.

На органному рівні розвивається функціональна недостатність серцево- судинної та дихальної систем, порушення функцій печінки, наднирників. Виникає негативний азотистий баланс. Знижується клітинний і гуморальний імунітет, синтез імуноглобулінів, порушуються функції Т- і В-лімфоцитів.

Для клініки опікової токсемії характерно: сплутаність свідомості, марення, галюцинації, психомоторне збудження чи безсоння, апатія, лихоманка до 38–39°C. Тяжкість опікової токсемії залежить від площі ураження, характеру некрозу. При вологому некрозі більш виражена інтоксикація, при сухому – II стадія опікової хвороби перебігає легше.

У цій стадії розвивається анемія, в крові збільшується лейкоцитоз і зсув формули вліво, гіпопротейнемія, диспротейнемія, спостерігаються симптоми токсичного гепатиту. Часто в цей період, у зв'язку із застійними явищами в легенях і наявністю інфекції, розвиваються пневмонії, в окремих випадках – вторинна ниркова недостатність.

При сухому некрозі інтоксикація менш виражена. З появою демаркаційного шару всмоктування продуктів денатурації білків зменшується і інтоксикація знижується. Прогноз токсемії залежить від загальної площі опіків (індекс Франка), віку постраждалих, типу некрозу (вологий чи сухий) [10, 17, 46].

Септикотоксемія – третій період опікової хвороби, найтриваліший. Стан хворих зазвичай залишається тяжким. Характерний ремітуючий тип лихоманки. Спостерігаються в'ялість, порушення сну, інколи психічні розлади. Прогресує гіпопротейнемія, анемія, незважаючи на повторні гемотрансфузії, а також втрата маси тіла. Триває втрата білка, електролітів крізь рани і всмоктування продуктів розпаду. В цей період виникають тяжкі ускладнення з боку внутрішніх органів: ерозивний гастрит, гострі виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, гепатити, пневмонії, ендоміокардити та ін.

У разі тяжких та глибоких опіків при неадекватному лікуванні виникає опікове виснаження, астенізація нервової системи, набряки, підвищена кровоточивість, пролежні. Особливо небезпечною в цій стадії є генералізація інфекції – сепсис, бактеріальний шок.

Опікова септикотоксемія є безпосереднім продовженням другого періоду опікової хвороби, коли до токсемії приєднується нагноєння рани, розплавлення і відторгнення некротичних тканин. Розвивається бактеріємія, а при значному зниженні захисних сил організму – септицемія.

Строки лікування залежать від площі глибоких опіків і становлять у разі великих пошкоджень два і більше місяців.

Реконвалесценція. Це період видужання, який настає, коли повністю відновлюється шкірний покрив у хворого або зберігаються дрібні гранулюючі рани діаметром до 1,0–2,5 см, що не підлягають оперативному втручання. Відбувається поступове відновлення функцій організму, загоєння дрібних ран. Температура тіла нормальна, хворий починає ходити, відновлюються функції опорно-рухового апарату, нормалізуються обмінні процеси, показники крові, зникає астенія нервової системи.

Тривалість періоду реконвалесценції різна, залежно від виразності дистрофічних процесів в органах, строків лікування обпечених і може становити до 2-3 тижнів.

Опіковий шок. Опіковий шок – це стан організму, який виникає внаслідок поверхневих і глибоких опіків площею 15 % і більше і характеризується порушенням життєво важливих функцій організму, гемодинаміки, дихання, обмінних і нейрогуморальних процесів.

Клініка опікового шоку. Розрізняють еректильну і торпідну фази опікового шоку. Для еректильної фази характерно збудження (рухове, мовне), тахікардія, поверхнєве дихання, підвищення артеріального

тиску. Тривалість – від кількох хвилин до 1,5 год. Клінічні ознаки торпідної фази опікового шоку: адинамія, блідість шкірного покриву, ціаноз, акроціаноз, холодні кінцівки, “гусяча” шкіра, мармуровість шкіри, м’язове тримтіння, тахікардія, зниження артеріального тиску, температура тіла знижена, нудота, блювота, свідомість збережена.

За тяжкістю шок поділяють на чотири ступені: легкий, середньої тяжкості, тяжкий, дуже тяжкий.

Патогенетичні чинники опікового шоку:

1. Сильний біль.
2. Зменшення об’єму циркулюючої крові і погіршення реологічних властивостей крові.
3. Ендогенна інтоксикація і поліорганна недостатність [8, 12].

Сильний біль призводить до фізичних страждань потерпілих, розладу регуляції анімальної і вегетативного відділів центральної нервової системи. Плазмовтрата, секвестрація клітинних елементів крові в опечених тканинах спричиняють зменшення об’єму циркулюючої крові, згущення, погіршення реологічних властивостей (серотонін, брадікініни) при одночасному блокуванні відтоку лімфи, крові призводять до набряку тканин і зменшення об’єму циркулюючої крові. Одночасно з втратою плазми відбувається зниження рівня білків у крові.

При шоці відбуваються порушення гемодинаміки, обміну речовин, дихання, нейрогуморальної регуляції.

Патогенез порушення гемодинаміки. Розрізняють дві фази: компенсовану та декомпенсовану. Зменшення об’єму циркулюючої крові, погіршення реологічних властивостей крові мобілізує компенсаторні функції організму. Рефлекторно активізується гіпофіз-наднирникова система, зміна об’єму циркулюючої крові, хімізму крові сприяє виділенню катехоламінів в післягангліонарних симпатичних закінченнях, що спричиняє спазм судин. Зменшується ємність судинної

системи, відбувається централізація кровообігу, збільшення об'єму циркулюючої крові за рахунок депонованої крові, реабсорбції води та іонів калію і міжклітинної рідини. Підвищується артеріальний тиск і забезпечується кровопостачання серця та головного мозку.

Тривала ішемія органів та тканин призводить до метаболічного ацидозу та декомпенсації гемодинаміки.

Збільшення рівня гістаміноподібних речовин, серотоніну, брадикініну, плазмокініну спричиняє парез судин, відкриття передкапілярних сфінктерів, артеріовенозних шунтів. Різко збільшується ємність судинної системи. Зменшення рівня білків у крові, втрата води за рахунок виходу в міжклітинний простір, утворення згустків крові в капілярах, прохід крові крізь артеріовенозні шунти різко погіршує мікроциркуляцію життєво важливих органів. Відбувається декомпенсація гемодинаміки. Зменшується приплив крові до серця, що призводить до порушення його роботи та коронарного кровообігу.

Одночасно спостерігається порушення дихання. Рефлекторно та під впливом адреналіну дихання стає більш частим та глибоким, що на тлі компенсації гемодинаміки забезпечує оксигенацію крові [11, 20, 40].

Таким чином, поліорганна патологія виявляється порушенням гемодинаміки, дихання, обміну речовин, функції нирок та печінки.

Лікування опікового шоку. Після прибуття бригади швидкої допомоги лікар (або фельдшер) оцінює тяжкість ураження. При опіках площею бпонад 10–15 % поверхні тіла, з ознаками опікового шоку хворого транспортують у найближчу центральну районну або міську лікарню, або в опіковий центр.

Упродовж першої доби для надання допомоги викликають комбустіолога з обласного центру, який проводить корекцію протишокової терапії та вирішує питання про евакуацію в опіковий центр. Евакуацію здійснюють на 3-тю–4-ту добу (залежно від тяжкості

опікового шоку) при відновленні основних параметрів гемодинаміки, зовнішнього дихання та функції нирок.

За наявності циркулярних опіків кінцівок, які спричиняють грубі порушення місцевого кровообігу і мікроциркуляції, чи опіків грудної клітки, що ускладнюють дихальні екскурсії, проводять декомпресійну некротомію крізь всю товщу змертвілих тканин на тлі протишокової терапії.

Основу лікування опікового шоку становить інфузійна терапія. З цією метою застосовують сольові розчини, колоїдні плазмозамінники і безсольові розчини. Застосування крові і середовищ, які містять еритроцити, для усунення гіповолемії, протипоказано. Високомолекулярні колоїдні препарати типу поліглюкін, поліглісоль застосовувати не можна через в'язкість, агрегатну дію, низьку швидкість виведення, утворення колоїдної губки в системі мікроциркуляції [12, 23, 38].

Протишوكова терапія передбачає застосування протибольової терапії, нормалізацію гемодинаміки, дихання, обміну речовин, гуморальної регуляції та дезинтоксикацію.

Після наповнення судинного русла електролітними розчинами вводять колоїдні плазмозамінники, бо вони утримують рідину в судинному руслі, виявляють реологічну, дезагрегантну та дезинтоксикаційну дію, зменшують в'язкість крові.

Лікування при опіках. Перша допомога при опіках полум'ям передбачає гасіння палаючого одягу водою, за допомогою вогнегасника або постраждалого накривають ковдрою, пальто, плащем тощо. За необхідності звільнити обпеченого від одягу, після того як вогонь загасили, в окремих випадках одяг розрізають і звільняють уражену ділянку тіла.

При обмежених опіках окропом опікову поверхню охолоджують

холодною водою з-під крану протягом 10 хв. Після цього накладають асептичну суху пов'язку, використовуючи індивідуальний пакет, бинт, чисту бавовняну тканину.

У разі поширених опіків постраждалого загортають у чисте простирадло, зверху вкривають ковдрою, поють чаєм.

Часто в побуті при наданні першої допомоги застосовують пов'язки, просочені одеколоном, спиртом, горілкою, що посилює біль. Інколи застосовують крохмаль, соду, рослинну олію або масло. Всі ці засоби не полегшують страждання, а лише завдають шкоди.

При наданні першої лікарської допомоги бригадою швидкої допомоги, окрім накладання асептичної пов'язки, вводять знеболювальні та серцеві засоби, проводять протишокові заходи під час транспортування в лікарню.

На станціях швидкої допомоги використовують “протиопікову рідину” такого складу: новокаїн – 10,0 мл, анестезин – 20,0 мл, декаїн – 0,5 мл, ментол – 5,0 мл, фурацилін – 40,0 мл, спирт 70 % – 1000,0 мл.

Ця рідина виявляє знеболювальну і дезінфікуючу дію [4, 12, 37].

Лікування обпечених. Лікування обпечених повинно бути патогенетичним. Основна ланка патогенезу – некроз шкірного покриву, тому видужання може настати після спонтанної епітелізації або відновлення шкірного покриву хірургічним методом. Одночасно необхідно здійснювати лікування опікової хвороби з урахуванням особливостей її перебігу.

Лікування обпечених комплексне і включає: загальну терапію, місцеве лікування опікових рани та хірургічні методи.

Загальне лікування. Після виведення хворого з шоку (3-тя–4-та доба) настає друга стадія опікової хвороби – опікова токсемія. В цей період проводять дезінтоксикаційну внутрішньовенну терапію,

продовжують вводити сольові та безсольові розчини, колоїдні плазмозамінники для утримання основних параметрів гомеостазу на компенсованому рівні (вміст білка в крові 60–65 г/л, еритроцитів – $3\text{--}5 \times 10^{12}/\text{л}$). Здійснюють фарсований діурез з використанням селуретиків (лазикс від 4–6 до 10 мл на добу).

Для специфічної дезинтоксикації застосовують імунну плазму або імуноглобулін опікових реконвалесцентів, які містять антитоксичні “протиопікові” та антибактеріальні антитіла. Лікувальна доза становить 4–7 мл/кг маси на добу плазми опікових реконвалесцентів щоденно або через день протягом 5–7 днів. Дезінтоксикаційний ефект спостерігається в першу добу після введення препаратів.

Антибіотикотерапія включає зазвичай не менше двох антибактеріальних препаратів з урахуванням чутливості мікроорганізмів, що вегетують на опікових ранах.

У стадії септикотоксемії широко переливають однокрупну кров по 250 мл 2-3 рази на тиждень протягом 3-4 тижнів після травми, здійснюють вітамінотерапію, антибіотикотерапію, гормонотерапію (преднізолон 20-30 мг тричі на добу), застосовують антиоксиданти (альфа-токоферол, карбатон, карбогідрон), антигіпоксанти. Під дією антиоксидантів поліпшуються агрегаційні властивості крові, нормалізується мікроциркуляція, відбувається стабілізація клітинних мембран та мітохондрій. У цю стадію опікової хвороби широко використовують препарати парентерального харчування: білкові гідролізати, жирові емульсії, ліпофусцин, амінокислоти тощо для нормалізації обмінних процесів [5, 14, 30].

У хворих з поширеними опіками за наявності опікового виснаження здійснюють живлення крізь зонд харчовими сумішами.

Місцеве лікування. Існують два методи лікування опікових ран: відкритий та закритий (під пов’язками).

Місцеве лікування опіків розпочинають з первинного туалету опікової рани. З обпеченої поверхні видаляють сторонні тіла, відшарований епідерміс, великі пухирі розтинають, забруднені ділянки опікової рани зрошують розчином антисептиків, 3 % розчином перекису водню, опікову рану висушують стерильними серветками, тампонами і закривають пов'язками (закритий метод). Пов'язка захищає опікову рану від забруднення і зовнішнього впливу, а також сприяє місцевому лікуванню опікових ран.

В умовах стаціонару, після первинного туалету опікової поверхні, застосовують вологовисихаючі пов'язки, просочені 0,5 % розчином диоксидину, 1 % розчином йодоперону, 5 % розчином йодобаку та іншими антисептиками.

В перші 5–7 днів застосовують тільки вологовисихаючі пов'язки для боротьби з інфекцією. В подальшому можна застосувати мазі на водорозчинній основі (левосин, левоміколь тощо).

Поверхневі опіки (I–II ступеня) під пов'язками епітелізуються протягом 12–14 днів, не залишаючи жодних рубців [5, 11, 40].

Для місцевого лікування застосовують:антибіотики, антисептики, аерозолі, ферменти, сорбенти, штучне покриття, ксенотрансплантати тощо.

Місцеве лікування опіків передбачає не лише боротьбу з бактеріальною інфекцією в опіковій рані, а й застосування різних засобів, що поліпшують загоєння, прискорюють епітелізацію ран та сприяють підготовці ран для шкірної пластики.

Під час перев'язок проводять санацію опікової рани, видаляють некротичні тканини з допомогою ножиць та пінцета, що не спричиняє кровотечу і біль. Рану обробляють розчином дегміну, обережно висушують стерильними серветками, накладають пов'язки, просочені антибіотиками, до яких чутлива мікрофлора рани. Після санації рани, останню також зрошують аерозолями, які містять антибактеріальні,

протизапальні, гормональні і репаративні речовини. Застосовують такі аерозолі: “Оксциклозоль”, “Гіпозоль”, “Олазоль”, “Пантенол”, “Дермопласт”, “Лівіан” та ін. Ці аерозолі містяться в балончиках ємністю 70 г.

При перев'язках, якщо в ранах є залишки некротичних тканин, застосовують ферментні препарати (трипсін, хімотрипсин, стептокінази, гігролітін) у вигляді присипок або водних розчинів (2–5 %).

У разі колікваційного некрозу в обпеченій рані застосовують сорбенти (поліметилсілонсан, “Дніпро”), штучні покриття (комбутек, альгіпор) та ін., які мають адсорбуючу дію, сприяють висушуванню ран, зниженню мікробної контамінації та інтоксикації [8, 17, 37].

Нині в опікових центрах використовують нові антисептики: діоксизоль- Дарниця, офлокаїн-Дарниця, 1 % йодопірон, 5 % йодобак.

Відкритий метод лікування застосовують у разі локалізації поверхневих опіків на обличчі та ділянках промежини, а при глибоких опіках цієї локалізації і нагноєнні використовують закритий метод (під пов'язкою). При поширених і критичних опіках в стадії шоку лікування опікових ран також здійснюють відкритим методом, розміщуючи обпеченого в спеціальну аеротерапевтичну установку (АТУ-1, АТУ-2, АТУ-3), де використовується А-бактеріальне середовище (стерильне повітря з температурою 38 °С), що сприяє зігріванню обпеченого і захищає рану від ранової інфекції, а на 2-гу–3-тю добу накладають вологовисихаючі пов'язки з антибіотиками або антисептиками.

Для місцевого лікування використовують “сітки-ліжка”, інфрачервоні лампи та спеціальне ліжко “Клінітрон” для підсушування пов'язок та профілактики пролежнів.

Крім цього, при місцевому лікуванні застосовують такі фізичні методи, як: кріообробка ран рідким азотом в перші 8 год після одержання травм. Це дає змогу усунути гіпертермію тканин, зменшити

протеоліз, сприяє розвитку сухого струпа; оксигенотерапія ран; локальна баротерапія шляхом створення від'ємного тиску до 2 атм, що поліпшує кисневе постачання і васкуляризацію тканин; часта зміна пов'язок.

Ускладнення опіків. Розрізняють ускладнення опіків ранні та пізні, внутрішніх органів та опорно-рухового апарату.

Ранні: гостра ниркова недостатність, гнійні некротичні ускладнення, гострий токсичний міокардит, гострі стресові виразки шлунка або дванадцятипалої кишки (*ulcus Curligs*), пневмонії, анемія, гепатит, кишкова динамічна непрохідність, енцефалопатія, місцева інфекція (флегмони, абсцеси і лімфаденіти), сепсис, опікове виснаження та ін.

Пізні ускладнення: виразкування рубців, переродження рубців у рак, виворіт вік, слизової губ, косметичні та функціональні недоліки.

Опорно-рухового апарату: гнійні артрити, згинальні та розгинальні контрактури, рубцеві деформації, пролежні, трофічні виразки, гіпертрофічні та келоїдні рубці, флебіти, тромбофлебіти, варикозна хвороба тощо [7, 18, 37].

Електротравма. Електротравма може бути спричинена атмосферною електричною енергією (блискавка) або електричним струмом. Пошкодження, які виникають під впливом дії електричного струму, мають свої особливості. На відміну від механічних, фізичних і хімічних агентів, електрика діє на людину не лише у разі контакту, а й безпосередньо через предмети, які людина тримає в руках. Крім цього, електричний струм може уразити людину на відстані через дуговий контакт. Зазвичай струмом уражається здорова людина, найчастіше – раптово. Ступінь пошкодження електричним струмом залежить від його сили, напруги, тривалості дії, а також загального стану організму (втома, алкогольне сп'яніння, виснаження, вік). Глибина ураження тканин

залежить від опору шкіри в ділянці проходження струму: що менший опір, то більша сила ураження. Найчутливішою є тонка, волога шкіра, менш чутливою – груба й суха. Має значення характер струму (постійний чи змінний), тривалість дії електричного струму на організм, а також його траєкторія у тілі людини; особливо небезпечно, якщо вона проходить крізь серце. За напруги до 500 В постійний струм не такий небезпечний, як змінний. У разі збільшення напруги небезпечнішим стає постійний струм.

Найчутливішими до дії електричного струму є обличчя, долоні, ділянка промежини, найменш чутливими – поперек, гомілковостопний суглоб.

Пошкодження електричним струмом виникають за різних обставин як на виробництві, так і в побуті. Безпосередньою причиною ураження бувають: дотик до струмопровідної частини, наближення до неї (у разі високовольтного струму), коротке замикання, яке виникло поблизу [1, 14, 37].

За ступенем опору тканини розподіляються таким чином (у бік зменшення): шкіра, сухожилки, кістки, нерви, м'язи, кров. Шкіра, яка має найбільший опір, уражується струмом найчастіше, бо в ній утворюється тепло, яке зумовлює руйнування і висихання тканин. Опір шкіри в ділянці контакту з провідником коливається від 1000 до 2 000 000 Ом. Під дією струму шкіра пробивається і її опір значно знижується.

У разі електротравми в тканинах виникають специфічні зміни, зумовлені включенням тіла в електромережу, і неспецифічні, які є наслідком дії на організм теплової, хімічної і механічної енергії.

Термічний вплив залежить від перетворення електричної енергії на теплову, що може призвести до опіків різного ступеня – від мінімальних слідів ("знаків") у ділянці входження струму до обуглювання тканин, оголення м'язів, розплавлення кістки. Хімічний вплив зумовлюється

утвореними у разі електролізу газами, які зигзагоподібно проникають у підшкірну основу та м'язи. В зв'язку з перетворенням електричної енергії на механічну на шкірі (в ділянці входження струму) утворюються кратероподібні заглиблення з дещо піднятими краями, в кістках виникають отвори, а інколи навіть відриваються частини тіла. Патологоанатомічні зміни за електротравми можуть бути місцевими (в ділянці входження електричного струму) і загальними. У ділянці проникнення струму на шкірі виникають електромітки ("знаки струму"). Вони мають різний характер – від біло-сірих плям круглої або овальної форми до ділянок сухої, щільної шкіри, дещо піднятої над поверхнею, із заглибленням у центрі. Іноді електромітки подібні до вкритих струпом ранок або саден, що гояться, або крововиливів. У ділянці виходу "знаки струму" спостерігаються рідше. Під час гістологічного дослідження міток виявляють витягування клітин мальпігієвого і остеоподібного шарів епідермісу, епітелію сальних залоз, ендотелію дрібних судин шкіри. Групи клітин спірально подібно закручуються [8, 19, 30].

Опіки, зумовлені електричним струмом, відрізняються від термічних тим, що у разі виникнення навіть значних місцевих змін доти, доки не приєднається вторинний запальний процес, у шкірі зберігається волосся, немає гіперемії і болю. У разі електротравми в ділянках, де роговий шар шкіри товстий (п'ятка), за напрямком електричної петлі утворюються стільникові порожнини, що пояснюється дією тепла. Іноді внаслідок електричного перетворення металу провідника на газ виникає імпрегнація шкіри дрібними часточками металу (металізація шкіри). Уражені ділянки забарвлюються в жовто-коричневий (у разі імпрегнації мідним провідником) або сіро-коричневий (у разі імпрегнації залізом) колір.

Описані вище термічні, хімічні і механічні пошкодження частіше обмежуються шкірою, підшкірною основою, бо сила електричного

струму, зустрічаючи опір шкіри, значно знижується. Цьому сприяє й утворення опіку та струпу. Однак за ходом електричної петлі тканини можуть уражуватися на значній глибині. Так, під впливом електричного струму виникають деструктивні зміни в стінках судин і передусім у клітинах ендотелію. Електричний струм, який проходить крізь м'язи, зумовлює їх скорочення. Цим можна пояснити той факт, що потерпілого іноді важко відірвати від джерела струму. Часто за ходом струму у внутрішніх органах виникають крововиливи, великі зони некрозу, розриви тканин. У кістках можуть спостерігатися вогнища їх розплавлення [3, 15, 34].

Клінічна картина електротравм. Характерними місцевими проявами у разі ураження електричним струмом є електромітки. В окремих випадках спостерігаються глибокі кратероподібні ураження з дном, яке може доходити до кістки.

У разі ураження блискавкою місцеві зміни виявляються так званими знаками блискавки – гілкоподібними розгалуженими гіперемійованими смугами на шкірі, які зникають під час натискування. Вони є наслідком паралічу стінки судин. Через певний час ці знаки зникають.

Із загальних симптомів при електротравмі звертають на себе увагу вазомоторні розлади серцево-судинної, центральної і вегетативної нервової системи, пригнічення всіх життєво важливих центрів.

У легких випадках електротравма виявляється страхом, запамороченням, млявістю тощо. Для тяжких випадків характерні шок, непритомність, раптова зупинка дихання, серцебиття, явища фібриляції серця, може настати клінічна смерть.

Лікування пошкоджень при електротравмі передбачає: надання потерпілому першої допомоги і місцеву та загальну терапію.

Холодова травма. Відмороження – це місцеве ураження тканин під

впливом низької температури. Відмороженню піддаються пальці верхніх і нижніх кінцівок, вуха, ніс. При дії холоду на організм, останній реагує рефлекторним звуженням периферійних судин, що призводить до відпливу крові із периферії в напрямку внутрішніх органів. Діючи на тканини безпосередньо, холод спричиняє зниження їх температури і порушення в них обміну речовин.

За глибиною ураження розрізняють чотири ступеня відмороження.

1. Пошкодження поверхневого шару шкіри. Шкіра бліда, після зігрівання стає набряклою, багряно-червоною з темно-синіми плямами, з'являється колючий, пекучий біль.

2. Утворення пухирів, виповнених прозорою, жовтуватого кольору рідиною, навколо яких шкіра набуває темно-синього кольору, біль пекучого характеру.

3. Омертвіння шкіри та підшкірної клітковини, виражений набряк навколишніх тканини, утворення пухирів з гемологічним вмістом, больовий синдром.

4. Омертвіння шкіри, тканин і кісток, больовий синдром [11, 23, 36].

Замерзання – це загальний вплив холоду на організм людини. Діагноз замерзання може бути встановлений при температурі в прямій кишці нижче за 36 °С. Виникає при тривалому перебуванні людини в середовищі з низькою температурою, найчастіше під час алкогольного сп'яніння, коматозних станів, при вживанні седативних, наркотичних, снодійних засобів, при травмах.

Розрізняють чотири ступеня загального охолодження:

1. Свідомість спутана, озноб, біль у кінчиках пальців, брадикардія, температура в прямій кишці 34–35 °С.

2. Апатація, пригнічення свідомості, рефлекси ослаблені, брадикардія менше 50 уд./хв, температура в прямій кишці 28–30 °С.

3. Свідомість відсутня (кома), зіниці розширені, пульс ниткоподібний, температура в прямій кишці 27 °С.

4. Термінальний стан, фібриляція шлуночків, температура в прямій кишці 20–25 °С.

Морфофункціональним субстратом відмороження є спазм артерій у ділянці охолодження, який супроводжується загальною коагуляцією та мікросудинним тромбозом. У зв'язку з тим, що зниження температури тканини відбувається нерівномірно (зовні в середину та від периферії до центру), а незворотні некротичні зміни починаються після 6 год ішемії, формуються зони ушкодження, які різняться клінічно та паталогоанатомічно: тотального некрозу, незворотних дегенеративних процесів, висхідних патологічних процесів. Встановлено, що при відмороженні спостерігається чіткий зв'язок між початком деструктивних процесів та зігріванням уражених холодом структур. Зігрівання ззовні зумовлює відновлення метаболізму без відповідного відновлення кровотоку. Токсичні продукти метаболізму спричиняють некротичні зміни, припиняють відновлення мікроциркуляції та призводять до незворотності наслідків реперфузійного синдрому. Тому вкрай важливо, щоб зігрівання відбувалося “зсередини” за рахунок кровотока, який стимулюється медикаментозно [4, 18, 39].

Основні напрями лікування холодової травми:

1. Першочергові заходи:

Мета – перша допомога та відновлення кровотоку в уражених холодом тканинах.

- 1.1. припинення впливу низької температури
- 1.2. при необхідності, серцево-легенева реанімація
- 1.3. легкий масаж уражених ділянок
- 1.4. поступове зігрівання, краще – у потоці теплого повітря
- 1.5. накладання термоізолюючої пов'язки.

- 1.6. укутування потерпілого, гаряче питво
- 1.7. Імобілізація. Транспортування до медичної установи
2. Чергові заходи:

Мета – усунення гіперкоагуляції з профілактикою інфекційних та некротичних процесів.

- 2.1. інфузійна терапія
- 2.2. ендотеліотропна терапія
- 2.3. корекція агрегатного стану крові
- 2.4. лікування та профілактика поліорганної дисфункції
- 2.5. рання профілактика інфекції
- 2.6. ранні операції
3. Відкладені заходи.

Мета – повна стабілізація параметрів гемостазу, відновлення цілісності шкірних покривів, органозбереження.

3.1. корекція наслідків гістіоцитарної дисфункції та неспроможності.

- 3.2. профілактика та лікування інфекції.
- 3.3. формування морфофункціонального субстрату ран.
- 3.4. пізні оперативні втручання. Типи операцій при відмороженні:

1. Ранні операції.

А. Дренуючі (в перші 24 год після травми):

- некротомії;
- некрофасціофенестротомії.

Б. Ампутації в термін до 7 діб (за наявності ранніх інфекційних ускладнень).

2. Пізні операції. А. Ампутації:

- з накладанням первинних швів на торець кукси;
- з використанням для закриття торця кукси

реваскуляризуючих операцій;

- з відкладеною вільною автодермопластикою;

Б. Реконструктивно-відновні операції (через 6–8 міс після травми) [10, 47, 50].

1.2 Фармацевтична розробка м'яких лікарських засобів

Ключовою фазою створення лікарських засобів є фармацевтична розробка (ФР), на якій закладаються не тільки основи якості, але й безпечності та ефективності застосування. Інформація щодо фармацевтичної розробки ЛЗ повинна містити пояснення вибору компонентів та складу, первинної упаковки, а ще пояснення стосовно функції допоміжних речовин (ДР) у готових лікарських засобах (ГЛЗ). До того ж, мають бути означені характеристики технологічних процесів, які впливають на відтворюваність серії та якість лікарських засобів [48].

Ключові принципи фармацевтичної розробки МЛЗ зобов'язані враховувати низку вимог. За органолептичними показниками вони повинні бути гомогенними. При промисловому виробництві, упакованні, зберіганні та реалізації МЛЗ треба вживати відповідних заходів, які повинні забезпечувати необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог ДФУ. М'які лікарські засоби, які призначені для використання на тяжко пошкодженій шкірі, повинні бути стерильними. Для створення МЛЗ з оптимальними властивостями по перше необхідно вивчити фізикохімічні властивості діючих речовин та підібрати необхідні допоміжні речовини (ДР). На рис. 1.1 представлено схему фармацевтичної розробки МЛЗ [1,9,22].

Допоміжні речовини в комбінації з діючою речовиною продукують діючий і нешкідливий лікарській засіб, вони є ключовими складниками МЛЗ та становлять більше 90%. Отже при фармацевтичній розробці МЛЗ потрібно зважати на можливість місцево-подразнюючої дії інгредієнтів.

М'які лікарські засоби можуть включати загусники, емульгатори, буферні розчини для створення рН, консерванти, антиоксиданти, коригенти

смаку та запаху та ін., дозволені для фармацевтичного застосування [3,15].

Антиоксиданти вводять у рецептуру МЛФ здебільше не з метою захисту шкіри, а для відвертання окиснення діючих та допоміжних речовин у ГЛЗ, особливо олив, які включають поліненасичені жирні кислоти. Для ефективної дії антиоксидантів, необхідно включення відновників, які перетворюють його в активний стан. Адже у переважній більшості м'яких ЛЗ міститься вода, то особливістю фармацевтичної розробки є підбір стабілізаторів та консервантів. Методи визначення і оцінка ефективності дії антимікробних консервантів повинні відповідати вимогам ДФУ [5,6].

Підвищення в'язкості є одним із простіших прийомів пролонгації дії м'яких ЛЗ. В'язкість, яка не зумовлює сповільнення адсорбції діючих речовин вважається найліпшою. Визначальні властивості засобу при використанні: екструзія із туб, нанесення на шкіру, однорідність розподілу та адгезивні властивості також забезпечує в'язкість дисперсійного середовища.

Біодоступність діючих речовин з МЛФ значно зростає при присутності в їх складі «активаторів всмоктування». Ці речовини (ДМСО, ПЕО, ПАР, тощо) підсилюють всмоктування ДР крізь шкіру шляхом розчинення ліпідних складників шкіри, підвищуючи активність ДР у роговому шарі. Але у кожному випадку необхідно експериментально досліджувати вплив активаторів всмоктування на вивільнення ДР із м'яких ЛЗ [33,38].

Вимогою ДФУ до МЛФ є сталість реологічних параметрів у процесі виготовлення, зберігання та застосування, оскільки вони впливають на лікувальні і на споживчі властивості лікарського засобу [6, 23].

Вивчаючи реологічні характеристики необхідно рахуватися взаємним впливом як складових складових, які зумовлюють консистенцію МЛЗ, так і зовнішніх факторів (температура, тривалість обробки напівпродукту, умов і терміну зберігання, тощо), що впливають на консистентні властивості готового продукту [25, 33].

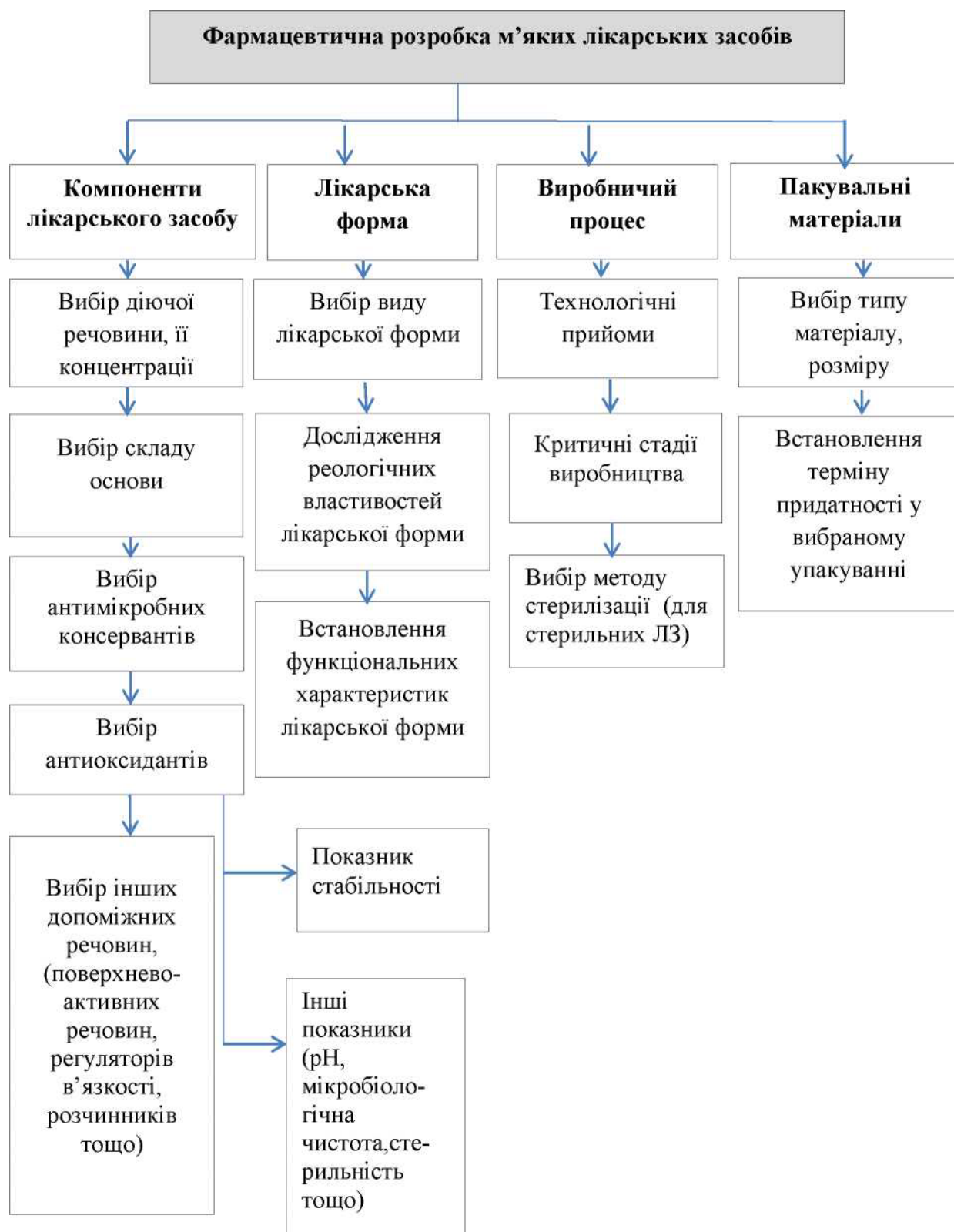


Рис. 1.1 Схема ФР МЛЗ

Отже, для виготовлення ефективної і безпечної м'якої ЛФ необхідно методологічно підходити до фармацевтичної розробки з урахуванням фармакологічних вимог до ЛЗ, особливостей всмоктування речовин та

провести дослідження, результати яких вкажуть про оптимальний вміст діючих та допоміжних речовин у складі ЛЗ, технологічний процес забезпечує високу якість виготовленої ЛФ, а пакування належно зберігає протягом строку застосування.

Важливим завданням фармацевтичної технології є створення зручних у застосуванні і дозуванні лікарських форм які б забезпечували біодоступність діючих речовин та можливість керування швидкістю і напрямом терапевтичної дії.

На даний час МЛЗ займають визначне місце серед усіх лікарських форм, представлених на фармацевтичному ринку, тому що фактично не мають протипоказань, можуть використовуватись у кожному віці незалежно від наявності супутніх хвороб, не викликають системної побічної дії тощо [2,23].

Відповідно до дефініції ДФУ 2.0 *«М'які лікарські засоби для нашкірного застосування»* призначають для локальної дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної, або захисної дії [6].

М'які лікарські форми мають ряд переваг у застосуванні, це пов'язано з їх локальною або резорбтивною дією, ефективністю при терапії дерматологічних захворювань та ран різної етіології (інфікованих ран, обморожень, опіків, тощо), можливістю включення діючих речовин, різних за властивостями, консистенцією, фармакологічною дією, досягненням високої концентрації діючих речовин у шкірі, тканинах та біологічних рідинах організму, відносної простоти і безпеки застосування у зіставленні з іншими лікарськими формами, економічністю і технологічністю. Виробництво МЛФ можна розглядати, як нешкідливе, а технологічний процес - більш-менш чистими в екологічному відношенні [34,40].

МЛФ повинні мати визначені консистентні властивості, що характеризуються реологічними характеристиками: в'язкістю, пластичністю,

та періодом релаксації, від яких безпосередньо залежить ступінь біодоступності МЛЗ.

Залежно від місця застосування, мети призначення, й бажаної дії МЛФ повинні відповідати таким вимогам: легко і повністю вивільняти введені у них активні речовини; зберігати стабільність на протязі усього строку зберігання; бути гомогенними, мати необхідні реологічні характеристики (мати легку намазуваність, рівномірно розподілятися, мати добру екструзію із туб); не піддаватись мікробній контамінації; не виявляти подразливої й сенсibiliзуючої дії; мати нейтральне або близьке до поверхні рН, на яку наносяться; добре фіксуватися й легко видалятися з поверхні, на яку нанесені [4,27].

Відповідно до фізико-хімічної класифікації, м'які лікарські форми поділяють за консистенцією, типом дисперсних систем і мазевих основ. Залежно від консистенції розрізняють: рідкі мазі (лініменти), креми, гелі, власне мазі, пасти (щільні мазі), сухі мазі - напівпродукти, призначені для розведення розчинниками [12].

Відповідно до Європейської фармакопеї (ЄФ) та ДФУ мазі - це м'які лікарські засоби для локального застосування, дисперсійне середовище яких при установленій температурі зберігання має неньютонівський тип течії і високе значення реологічних параметрів [22].

Мазі класифікують на:

- гідрофобні мазі, які виготовлено на вуглеводневих основах (вазелін, вазелінове масло, парафін, тощо) і можуть містити інші ліпофільні діючі речовини (рослинні олії, воски, жири тваринного походження, синтетичні гліцериди, тощо). До їх складу може бути уведена лише незначна кількість води або водних розчинів. Гідрофобні мазі при застосуванні мають оклюзійний (той що запобігає контакту з повітрям) ефект, мають зм'якшувальну дію, трудно змиваються водою і не змішуються з ексудатом;
- гідрофільні мазі, є гіперосмолярними і при уживанні можуть

всмоктувати значну кількість ексудату. Основи-носії для них поділяють на дві групи: водорозчинні основи, які містять гідрофільні неводні розчинники (макрогол 400, пропіленгліколь, тощо) і великі концентрації водорозчинних полімерів (ПЕО 1500, проксанол 268 та ін.); водозмивні основи, які, крім водорозчинних полімерів і гідрофільних неводних розчинників, містять ліпофільні речовини (вазелін, вазелінове масло, вищі жирні спирти, ланолін, воски та ін.).

Гідрофобні абсорбційні мазі при використанні можуть абсорбувати ексудат. Основи для них поділені на дві групи:

1) гідрофобні основи, що містять суміш вуглеводнів і емульгаторів типу вода/масло (вазелін і ланолін або спирти шерстного воску), до складу також може бути уведена значна кількість води чи водних розчинів з утворенням емульсії типу вода/масло;

2) гідрофобні основи, які є емульсіями типу вода/масло або масло/вода/масло (вазелін і водний ланолін); до їх складу емульгуванням може бути введена вода або водний розчин [16,36].

В основу класифікації основ-носіїв для МЛЗ за Американською Фармакопеею покладені наступні властивості: спорідненість до води, здатністю вбирати воду і тип дисперсної системи.

Відповідно до USP 37 є чотири загальних класи мазевих основ: вуглеводневі, абсорбційні, водо-змивні та водорозчинні.

Вуглеводневі основи-носії ще відомі, як гідрофобні мазеві основи, вільні від води. Вони можуть включати у малих кількостях водні розчини.

Специфічними характеристиками є подовжений контакт основ зі шкірою, вони не змінюють своїх фізичних властивостей при зберіганні. Вуглеводневі основи є безводними, вміщують прямі або розгалужені вуглеводні; також можуть вміщати циклічні алкани.

На відміну від вуглеводневих основ абсорбційні основи дозволяють вводити водні розчини у МЛЗ.

Водо-змивні основи: відштовхують серозні виділення зі шкіри, формують напівпроникну плівку після висушування, складаються з олійної фази, емульгатора та водної фази. До складу олійної фази можуть входити петролатум або рідкий вазелін, стерильний спирт або цетиловий. Водна фаза містить консерванти, емульгатори і вологоутримуючі агенти.

Отже, м'які лікарські форми дозволяють забезпечити високу концентрацію діючих речовин безпосередньо на ділянці абсорбції й дуже низькою в інших органах і тканинах організму. Завдяки вибору оптимальної маzewої основи можна вдосконалити терапевтичний ефект МЛФ, який залежить від вивільнення і всмоктування крізь шкіру діючих речовин. Наприклад, гідрофільні мазеві основи найбільш слушні для виготовлення мазей з водорозчинними діючими речовинами, винятково в тому випадку, коли вони служать для нанесення на ранову поверхню [30].

Таким чином зважаючи на викладене вище, можна зробити висновок, що гідрофільні основи мають добру розчинність у воді, мають задовільні споживчі характеристики та не заважають вивільненню активних інгредієнтів не створюючи негативного впливу на зневоднення клітин шкіри при довгостроковому контакті.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Розширення асортименту засобів вітчизняного виробництва є необхідною дією, яка дозволить забезпечити населення загальнодоступними й ефективними препаратами, здатними ефективно діяти на початкових стадіях захворювання.

3. Використання сучасних допоміжних речовин і оптимальної технологічної схеми виробництва дозволить значно розширити лікувальну дію.

4. Перевага мазі - простота, доступність, економічність, висока терапевтична активність, можливість створення необхідної локальної концентрації лікарських речовин.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досягти максимального терапевтичного ефекту препарату при оптимально низьких концентраціях діючих речовин дозволяє обґрунтований вибір допоміжних речовин. Тому раціональному підбору маzewої основи потрібно приділяти першочергову увагу.

При виробництві сучасних форм для місцевого використання застосовують мазеві основи, до складу яких входять компоненти, за допомогою яких формуються не тільки терапевтична ефективність, але і споживчі характеристики (поверхнево-активні, реологічні і інші). З цією метою використовуються допоміжні речовини, які у виробництві лікарських препаратів можуть виконувати функції розчинників, змочувачів, диспергаторів, активаторів всмоктування, консервантів, осмотично-активних, консистентних речовин, емульгаторів, загусників, антиоксидантів та ін.

Технологія отримання препарату має бути відтворюваною і надійною, кількість стадій виробництва мінімальною, з використанням невеликої кількості обладнання, а сам процес має бути якомога менш енергоємним. Дотримання цих вимог дозволить отримати безпечну, ефективну і доступну для широких верств населення лікарську форму.

Тому для виконання поставлених завдань було визначено план досліджень, який складався з наступних етапів:

- 1) експериментальне обґрунтування типу основи м'якої лікарської форми;
- 2) оптимізація відібраної у попередніх дослідженнях основи за біофармацевтичними, технологічними та іншими критеріями;
- 3) розробка раціональної технології препарату, створення проекту технологічного регламенту на виробництво;

Додержання розробленого плану є системним підходом до розробки нового лікарського засобу. Саме такий підхід на сучасному етапі розвитку

фармацевтичної технології дозволяє отримати ефективний, безпечний і доступний лікарський засіб, який матиме високі шанси зайняти вагому нішу на фармацевтичному ринку, користуючись стабільним високим попитом.

2.1 Активні речовини

У якості лікарської субстанції для розроблювальних лікарських форм, призначених для лікування опіків використовували сухі екстракти квіток календули, і листя шавлії .

Сухий екстракт квіток календули. Надає венотонізуючу дію, знижує проникність капілярів, збільшує об'єм циркулюючої лімфи, збільшує лимфоотток з периферичних тканин, підвищує резистентність капілярів.

Сухий екстракт листя шавлії кінського. Має протизапальну, венотонізуючою і антиексудативну активність.

2.2 Допоміжні речовини

Вибір допоміжних речовин, що дозволяють забезпечити стабільність гелю й мазі із сухими екстрактами листя шавлії й квіток календули при оптимальній в'язкості системи, ґрунтувався на вивченні фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих і допоміжних речовин.

Характеристика допоміжних речовин.

Спен 60 - порошок від кремового до жовтуватого-коричневого кольору. Добре розчинний у теплих спиртах і рідких вуглеводнях, практично не розчинний в холодній воді, у теплій воді утворює дисперсію. В фармації використовується в якості емульгатора.

Емульсійний віск – суміш калієвих солей ефірів фосфорної кислоти з вищими жирними спиртами. Субстанція являє собою воскові гранули, що плавляться при температурі 45-55 °С.

Емульсійний воск стійкий до кислого середовища й створює стабільну емульсію при введенні від 1,5 до 7 % у широкому діапазоні рН.

Вазелінове масло (Oleum Vaselini) –суміш граничних вуглеводнів. Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку й запаху. Вазелінове масло нерозчинне у воді й етанолі, але змішується у всіх співвідношеннях з рослинними маслами, крім касторового.

Поліетиленгліколь 400 – в'язка рідина, розчинна в багатьох органічних розчинниках: бензолі, хлороформі, , ацетонітрилі. Добре розчинний у воді.

Поліетиленгліколь 1500 – воскоподібні лусочки або щільна маса білого кольору.

Emulsifier 10 - алкілметилсіліконовий полігліколь. Може використовуватися в якості спільного емульгатора в системі олії-у-воді. Emulsifier 10 дозволяє розробляти креми при кімнатній температурі, що приводить до зниження витрати на обробку й час обробки. Emulsifier 10 - це дуже ефективний емульгатор, що демонструє чудову стабільність при високій концентрації води в емульсіях вода в маслі.

St-cyclomethicone 5-NF - прозорий, безбарвний, нестійкий полідиметилциклогексан.

St-elastomer 10 – це суміш із високою молекулярною масою зшитого силікону (12%) у декаметилциклопентасилоксані.

Гранульований лецитин «Lecigran M» являє собою суміш натуральних речовин з переважним вмістом фосфоліпідів.

Лецитин «Lecigran M» поліпшує засвоєння організмом життєво важливих вітамінів А, Е, D, а також надійно захищає клітинні мембрани від ушкоджень.

Твін 80 – неіоногенна ПАР, є емульгатором і солюбілізатором жирів у складі косметичних засобів по догляду за шкірою й волоссями.

Гліцерин – сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Гліцерин виявляє зм'якшуючу дію на шкіру.

ГПМЦ – порошок білого кольору, розчинний у воді. Використовується в якості загущувача, стабілізатора, диспергатора й емульгатора.

Hipagin – це метиловий ефір гідроксibenзойної кислоти. Він являє собою білий порошок без вираженого смаку з легким запахом фенолу, легко розчинний у воді.

2.3 Методи дослідження

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані лікарські форми контролювали на предмет наявності згірлого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування). Визначення зовнішнього виду та кольору проводили переглядом мазків гелю шаром 2 – 4 мм, нанесених на предметне скло.

Визначення однорідності проводили за методикою, наведеною в ДФУ І вид., с. 511. Брили чотири проби кожного зразка по 20–30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискували до утворення плям діаметром близько 2 см.

Одержані проби розглядали неозброєним оком (на відстані близько 30 см від очей). Зразок вважали однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частки, сторонні включення і ознаки фізичної нестабільності: агрегація і коалесценція часток, коагуляція. Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мали витримувати тест.

Колоїдну стабільність визначали згідно. Пробірку на 2/3 заповнену гелем поміщали на водяну баню з температурою 45 ± 2 °C на 20 хв, центрифугували протягом 5 хв при швидкості 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально.

Ступінь дисперсності та визначення лінійних розмірів частинок проводили за допомогою електронного мікроскопу. Наважку порошку розводили нерозчинною рідиною, наносили на предметне скло та

випаровували розчинник. Отримання та обробку фотографій проводили за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498).

Визначення висихання експериментальних зразків. Висихання - втрата в масі у відсотках стосовно первинної маси, показник визначають при зберіганні лікарської форми у відкритих кюветах. Кювети заповнюють до країв, уникаючи порожнеч, надлишки видаляють шпателем, залишаючи рівну поверхню випару.

Підготовлені в такий спосіб кювети з основою або лікарською формою зберігають при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$ і відносної вологості 45% протягом 1 міс. Втрата в масі виражається у відсотках стосовно первісної. Дослід проводили три рази при кімнатній температурі.

Фракційний склад діючих речовин (ДФУ, I вид. п. 2.9.12) впливає на ступінь плинності, точність дозування лікарських речовин, а також на якісні характеристики твердих лікарських форм. Ситовий аналіз проводили з використанням набору сит із розміром отворів від 0,09 до 3,0 мм. Наважку порошку вміщували у верхнє сито і весь комплект сит струшували на віброустановці поки вони не просіються. Кожну фракцію зважували.

Дослідження осмотичних властивостей. Осмотичні властивості експериментальних основ вивчали за допомогою методу діалізу крізь напівпроникну мембрану. До нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізаційної камери прикріплювали напівпроникну мембрану (целофанова плівка).

Наважку досліджуваного зразка (близько 10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої при діаметрі циліндру 50 мм складала близько 2000 мм². Внутрішній циліндр разом із зразком поміщали у діалізну камеру, в яку заздалегідь наливали певну кількість води очищеної. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через кожні 60 хвилин до постійної маси на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г, попередньо витерши його з зовнішнього боку. Випробування проводили при температурі $34,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$. Періодично об'єм води очищеної в

діалізній камері доводили до початкового рівня.

За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася.

Розчинність. Розчинність субстанції сухих екстрактів визначали за методикою ДФУ 1. «Розчинність». Вивчали співвідношення розчинника й екстракту, робили висновок про розчинність.

Реологічні дослідження. Реологічні дослідження проводили на ротаційному віскозиметрі MYR VR3000 V2R. Він використовується для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин і для проведення широкого кола реологічних досліджень неньютонівських рідин. Діапазон в'язкості від 20 до 40000000 мПа с. Виробник Viscotech Hispania SL. Вимірювання проводили при кімнатній температурі та $(34,0 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$.

Для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30 г) і вміщували в ємність зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. В результаті досліджувана основа заповнювала кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. При певних швидкостях обертання внутрішнього циліндру фіксували показники індикатору приладу. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості, після витримки протягом 15 секунд. Визначення проводили при збільшенні швидкості обертання циліндру і в зворотному напрямку.

Параметри досліджуваних неньютонівських рідин фіксували на цифровому дисплеї.

Визначення рН. Рівень рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ I вид., с. 17). Для зразків з електропровідним середовищем визначення рН проводили безпосередньо на самих зразках – експрес-методом (рН-метр призначений для аналізу розчинів слабої іонної сили, а також м'яких лікарських форм). Електроди каліброваного потенціометру занурювали у стаканчик з пробєю і визначали рН. Тест проводили 5 – 6 разів з новими порціями досліджуваних зразків.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. При розробці мазі для лікування опіків, у якості об'єктів дослідження були використані сухі екстракти, а також допоміжні речовини, що відповідають вимогам НД.

2. Встановлена можливість використання хімічних, фізико-хімічних, реологічних методів аналізу для проведення науково-експериментальних досліджень при розробці складу, технології, оцінки якості й вивчення стабільності лікарської форми, з сухими екстрактами квіток календули й листя шавлії .

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ ІЗ СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ТА КВІТОК КАЛЕНДУЛИ

3.1 Вивчення фізико-хімічних властивостей сухих екстрактів.

На розчинність, однорідність, стабільність і ефективність лікарських форм безпосередньо впливають форма й розмір часток сухих екстрактів. Вивчення фізичних та технологічних властивостей діючих речовин проводили згідно з методикою, описаною в другому розділі.

Мікроскопічні дослідження часток сухого екстракту квіток календули.

При проведенні дослідження визначено, що частки сухого екстракту квіток календули - об'ємні, іноді плоскі кристали різної форми з нерівними й ламаними краями. Розміри часток - від 0,3 до 1,30 мкм. Поверхня кристалів шорсткувата або гладка (рис. 3.1).



Рис. 3.1 - Частки сухого екстракту квіток календули, (збільшення в 65 раз).

Дисперсійний аналіз сухого екстракту квіток календули

Визначення розмірного спектру часток сухого екстракту проводили методом дисперсійного аналізу.

Для сухого екстракту квіток календули специфічна наявність таких фракцій часток: 2 мм, 1 мм, 0,5 мм і 0,1 мм у діаметрі, з перевагою по чисельності тільки двох фракцій часток діаметром 0,5 мм і 0,1 мм. Кількість більших часток займає досить велику об'ємну частку, однак вона мізерно мала. (рис. 3.2)

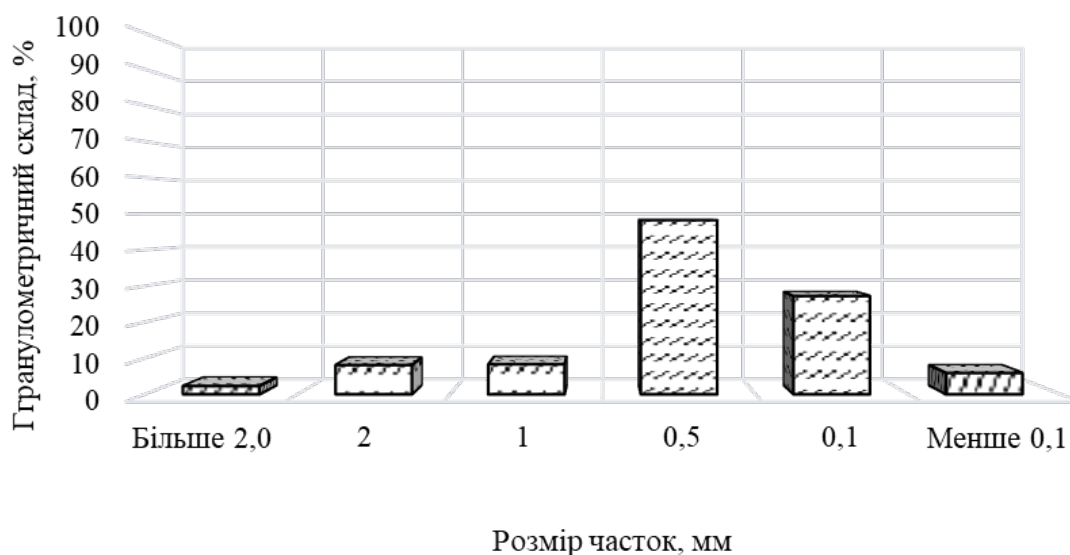


Рис. 3.2 - Розмірний спектр сухого екстракту квіток календули

Мікроскопічні дослідження часток сухого екстракту листя шавлії

Частки сухого екстракту листя шавлії це пластини, паралелепіпеди й кубики різної форми з нерівною поверхнею розміром від 0,5 до 2,0 мкм і більше (рис. 3.3).



Рис. 3.3 - Частки сухого екстракту листя шавлії (збільшення в 65 раз).

Дисперсійний аналіз сухого екстракту листя шавлії

Дослідження сухого екстракту листя шавлії визначило наявність шести фракцій часток: більш 2,0 мм, 2,0 мм, 1,0 мм, 0,5 мм, 0,1 мм, менш 0,1 мм у діаметрі, причому по чисельності переважають тільки дві фракції часток діаметром 0,5 і 1,0 мм. (рис. 3.4)

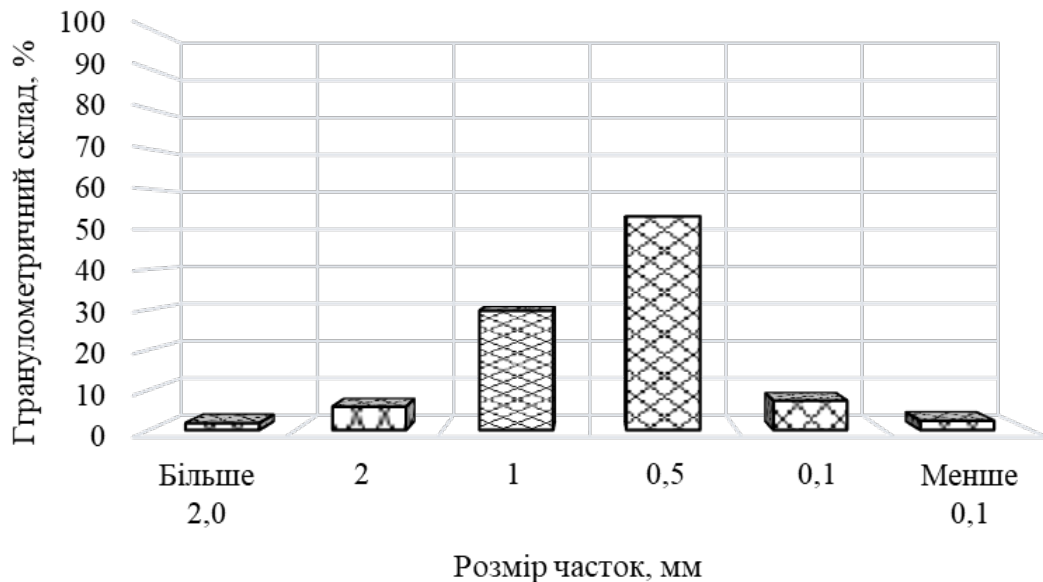


Рис. 3.4 - Розмірний спектр сухого екстракту листя шавлії

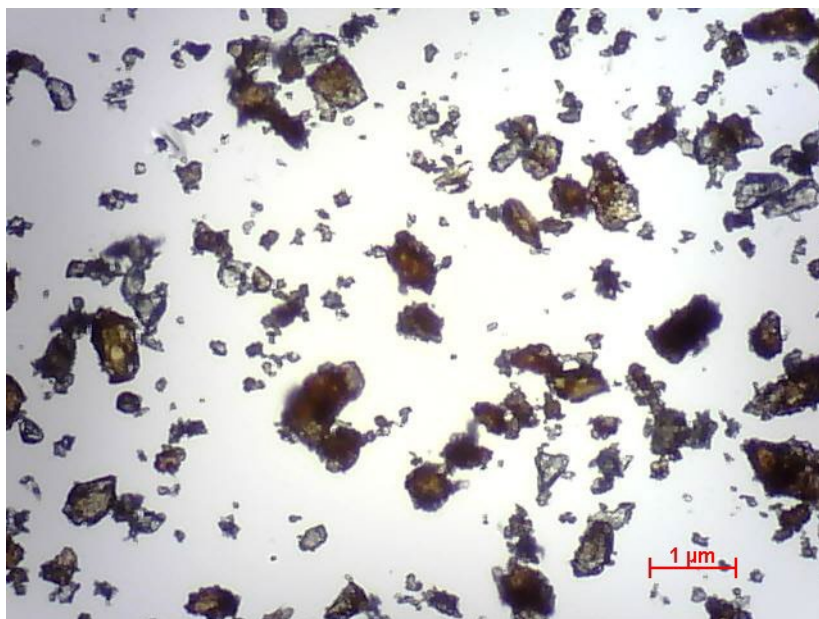


Рис. 3.5 - Суміш сухих екстрактів листя шавлії й квіток календули (збільшення в 65 раз).

Частки суміші сухих екстрактів квіток календули й листя шавлії в основному об'ємні і плоскі частки з нерівною поверхнею. (рис. 3.5)

Вивчення розчинності сухих екстрактів квіток календули й листя шавлії

З метою визначення розчинника для раціонального введення сухих екстрактів у лікарську форму вивчали розчинність сухих екстрактів квіток календули і листя шавлії з використанням найбільш широко розповсюджених в фармацевтичній промисловості розчинників. Результати досліджень наведено в таблиці 3.1.

Як видно з даних таблиці 3.1, сухий екстракт квіток календули розчинний у системі розчинників ПЭГ 400: вода 1:3, та гліцерин: вода в співвідношенні 1:3; сухий екстракт листя шавлії розчинний у воді очищеній. При зберіганні розчину у системі розчинників ПЭГ 400: вода 1:3 утворювався осад. Таким чином, для сухого екстракту квіток календули була обрана система розчинників гліцерин: вода очищена в співвідношенні 1:3. У

якості розчинника для сухого екстракту листя шавлії обрано воду очищену (20 °C)

Таблиця 3.1 – Розчинність сухих екстрактів у різних розчинниках

Розчинник	Температура, °C	Розчинність сухого екстракту листя шавлії	Розчинність сухого екстракту квіток календули
Вода очищена	20	Розчинний	Помірно розчинний
ПЕГ 400		Практично не розчинний	Практично не розчинний
Пропіленгліколь		Практично не розчинний	Практично не розчинний
ПЕГ 400 : вода 1:3		Помірно розчинний	Розчинний
Пропіленгліколь: вода 1:3		Помірно розчинний	Помірно розчинний
Димексид		Практично не розчинний	Практично не розчинний
Гліцерин:вода 1:3		Практично не розчинний	Розчинний

3.2 Вибір допоміжних речовин для створення оптимального складу мазі

З метою вибору структуроутворювача були виготовлені зразки на різних основах (табл. 3.2)

Таблиця 3.2

Експериментальні зразки

Назва допоміжних речовин	Кількість на 100 г					
	1	2	3	4	5	6
Екстракт квіток календули сухий	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Екстракт листя шавлії сухий	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
St-elastomer 10	5,0					
Dimethicone Blend	5,0					
ST - CYCLOMETHICONE 5- NF	8,0					

Продовження таблиці 3.2.

Масло вазелінове медичне	5,0		5,0	5,0		5,0
EMULSIFIER 10	2,0					
Гліцерин	3,0		2,0	2,0		2,0
ГПМЦ		2,0				
Спен– 60		2,0			2,0	
Твін 80				4,0		4,0
Лецигран М			4,0			
ПЕГ 400		2,0			2,0	
ПЕГ 1500						5,0
Віск емульсійний			7,0	7,0	7,0	6,0
Ніпагін	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Вода очищена	74,0	91,4	79,4	79,4	86,4	75,4
Натрію хлорид	1,0	-	-	-	-	-

Оцінку якості зразків мазі проводили органолептично, з урахуванням таких технологічних властивостей, як здатність до намазування, здатність до висихання та однорідність.

Зразок №1 на основі диметиконів не відповідав вимогам ДФУ за показниками: зовнішній вигляд, однорідність, запах. Зразок №2 на основі ГПМЦ розшарувався. Зразок № 6 на основі ПЕГ 1500 відповідав вимогам ДФУ, однак при нанесенні на шкіру утворювалася плівка білого кольору.

Для подальших досліджень були відібрані зразки: - № 3, № 4, № 5.

3.3 Вивчення реологічних властивостей обраних зразків мазі

Зручність і легкість нанесення на шкіру м'яких лікарських засобів, вивільнення з них активних фармацевтичних інгредієнтів на пряму залежить від їх структурно-механічних властивостей.

Вивчення реологічних характеристик мазі з екстрактами квіток календули й листя шавлії проводили на ротаційному віскозиметрі MYR VR3000 модель V2R.

У результаті попередньої органолептичної оцінки для вивчення структурно - механічних властивостей були відібрані зразки мазі з різними типами емульгаторів: Лецигран М, твін 80, спен 60, (зразки №3, №4, №5 відповідно).

Отримані експериментальні дані показали виражену залежність в'язкості від швидкості зсуву, що характерно для неньютонівських рідин, зокрема, псевдопластичних і структурованих систем.

Графіки, представлені на рисунках 3.6-3.9 характеризують зміни логарифма ефективної в'язкості від градієнта логарифма швидкості зсуву.

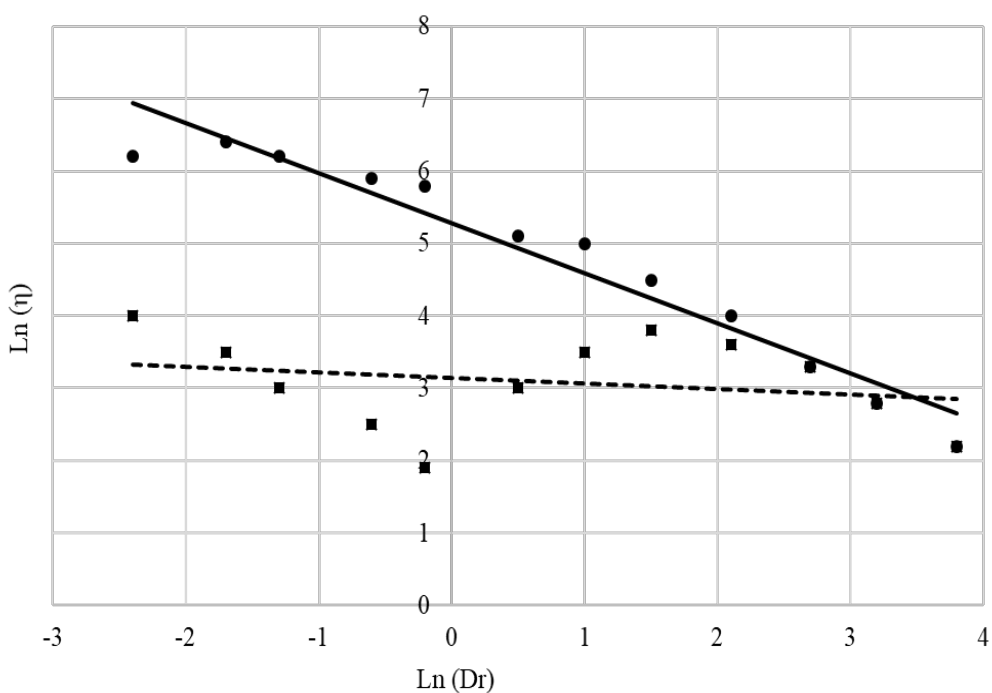


Рис. 3.6 - Графік залежності зміни ефективної в'язкості $\ln(\eta)$ від градієнта логарифма швидкості зсуву $\ln(Dr)$ (зразок № 5).

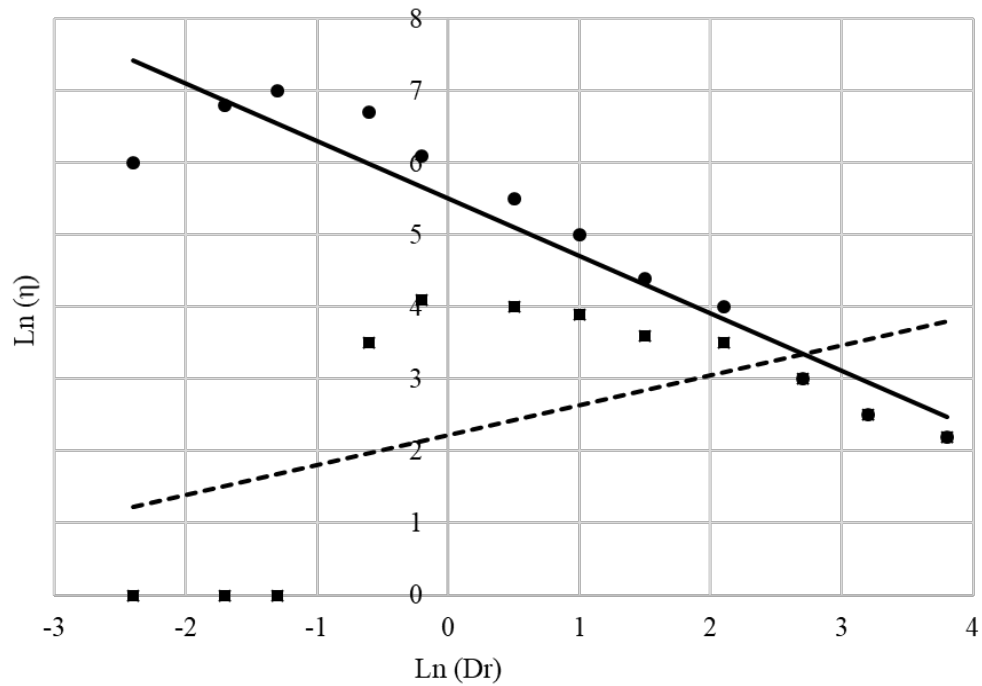


Рис. 3.7 - Графік залежності зміни ефективної в'язкості $\ln(\eta)$ від градієнта логарифма швидкості зсуву $\ln(Dr)$ (зразок № 3).

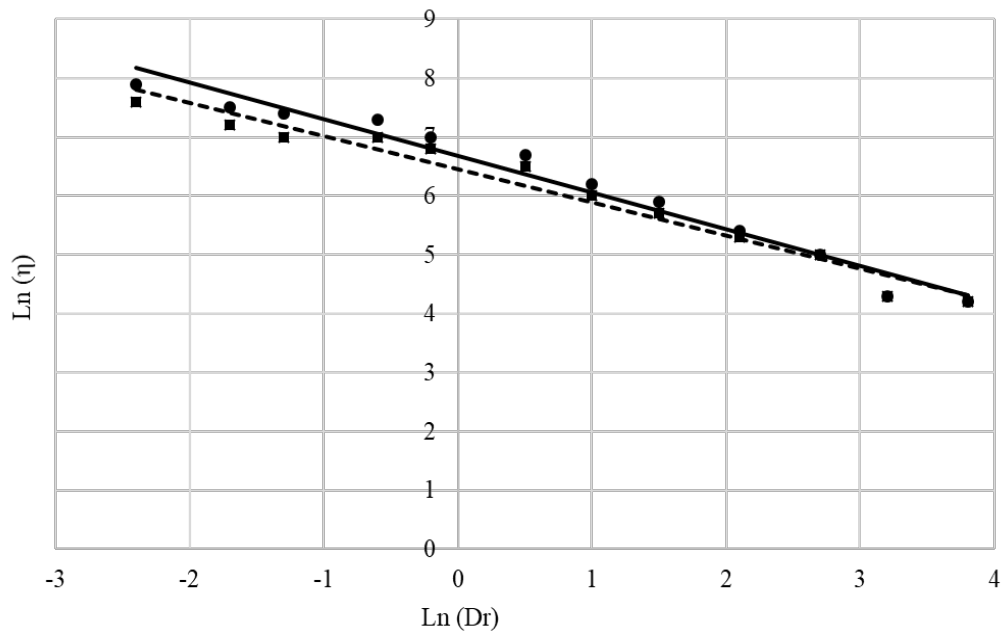


Рис. 3.8 - Графік залежності зміни ефективної в'язкості $\ln(\eta)$ від градієнта логарифма швидкості зсуву $\ln(Dr)$ (зразок № 4).

Графіки залежності ефективної в'язкості від градієнта логарифма швидкості зсуву зразків, що містять емульгатори спен 60 (зразок № 5) і Лецигран М (зразок № 3) не представлені однією прямою. Відхилення

в'язкості при цьому можна пояснити тим, що в емульгаторах спен 60 і Лецигран М недостатньо емульгуючої здатності, а саме недостатня здатність до зниження межфазної енергії й утворення міцної адсорбційної оболонки, можлива несумісність емульгаторів з рослинними екстрактами. Тому, для подальшого дослідження був обраний зразок №4.

Вивчення тиксотропних властивостей зразка №4 (рис. 3.9), довело, що він характеризується плавним зростанням напруги зсуву зі збільшенням швидкості зсуву до повного руйнування системи. Дана структура рівномірно й швидко відновлюється, що може свідчити про стабільність зразка №4 у всіх інтервалах швидкостей зсуву.

Таким чином, отримані дані реологічних досліджень зразка №4 свідчать про стабільність і пластичність системи, належної здатності до намазування на шкіру й екструзію з туб.

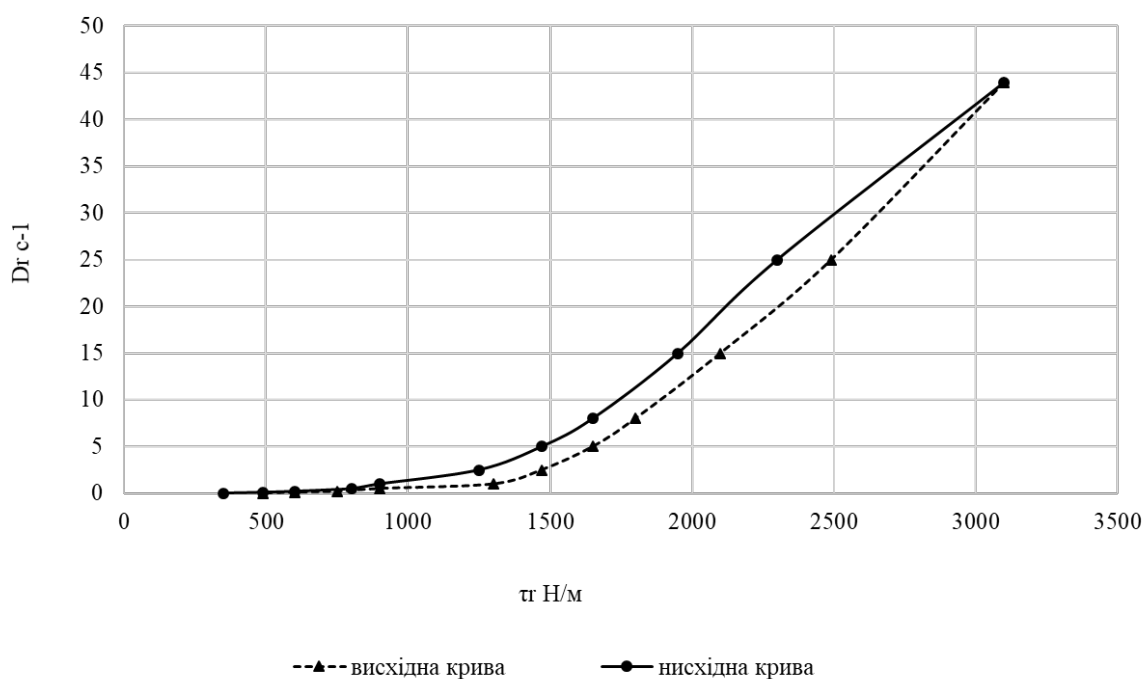


Рис. 3.9 - Реограма плинності мазі із сухими екстрактами листя шавлії й квіток календули з емульгатором твін 80 (зразок № 4).

3.4 Вивчення здатності до висихання обраного зразка мазі

З метою визначення оптимальної концентрації неводного розчинника (гліцерину) нами було вивчено здатність до висихання обраного зразка мазі.

Вивчення проводилося за методикою, наведеною в розділі 2.

Згідно отриманих даних втрата маси зразка №4 є помірною і становить 9,98%. (рис. 3.10).

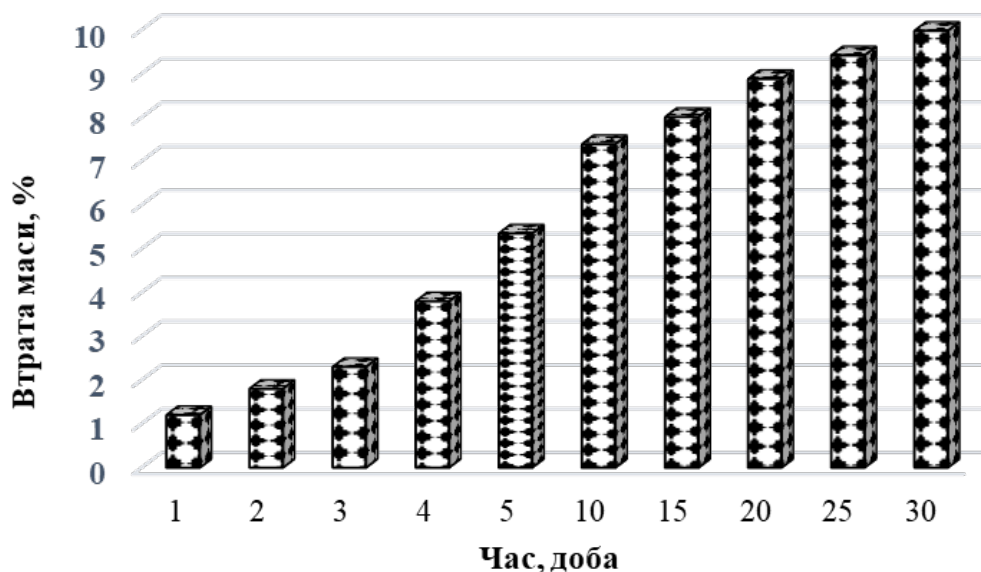


Рис. 3.10 – Здатність до висихання зразка мазі № 4

Таким чином, в результаті вивчення фізичних та фармако-технологічних властивостей обраних зразків м'якої лікарської форми, за показниками зовнішній вигляд, в'язкість, однорідність було обрано зразок мазі №4, який є однорідною масою світло-коричневого кольору, в процесі зберігання не розшаровується, не змінює колір, запах, легко наноситься й легко змивається, зменшує сухість і підвищує еластичність шкіри.

Склад мазі для лікування опіків:

Квіток календули екстракт сухий	1,0 г
Листя шавлії екстракт сухий	1,0 г
Віск емульсійний (Polawax)	7,0 г
Гліцерин	2,0 г
Ніпагін	0,3 г
Масло вазелінове медичне	5,0 г
Твін -80	4,0 г
Вода очищена до	100 г

3.5 Розробка промислової технології одержання мазі для лікування опіків.

Технологічна схема виробництва включає підготовчий етап і процес виробництва мазі на основі сухих екстрактів квіток календули й листя шавлії кінського.

Підготовчий етап виробництва включає підготовку виробничих приміщень, устаткування, персоналу й упакування (туб).

Виробництво мазі починають із підготовки допоміжних матеріалів й основи. Екстракти на основі квіток календули і листя шавлії повинні відповідати вимогам нормативної документації.

Виробництво мазі з сухими екстрактами полягає в наступному: у ємність для розплаву основи відмірюють розраховану кількість воску емульсійного (Polawax), проводять нагрів ємності (95-100°C).

До розплаву емульсійного воску, додають розраховану кількість масла вазелінового медичного, перемішують за допомогою змішувача при 1200 об/хв протягом 5 хв.

В готову суміш додають емульгатор твін 80, перемішують 5 хв, додають розчин ніпагіну у воді очищеній (70-80 °C), перемішують за допомогою змішувача при 8000 об/хв протягом 10 хв.

У ємності з попередньо приготованою системою розчинів гліцерин: вода (1:3) розчиняють попередньо просіяний сухий екстракт квіток календули. Перемішують розчин за допомогою змішувача до повного розчинення.

У попередньо розраховану кількість води очищеної додають попередньо просіяний екстракт листя шавлії, перемішують за допомогою змішувача до повного розчинення.

Готову основу змішують з концентратами сухих екстрактів, додають попередньо розраховану кількість води очищеної, гомогенізують за допомогою змішувача при 2500 про/хв протягом 15 хв.

Готову мазь фасують по 10 г. в алюмінієві туби із внутрішнім лакованим покриттям.

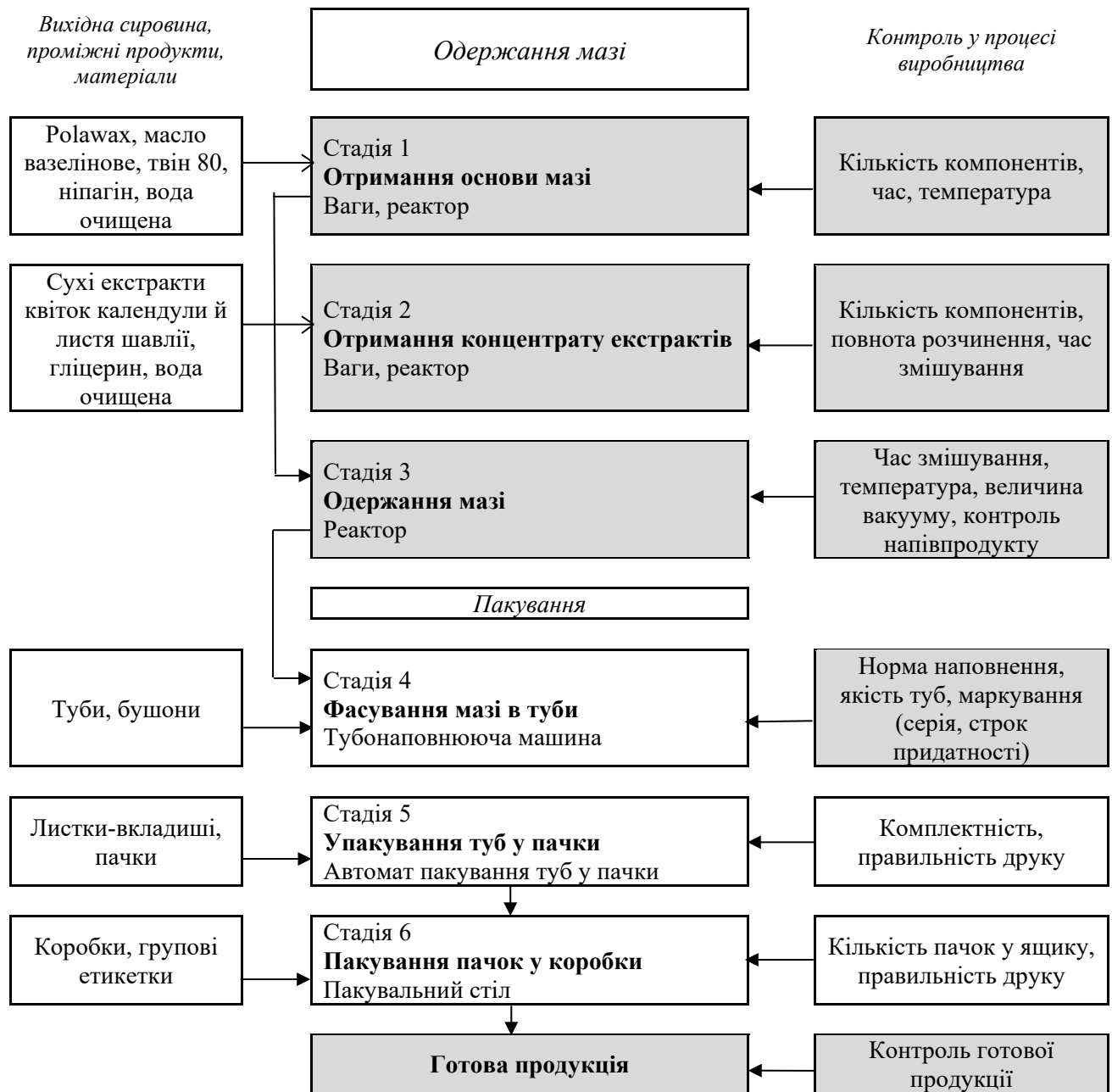


Рис. 3.11 Технологічна схема виробництва мазі із сухими екстрактами квіток календули й листя шавлії.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Були вивчені фізико-хімічні й технологічні властивості сухих екстрактів квіток календули і листя шавлії . Проведений мікроскопічний аналіз часток сухих екстрактів.
2. За показниками зовнішній вигляд, однорідність зразків мазі, на підставі вивчення реологічних властивостей, здатності до висихання, обґрунтований вибір допоміжних речовин, розроблено склад і розроблена оптимальна технологія одержання мазі для лікування опіків.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розширення асортименту засобів вітчизняного виробництва є необхідною дією, яка дозволить забезпечити населення загальнодоступними й ефективними препаратами.
2. Використання сучасних допоміжних речовин і оптимальної технологічної схеми виробництва дозволить значно розширити лікувальну дію.
3. Перевага мазі - простота, доступність, економічність, висока терапевтична активність, можливість створення необхідної локальної концентрації лікарських речовин.
4. При розробці мазі для лікування опіків, у якості об'єктів дослідження були використані сухі екстракти, а також допоміжні речовини, що відповідають вимогам НД.
5. Встановлена можливість використання хімічних, фізико-хімічних, реологічних методів аналізу для проведення науково-експериментальних досліджень при розробці складу, технології, оцінки якості й вивчення стабільності лікарської форми, з сухими екстрактами квіток календули й листя шавлії .
6. Були вивчені фізико-хімічні й технологічні властивості сухих екстрактів квіток календули і листя шавлії . Проведений мікроскопічний аналіз часток сухих екстрактів.
7. За показниками зовнішній вигляд, однорідність зразків мазі, на підставі вивчення реологічних властивостей, здатності до висихання, обґрунтований вибір допоміжних речовин, розроблено склад і розроблена оптимальна технологія одержання мазі для лікування опіків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. A topical ointment formulation containing leaves extract of *Aegialitis rotundifolia* Roxb., accelerates excision, incision and burn wound healing in rats / D. Ghosh et al. *Wound Med.* 2019. Vol. 26, №1. P. 100-168.
2. Advances in researches on mesenchymal stem cell-derived exosomes involved in skin repairing and regeneration / Q. Yang et al. *Chinese Journal of Experimental Surgery.* 2020. Vol. 37. P. 5-136.
3. Alternative erythropoietin-mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns / S. Bohr et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017. Vol. 110, № 9. P. 8-351.
4. Application of intermittent negative pressure attraction technique in complex wounds / B. Ang et al. *World Latest Med Inf.* 2018. Vol. 18. P. 7-196.
5. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns / I. Kaddoura et al. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2017. Vol. 30, №2. P. 95–102.
6. Burn wound healing and tissue engineering / A.J. Singer, et al. *J Burn Care Res.* 2017. Vol. 38. P. 5-613.
7. Calcium alginate/PNIPAAm hydrogel with body temperature response and great biocompatibility: application as burn wound dressing / G. Chen et al. *Int J Biol Macromol.* 2022. Vol. 216. P. 86-97.
8. Cellular and biological factors involved in healing wounds and burns and treatment options in tissue engineering / P.M. Yeganeh et al. *Regen Med.* 2022. Vol. 17, № 6. P. 18-40.
9. Characterization of early thermal burns and the effects of hyperbaric oxygen treatment: a pilot study / S.J. Chong et al. *Diving Hyperb Med.* 2013. Vol. 43. P. 57-161.
10. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model / A. Ladak et al. *Exp Neurol.* 2019. Vol. 228. P. 42-252.

11. Effects of moist exposed burn therapy and ointment (MEBT/MEBO) on the autophagy mTOR signalling pathway in diabetic ulcer wounds / A. Zheng et al. *Pharm Biol.* 2020. Vol. 58, № 1. P. 24-130.
12. Emergency Department Management of Patients with Thermal Burns / J. Tolles. *Emerg. Med. Pract.* 2018. Vol. 20. P. 1-24.
13. Endothelin receptor antagonists inhibit endothelin in human skin microcirculation / R.R. Wenzel et al. *Hypertension.* 2019. Vol. 23, No 5. P. 6-58.
14. Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activity of the leaves of *Calpurnia aurea* (Ait.) Benth (fabaceae) in mice / A. Getachew et al. *Wound Med.* 2019. Vol. 25, №1. P. 100-151.
15. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications / Y. Zhang et al. *Int J Nanomedicine.* 2020. Vol. 15. P. 17-69.
16. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote epidermal barrier repair by inducing de vivo synthesis of ceramides in atopic dermatitis / K.O. Shin et al. *Cells.* 2020. Vol. 9, № 3. P. 10-68.
17. Far-infrared promotes burn wound healing by suppressing NLRP3 inflammasome caused by enhanced autophagy / H.W. Chiu et al. *J Mol Med.* 2016. Vol. 94. P. 19-80.
18. First-aid with warm water delays burn progression and increases skin survival / M. Tobalem et al. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018. Vol. 66, № 2. P. 60-266.
19. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells differentiate into epidermal-like cells using a Novel co-culture technique / D. Li et al. *Cytotechnology.* 2015. Vol. 66. P. 699–708.
20. Innovative burn treatment using tilapia skin as a xenograft: a phase II randomized controlled trial / E.M. Lima Júnior et al. *J Burn Care Res.* 2020. Vol. 41, № 3. P. 5-59.
21. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues / L. da Silva Meirelles et al. *J Cell Sci.* 2016. Vol. 119. P. 13-220.

22. Mesenchymal stromal cells derived exosomes as tools for chronic wound healing therapy / A.M. Roşca et al. *Rom J Morphol Embryol*. 2018. Vol. 59. P. 55-68.
23. Moderate systemic hypothermia decreases burn depth progression / J.A. Rizzo et al. *Burns*. 2018. Vol. 39, № 3. P. 36-444.
24. Needle-free injection of exosomes derived from human dermal fibroblast spheroids ameliorates skin photoaging / S. Hu et al. *ACS*. 2019. Vol. 13, № 10. P. 73-112.
25. Nile tilapia fish skin-based wound dressing improves pain and treatment-related costs of superficial partial-thickness burns: a phase III randomized controlled trial / E.M. Lima Júnior et al. *Plast Reconstr Surg*. 2021. Vol. 147, № 5. P. 89-119.
26. Organ-specific migration of mesenchymal stromal cells: who, when, where and why? / A. S. Cornelissen et al. *Immunol Lett*. 2015. Vol. 168. P. 59-159.
27. Prevention of burn wound progression by mesenchymal stem cell transplantation: deeper insights into underlying mechanisms / O. L. Abbas et al. *Ann Plast Surg*. 2018. Vol. 81, № 6. P. 15-72.
28. Primary murine MSC show highly efficient homing to the bone marrow but lose homing ability following culture / W.J. Rombouts et al. *Leukemia*. 2018. Vol. 17. P. 60-170.
29. Progress in hydrogels for skin wound repair / L. Qi et al. *Macromol Biosci*. 2022. Vol. 22, № 7. P. 475.
30. Reduction of progressive burn injury by using a new nonselective endothelin-A and endothelin-B receptor antagonist, TAK-044: an experimental study in rats / M.N. Battal et al. *Plast Reconstr Surg*. 2020. Vol. 99, No 6. P. 9-161.
31. Research advances on skin sweat gland regeneration induced by stem cells and tissue engineering / Y.N. Zeng et al. *Chin J Burns*. 2021. Vol. 37, № 9. P. 4-900.
32. Research progress in the application of MEBO in wound healing / Y.

Zhang et al. *Int Med Health Guidance News*. 2022. Vol. 28, № 8. P. 34-113.

33. Salvaging the zone of stasis in burns by pentoxifylline: an experimental study in rats / B. Yucel et al. *J Burn Care Res*. 2019. Vol. 40, № 2. P. 11-219.

34. The history and development of hyperbaric oxygenation (HBO) in thermal burn injury / C. Smolle et al. *Medicina*. 2021. Vol. 57, № 1. P. 49.

35. The number of immune cells is lower in healthy oral mucosa compared to skin and does not increase after scarring / J. E. Glim et al. *Arch. Oral Biol*. 2015. Vol. 60, №2. P. 272–281.

36. Update on hyperbaric oxygen therapy in burn treatment / L. Weitgasser et al. *Wien Klin Wochenschr*. 2021. Vol. 133. P. 37-143.

37. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: first experiences / L.P. Kamolz et al. *Burns*. 2015. Vol. 30, № 3. P. 3-258.

38. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair / K. E. Johnson et al. *Adv. Wound Care*. 2015. Vol. 3, №10. P. 647–661.

39. Wound healing - a literature review / A. C. Gonzalez et al. *Bras Dermatol*. 2016. Vol. 91, №5. P. 614–620.

40. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation / S. A. Eming et al. *Sci. Transl. Med*. 2015. Vol. 6, №265. P. 265.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій
фармацевтичних
препаратів
Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Євгенії ЧЕПУРКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків»
керівник кваліфікаційної роботи: Денис ПУЛЯЄВ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від “ 16 ” жовтня 2023 року № 229
2. Строк подання здобувачкою вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: джерела наукової літератури, мазь, АФІ: квіток календули екстракт сухий, листя шавлії екстракт сухий.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
вступ, огляд літератури, об’єкти і методи досліджень, експериментальна частина,
ВИСНОВКИ.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень):
таблиць – 7, рисунків – 14.

:

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Денис ПУЛЯЄВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
2	Денис ПУЛЯЄВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
3	Денис ПУЛЯЄВ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	листопад 2023 р.	листопад 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Узагальнення даних наукової літератури щодо проведення сучасної фармакотерапії опіків з урахуванням етіології та патогенезу. Аналіз асортименту м'яких лікарських засобів для лікування опіків, наявних на фармацевтичному ринку України. Застосування сухих екстрактів квіток календули та листя шавлії для лікування опіків. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2023 р.	виконано
2	Визначення об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
3	Дослідження з вибору концентрації діючих та допоміжних речовин. Вивчення органолептичних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей об'єктів дослідження. Обґрунтування складу.	листопад-грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

Євгенія ЧЕПУРКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Денис ПУЛЯЄВ

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
Чепурко Євгенія Юріївна	Розробка складу і технології мазі для лікування опіків	Development of composition and technology of ointment for the treatment of burns	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Пуляєв Д.С.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків Ковалевська І.В.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

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

№ 124934 від « 27 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Чепурко Євгенії Юріївни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків / Development of composition and technology of ointment for the treatment of burns», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

10%

ВІДГУК

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

Євгенії ЧЕПУРКО

на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків»

Актуальність теми. Актуальною та недостатньо вирішеною проблемою сучасної фармації та медицини є лікування опіків. За даними ВООЗ, питома вага опіків серед травм мирного часу складає від 5,6 до 10%; вони займають третє місце в структурі загального травматизму. Незважаючи на великий асортимент на фармацевтичному ринку України препаратів для лікування опіків, розробка нових вітчизняних ЛЗ є актуальною задачею.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В кваліфікаційній роботі розглянуто та узагальнено дані літературних джерел, щодо етіології та патогенезу опіків, автором проаналізовані можливості створення лікарських засобів на основі АФІ природнього походження. Фізико-хімічні та технологічні дослідження властивостей сухих екстрактів квіток календули та листя шавлії дозволили підібрати склад допоміжних речовин та визначити спосіб одержання м'якої лікарської форми, у результаті чого одержаний якісний ЛЗ, що відповідає вимогам ДФУ.

Оцінка роботи. Євгенія ЧЕПУРКО провела значну дослідну роботу і успішно з нею справилася, показала уміння аналізувати й узагальнювати дані літературних джерел, працювати самостійно. У роботі результати досліджень належним чином інтерпретовані та проілюстровані таблицями, рисунками. При виконанні кваліфікаційної роботи здобувачка вищої освіти проявила креативність, цілеспрямованість, самостійність, наполегливість.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота здобувачки вищої освіти Євгенії ЧЕПУРКО на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною,

теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам щодо кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до ЕК НФаУ.

Науковий керівник

доц. Денис ПУЛЯЄВ

"11" грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Євгенії ЧЕПУРКО

на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків»

Актуальність теми. Зростаюча енергоозброєність сучасного виробництва, побуту, широке використання хімічних речовин, вогненебезпечних газів, збільшують частоту опіків у всьому світі. Перспективним напрямком фармації є створення нових препаратів з вираженими репаративними властивостями з АФІ природнього походження.

Теоретичний рівень роботи. Виходячи з даних літератури, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії опіків лікарського засобу у формі мазі з сухими екстрактами квіток календули та листя шавлії, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. В якості АФІ автором запропоновано використання сухих екстрактів квіток календули та листя шавлії, які чинять терапевтичну дію. Результати проведених досліджень дозволили розробити технологію мазі з сухими екстрактами, дослідити та стабільність фізико-хімічних показників мазі.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації сформульовані у роботі базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. по тексту зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Євгенії ЧЕПУРКО на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків» є науково-обґрунтованим аналітичним дослідженням, яке має теоретичне та

практичне значення. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до ЕК Національного фармацевтичного університету.

Рецензент

проф. Інна КОВАЛЕВСЬК

"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 і технології мазі для лікування опіків»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПс18(5,5з)-01б групи НФаУ 2024 року випуску Євгенії ЧЕПУРКО

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Денис ПУЛЯЄВ

Рецензент д.фарм.н., проф. Інна КОВАЛЕВСЬКА

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 6 курсу ТФПс18(5,5з)-01б групи Євгенії ЧЕПУРКО

(ім'я, прізвище)

на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків»

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 здобувачка вищої освіти Євгенія ЧЕПУРКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Технологія фармацевтичних препаратів на тему: «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Євгенія ЧЕПУРКО в процесі роботи встановила загальні напрямки профілактики та лікування опіків, обґрунтувала доцільність створення та застосування мазі з компонентами природного походження. Автором був обґрунтований оптимальний склад.

У цілому подана до захисту кваліфікаційна робота Євгенії ЧЕПУРКО на тему «Розробка складу і технології мазі для лікування опіків» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, оцінюється позитивно і може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційну комісію НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Денис ПУЛЯЄВ

“11” грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Євгенія ЧЕПУРКО 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

« ____ » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

_____/_____/