

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОЇ
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ ІЗ ВМІСТОМ
БАЦИТРАЦИН ЦИНКУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
ТФП19м(4.10д)-01, спеціальності: 226 Фармація,
промислова фармація; освітньої програми Технології
фармацевтичних препаратів
Аліна КОБЗАРЕВА

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

Рецензент: доцент ЗВО кафедри заводської технології
ліків, к.фарм.н., доцент
Тетяна ПОНОМАРЕНКО

АНОТАЦІЯ

В роботі представлено результати техніко-фармакологічних досліджень стосовно розробки м'якої лікарської форми із комбінованим вмістом активних інгредієнтів бацитрацин цинку та неоміцин сульфату на гідрофільній основі для лікування та профілактики більш глибоких ушкоджень покривів шкіри, гнійних ран. Визначено вплив допоміжних речовин на осмотичну активність та реологічні показники майбутньої мазі. Проаналізовано фармацевтичний ринок України, а також зроблено порівняльну характеристику та визначено, що розвиток власних буде більш прибутковим та економічно вигідним.

Робота складається з вступу, огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, експериментальної частини, висновків до розділів та загальних висновків, переліку використаних літературних джерел. Загальний обсяг роботи: 53 сторінки, містить 5 таблиць, 6 рисунків, 29 джерел літератури.

Ключові слова: бацитрацин цинку, неоміцин сульфат, гідрофільна основа, мазь, фази лікування ран, технологічний процес.

ANNOTATION

The thesis presents the final results of technical and pharmacological studies on the development of a soft dosage form with a combined content of the active ingredients bacitracin zinc and neomycin sulfate on a hydrophilic basis for the treatment and prevention of deeper skin lesions and purulent wounds. The effect of the selected excipients on the osmotic activity and rheological parameters of the future ointment was determined. The pharmaceutical market of Ukraine was analyzed for the presence of domestic and foreign medicines with this content, and a comparative characterization was made, and it was determined that the development of our own would be more profitable and cost-effective.

The work consists of the following main parts, namely: introduction, literature review, objects and methods of research, experimental part, conclusions to each of the sections and general conclusions, list of references. The total volume of the work is 53 pages, contains 5 tables, 6 figures, 29 references.

Key words: zinc bacitracin, neomycin sulfate, hydrophilic base, ointment, phases of wound treatment, technological process.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1 Мазеві основи як лікувальна терапія при рановому процесі	10
1.2 Аналітичний профіль та властивості бацитрацину цинку та неоміцину сульфату	14
1.3 Гідрофільні основи для мазей, переваги та недоліки.....	21
1.4 Економічні та маркетингові дослідження українського фармацевтичного ринку препаратів із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфату	23
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	28
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
2.1 Характеристика об'єктів дослідження	30
2.2 Методи дослідження	32
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	35
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	36
3.1 Розробка складу м'якої лікарської форми із вмістом бацитрацин цинка та неоміцина сульфата	36
3.1.1 Визначення розчинності АФІ	36
3.1.2 Підбір основи мазі.....	38
3.1.3 Визначення осмотичної активності мазі.....	41
3.1.4 Визначення реологічних показників	43
3.2 Технологія отримання мазі.....	45
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	48
ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

ДНК - Дезоксирибонуклеїнова кислота

ДФУ – Державна фармакопея України

ІФП – ізопренілпірофосфат

МКЯ – методика контролю якості

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НД – національна документація

ПАР – поверхнево-активна речовина

РНК - Рибонуклеїнова кислота

ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю

ЦНС – центральна нервова система

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

PEG – поліетиленгліколь

ВСТУП

Антибіотики вже здавна стали невід'ємною частиною нашого життя. Використання цього класу сполук набуло широкого поширення, вони міцно вкоренилися не тільки в медичну та фармацевтичну галузь, в якості лікарських засобів, для лікування та захисту від шкідливих мікроорганізмів, але й як препарати ветеринарного призначення чи сільськогосподарські кормові добавки.

На превеликий жаль, з кожним роком усе більше зростає рівень антибіотикорезистентності до мікроорганізмів як у людей так і у тварин, тому гостро повстає питання пошуку нових модифікованих сполук, щоб запобігти цьому. Адже завжди є і буде актуальним відшукування більш сучасніших та більш ефективніших антибіотичних препаратів, щоб значно знизити або за можливості уникнути стійкості мікробів, яка виникає в наслідок розвитку чи еволюціонування їхніх захисних механізмів, до впливу протимікробних засобів. Допомогти може, наприклад, можливість синергічного розширення декількох сполук та оптимізація й вдосконалення процесу їх отримання, або значно простіше - заміна одного з компонентів лікарської субстанції на більш новітній.

Бацитрацин - пептидний антибіотик, що складається з 11 видів амінокислот продуцентом якого є *Bacillus licheniformis*. Дана субстанція є активною щодо грампозитивних бактерій і майже не діє на грамнегативні, вважається антибіотиком вузького спектру дії, та в більшості націлена на мікроорганізми, що викликають шкірні інфекції. За спектром дії наближається до пеніцилінів, але на відміну від них, діє на стійкі до пеніциліну форми. Основною характерною ознакою антибіотику є його синергізм дії з іншими антибіотиками, такими як: поліміксин В та неоміцин, пеніцилін, хлортетрациклін та стрептоміцин.

Оскільки останнім часом простежується стрімке спрямування до розширення асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичних полицях України, що в сучасних умовах забезпечує потреби медичного напрямку, то

досить актуальним повстає питання розвитку ліків саме у цій формі, яка є однією з найдавніших та має ряд позитивних якостей, котрі збереглися й зміцнилися у порівнянні з іншими видами, а саме:

- ✓ можливість призначення мазей з метою місцевої та резорбційної дії й забезпечення ними високої концентрації лікарських субстанцій у шкірі, тканинах, а також у біологічних рідинах і органах організму;
- ✓ при лікуванні інфікованих ран, опіків, дерматитів різної етіології, відморожень, попріlostей, пролежнів вони можуть конкурувати з іншими видами лікарських форм;
- ✓ до їх складу можна вводити лікарські субстанції, різноманітні як за консистенцією (рідини, м'які, тверді), за фільністю (гідрофобні, гідрофільні), так і за належністю до різних фармакотерапевтичних груп (антимікотичні, антимікробні, анестезуючі, протизапальні, гормони, вітаміни, ензими та ін.), тобто мазі можуть містити речовини, різні за механізмом і спрямованістю лікувальної дії;
- ✓ зберігати за собою безсумнівну першість при місцевому лікуванні різних захворювань, мазі все частіше виступають у ролі лікарських препаратів, які проявляють загальну дію на організм або вибіркoву на окремі органи чи системи організму;
- ✓ можливість досягнення високої терапевтичної дії мазей не тільки за рахунок концентрації лікарських субстанцій, але й за рахунок оптимального підбору й поєднання лікарських і допоміжних речовин на основі біофармацевтичного скринінгу;
- ✓ відносна простота й безпека застосування мазей у порівнянні з іншими лікарськими формами, наприклад, ін'єкційними, пероральними і т. д.;
- ✓ економічність і технологічність мазей. Їх виробництво можна розглядати як нешкідливе, а технологічні процеси – відносно чистими в екологічному відношенні [10, 11].

Ось чому широкого використання бацитрацин набув переважно у формі мазі, яка дуже ефективна для профілактики та лікування інфекційно-запальних хвороб при незначних, не глибоких ушкодженнях шкіряних покривів, таких як: подряпини, порізи, опіки. Крім того, її рекомендують при проведенні процесу заживлення після нанесення татуювань та татуажу. Застосовування бацитрацину відбувається у формі бацитрацину цинку переважно в комплексі з неоміцином, неоміцином сульфатом.

Мета дослідження. Метою кваліфікаційної роботи є розробка складу та технології мазі на гідрофільній основі з бацитрацину цинку для профілактики та лікування більш глибоких ушкоджень покривів шкіри, гнійних ран.

В ході виконання поставленої мети потрібно перейти до вирішення **наступних завдань:**

- проаналізувати за даними літератури, яка була обрана, ключові аспекти з застосування та використання речовин бацитрацин цинку, неоміцин сульфату;
- провести детальний аналіз фармацевтичного ринку України стосовно присутності на ньому іноземних та вітчизняних виробників ліків із вмістом наведених діючих речовин;
- здійснити комплекс фізичних, хімічних, технологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату для лікування різних типів ран;
- дослідити осмотичну активність та реологічний показник з обраним складом АФІ та допоміжними речовинами;
- запропонувати технологічну схему промислового виробництва м'якої лікарської форми представленою у вигляді мазі на гідрофільній основі.

Практичне значення отриманих результатів. При виконанні експериментальних дій було визначено оптимальний склад як основних, так і допоміжних речовин, які підходять для виробництва мазі саме на гідрофільній

основі. Проведено ряд необхідних перевірок на відповідність, якість та властивості кожного компонента.

Об'єкт дослідження. Гідрофільні основи; бацитрацин цинку, неоміцин сульфат; модельні зразки мазі одержані з вмістом досліджуємих компонентів.

Предмет дослідження. Розробка складу та технології лікарського засобу на основі бацитрацину цинку з використанням гідрофільної основи для профілактики та лікування більш глибоких ушкоджень покрівів шкіри, гнійних ран.

Методи дослідження. Задля необхідного розв'язання задач, які виникли в ході роботи, було використано певні методи дослідження такого напрямлення, а саме:

- біофармацевтичного (визначення осмотичної активності, дослідження показників якості мазі),
- структурно-механічного (виявлення та аналізування реологічних параметрів, а також оцінювання фізико-хімічних властивостей),
- органолептичного й математичного (статистичне оброблення кінцевих результатів),

які дають змогу об'єктивно і повно провести оцінку кількісних та якісних показників розроблюваного лікарського засобу, підставою для чого є експериментальні дослідження.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Ця кваліфікаційна робота на 53 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 5 таблицями та 6 рисунками.

Список використаної літератури містить 30 джерел, у тому числі 15 іноземних авторів.

Беручи до уваги вище сказане, можна окреслити, що впровадження та подальший розвиток виробництва лікарського засобу з подібними компонентами та додавання нових, а також деяка модифікація складу, у зазначеній лікарській формі, буде якісним та відносно недорогим вкладом у вітчизняне виробництво.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Мазеві основи як лікувальна терапія при рановому процесі

Величезний досвід, який впродовж багатьох років був накопичений попередніми поколіннями фармацевтів та лікарів, й до тепер не полегшує розуміння того, що лікування ран все ще являється однією з найскладніших проблем медицини. По-перше, це пов'язано з тією частиною факторів, що впливають на перебіг ранового процесу і загоєння шкіряного або тканинного пошкодження: змінами, що відбуваються при контамінації завдяки мікроорганізмам; виникненням стійких до антибактеріальних засобів штамів; зниженням загальної та місцевої імунобіологічної відповіді організмів; нераціональне використання лікарських засобів, що зумовлене недостатньою ефективністю лікування та ін. [18, 20].

Лікарські препарати, що застосовуються для місцевого лікування ран, повинні відповідати сучасним вимогам цієї фармакотерапевтичної групи, тобто: володіти протизапальною дією – гальмувати розвиток ранового процесу і перифокального запалення у тканинах, пригнічувати ріст мікроорганізмів в рані й, на що варто звернути увагу, проявляти антибактеріальну дію по відношенню до госпітальних штамів бактерій, полірезистентних до антибіотиків. Полімерним гідрофільним водорозчинним основам таких препаратів повинні бути притаманні осмотичні і сорбційні властивості, тобто вони повинні адсорбувати некротизовані клітини, продукти розкладу і запалення, очищаючи рану, але не повинні викликати осмотичного лізису здорових клітин, не перешкоджати розвитку грануляції [19].

Широковідомою лікарською формою, що володіє переліченими властивостями є мазі. Мазі – м'які лікарські засоби для місцевого застосування,

дисперсійне середовище яких при установленій температурі зберігання має неньютонівський тип течії і високе значення реологічних параметрів [11].

М'які лікарські засоби містять у собі активні та допоміжні речовини, які необхідні для досягнення терапевтичного ефекту. Діючі субстанції повинні бути рівномірно розподілені в основі, яка залежно від її складу і властивостей впливає на їх вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію. Допоміжні речовини входять до складу простої або складної основи, яку можна виготовляти окремо або одержувати у процесі виготовлення лікарського препарату [11, 12, 14].

Так, мазі для лікування інфікованих ран, опіків та інших більш глибоких шкірних і тканинних порушень, обумовлених запаленням і наявністю ексудату, повинні мати одночасну багатонаправлену (комбіновану) дію на основні етіопатогенетичні елементи запального процесу, мати виражену осмотичну активність – на першій фазі, або захищати від вторинного інфікування й стимулювати репаративні процеси – на другій фазі запального процесу [12, 14].

Кожні рани проходять кілька фаз загоєння, відомих як фази ранового процесу. Основні фази включають в себе запальну, проліферативну і ремоделювальну фази.

Фаза запалення. Ця стадія починається відразу після травми та без ускладнень продовжується 4-5 діб. Головна мета цієї фази – запобігти інфекції та розпочати процес очищення рани. Запалення викликає стиснення судин і проникнення лейкоцитів (білих кров'яних клітин) в тканини, щоб боротися з інфекцією. В результаті з'являються ознаки запалення: почервоніння, набряк, підвищена температура і біль.

Для підтримки чистоти рани і запобігання інфекції, застосовують антисептики та антибіотики.

Фаза проліферації: В середньому продовжується 2-4 тижні. На цій стадії клітини починають активно розмножуватися і мігрувати, заповнюючи прогалини в рані. Це включає утворення нових судин (ангіогенез), утворення грануляційної

тканини і епітелізацію. Грануляційна тканина – це своєрідна рамка, яка забезпечує структурну підтримку для рани і служить основою для росту нової шкіри. Епітелізація відбувається завдяки міграції епітеліальних клітин з країв рани. На цій фазі важливо забезпечити достатнє живлення та вологість рани, щоб сприяти росту нової тканини [26, 27].

Використовуються спеціальні мазі та пов'язки для прискорення процесу загоєння.

Фаза ремоделювання: Це завершальна стадія, на якій відбувається перебудова і зміцнення нової тканини. Колаген, основний білок у шкірі, зміцнюється і вирівнюється. На цій стадії рана стає менш виступаючою і втрачає червоне забарвлення. Цей процес може тривати кілька місяців або навіть років. Фізична терапія та масаж можуть допомогти прискорити процес ремоделювання.

У випадку гнійних і важких ран, запальна фаза може бути більш вираженою через інфекцію. У таких випадках зазвичай потрібне антисептичне лікування та застосування антибіотиків для боротьби з інфекцією. Важливо також забезпечити достатнє відведення рани, щоб уникнути накопичення гною. Надмірне утворення грануляційної тканини або рубцювання також можуть бути проблемою, особливо при важких ранах. Для зменшення цього ризику можуть застосовуватися спеціальні мазі та пов'язки, а також методи лікування, спрямовані на зменшення запалення та регулювання процесу росту тканини [28].

Лікування ран у *першій фазі* спрямоване на запобігання інфекції, дренування та зменшення запальної реакції. У цей період широко використовуються антисептики, ферменти, водорозчинні мазі, сорбенти, антиоксиданти та багатокомпонентні ранові пов'язки. Крім того, застосовуються фізичні методи лікування. Застосування антисептиків у цю фазу ранового процесу обґрунтоване їх бактерицидною та бактеріостатичною дією.

Застосування протеолітичних ферментів у першій фазі ранового процесу базується на їх здатності руйнувати некротизовані тканини та підвищувати рівень

ферментативних і неферментативних антиоксидантів, тим самим прискорюючи процеси загоєння. Ферменти ефективно застосовуються при лікуванні гнійно-некротичних уражень шкіри, проте в чистому вигляді не завжди дають високі результати.

Сорбенти використовуються для лікування гнійних ран з вираженою ексудацією. Вони здатні виводити з ранової поверхні продукти тканинного розпаду, мікроорганізми та токсичні речовини. Основними перевагами сорбційної терапії є вплив на процес очищення рани, створення сприятливого мікроклімату для регенеративних процесів, простота і доступність застосування, відсутність місцевої дратівливої дії.

У *фазі запалення* застосування водорозчинних мазей вважається патогенетично обґрунтованим, оскільки вони не створюють перешкод для відтоку ранового виділення. Склад таких мазей може включати поліетиленоксиди (макроголи) різної молекулярної маси, антибіотики, місцеві анестетики, антисептики та препарати, які стимулюють процеси репарації. Такі мазі мають антибактеріальну, протизапальну та знеболювальну дії.

Основними цілями лікування в *другій фазі* ранового процесу є стимулювання репарації, захист створюваної грануляційної тканини, а також профілактика вторинного інфікування. У цю фазу припиняється ексудація і втрачається потреба в застосуванні водорозчинних мазей. У цьому випадку показане використання жиророзчинних мазей та гідрогелів, що сприяють захисту вразливої грануляційної тканини. Ці мазі часто містять антибіотики, речовини, які стимулюють регенерацію та покращують мікроциркуляцію.

Гідрогелі містять у своєму складі синтетичний полімер з високим вмістом води, що сприяє підтримці оптимального рівня вологості в рані, необхідного для швидкого формування грануляцій та епітелізації. Такі засоби є найбільш ефективними у лікуванні сухих ран з поганою тенденцією до загоєння.

Крім консервативних методів у цій фазі ранового процесу з метою прискорення загоєння ран використовують накладення вторинних швів, лейкопластирне зведення країв рани за умови повного очищення та усунення запалення. Ці маніпуляції дозволяють зменшити розмір ранового дефекту і, відповідно, потребу в утворенні меншої кількості грануляційної тканини для його закриття.

Лікування ран у третій фазі спрямовано на прискорення процесів епітелізації та утворення шраму, а також на захист рани від механічних ушкоджень. З цією метою використовують пов'язки зі стимулюючими та індиферентними мазями, фізичні методи лікування [19].

1.2. Аналітичний профіль та властивості бацитрацину цинку та неоміцину сульфату

Бацитрацин був виділений з штаму *Bacillus subtilis* var *Tracy* в 1943 р. Свою назву він отримав на честь семирічної дівчинки Маргарет Трейсі, у якої був перелом ноги, а в рані була виявлена культура *Bacillus subtilis*. Лікар, який займався лікуванням дівчинки, зауважив, що *B. subtilis* здатні знищувати бактерії стафілокока. Бацитрацин був виділений Бальбіною Джонсон, бактеріологом з Коледжу лікарів та хірургів Колумбійського університету [16, 17].

Бацитрацин – це суміш близькоспоріднених сполук, що містить принаймні десять різних додекапептидів, які відрізняються на одну або дві амінокислоти, що виробляється *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis*, складається з 11 видів амінокислот, включаючи Orn, D-Phe, His, D-Asp, Asn, Lys, D-Glu, Cys, Leu, Ile та Val. Він синтезується не рибосомними пептидними синтетазами (NRPS) і каталізується кластером генів *bacABC* та геном тіоестерази *bacT* [17].

Ця речовина складається з суміші споріднених сполук з різним ступенем антибактеріальної активності. Помітні фракції включають бацитрацин А, А1, В,

B1, B2, C, D, E, F, G та X. Серед цих пептидів найбільш поширеним і активним є бацитрацин А, що містить аміно-кінцевий лінійний пентапептидний фрагмент з ізолейцин-цистеїновим тiazоліновим кільцем і С кінцевим гептапептидним кільцем, яке в свою чергу є будівельним. Молекули всіх бацитрацинів містять тiazолінове кільце [16].

Він активний щодо грампозитивних бактерій, оскільки має грампозитивну флору і майже не діє на грамнегативні. За спектром дії наближається до пеніцилінів, але на відміну від них, бацитрацини діють на стійкі до пеніциліну форми. Характерна ознака бацитрацинів — синергізм дії з іншими антибіотиками, такими як пеніцилін, хлортетрациклін, стрептоміцин.

Промисловий продуцент, що широко використовується для виробництва антибіотику — *Bacillus licheniformis* DW2. Процес утворення бацитрацину *B. licheniformis* пов'язаний зі спороутворенням. На рис. 1.1 наведена структурна формула бацитрацину А

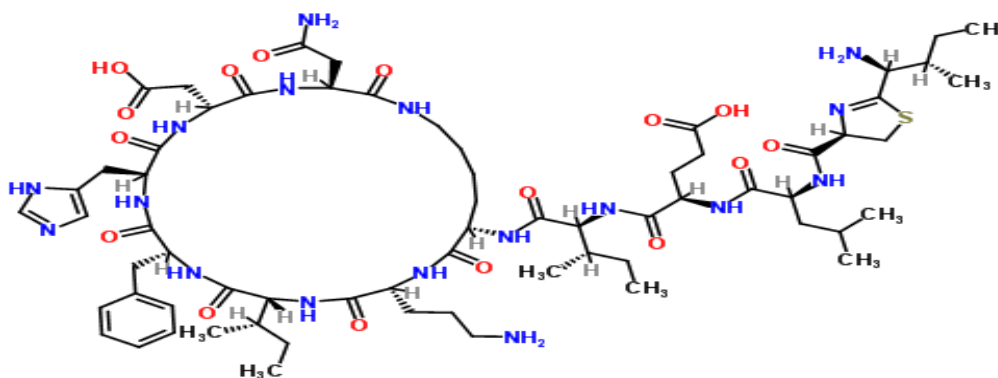


Рис. 1.1 - Структурна формула бацитрацину А.

Механізм дії бацитрацину полягає в наступному: при взаємодії з клітинною мембраною бактерій антибіотик пригнічує синтез бактеріальної клітинної стінки шляхом зв'язування з білком біфосфат-піридоксаль, який є ключовим елементом у процесі. Він зв'язується з двовалентним іоном металу, таким як Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) або Zn (II). Ці комплекси пов'язують C 55 –ізопренілпірофосфат (ІФП), запобігаючи гідролізу ліпідного доліхолпірофосфату, що призводить до руйнування мембранної структури та перешкоджає нормальному функціонуванню клітини. Порушення інтегритету мембрани веде до втрати внутрішньоклітинного тиску та, на кінцевому етапі, до гибелі мікроорганізмів. Бацитрацинові металеві комплекси також зв'язують і окисно розщеплюють ДНК. У результаті цього відбувається руйнування клітинної стінки бактерії та її загибель [17, 20].

Беручи до уваги те, що ІФП служить мембранно-асоційованим носієм під час синтезу повторюваних субодиниць пептидоглікану, блокування його рециркуляції є фатальною для клітин.

Обидва цих ліпіди функціонують в якості молекул-носіїв мембрани, які транспортують будівельні блоки пептидоглікану бактеріальної клітинної стінки зовнішньої сторони внутрішньої мембрани.

Як антибіотик вузького спектра дії. Він націлений в особливості на грампозитивні організми, що викликають шкірні інфекції.

Нижче приведено дані про сприйнятливість деяких медично значущих мікроорганізмів:

- ✓ *Staphylococcus aureus* - $\leq 0,03$ мкг / мл - 700 мкг / мл
- ✓ *Staphylococcus epidermidis* - 0,25 мкг / мл -> 16 мкг / мл
- ✓ *Streptococcus pyogenes* - 0,5 мкг / мл -> 16 мкг / мл [12].

Щодо фізичних властивостей, то готовий комплекс з цинком, який у свою чергу, додається для стабілізації та підвищення антимікробної активності й стійкості до розкладу, то зазвичай має вигляд білого або жовтуватого

кристалічного порошку. Він добре розчиняється у воді та водних розчинниках, що полегшує його використання у медичних препаратах. Характеризується швидким вивільненням та низьким відсотком затримання в організмі як людини, так і тварини, тому може використовуватися як кормова добавка. Зберігається у звичайних умовах зберігання, проте необхідно уникати впливу високої температури та кисню, оскільки це може спричинити розклад сполуки.

Бацитрацин в поєднанні з іншими речовинами цього класу (неоміцин, поліміксин В) використовується для зовнішнього застосування при лікуванні захворювань шкіри, очей або носа, у локальному лікуванні хірургічних інфекцій, у вигляді фармацевтичних форма таких як, креми, мазі та ін., але може призначатися і всередину, у вигляді ін'єкцій, як кишкового антисептика. Також широко використовується як антисептик після обрізання та після нанесення татуювань, татуажу.

Активність препаратів бацитрацинів високого ступеня очищення — близько 60 од/мг. 60-80% комерційно приготовленого бацитрацину - це бацитрацин А. У сухому стані можуть зберігатися досить тривалий термін (до 2 років) без втрати активності [5, 20].

Неоміцин –антибіотик з групи аміноглікозидів першого покоління. Через високу ото-, нефро- та нейротоксичність застосовується виключно місцево у складі крапель та мазей, оскільки пероральне або парентеральне застосування викликає глухоту, що зникає після припинення введення антибіотику. Препарат має бактерицидну дію, що зумовлена порушенням синтезу білків у бактеріальних клітинах, ефективний проти грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. До неоміцину чутливі стафілококи, стрептококи; сальмонелли; шигели; туберкульозна паличка; клебсієли; лістерії; лептоспіри; *Borrelia*; *Escherichia coli*; *Proteus spp.*; *Bacillus anthracis*; *Corynebacterium diphtheriae*. Нечутливими до неоміцину є анаеробні бактерії, віруси, грибки.

Вироблення препарату передбачає використання продуктів життєдіяльності *Streptomyces fradiae*, однак значно вищий вихід антибіотику має *Streptomyces marinensis*.

Уперше неоміцин був отриманий у 1949 році Зельманом Ваксманом та Лешевальє з культури грибка *Streptomyces fradiae* [5, 20].

Оскільки неоміцин належить до класу аміноглікозидних антибіотиків, що характеризуються наявністю декількох аміно- і гідроксильних груп, а також циклічними структурами (глікозидами). Ці групи здатні утворювати необхідні для активності речовини водневі та іонні зв'язки, а щоб зробити сполуку більш стабільною до неї додають сульфат.

Механізм дії речовини полягає ось в чому: антибактеріальна властивість аміноглікозидів заснована на їх здатності зв'язуватися з бактеріальними рибосомами - основними структурами клітини, відповідальними за синтез білка.

Специфічно, неоміцин проникає через клітинну мембрану та зв'язується з 30S субодиницею білком – рецептором рибосоми в бактеріальній клітині. Цей зв'язок призводить до зниження точності кодування месенджер-РНК (mRNA), що спричиняє зчитування неправильного кодону та вбудовування неправильного амінокислотного залишку в білок [17].

Що в свою чергу призводить до порушення утворення комплексу транспортної та матричної РНК і припиняє синтез білка, оскільки процес виробництва білка в клітині порушується, то подальше їх формування буде дефектним і нефункціональним, що в кінцевому підсумку призводить до функціонального збою в бактеріальній клітині, а потім до її загибелі. А при більших концентраціях (на 1–2 порядки) пошкоджує цитоплазматичні мембрани мікробної клітини з наступною швидкою загибеллю (бактерицидний ефект).

Таким чином, неоміцин ефективно пригнічує ріст і розмноження мікроорганізмів і сприяє їхній елімінації з організму. Структурна формула неоміцину наведена на рис. 1.2.

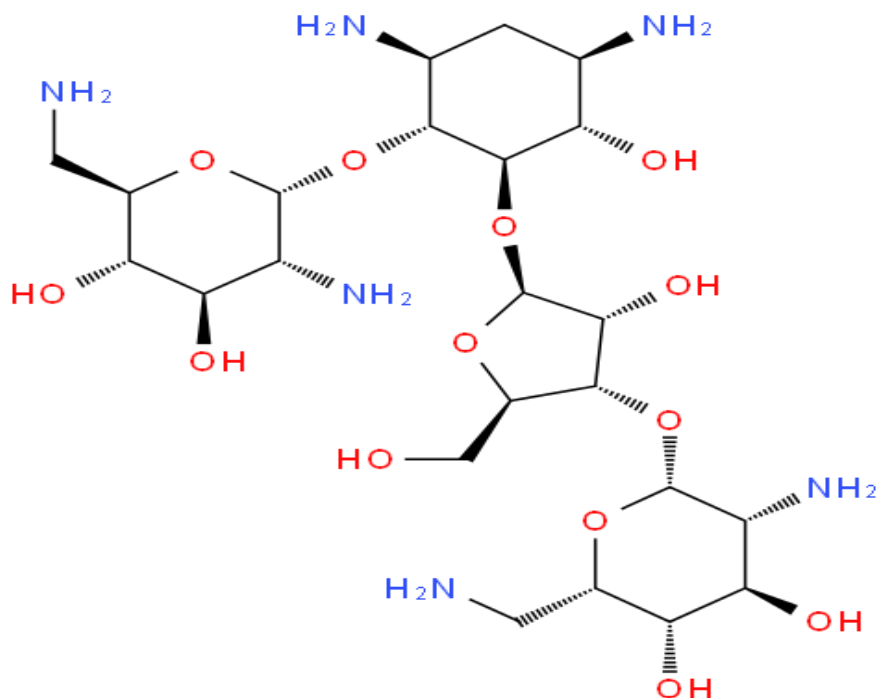


Рис. 1.2 - Структурна формула неоміцину сульфату

Неоміцину сульфат - це комплексна органічна сполука, що має вигляд білого або жовтувато-білого гігроскопічного порошку. Це тверда речовина за нормальної температури і тиску, не має вираженого запаху. Відносно великі кристали порошку за своїм виглядом нагадують цукор або сіль.

Фізична стабільність досить висока: речовина стабільна при зберіганні при кімнатній температурі, хоча вона має бути захищена від світла і вологи.

У зв'язку з великою кількістю полярних груп, погано розчинний у неполярних розчинниках, таких як спирти та ефіри та має важливу властивість нерозчинності у воді. Це робить його ідеальним для місцевого застосування, оскільки водна нерозчинність запобігає всмоктуванню в системний кровотік через шкіру або слизові оболонки.

При прийомі всередину погано всмоктується (3%) і практично виявляє лише місцеву дію на мікрофлору кишечника. При нанесенні на невеликі ділянки

непошкоджених шкірних покривів системна абсорбція мінімальна, проте при нанесенні на обширну поверхню, пошкоджені або покриті грануляційною тканиною ділянки шкіри швидко абсорбуються. Зв'язування з білками плазми до 10%. Погано проникає в ЦНС, кістки, м'язи, жирову тканину, в грудне молоко та жовч. Проходить через плацентарний бар'єр. Метаболізму не піддається [15].

Неоміцин, за рахунок свого широкого спектра антимікробної активності, використовується в багатьох лікарських формах для зовнішнього застосування.

Мазі та креми застосовують під час лікування різних шкірних інфекцій, такі як рани, опіки, виразки, піодермія, а також у разі запальних захворювань шкіри, спричинених чутливими до неоміцину мікроорганізмами. Завдяки своїй консистенції, ці форми випуску утворюють на поверхні шкіри захисний бар'єр, запобігаючи проникненню інфекції, і сприяють швидкому загоєнню шкіри.

Краплі та спреї застосовуються для лікування інфекційних і запальних захворювань очей і вух, таких як кон'юнктивіти, кератити, вушні інфекції. Вони швидко проникають у тканини, забезпечують швидкий і тривалий антимікробний ефект.

У фармацевтичній промисловості неоміцин також може входити до складу комбінованих препаратів для лікування шлунково-кишкових захворювань. Завдяки своїй стійкості до дії шлункового соку та поганому всмоктуванню з травного тракту, ефективний під час лікування різних форм дисбактеріозу, спричинених зміною нормальної кишкової мікрофлори.

Таким чином, неоміцин є широко використовуваним антибіотиком у різних фармацевтичних формах, завдяки його ефективності в боротьбі з інфекціями різного походження.

1.3. Гідрофільні основи для мазей, переваги та недоліки

Гідрофільні основи є ключовим компонентом для створення засобів для лікування тяжких ран і гнойових уражень через їхні унікальні властивості, що сприяють швидкому загоєнню та зціленню.

Гідрофільна основа - це термін, який використовується у фармацевтичній і косметологічній галузях для позначення водозмішуваної, водонепроникної основи, яка може вбирати воду. Слово "гідрофільний" походить від грецьких слів "гідро" (вода) і "філія" (любов), що буквально означають "любов до води". З цього випливає, що вона слугує важливою функцією у формулюванні різних продуктів: у фармацевтичній галузі використовується в кремах, мазях, гелях та інших формах медикаментів, у косметології застосовується в зволожувальних засобах, лосьйонах, кремах для обличчя тощо [14].

Гідрофільна основа створюється з різних інгредієнтів, наприклад, поліетиленгліколем (PEG), пропіленгліколем, гліцерином, ланоліном. Всі ці речовини характеризуються здатністю поглинати або змішуватися з водою, створюючи основу, яка здатна утримувати рідину в продукті.

Вони мають кілька властивостей, що роблять їх ідеальною основою для медикаментів, призначених для лікування важких і гнійних ран:

Забезпечення оптимальної вологості: Гідрофільні основи мають здатність зберігати вологу, що вкрай важливо для швидкого та ефективного загоєння ран. Волога сприяє зменшенню утворення шорсткої корки на рані, що сприяє більш швидкому формуванню грануляцій та епітелізації. Оптимальне середовище вологості також допомагає зберігати рану чистою та запобігає вторинній інфекції, створюючи захисний бар'єр від подальшого забруднення, мінімізуючи ризик інфекції та пошкодження.

Може слугувати носієм для різних активних інгредієнтів, таких як антибіотики, антисептики або стимулятори росту тканин. Це означає, що вони не

тільки допомагають забезпечити необхідне вологе середовище для ран, а й постачають безпосередньо в ділянку рани АФІ, які сприяють загоєнню, допомагає боротися зі шкідливими мікроорганізмами, які можуть спричинити інфекцію рани. По-перше, вони підтримують вологість на поверхні шкіри, яка може полегшити проникнення лікарських засобів. По-друге, вони діють як розчинники, полегшуючи переміщення активних інгредієнтів через бар'єр шкіри або слизової оболонки.

Через їхні зволожувальні властивості, вони можуть допомогти зберегти пружність і гнучкість шкіри навколо рани, що може запобігти утворенню жорстких шрамів і підтримати функцію шкіри [10, 14, 18].

Зазвичай прості в застосуванні і можуть бути легко змиті з рани, коли це необхідно, що означає, що вони найменше турбують пацієнта і професіоналів охорони здоров'я при використанні в процесі загоєння рани. Гель або крем на гідрофільній основі легко наносяться на уражену ділянку шкіри і добре розподіляються. Це дозволяє швидко і зручно застосовувати засіб, навіть на великих або важкодоступних ділянках тіла.

Зменшення болю: Гель або крем на гідрофільній основі може створити захисний шар на рані, що допомагає зменшити біль при контакті зі шкірою. Це особливо важливо для пацієнтів з болючими та великими ранами, де навіть легке дотику може бути болючим.

Підтримка зцілення: гідрофільні основи можуть містити компоненти, що сприяють активному зціленню тканин, такі як стимулятори росту клітин або фактори зцілення ран. Це допомагає прискорити процес зцілення та відновлення пошкодженої шкіри. [18].

Гідрофільні основи мають особливість абсорбції великої кількості рідини, що робить їх ефективними в очищенні ран. Коли рана гоїться, вона виробляє ексудат - це рідина, що містить білки, клітини та інші елементи, які допомагають

у процесі загоєння. Однак надлишок ексудату може порушити баланс вологості та уповільнити процес загоєння.

Тож тут проявляється здатність абсорбувати цей надлишок ексудату, підтримуючи таким чином необхідний баланс вологості для загоєння рани. Вони не тільки звожують сухі рани, а й абсорбують зайву вологу в мокрих ранах, сприяючи цим оптимальній умові загоєння.

Крім цього, здатні абсорбувати гній, який може утворюватися в колонізованих або інфікованих ранах. Гній являє собою суміш білих кров'яних клітин, мікроорганізмів і некротичних тканин, і його усунення вважається важливим етапом догляду за раною.

Видалення гною і надлишку ексудату допомагає не тільки підтримувати в рані чисте і вологе середовище, а й зменшує ризик розвитку ранової інфекції. Це особливо важливо для пацієнтів з великими або глибокими ранами, які схильні до ризику розвитку важких інфекцій.

Загалом, гідрофільна основа є надзвичайно важливою для успішного лікування тяжких ран і гнойових уражень, оскільки вона забезпечує оптимальне середовище для зцілення та допомагає зменшити біль та запобігти інфекції.

1.4. Економічні та маркетингові дослідження українського фармацевтичного ринку препаратів із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфату

Ріст продажів антибіотиків у світі, в тому числі збільшення кількості найменувань на антибіотичному ринку протягом останніх років є стабільним, крім того ця тенденція є оптимістична та збалансована. Згідно статистичним дослідженням світовий ринок антибіотиків досягне 63,99 мільярда доларів до 2030 року, зростаючи на 3 - 3,5% щороку протягом 2020-2030 років, що

зумовлено зростанням рівня захворюваності на бактеріальні інфекції, зростанням обізнаності та потреби в нових препаратах [16].

Бацитрацин цинк - протимікробний засіб для зовнішнього застосування. Відноситься до групи поліпептидних антибіотиків. При зовнішньому застосуванні бацитрацин визначається в шкірі у високій концентрації. Цей антибіотичний препарат має вузький спектр дії, але за рахунок широкого спектру синергізму може використовуватись з іншими антибіотиками, що призводить до розширення спектру дії готового лікарського засобу.

Аналіз фармацевтичного ринку [4, 5, 9] лікарських засобів становить (табл. 1.1):

Таблиця 1.1 – Аналіз фармацевтичного ринку

№ п/п	Назва/форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування), упаковка)	Склад діючих речовин	Виробник
1.	НЕОМІЦИН ПЛЮС порошок нашкірний по 10 г у контейнері або у флаконі; по 1 контейнеру або флакону у коробці з картону	1 г препарату містить бацитрацину цинку 250 МО, неоміцину сульфату 5000 МО	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
2.	НЕОМІЦИН ПЛЮС порошок нашкірний, по 10 г у контейнері або у флаконі, по 1 контейнеру або флакону у коробці з картону	1 г препарату містить бацитрацину цинку 250 МО, неоміцину сульфату 5000 МО	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
3.	НЕОМІЦИН ПЛЮС мазь по 10 г або 20 г у тубі; по 1 тубі у коробці з картону	1 г препарату містить бацитрацину цинку 250	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична

		МО; неоміцину сульфату 5000 МО	компанія "Здоров'я", Україна
4.	НЕОМІЦИН ПЛЮС мазь, по 10 г або по 20 г у тубі, по 1 тубі, по 1 тубі у коробці	1 г препарату містить бацитрацину цинку 250 МО; неоміцину сульфату 5000 МО	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
5.	БАЦИТРАЦИН ЦИНКУ порошок (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	містить не менше 60 МО/мг бацитрацину цинку, у перерахунку на суху речовину	Кселліа (Тайчжоу) Фармасьютікалз Ко., Лтд., Китай
6.	БАЦИТРАЦИН ЦИНКУ порошок (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	містить не менше 60 МО/мг бацитрацину цинку, у перерахунку на суху речовину	Кселліа (Тайчжоу) Фармасьютікалз Ко., Лтд., Китай
7.	БАНЕОЦИН мазь по 5 г або по 20 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці	1 г мазі містить бацитрацину цинку 250 МО, неоміцину сульфату 5000 МО	Сандоз ГмбХ - Виробнича діляниця Антиінфекційні ГЛЗ та Хімічні Операції Кундль (АІХО ГЛЗ Кундль (відповідальний за випуск серії), Австрія П&Г Хелс Австрія ГмбХ & Ко. ОГ (Виробництво in

			bulk, первинне та вторинне пакування контроль серії), Австрія Лек фармацевтична компанія д.д. (відповідальний за випуск серії), Словенія Салютас Фарма ГмбХ (виробництва повним циклом), Німеччина Лабор ЛС СЕ & Ко. КГ (контроль серії), Німеччина
8.	БАНЕОЦИН порошок наскірний по 10 г порошку в контейнері; по 1 контейнеру в коробці	1 г порошку містить бацитрацину цинку 250 МО, неоміцину сульфату 5000 МО	Фармацойтіше Фабрік Монтавіт ГмбХ (виробник продукції in bulk, пакування, контроль серії), Австрія Сандоз ГмбХ - Виробнича дільниця Антиінфекційні ГЛЗ та Хімічні Операції Кундль (АІХО ГЛЗ Кундль) (відповідальний за випуск серії), Австрія Лек Фармацевтична компанія д.д. (Відповідальний за випуск серії), Словенія Лабор ЛС СЕ & Ко. КГ (Контроль серії), Німеччина

Нами було проаналізовано, що ринок фармацевтичної продукції в Україні має досить невеликий перелік препаратів, що містять цю діючу речовину. Але присутніми є як і препарати вітчизняного виробництва, так і препарати закордонних компаній. Згідно Державного реєстру лікарських засобів [4, 5], на сьогодні в Україні заявлено 5 імпортованих препаратів, що містять бацитрацин цинку в комбінації з неоміцином, компанії Сандоз Фармасьютикалз д.д., Словенія та 2 препарати вітчизняного виробника – ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"».

Лікарський засіб у формі мазі вітчизняного виробника у порівнянні з імпортованою продукцією має значну нижчу вартість, згідно з аналізом цінового ринку препаратів із вмістом бацитрацину цинку у формі мазей по 20 г. у тубі, бачимо, що орієнтовна ціна на продукцію компанії Сандоз становить 220-250 грн, тоді як український коштує 120 – 150 грн. Що явно показує вигідність купування виробництва товарів власного виробництва [13].

При аналізі складу наявних лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва можна побачити, що м'які лікарські засоби представлені в основному мазями на гідрофобній основі під торговельними назвами: Банеоцин та Неоміцин Плюс.

Застосування препаратів на гідрофобній основі дозволяє вивільнятися діючим речовинам зі складу лікарського засобу та впливати на патологічні процеси, але в той же час може створювати «парниковий ефект» на рановій поверхні та не впливати на висушування вмісту рани. В той же час, м'які лікарські засоби на гідрофільній основі із вмістом антибіотиків, завдяки значній осмотичної активності, крім антимікробного ефекту ще вплинуть на очищення рани від ексудату, що так необхідно на першій фазі ранового процесу. Тому розробка складу та технології мазі на гідрофільній основі із вмістом бацитрацину цинку та неоміцином є актуальним питанням сучасної фармації.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

На підставі проведених досліджень виявлено, що:

- Загоєння ран є складною задачею, оскільки воно вимагає комплексного підходу через вплив різних факторів на перебіг загоєння, а мазі в свою чергу відіграють ключову роль у місцевому лікуванні ран, забезпечуючи необхідну антисептичну, протизапальну та репаративну дію.
- Фази загоєння ран (запалення, проліферації та ремоделювання) потребують спеціалізованого підходу та використання відповідних лікувальних засобів.
- Для ефективного лікування глибоких або інфікованих ран важливо враховувати їх специфіку та застосовувати відповідні препарати та методи лікування.
- Бацитрацин має широкий спектр антибактеріальної активності, здатний впливати на грампозитивні бактерії, включаючи стійкі до інших антибіотиків форми. Також відзначено його синергізм з іншими антибіотиками.
- Неоміцин є природним антибіотиком та володіє бактерицидною дією. Він ефективний проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, але викликає високу ото-, нефро- та нейротоксичність, тому застосовується місцево у комплексі з іншими речовинами.
- Гідрофільні основи для мазей відіграють ключову роль у лікуванні тяжких ран і гнойових уражень через їхні унікальні властивості, що сприяють швидкому загоєнню та зціленню. Вони створюють оптимальне середовище для зцілення, забезпечуючи вологу та захист від зовнішніх забруднень.

Визначено, що:

- Вибір мазі для лікування ран має базуватися на характеристиках рани, стадії її загоєння та індивідуальних особливостях пацієнта. Оптимальний підбір лікувальних засобів може значно покращити швидкість та результати процесу загоєння поранень.
- Бацитрацин взаємодіє з клітинною мембраною бактерій, пригнічуючи синтез їхньої клітинної стінки та порушуючи інтегритет мембрани. Він використовується як антибіотик вузького спектра дії, спрямований на грампозитивні організми, що викликають шкірні інфекції.
- Неоміцин переважно використовується місцево через свою високу токсичність при пероральному або парентеральному введенні. Він ефективний проти широкого спектру бактерій, але нечутливий до анаеробних бактерій, вірусів та грибків.
- Ці антибіотики широко використовуються у медичних препаратах для зовнішнього та деяких випадках внутрішнього лікування, демонструючи високу ефективність та стабільність у різних умовах зберігання.
- Гідрофільні основи для мазей мають ряд переваг, забезпечення оптимальної вологості, що сприяє швидкому загоєнню ран та запобігає вторинній інфекції, можливість постачання активних інгредієнтів безпосередньо в ділянку рани, що підтримує процес зцілення, зменшення болю та підтримка пружності шкіри навколо рани та інші.
- В Україні присутні як вітчизняні, так і імпортовані препарати з вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфату. Порівняльний аналіз вартості вказує на значну перевагу виробництва вітчизняних мазей над імпортованими аналогами. Зокрема, виробництво українських препаратів виявляється вигідним для споживача за економічними критеріями.

РОЗДІЛ 2

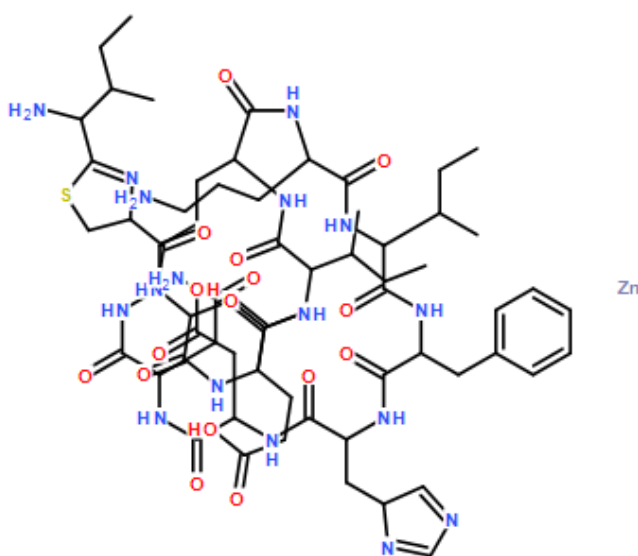
ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Бацитрацин цинку / Bacitracin zinc

М.м. 1486,07 г/моль

Торгові назви: бацитрацин сіль цинку; Бацитрацин цинку; L-ізолейцинаміду, N - [[2-(1-аміно-2-метилбутил)-4,5-дигідро-4-тіазоліл] карбоніл] -L-лейцил-D-альфа-глутаміл-N - [(3S, 6R, 9S, 12R, 15S, 18R, 21S) - 3- (2-аміно-2-оксоетил) -18- (3-амінопропіл) -6- (карбоксиметил) -9- (1H-імідазол-5-ілметил) - 15- (1-метилпропіл) -2,5,8,11,14,17,20-heptaохо-12- (фенілметил) -1,4,7,10,13,16,19-heptaazacyclopentacos-21-іл] - цинкова сіль (1: 1); цинку N - {[2- (1-аміно-2-метилбутил) -4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-іл] карбоніл} -L-лейцил-5-оксиданідил-5-оксиданілдене-D- норвалілу-N - {(3S, 6R, 9S, 12R, 15S, 18R, 21S) -3- (2-аміно-2-оксоетил) -18- (3-амінопропіл) -12- бензил-6- (карбоксилатометил) -9- (1H-імідазол-5-ілметил) -15 - [(1S) -1- метилпропіл] -2,5,8,11,14,17,20-heptaохо-1,4,7,10,13, 16,19-heptaazacyclopentacosan-21-іл} -L-ізолейцинаміду [17].



Кристалічний порошок від білого до світло-жовтого кольору, в залежності від ступеня очистки може бути сірувато-білим. Помірно розчинний у воді 5,1 г / л (28 ° C), розчинний у метанолі, розчинний в ефірі. Температура плавлення 250 °C із розкладанням.

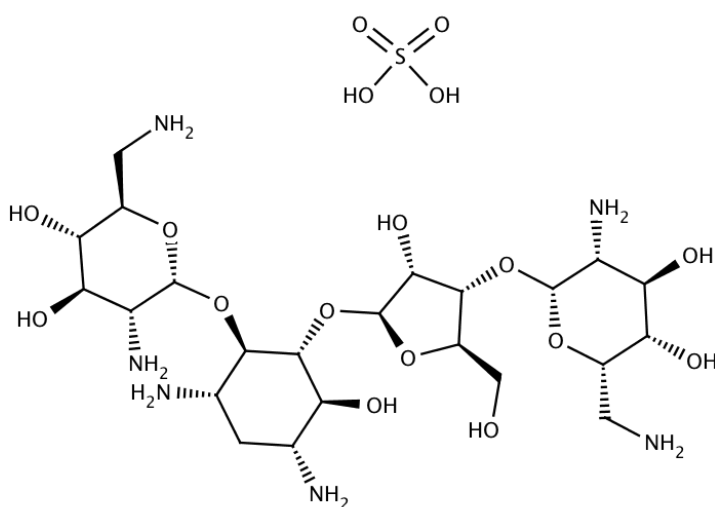
Являє собою поліпептид антибіотик, який має бактерицидну дію щодо грам-позитивних бактерій.

pH від 6,0 до 7,5

Бацитрацин показаний для місцевого застосування при гострих і хронічних локалізованих шкірних інфекціях. Іноді він також використовується внутрішньом'язово при інфантильній стрептококовій пневмонії та емпіємі. Бацитрацин також виготовляється у вигляді мазі з неоміцином і поліміксином В для безрецептурного використання. Бацитрацинова мазь, складена з неоміцином і поліміксином В разом з гідрокортизоном, показана для лікування дерматозів, що реагують на кортикостероїди, із вторинною інфекцією.

Неоміцину сульфат/ Neomycini sulfas [20]

М.м. 908.88



Порошок білого або жовтувато-білого кольору без запаху. Гігроскопічний. рН 5,0 - 7,5. Дуже добре розчинний у воді, слабо розчинний в етанолі (96%), практично нерозчинний в ацетоні.

Неоміцин є аміноглікозидним антибіотиком широкого спектру дії, який отримують з продуктів метаболізму *Streptomyces fradiae*. Неоміцин — це комплекс, що складається з трьох компонентів: неоміцину А, В і С. Неоміцин В, також відомий як фраміцетин, є найактивнішим компонентом комплексу, а неоміцин С — ізомер неоміцину В, що робить ці два стереоізомери активні компоненти неоміцину. Неоміцин А, або неамін, — це частина, яка об'єднує дві молекули неоміцину В і С. Неоміцин активний проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів і опосередковує його фармакологічну дію шляхом зв'язування з бактеріальними рибосомами та інгібування синтезу білка, який є вирішальним для виживання бактерій.

Під час проведення експериментальних досліджень щодо розробки складу та технології м'якого лікарського засобу із вмістом неоміцина сульфата та бацитрацин цинка були використані ексципієнти (макрогол 400, поліетиленгліколь, вода очищена, проксанол тощо), які дозволені до застосування у складі лікарських засобів і впроваджені Наказом МОЗ України №339 від 19.06.2007.

Характеристика даних речовин наведена в довідковій літературі за авторством проф. І.М. Перцева та в Державній Фармакопеї України [11, 14].

2.2 Методи дослідження

Під час виконання роботи застосовувалися сучасні способи експериментальних досліджень, такі як: фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні, що дали змогу зробити об'єктивну та чітку оцінку зразків як вихідних речовин, так і лікарських форм [1, 2, 3].

Доцільно буде розібрати важливі аспекти з кожної з категорій.

Щодо структурно-механічних властивостей мазі, то певні дії задля визначення проводилися згідно з методичними рекомендаціями ДФУ,

використовуючи реометр Rheolab QC виробництва компанії Anton Paar (Австрія) за допомогою коаксіальною циліндричною системою C-CC27 / SS. Прилад цілковито є відповідним до вимог стандарту ISO 3219. Реометр Rheolab QC обладнаний програмним забезпеченням RheoPlus, який пристосований до встановлення умов, що вимагаються для проведення експерименту (діапазон швидкості зсуву, кількість точок виміру та тривалість виміру кожної точки) [19].

Визначення осмотичної активності

Стосовно осмотичних властивостей, визначення яких відбувалося шляхом дослідження абсорбційної кінетики поглинання води через напівпроникну мембрану. Для цього застосовували спеціальний діалізатор (рис. 2.1), а як мембрану було обрано інертний пористий целюлозний матеріал - Suporphan, Type 150 pm, товщиною $11 \pm 0,5$ мкм. Під час діалізу через мембрану відбувається дифузія води у систему з вищою концентрацією кінетично активних одиниць - молекул або іонів.

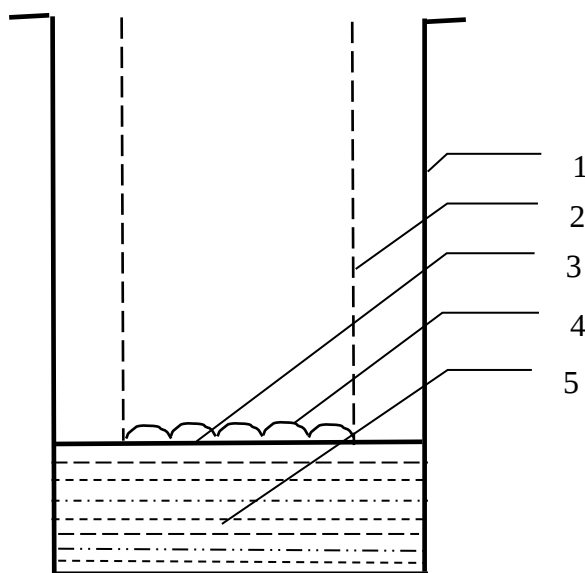


Рис. 2.1 Діалізатор. 1- камера для діалізу; 2-циліндр; 3-напівпроникна мембрана; 4-наважка мазі (основи); 5-вода очищена

Тож, як це відбувається: спочатку 3,0 г (точна маса) зразку розміщують у скляному циліндрі, дно якого є напівпроникною мембраною. Далі цей

циліндр поміщають у камеру для діалізу із заздалегідь обраним середовищем (вода або буферний розчин) у такий спосіб, щоб мембрана була занурена у, наприклад, воду на 2-5 мм. Циліндр з розчином і мембраною зважують перед початком експерименту, а потім через певні інтервали часу до досягнення рівноваги, коли припиняється поглинання води. Під час випробування об'єм розчину середовища в камері підтримують на необхідному рівні. Для того, щоб створити умови, подібних до перебігу захворювання, експеримент проходив при температурі $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$, яку підтримували за допомогою термостата ТС-80М-2. Відважування проводили з точністю 0,01 г. Кількість адсорбованого розчину виражали у відсотках до початкової маси зразка.

Відносно зважування, що виконувалося на обраних лабораторних електронних вагах «Certus - 300» виробництва KODA (Україна), з діапазоном зважування 0,1 – 300 г і дискретністю 0,005 г. Також були долучені ваги LGCN-3075, марки JADEVER Scale Co., Ltd (Тайвань), мали діапазон зважування 0,05 – 750 г і дискретність 0,1 г.

Для змішування інгредієнтів, що є необхідністю при виготовленні мазі, обрано до проведення в якості апарату роторну мішалку з цифровим управлінням, серії «WiseStir», моделі HS-30D, виробництва компанії «Daihan» (Корея), з діапазоном швидкості перемішування 200-3000 об/хв.

Визначення однорідності було проведено згідно з методикою з ДФУ таким чином: наявні чотири проби препарату по 20-30 мг кожна, розміщували по дві проби на предметне скло, далі накривали зверху ще одним предметним склом і міцно стискали до утворення своєрідних крапок діаметром коло 2 см. Розподіл і розмір утвореної емульсії визначали за допомогою певного електронного мікроскопу.

Остатнім етапом була **статистична обробка** отриманих результатів експериментальних досліджень. Цей тип обробки даних проводили за методикою, наведеною в розділі «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» ДФУ 2.1, п. 5.3 N1, ст. 881).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

На підставі проведених досліджень:

- Представлено детальну характеристику бацитрацину цинку та неоміцину сульфату, включаючи їх фізико-хімічні властивості, молекулярні маси, розчинність та рН.
- Наведені методики основних фармакотехнологічних досліджень.

Визначено:

- Важливість застосування сучасних фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних методів для об'єктивної оцінки як вихідних речовин, так і лікарських форм.
- Оптимальні умови для проведення експериментів, включаючи температуру ($37 \pm 0,5$)°C та відповідність вимогам стандарту ISO 3219 для використовуваного обладнання.
- Ефективність лабораторних електронних ваг для точного зважування зразків та інгредієнтів, що є критично важливим для забезпечення правильності проведених досліджень.
- Необхідність використання спеціалізованого обладнання, такого як роторна мішалка з цифровим управлінням та електронний мікроскоп, для змішування інгредієнтів та визначення однорідності емульсій у процесі виготовлення мазей.
- Методичні підходи до статистичної обробки результатів, що дозволяють надійно оцінити отримані експериментальні дані та зробити обґрунтовані висновки щодо ефективності та властивостей досліджуваних препаратів.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Розробка складу м'якої лікарської форми із вмістом бацитрацин цинку та неоміцина сульфата

При розробці м'якої лікарської форми із складом досліджуваних речовин першочерговим постає питання визначення концентрації діючих речовин. За даними таблиці 1.1 концентрація у всіх представлених лікарських засобах на фармацевтичному ринку України складає: бацитрацину цинку 250 МО, неоміцину сульфату 5000 МО на 1 г.

Вищенаведена концентрація активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) буде використана і при розробці мазі на гідрофільній основі. В подальших дослідженнях, після отримання розробленого складу на підставі фармакотехнологічних та фізико-хімічних експериментальних даних, необхідно буде визначити мікробіологічну та терапевтичну дію лікарського засобу, щоб підтвердити ефективність запропонованої концентрації.

Згідно специфікації на субстанції нами була розрахована кількість АФІ в г:

- бацитрацину цинку 250 МО = 0,36765 г на 100 г мазі
- неоміцину сульфату 5000 МО = 0,75 г на 100 г мазі

3.1.1 Визначення розчинності АФІ

При фармацевтичній розробці м'яких лікарських форм постає питання введення діючих речовин до складу лікарського засобу. Гомогенні та гетерогенні системи по різному впливають на організм людини, мають різний біофармацевтичний та терапевтичний ефект [12]. Тому першим етапом нашої роботи стало визначення розчинності бацитрацину цинку та неоміцину

сульфату в основних фармацевтичних гідрофільних розчинниках.

В якості розчинників використовували воду очищену, пропіленгліколь, макрогол (поліетиленоксид) 400, спирт етиловий 70% (таблиця 3.1). При проведенні дослідження на розчинність ряд модельних зразків були виготовлені при нагріванні до 70 °С [1].

Таблиця 3.1

Розчинність бацитрацину цинку та неоміцину сульфату в основних фармацевтичних гідрофільних розчинниках

Розчинник, температура	Бацитрацин цинка	Неоміцина сульфат
вода очищена, T= 25°C	Слабо розчинний, залишаються нерозчинні частки	Розчинний
воду очищена, T= 70°C	Розчинний	Розчинний
Пропіленгліколь T= 25°C	Слабо розчинний, залишаються нерозчинні частки	Слабо розчинний, залишаються нерозчинні частки
Пропіленгліколь T= 70°C	Розчинний	Розчинний
макрогол (поліетиленоксид) 400 T= 25°C	Нерозчинний	Нерозчинний
макрогол (поліетиленоксид) 400 T= 70°C	Слабо розчинний, залишаються нерозчинні частки	Слабо розчинний, залишаються нерозчинні частки
спирт етиловий T= 25°C	Нерозчинний	Нерозчинний

Примітка. n = 5, P = 95 %

Дослідження щодо розчинності проводили згідно ДФУ.

Згідно отриманим даним (табл. 3.1) бацитрацин цинка та неоміцин можуть бути розчинені в воді очищеній та введені в подальшому до суміші інших допоміжних речовин, що складають основу мазі.

Застосування спирту етилового недоцільно через необхідність постійного контролю вмісту даної субстанції в складі готового лікарського засобу та низька розчинність (практично не розчинні) діючих речовин в ньому.

Натомість, застосування макроголу 400 та пропіленгліколю може бути виправдано в складі м'якої лікарської форми завдяки помірній розчинності субстанцій в цих допоміжних речовинах.

3.1.2 Підбір основи мазі

Одним із головних аспектів застосування мазі на першій фазі ранового процесу є висока осмотична активність лікарського засобу, яка дозволяє очищати рану від некротичних елементів, тим самим очищуючи рану [11,12]. Гідрофільні мазі на основі поліетиленоксидів (макроголів) характеризуються значним осмотичним ефектом, і зарекомендували себе як лікарські форми вибору для застосування на 1 фазі ранового процесу.

При фармацевтичній розробці нами було запропоновано розробити наступні модельні зразки мазі (таблиця 3.2) із вмістом бацитрацину цинку 0,36765 г та неоміцину сульфата 0,75 г на 100 г мазі.

Таблиця 3.2

**Склад модельних зразків мазі із вмістом бацитрацину цинку та
неоміцину сульфата**

№ основи	Тип основи	Компоненти основи	Співвідношення компонентів основи
1	Гідрофільна	Аеросил Макрогол 400	8,0 92,0
2	Гідрофільна	Аеросил Вода обчищена Пропіленгліколь	10,0 45,0 45,0
3	Гідрофільна	Макрогол 400 Макрогол 1500	80,0 20,0
4	Гідрофільна	Макрогол 400 Макрогол 1500 Пропіленгліколь	41,5 41,5 17,0
5	Гідрофільна	Вода обчищена Гліцерин NaКМЦ	85,0 10,0 5,0
6	Гідрофільна	Проксанол 268 Пропіленгліколь Макрогол 400	20,0 45,0 35,0

Під час виготовлення дослідних модельних зразків діючі речовини розчинялися при нагріванні в воді при температурі 60 °С і вводились до попередньо виготовленої гідрофільної основи при перемішуванні.

Отримані модельні зразки мазі досліджувалися візуально за такими показниками як органолептичний вид (колір, однорідність, відсутність агломератів допоміжних/діючих речовин, стабільність) по п'ятибальній шкалі, де 5 – найкращий результат, а 1 – негативний результат по показникам.

Результати досліджень були сформовані в таблицю 3.3.

Таблиця 3.3

**Аналіз отриманих модельних зразків мазі із вмістом бацитрацину
цинку та неоміцину сульфата**

Номер зразку	Колір	Однорідність	Наявність агломератів	Стабільність
Зразок №1	4	3	1	2
Зразок №2	4	3	1	2
Зразок №3	5	5	5	3
Зразок №4	5	5	5	3
Зразок №5	4	3	2	2
Зразок №6	5	5	5	5

Згідно отриманим даним (табл. 3.3) зразки із наявністю аеросилу (діоксиду кремнію) мали схильність до утворення агломератів, завдяки чому не витримували показник на стабільність та однорідність. При цьому колір модельних зразків №1 та №2 також мав ознаки нерівномірного забарвлення.

Зразки на макрогальній основі №3 та №4 показали відмінні результати досліджень за такими показниками як колір, однорідність та наявність агломератів (тобто їх відсутність). В той же час, під час зберігання відбувалося розшарування мазі, що може бути пов'язано із відсутністю емульгуючого компонента.

Модельний зразок № 5 із вмістом натрію карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ) мав агломерати, які зменшували показники мазі по однорідності і негативно впливали на стабільність мазі із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфата.

Єдиним модельним зразком, який показав найвищі показники по всім параметрам став зразок №6 із вмістом макроголу 400, пропіленгликолю та проксанолу 268. Даний зразок мав стабільну консистенцію протягом досліджуємого періоду, не налічував агломератів та був однорідним як по консистенції, так і за кольором.

Тому в подальших дослідженнях ми використовували допоміжні речовини модельного зразка №6.

3.1.3 Визначення осмотичної активності мазі

Одним із головних показників мазі, що застосовується на першій фазі ранового процесу, як вже зазначалося, є осмотична активність маzewої основи. Тому подальшим етапом нашої роботи стало визначення осмотичної активності розробленої мазі та порівняння із аналогічними м'якими лікарськими формами, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України.

В якості препаратів аналогів була використана вітчизняна (зразок №1) та закордонна мазь (зразок №2), які були вироблені на гідрофобній основі (ланолін, парафін білий м'який, олія мінеральна).

Зразок №3 представляв собою маzewу основу без додавання діючих речовин. Зразок №4 – розроблена мазь із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфата.

Проведення досліджень щодо осмотичної активності проводилось за методикою, представленою в розділі II. Отримані дані наведені на рис. 3.1.

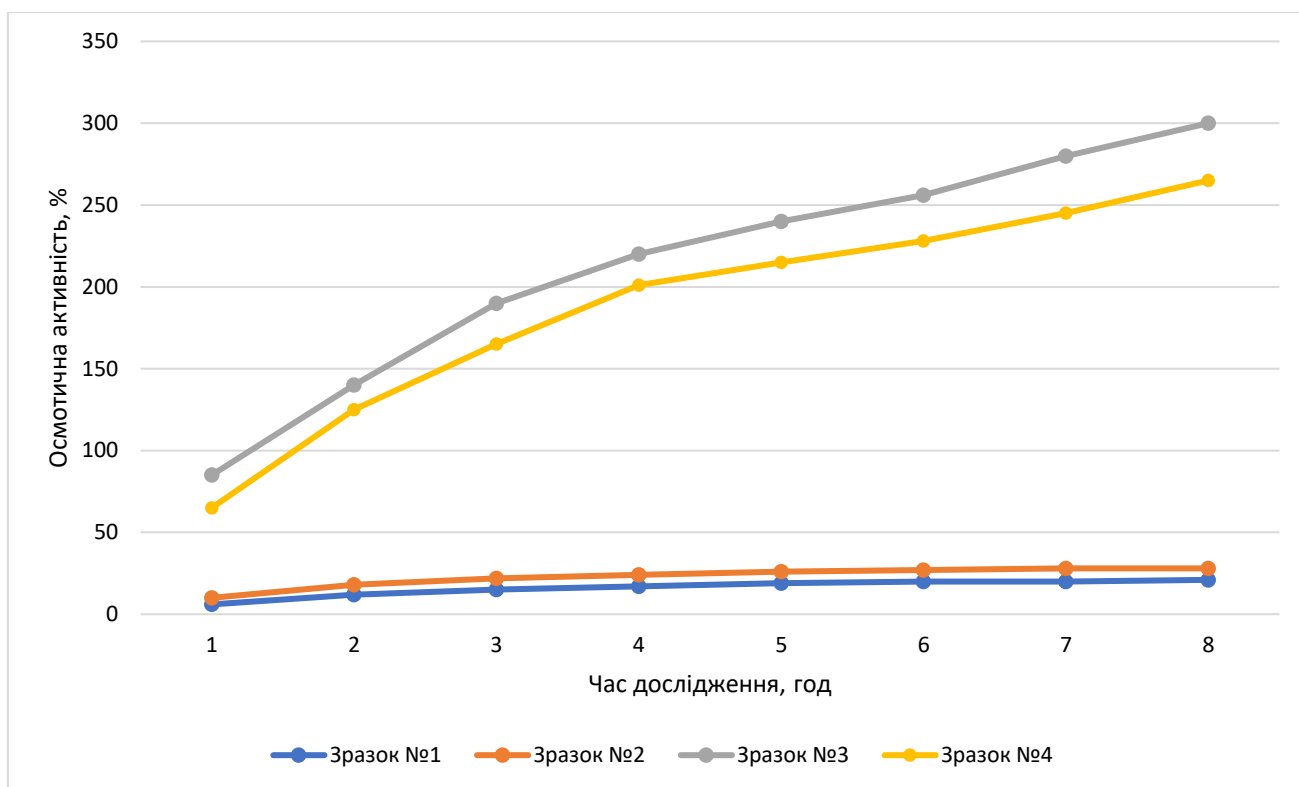


Рис. 3.1 – Осмотична активність

Згідно отриманих даних (рис. 3.1) осмотична активність розробленої мазі значно перевищує осмотичну активність препаратів-аналогів як закордонного, так і вітчизняного виробництва. Введення діючих речовин дещо знижує осмотичну активність мазі – це може бути обумовлено зменшенням частки макрогелу в складі мазі при заміні цієї частки діючими компонентами. В подальшому регуляція осмотичної активності мазі можлива:

- за рахунок додавання поверхнево-активних речовин (ПАР), таких як полісорбат 80, які знижують осмотичну активність [12];
- шляхом збільшення концентрації макрогелу 400 та зменшення кількості води, що використовується для розчинення діючих речовин, що підвищить осмотичну активність мазі.

Осмотична активність розробленого лікарського засобу не є надвисокою і дозволить застосовувати даний препарат як на першій, так і на другій фазі ранового процесу.

3.1.4 Визначення реологічних показників

Визначення реологічних показників м'яких лікарських форм дає змогу розуміти структурно-механічні властивості лікарського засобу: в'язкість, тип течії, здатність відновлювати свою структуру після прикладеного зусилля. Реологію досліджували за умов кімнатної температури із використанням реовіскозиметра «RheolabQC» (фірми «AntonPaar», Австрія), що наявний на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів, з набором коаксіальних циліндрів CC27/S-SN29 [3, 10, 20].

В якості модельних зразків було використано розроблену мазь на макрогально-проксанольній основі із додаванням діючих речовин (рис. 3.2).

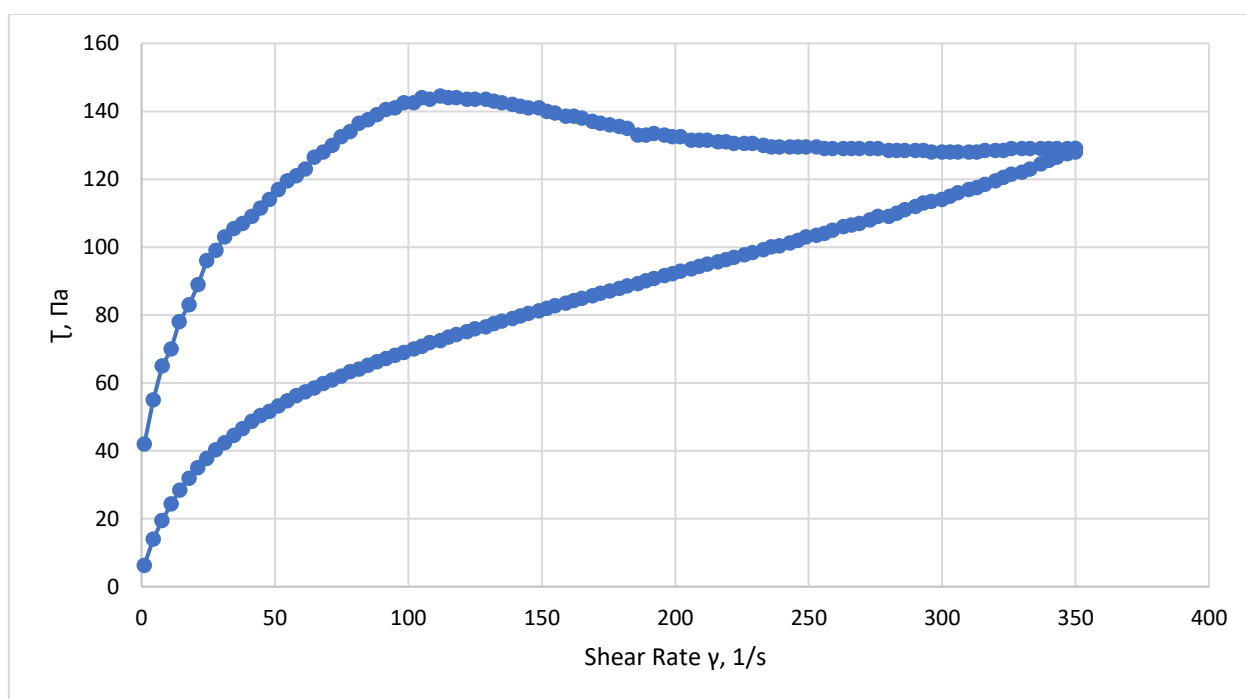


Рис. 3.2 – Реологічні характеристики мазі

Згідно даних рис. 3.2 модельний зразок мазі із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфата має псевдопластичний тип течії. Це означає, що мазева система починає рух за рахунок невеликого зусилля зсуву.

Значна площа гестерезису між висхідною та низхідною кривою показує, що розроблена мазь здатна до відновлення після закінчення прикладання сили зсуву.

В подальших дослідженнях рекомендується дослідити реологічні показники мазі при різних температурах з метою визначення технологічних підходів приготування та фасування готового продукту.

За результатами проведених досліджень нами було запропоновано наступний склад мазі із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфата (табл. 3.4):

Таблиця 3.4

Склад мазі із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфата

Компонент мазі	Концентрація, г	Примітки
Бацитрацину цинку	250 МО (0,36765 г)	Маса діючої речовини залежить від специфікації на субстанцію
Неоміцину сульфата	5000 МО (0,75 г)	
Макрогол 400	29,0 г	-
Проксаноол 268	20,0 г	-
Пропіленгліколь	43,5 г	-
Вода очищена	До 100,00 г	-

В подальшому даний склад необхідно проаналізувати за мікробіологічними, фармакологічними та фізико-хімічними показниками.

3.2. Технологія отримання мазі

Технологічна схема є відображенням процесу виробництва лікарського засобу з поступовим відокремленням стадій, обранням обладнання, діючих і допоміжних речовин, що використовуються на кожній із стадій, а також переліком критичних параметрів, які повинні піддаватися контролю при проведенні виробничих дій [6, 7, 8].

Тому, доцільно буде описати постадійний процес технології з отримання мазі на гідрофільній основі, що представлений на рисунку 3.3.

Створення препарату відбувається базуючись на конкретних підставах, що зазначені в: Технологічній інструкції, Протоколах виготовлення серії, Інструкцією пакування, Протоколами пакування серії, а також технологічним регламентом ділянки виробництва мазі.

Перш ніж приступити до отримання необхідних компонентів, усі лікарські речовини (бацитрацин цинку, неоміцину сульфату та інші) проходять зважання на вагах.

На стадії виготовлення мазевої основи відважені макрогол-400, пропіленгліколь за допомогою вакууму пропускають через нутч-фільтр завантажують до реактора. Проксанол-268 проходить через ваги окремо, а потім поступово загрузають до вже поміщених складових і при постійному перемішуванні нагрівають.

Активні фармацевтичні інгредієнти, бацитрацин цинку та неоміцину сульфат, які були попередньо зважені, розчиняють у відміряній воді очищеній. Розчин з лікарськими речовинами фільтрують через нутч-фільтр і подають у реактор-гомогенізатор на наступний етап.

Наступним проводять введення розчину з розчиненими в ньому компонентами в мазеву основу, використовуючи переважно лопатеві мішалки. У реактор-гомогенізатор через фільтрувальні перегородки пропускають водний розчин бацитрацин цинку та неоміцину сульфату, й проводять гомогенізацію мазі при температурі 70 ± 5 °C під вакуумом. Після того, як

необхідність у лопатевій мішалці зникне, вимкнути її та, постійно перемішуючи і під вакуумом, мазь довести до охолодження.

Коли закінчиться процес охолодження, напівпродукт поступає на лінію з тубонаповнюючим автоматом для того, щоб піддатися дозуванню у туби й, як наслідок, пройти проміжний контроль і згодом бути переданим на подальше фасування та пакування. Отриману мазь фасують та пакують у відповідності з НД, використовуючи потрібні засоби: пачки, інструкції з ужитку лікарського засобу, групові етикетки, коробки. На даних стадіях обладнання представлене сучасними автоматичними машинами для здійснення усіх необхідних операцій.

Кінцевим етапом, на який поступить майбутній фармацевтичний засіб, буде карантинний склад, за для проведення перевірок на якість готової продукції.

Контроль напівпродуктів проводиться у відповідності до технологічної схеми виробництва на основі певних специфікацій. Контроль якості готової продукції – згідно з НД. Показники якості готової продукції повинні бути в рамках вимог МКЯ.

Крім зазначених параметрів, потрібно дотримуватися санітарно-гігієнічної підготовки виробництва, на основі документу «Технологічні процеси виробництва лікарських засобів. Санітарна підготовка виробництва». Всі заходи основного характеру з охорони праці та пожежної безпеки при проведенні технологічного процесу здійснюються виключно до вимог інструкцій з охорони праці, а відповідальність за виконання та строге дотримання даного регламенту/інструкцій/протоколів надається персоналу виробничої ділянки згідно з посадовими та робочими інструкціями.

Під час проведення технологічного процесу і процесу пакування, конкретний персонал робить записи у протоколах виготовлення серії згідно вимог GMP.

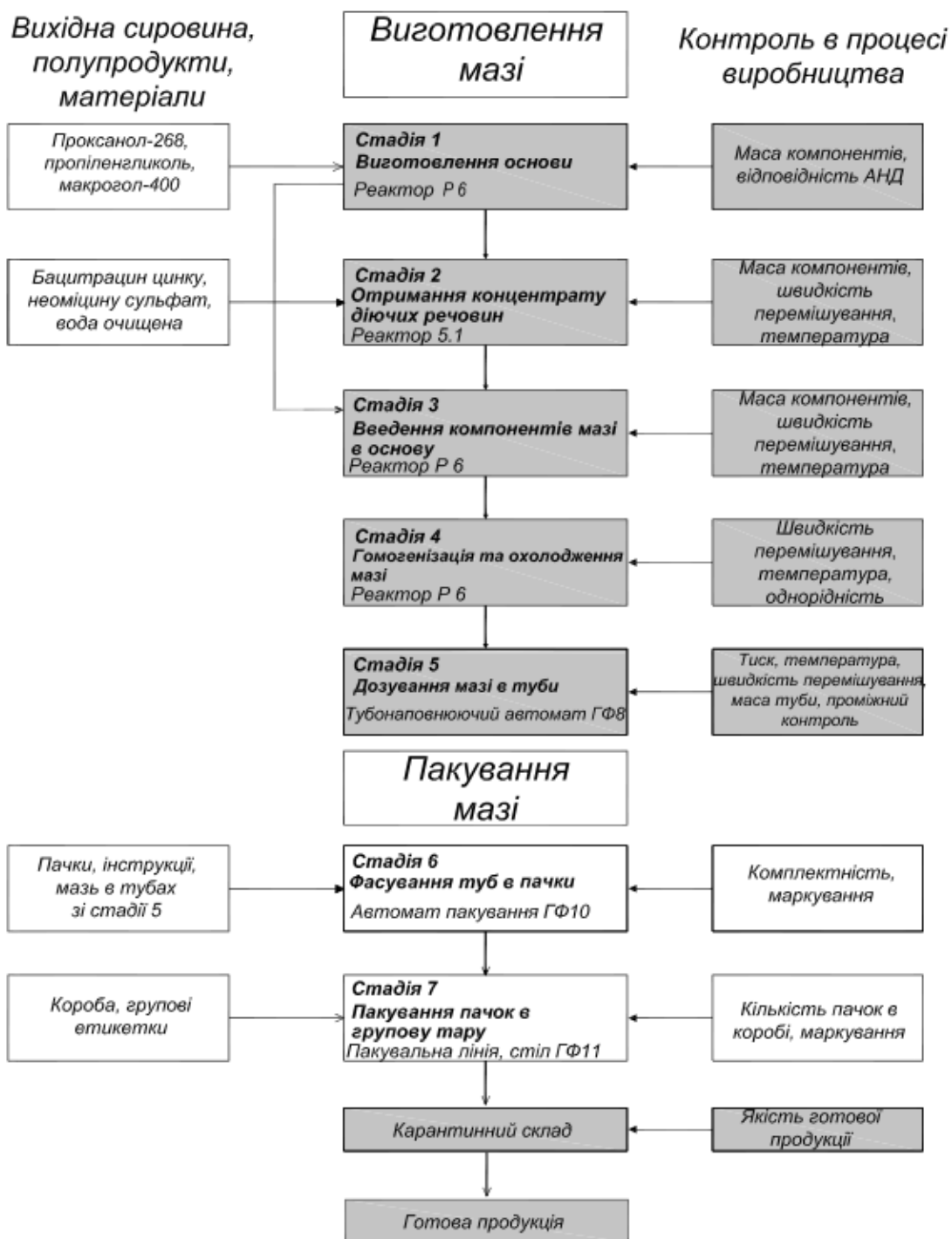


Рис. 3.3 – Технологічна схема виробництва

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

На підставі проведених досліджень, виявлено, що:

- Концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які були використані, а саме: бацитрацину цинку — 250 МО, неоміцину сульфату — 5000 МО на 1 г, є оптимальними та підходящими при розробці мазі на гідрофільній основі.
- При фармацевтичній розробці м'яких лікарських форм, в якості розчинників можуть бути використані очищена вода, пропіленгліколь, макрогол (поліетиленоксид) 400 та 70% етиловий спирт.
- При визначенні осмотичної активності за допомогою модельних зразків найкращі показники продемонстрував зразок №6 з макроголом 400, пропіленгліколем та проксанолом 268, який мав стабільну консистенцію, був однорідним за консистенцією та кольором, без агломератів.
- Запропонований наступний склад мазі із вмістом бацитрацину цинку та неоміцину сульфата, демонструє високу осмотичну активність та оптимальні реологічні властивості для застосування в медичній практиці.

Визначено, що:

- В подальших дослідженнях необхідно звернути увагу на мікробіологічну та терапевтичну дію розробленого лікарського засобу, щоб підтвердити ефективність запропонованої концентрації.
- Дані щодо розчинності бацитрацину цинку та неоміцину сульфату в обраних розчинниках слугуватимуть основою для подальшої розробки та оптимізації складу мазі на гідрофільній основі, а найбільш придатними серед них виявилися вода очищена, макрогол 400 та пропіленгліколь.

- Склад зразка №6 цілковито забезпечує мазь критично важливими характеристиками та є найефективнішим.
- Обрана технологічна схема виробництва забезпечує стабільність та ефективність препарату.

ВИСНОВКИ

В даній кваліфікаційній роботі було визначено можливість виробництва мазі із заміною гідрофобної основи на гідрофільну в промислових умовах, а також розглянуто переваги та фармацевтичні властивості такої м'якої форми препарату, призначенням якої є лікування глибоких наскірних ран, гнійних ран й ран інфікованого характеру. Проведені маркетингові та економічні дослідження виявили, що вітчизняний випуск серії буде мати більший та ефективніший потенціал.

В ході робочого процесу була розроблена технологія виготовлення мазі та складена технологічна схема виробництва. Для здійснення роботи були проведені розрахунки, щоб визначити оптимальний склад речовин, концентрацію тощо. Описано та обґрунтовано вибір технологічного процесу виготовлення мазі з діючою речовиною бацитрацину цинку та неоміцину сульфату.

Було відображено важливість застосування сучасних фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних методів для об'єктивної оцінки як вихідних, так і допоміжних речовин.

Техніко-економічними розрахунками підтверджена доцільність організації виробництва мазі з таким терапевтичним ефектом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 16.01.2024).
5. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 11.01.2024).
6. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
7. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. 38 с.
8. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/> (дата звернення: 12.01.2024).
9. Немченко А. С., Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для лікування варикозного розширення вен та

- запальних захворювань суглобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 3. С. 66–73. DOI: 10.24959/sphhcj.17.87 (дата звернення: 13.02.2024).
10. Обґрунтування режиму технологічного процесу фасування м'яких лікарських форм / О. В. Штримайтіс та ін. *Військова медицина*. 2023. Т. 4(3). С. 132–139. DOI:10.46847/ujmm.2023.3(4)-132 (дата звернення: 13.02.2024).
 11. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закладу (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Вид. 2-ге, випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий світ 2000, 2018. 486 с.
 12. Промислове виробництво м'яких лікарських форм : метод. рек. до лабораторних занять. Харків : НФаУ, 2012. 62 с.
 13. Таблетка.ua. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 14.01.2024).
 14. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для фармацевт. ф-тів мед. ВНЗ IV рівня акредитації / І. М. Перцев та ін. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 728 с.
 15. Alghooneh A., Razavi S. M. A., Kasapis S. Classification of hydrocolloids based on small amplitude oscillatory shear, large amplitude oscillatory shear, and textural properties. *J Texture Stud.* 2019. Vol. 50, Iss 6. P. 520–538. DOI: 10.1111/jtxs.12459 (Date of access: 16.11.2023).
 16. Bacitracin Susceptibility and Minimum Inhibitory Concentration (MIC)Data" TOKU-E. URL: https://www.toku-e.com/content/product-documents/MIC_Bacitracin.pdf (Date of access: 16.11.2023).
 17. Bacitracin. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00626> (Date of access: 16.11.2023).
 18. Classification, processing and application of hydrogels: A review / F. Ullah et al. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015. Vol. 57. P. 414–433. DOI: 10.1016/j.msec.2015.07.053 (Date of access: 05.12.2023).
 19. Goodwin J. W., Hughes R. W. Rheology for Chemists. *Applied Rheology*. 2006. Vol. 16, Iss. 2. P. 69.
 20. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical

Press, 2017. 1216 p.

21. Investigation of excipients influence on rheological behaviour of hydrogels with dimethindene maleate and dexpanthenol: conditions of controlled shear rate / T. Popova et al. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021. Vol. 34, Iss. 2. P. 28–37. DOI: 10.2478/cipms-2021-0017 (Date of access: 16.11.2023).
22. Kukhtenko H., Gladukh I., Kukhtenko O., Soldatov D. Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11, Iss. 3. P. 575–578.
23. Metabolic Engineering of Main Transcription Factors in Carbon, Nitrogen, and Phosphorus Metabolisms for Enhanced Production of Bacitracin in *Bacillus licheniformis* / D. Cai et al. *ACS Synth Biol*. 2019. Vol. 8, Iss. 4. P. 866–875. DOI: 10.1021/acssynbio.9b00005 (Date of access: 16.11.2023).
24. Polymer Gel Rheology and Adhesion / M. Anne et al. *Rheology*. 2012. Vol. 23. P. 59–80.
25. Popova T., Kukhtenko H., Bevz N., Kukhtenko O. Biopharmaceutical and rheometric studies in the development of a gel composition with dimethindene maleate. *ScienceRise: Pharmaceutical Scienceю*. 2021. Vol. 3, Iss. 31. P. 21–32. DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234250 (Date of access: 16.11.2023).
26. Rueckert R. R. Observation on molecular weight determinations on polyacrylamide gel. *J. Biol. Chem.* 1969. Vol. 244, Iss. 18. P. 5070–5080.
27. Skin permeability of various drugs with different lipophilicity / C. K. Lee et al. *J Pharm Sci*. 1994. Vol. 83, Iss. 4. P. 562–565. DOI: 10.1002/jps.2600830424 (Date of access: 04.01.2024).
28. Spann C. T., Taylor S. C., Weinberg J. M. Topical antimicrobial agents in dermatology. *Disease-A-Month*. 2004. Vol. 50, Iss. 7. P. 407–421.
29. Tay W. M., Epperson J. D., da Silva G. F., Ming L. J. ¹H NMR, mechanism, and mononuclear oxidative activity of the antibiotic metallopeptide bacitracin: the role of D-Glu-4, interaction with pyrophosphate moiety, DNA binding and cleavage, and bioactivity. *J Am Chem Soc*. 2010. Vol. 132, Iss. 16. P. 5652–5661. DOI: 10.1021/ja910504t (Date of access: 04.01.2024).