

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра аптечної технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З
РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ З
ФУРАЦИЛІНОМ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи 226Ф
21Фм(4,6з)дво-01а

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійна програма Фармація
Людмила ОЛЕШКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д. фарм.н., професор
Світлана ЗУЙКІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
д. фарм.н., професор Інна КОВАЛЕВСЬКА

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проведено аналіз вимог до гелів як сучасної лікарської форми, а також окреслено основні напрямки їх застосування. Досліджено асортимент препаратів, до складу яких входять похідні нітрофурану, та виконано детальний аналіз властивостей діючої речовини. Обґрунтовано доцільність використання фурациліну у складі екстемпоральної м'якої лікарської форми. На основі теоретичних і експериментальних досліджень визначено оптимальний вибір допоміжних речовин для створення гелю. Робота викладена на 62 сторінках, включає 9 таблиць, 3 рисунків, 34 джерел літератури та 1 додаток.

Ключові слова: гелеутворювачі, гель, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми.

ANNOTATION

In the qualification work, the requirements for gels as a modern dosage form were analyzed, and the main directions of their application were outlined. The range of drugs containing nitrofurane derivatives was studied, and a detailed analysis of the active substances properties was conducted. The feasibility of using furacilin in the composition of an extemporaneous semi-solid dosage form was substantiated. Based on theoretical and experimental studies, the optimal choice of excipients for gel creation was determined. The work is presented on 62 pages, includes 9 tables, 3 figures, 34 literature sources, and 1 appendix.

Key words: gelling agents, gel, extemporaneous medicines, soft dosage forms.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Гель як ефективна форма для лікування шкірних захворювань.....	8
1.2 Характеристика активного фармацевтичного інгредієнта.....	16
1.3 Методи аналізу якісних показників гелів.....	23
Висновки розділу 1.....	30
РОЗДІЛ 2 ОБЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
2.1 Обєкти дослідження.....	31
2.2 Методи досліджень.....	36
Висновки розділу 2.....	38
РОЗДІЛ 3 ОБРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЛФ З ФУРАЦИЛІНОМ	39
3.1 Дослідження з вибору компонентів основи екстемпорального гелю.....	39
3.2 Розроблення складу основи-носія гелю.....	48
3.3 Обґрунтування вибору оптимальної концентрації АФІ (фурациліну).....	53
3.4 Визначення параметрів якості та обґрунтування технологічного процесу виготовлення гелю.....	58
Висновки розділу 3.....	61
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	62
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	63
ДОДАТКИ.....	67

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	— активний фармацевтичний інгредієнт
ГЕЦ	— гідроксіетилцелюлоза
ДР	— допоміжна речовина
ЄФ	— Європейська фармакопея
ЕЛЗ	— екстемпоральні лікарські засоби
ДФУ	— Державна фармакопея України
ЛП	— лікарські препарати
ЛЗ	— лікарські засоби
ЛР	— лікарських речовин
ЛФ	— лікарська форма
МЛФ	— м'яким лікарським формам
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я
НФ	— нітрофурал
РАП	— рідкісні полімери акрилової кислоти
ТД	— тверді дисперсії
ПАР	— поверхнево-активні речовини
ПЕГ	— поліетиленгліколь
ПЕО	— поліетиленоксид

ВСТУП

Актуальність теми. Розширення асортименту лікарських форм (ЛФ) для вже відомих діючих речовин (ДР) є одним із ключових напрямків фармацевтичної розробки. Це дозволяє підвищити швидкість і ефективність вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), зокрема при місцевому застосуванні.

У процесі створення препаратів з антибактеріальною активністю особлива увага приділяється спектру антимікробної дії та рівню резистентності патогенних мікроорганізмів до ДР. Через високий рівень антибіотикорезистентності сучасних штамів мікробів використання багатьох відомих ДР стає обмеженим. У цьому контексті актуальним завданням є розробка протимікробних засобів із механізмом дії, що відрізняється від антибіотиків, із доведеною ефективністю та зручними формами застосування. Однією з перспективних груп є препарати на основі похідних нітрофурану.

Лікарські засоби, що містять похідні нітрофурану, мають широкий спектр показань: від лікування дрібних пошкоджень шкіри (саден, подряпин, тріщин) до терапії опіків II та III ступеня, великих гнійних ран і післяопераційних рубців. Крім того, розвиток стійкості мікроорганізмів до нітрофуранів відбувається значно повільніше порівняно з іншими антибактеріальними препаратами.

Таким чином, створення складу і технології гелів із похідними нітрофурану є актуальним завданням, спрямованим на підвищення ефективності та безпеки лікування.

Мета дослідження. Обґрунтування складу та технології екстемпоральної МЛФ з фурациліном.

Завдання дослідження:

- Провести аналіз властивостей похідних нітрофурану, які використовуються як діючі речовини для створення м'яких гідрофільних лікарських форм, зокрема гелів.

- Теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити оптимальні склади гелів на основі фурациліну з концентрацією активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) 0,03%, а також запропонувати ефективну технологію їх виготовлення.
- Провести оцінку якості розроблених м'яких лікарських форм на відповідність вимогам нормативної документації та дослідити стабільність цих форм у процесі зберігання.

Предмет дослідження. Теоретичні та експериментальні обґрунтування дослідження щодо розробки складу дерматологічного гелю з фурациліном.

Об'єкти дослідження. нітрофурал (Nitrofuralum) (фурацилін), ПЕО-400, гідроксіетилцелюлоза, метилцелюлоза, карбомер Ultrez 10, NaOH 5% розчин, вода очищена.

Методи дослідження. бібліосемантичні (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), маркетингові, органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фармакотехнологічні (дисперсність, колоїдна і термостабільність, структурно-механічні властивості та ін.), фізико-хімічні (рН) та математичні (статистична обробка результатів).

Практичне значення отриманих результатів. Доведено та експериментально обґрунтовано можливість введення фурациліну у вигляді розчину у м'яку водорозчинну лікарську форму – гель. Обґрунтовано можливість створення МЛФ з твердими дисперсіями. Розроблена технологія введення діючих речовин у гелеву основу у вигляді розчину.

Елементи наукових досліджень. Уперше введено фурацилін у вигляді розчину до складу м'якої лікарської форми – гель. Запропоновано технологічну схему приготування даного гелю в умовах аптеки.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення кваліфікаційної роботи викладені та обговорені у матеріалах IV міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології». (м. Харків, 25 листопада 2024 р.)

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків.

Робота викладена на 68 сторінках, включає 9 таблиць, 3 рисунків, 34 джерел літератури та 1 додаток.

ГЛАВА 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гель як ефективна форма для лікування шкірних захворювань

Гелі – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, яка може бути одно-, дво- або багатофазною дисперсною системою з рідким дисперсійним середовищем. Їхні реологічні характеристики обумовлені наявністю невеликої кількості гелеутворювачів, які можуть також виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем, таких як суспензії або емульсії. У такому випадку ці гелі називають суспензійними гелями або емульгельми відповідно [28, 30].

Гелі виготовляються на основі полімерних носіїв, завдяки чому мають вязку консистенцію, здатність зберігати форму, пружність і пластичність. У порівнянні з іншими лікарськими формами гелі мають кілька важливих переваг:

- легко наносяться на шкіру та слизові оболонки;

- забезпечують тривалий контакт із поверхнею завдяки доброму утриманню, що значно пролонгує дію препарату;

відзначаються відмінними тиксотропними властивостями, що забезпечує зручність нанесення, легке видавлювання з туби і технологічність виробництва

На сьогодні лікарські препарати у формі гелів для місцевого застосування випускаються з різними терапевтичними властивостями, включаючи антимікробну дію, знеболювання, зняття запалення, боротьбу з набряками та гематомами, покращення мікроциркуляції, стимулювання регенерації тканин тощо [12, 29]. З точки зору технології, гель представляє собою лікарську форму, що є розчином активних фармацевтичних

інгредієнтів, у якому в'язкість різко зростає, а плинність втрачається внаслідок додавання гелеутворювачів [2].



Гідрофільні гелі у своєму складі містять такі гелеутворювачі, як макроголи, похідні целюлози, карбомери, колодій, а також воду чи інші гідрофільні розчинники (спирт, пропіленгліколь, гліцерин). Ця форма є перспективною завдяки тому, що її рН максимально наближений до рН шкіри, а також через здатність не закупорювати пори [2, 35, 36, 48].

З технологічної точки зору, гідрогелі мають такі переваги: простота виробництва, можливість включення як гідрофільних, так і гідрофобних активних інгредієнтів, а також можливість створення суспензійних гелів. Зокрема, гідрогелі рекомендується застосовувати для лікування гнійних і інфікованих ран [34].

Олеогелі, або гідрофобні гелі, у своєму складі містять гідрофобні розчинники, такі як олії, вазелінове масло тощо, а в якості гелеутворювачів використовуються кремній діоксид, поліетилен та інші подібні речовини. Головною функцією гелеутворювачів є створення гелеподібної структури із заданою міцністю та збільшення в'язкості лікарського засобу. Реологічні характеристики гелю залежать від молекулярної маси та гігроскопічних властивостей субстанції, що утворює гель. Гелеутворювачі надають м'яким лікарським формам (МЛФ) властивості структурованої високодисперсної системи, де рідке дисперсійне середовище заповнює каркас, утворений частинками дисперсної фази [5, 13, 24].

Аналіз наукової літератури дозволив нам вивчити фізико-хімічні та технологічні властивості гелеутворювачів різної природи. Гідрофільні гелеутворювачі можуть складатися з компонентів, які розчиняються або набухають у воді. До них належать: 5% розчин колагену, розчин метилцелюлози (до 7%), розчин натрій-карбоксиметилцелюлози (4-7%), комбінації поліетиленоксидів (макроголів), а також інші полімери [2, 35].

Гелеутворювачі полісахаридної природи, такі як крохмалі, пектини та камеді, отримують з вищих рослин. Однак ці речовини мають низку недоліків, серед яких основною проблемою є схильність до мікробного забруднення. Для надання їм необхідних технологічних властивостей їх піддають хімічній, фізичній або ферментативній модифікації [2, 13, 35].

Гелеутворювачі відрізняються великою різноманітністю хімічної природи. Вони можуть бути натурального походження: тваринного (наприклад, желатин) або рослинного (пектин, агароїди, камеді). Крім того, існують напівсинтетичні варіанти, отримані з природних джерел, такі як модифіковані крохмалі та похідні целюлози [2].

Однією з добре вивчених і широко використовуваних груп гелеутворювачів є макроголи (поліетиленоксиди, ПЕО), які застосовуються для створення м'яких лікарських форм (МЛФ) з різною консистенцією. Використання ПЕО у фармацевтиці розпочалося ще у 1939 році. Їх отримують шляхом полімеризації етилену оксиду або поліконденсації етиленгліколю [15].

Залежно від ступеня полімеризації поліетиленоксиди (ПЕО) поділяються на рідкі (ПЕО 200–600), м'які (ПЕО 1000 і 1500), щільні (ПЕО 2000, 4000, 6000) та тверді щільні (ПЕО 2500). Гелі на основі ПЕО активно використовуються у медицині завдяки їх низькій токсичності, розчинності у воді та полярних розчинниках, а також стійкості до впливу світла, вологи та температури. Вони мало реагують на введення електролітів, зміни рН і практично не піддаються мікробній контамінації.

ПЕО (макроголи) мають, як позитні так і негативні властивості.

Позитивні властивості ПЕО**Негативні властивості ПЕО**

- ☐ стабільність їх фізико-хімічних показників при зберіганні;
- ☐ стійкість до мікробної контамінації;
- ☐ сталість рН середовища

- ☐ здатність поглинати велику кількість води, і надалі це призводить до зневоднення слизових оболонок при їх застосуванні;
- ☐ встановлено низку несумісності макрогелів з такими речовинами, як антибіотики, солі срібла, ртуті, саліцилати і так далі

Комбінуючи ПЕО із різною молекулярною масою, можна отримати основу з високою осмотичною активністю. Така основа ефективно очищає рани, абсорбує ексудат і сприяє відторгненню некротичних тканин. Гелі на основі ПЕО також використовуються для адсорбції токсинів, ексудату, продуктів розпаду тканин і біологічно активних сполук [36].

Серед синтетичних гелеутворювачів широке застосування у фармацевтичних гелях отримали полімери акрилової кислоти, такі як карбомери. Гелі, виготовлені на основі карбомерів, мають чудові емульгуючі та суспендуючі властивості, високу прозорість, швидке утворення гелевої структури, стійкість до температурних коливань і механічних впливів. Вони забезпечують ефективне вивільнення активних речовин. Полімери акрилової кислоти, представлені брендом Carbopol (зокрема, карбомери 934, 940), є ефективними для створення гелів, емульсій і суспензій із високою вязкістю [20].

Перший етап виготовлення гелів на основі карбомерів здебільшого полягає у створенні кислої дисперсії полімеру. При додаванні карбомерів до води частинки полімеру швидко змочуються, утворюючи так звані «грудки», поверхня яких покривається плівкою, що ускладнює подальше змочування внутрішньої частини. Щоб уникнути цього, порошок карбомеру вводять у

розчинник поступово, забезпечуючи постійне перемішування, і залишають для набухання.

Кислі дисперсії карбомерів не є структурованими системами, тому для їх загушення проводять нейтралізацію, використовуючи основи, такі як гідроксиди натрію, калію, амонію, а також органічні аміни чи алканоаміни (триетаноламін, амінометилпропанол, трометамін тощо). Значення рН водних дисперсій карбомерів залежить від концентрації полімеру і зазвичай коливається в межах 2,8–3,2 [3].

Під час нейтралізації до рівня рН 4,0–7,0 відбувається іонізація карбоксильних груп карбомерів, унаслідок чого вздовж полімерного ланцюга виникають негативні заряди. Електростатичне відштовхування між зарядженими макроіонами спричиняє розгортання полімерних молекул, формуючи розтягнуту структуру. Це супроводжується миттєвим загущенням дисперсії [22].

Виготовлення гелів на основі карбомерів рекомендується здійснювати при помірній швидкості перемішування — 800–1200 об/хв. Занадто інтенсивне перемішування може завадити розгортанню полімерних молекул, що призводить до втрати їх функційних властивостей. У процесі розробки складу дерматологічного гелю особливу увагу слід приділяти вибору допоміжних і активних компонентів. При створенні засобу для лікування запаленої шкіри, ураженої акне, ключовим завданням є розробка основи, яка буде легко наноситися і розподілятися, швидко змиватися за потреби, забезпечувати ефективне вивільнення активних речовин, а також зберігати стабільність під час зберігання. Перспективним вибором у цьому випадку є гідрофільна гелева основа. Завдяки утворенню плівки гелеутворювача вона забезпечує зволоження, помякшення шкіри та поступове вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Регулювати вивільнення і проникність АФІ з гелевих основ можливо, змінюючи властивості за допомогою включення гідрофільних неводних розчинників: пропіленгліколю, гліцерину, сорбітолу, бутіленгліколю,

поліетиленоксиду (ПЕО) різних молекулярних мас, димексиду тощо. Названі речовини сприяють підвищенню показників структурної вязкості та стабільності вязко-пластичних систем [6, 21].

Помилково вважають, що дані гелеві основи придатні лише виключно для жирної шкіри, але сучасні гелеві формули також використовуються нормальної, помірно сухої, зокрема для зрілої шкіри. При розробці оптимального складу та технології потрібно зважати загальні властивості інгредієнтів (насамперед розчинність та значення рН), їх походження, реологічні властивості лікарської структури, стабільність при зберіганні.

Проблема фізичної стійкості м'яких лікарських форм є ключовою у технології гелів, і усувається за рахунок правильного вибору композиції гелеутворювач: АФІ: допоміжні компоненти [5, 15].

Забезпечити стабілізацію лікарської форми можливо шляхом підвищення вязкості дисперсійного середовища за рахунок гідрофільних неводних розчинників або створення комплексів гелеутворювачів. Саме вони визначають технологічні властивості майбутнього препарату, а також виступають як регулятори біологічної активності діючих речовин, їх біодоступності при використанні. Крім того, гелеутворювачі формують плівку на поверхні шкіри, яка забезпечує пролонгований терапевтичний ефект дії АФІ.

Гелеутворювачі широко використовуються в процесі загущення чи стабілізації рідинних систем. Вони модифікують реологічні характеристики препаратів м'якої форми випуску (мазі, креми, гелі тощо) [4, 25]. Найчастіше при розробці сучасних лікарських засобів місцевої дії використовують карбомери різних марок, які, незважаючи на явні переваги, висвітлені у ряді досліджень закордонних та вітчизняних вчених, через акрилову структуру обмежують можливість розробки нових ефективних препаратів [9, 19].

Зазначена тенденція підкреслює перспективність детального вивчення властивостей сучасних гелеутворювачів різного походження для розробки нових лікарських засобів місцевої дії.

Попри широкий вибір гелеутворювачів та їх активне використання у зарубіжній практиці, українські виробники м'яких лікарських форм досі приділяють недостатньо уваги речовинам природного походження. Гелеутворювачі природного походження мають значні переваги для створення лікувально-косметичних засобів, зокрема відсутність шкідливого впливу на шкіру, сумісність із багатьма активними речовинами, а також здатність утворювати стабільні системи як у кислому, так і в лужному середовищі. Варто зазначити, що засоби, які містять у своєму складі природні компоненти, користуються найбільшою довірою споживачів [10].

До природних гелеутворювачів відносять рослинні полісахариди, такі як камеді ксантану, гуару, ріжкового дерева, пектини (отримані з яблук чи цитрусових), речовини мікробного походження (ксантанова камедь, декстран, гіалуронова кислота), а також компоненти морського походження, включаючи альгінати, агароїди, карагінани та фуцелеран [3].

Перспективним напрямком є створення гелевих основ із використанням ксантану. Продукти на базі цього натурального полісахариду можна віднести до категорії антиалергійних, оскільки ксантан є природним компонентом, що не містить шкідливих домішок. Основи з ксантаном характеризуються високими реологічними властивостями (зокрема, структурною вязкістю та псевдопластичністю) навіть при низьких концентраціях гелеутворювача. Крім того, ксантан розчиняється як у гарячій, так і в холодній воді, демонструє високу стабільність при циклах заморожування та розморожування, зберігає властивості при змінах рівня рН, перепадах температур і стійкий до ферментативного розпаду.

Попри те, що препарати на основі ксантану забезпечують хорошу адгезію, вони не викликають відчуття клейкості чи прилипання, характерного для інших загусників. Для виробників, які прагнуть перейти на використання натуральних компонентів, але при цьому бажають зберегти прозорий вигляд продукції, рекомендується застосовувати спеціальні прозорі види ксантану, наприклад, «Keltrol CG» [27].

Додавання електролітів, таких як натрій гідрокарбонат (сода) та калій хлорид, сприяє підвищенню стабільності та вязкості системи, а також ефективності бівалентних солей, таких як кальцій і магній. Завдяки своїй стійкості до впливу солей, ферментів і вільних іонів (натрію, магнію, кальцію), ксантан має значні переваги перед іншими загущувачами у процесі створення лікарських засобів. Проте його не рекомендується застосовувати в поєднанні з катіонними поверхнево-активними речовинами (ПАР), сильними окислювачами або мінеральними кислотами [17].

Крім того, концентрацію ксантану можна знизити завдяки синергізму з іншими гелеутворювачами. Наприклад, співвідношення 1:1 ксантану з камеддю ріжкового дерева дозволяє отримати розчин із більшою вязкістю, ніж при їхньому окремому використанні. Для комбінації з гуаровою смолою потрібно більше гуару — у пропорції 80:20. Наразі також активно досліджується синергізм ксантану з пектинами, альгінатами та синтетичними полімерами.

Ксантан добре поєднується з різними промисловими загущувачами та стабілізаторами, такими як крохмаль, пектин, желатин, альгінати та декстрини. Особливо цікавими є комбінації ксантану з альгінатами, наприклад, із натрію альгінатом. Відомо, що повязки, просочені альгінатними гелями, активно застосовуються для лікування ран. Вони забезпечують ефективне очищення ран, захищають від інфекції та травмування, сприяючи швидшому загоєнню та позитивному перебігу процесу відновлення тканин [11].

Підсумовуючи викладене, можна зазначити, що гелеутворювачі визначають технологічні характеристики препарату і водночас виконують роль регуляторів біологічної активності діючих речовин, а також їхньої біодоступності при використанні.

1.2.Характеристика діючої речовини

Удосконалення та розробка основ для активних фармацевтичних інгредієнтів, які тривалий час застосовуються у фармації, залишаються актуальним напрямком як на національному, так і на міжнародному фармацевтичному ринку. Ця тенденція спрямована на покращення споживчих характеристик лікарських засобів і зниження ризику побічних ефектів.

Сучасні лікарські препарати забезпечують більш швидке і повне вивільнення активних компонентів із лікарської форми, сприяючи їх ефективному проникненню у вогнище ураження.

Під час створення препаратів із антибактеріальними властивостями особливу увагу приділяють їхньому спектру антимікробної активності стосовно різноманітних штамів бактерій, враховуючи можливу резистентність мікроорганізмів до діючих речовин.

У цьому контексті розробка протимікробних засобів із механізмом дії, відмінним від традиційних антибіотиків, є особливо актуальною. Такі препарати мають бути зручними у використанні та мати експериментально підтверджену ефективність. До цієї категорії належать похідні нітрофурану.

Препарати цього класу вже понад 70 років відомі як “золотий стандарт” синтетичних хіміотерапевтичних засобів, що набули широкого застосування після відкриття їх лікувальних властивостей і впровадження у клінічну практику. Радянські вчені, під керівництвом академіка, проводили дослідження з розробки оригінальних препаратів цього типу в Інституті органічного синтезу.

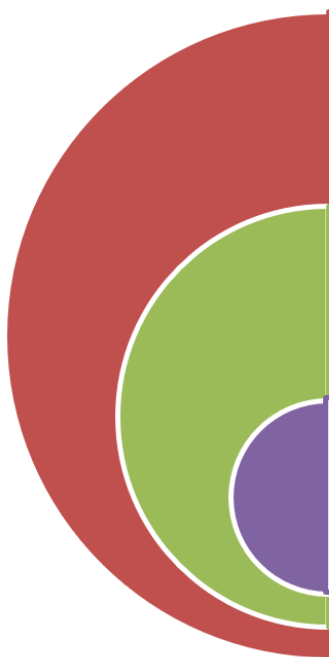
Серед багатьох нітрофуранових сполук, синтезованих у 50-х роках ХХ століття, лише невелика кількість виявилася затребуваною як хіміотерапевтичні засоби і зберігає свою актуальність до сьогодні.

Протягом тривалого часу ці речовини активно використовуються у медичній практиці. Сьогодні проводяться дослідження, спрямовані на створення нових лікарських засобів для внутрішнього і зовнішнього застосування на основі активних фармацевтичних інгредієнтів цього ряду.

Похідні 5-нітрофурану є предметом численних досліджень як в Україні, так і за кордоном.

Таблиця 1.1

Застосування нітрофуранів, зареєстрованих в Україні



Лікарські засоби для внутрішнього застосування:	○ Нітрофурантоїн (Фурадонін) ○ Ніфуроксазид (Ерсефурил, Ентерофурил, Екофурил)
Лікарські засоби для внутрішньо-зовнішнього застосування:	○ Фуразолідон ○ Фуразідін (Фурагін, Урофурагін, Фурамаг, Фурасол)
Лікарські засоби для зовнішнього застосування:	○ Нітрофурал (Фурацилін)

У таблиці представлено лікарські засоби на основі нітрофуранів, які зареєстровані для використання в Україні. Вона структурує препарати за їх сферою застосування: внутрішнє, зовнішнє та комбіноване (внутрішньо-зовнішнє). Препарати для внутрішнього застосування включають нітрофурантоїн (Фурадонін), що активно використовується для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, та ніфуроксазид, який відомий своїми протимікробними властивостями при лікуванні кишкових інфекцій. Лікарські засоби для внутрішньо-зовнішнього застосування, такі як фуразолідон і фуразідін (Фурагін, Урофурагін, Фурамаг, Фурасол), мають широкий спектр застосування. Вони використовуються як при лікуванні інфекцій внутрішніх органів, так і для обробки ран. Препарати для зовнішнього застосування, зокрема нітрофурал (Фурацилін), призначені для антисептичної обробки

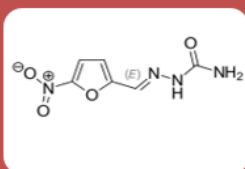
шкіри, ран і слизових оболонок, що робить їх незамінними у хірургії та дерматології.

Ця класифікація дозволяє швидко орієнтуватися у призначенні препаратів залежно від їх форми та області застосування.

Таблиця 1.2

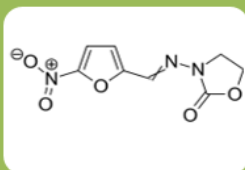
Властивості нітрофуранов для зовнішнього застосування

Фурацилін (Нітрофурал)



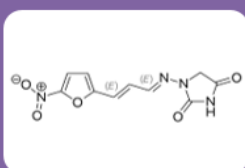
- 2 - [(5-Нітро- 2-фураніл) метилен] гідразінкарбоксамід
- Жовтий або зеленувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркогo смаку, $T_{пл} = 230-236^{\circ}C$. Дуже мало розчинний у воді (1:4200), мало розчинний в спирті (1:1500), практично не розчиняється в ефірі, розчинний в лугах.

Фуразолідон (Фуразолідон)



- 3- (5-нітро-2-фураніл) метилен-аміно- 2-оксазолідінонов
- Жовтий або жовтий із зеленуватим відтінком дрібнокристалічний порошок, без запаху, не гігроскопічний; мало розчинний в диметилформаміді, дуже мало розчинний в ацетоні, практично не розчиняється у воді і спирті 96%. $T_{пл} = 253-258^{\circ}C$ (з розкладанням).

Фурагин (Фуразідін)



- 1 - [[3- (5-Нітро-2-фураніл) -2-пропенілден] аміно] -
- 2,4-імідазолідіндіон
- Жовтий або оранжево-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді і етанолі, важко розчинний в диметил- формамід, мало розчинний в ацетоні, практично не розчиняється в хлороформі і бензолі.

Синтетичні похідні 5-нітрофурану демонструють виражену антимікробну активність проти багатьох бактеріальних штамів, а також характеризуються стійкістю до препаратів антимікробної дії з інших хімічних груп, що є важливою перевагою цього ряду активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Сучасні наукові дані свідчать про значне зростання рівня резистентності серед деяких видів мікроорганізмів до популярних груп антимікробних препаратів. Водночас штами, стійкі до певних класів антибіотиків, таких як фторхінолони, β -лактами, тетрацикліни, аміноглікозиди, хлорамфенікол чи сульфаніламід, залишаються чутливими до впливу похідних нітрофурану. Резистентність патогенів до нітрофуранів розвивається надзвичайно повільно і не досягає критично високого рівня. Важливо зазначити, що при цьому відсутня перехресна резистентність до більшості інших груп антимікробних препаратів.

Розвиток стійкості мікроорганізмів до похідних нітрофурану можна пояснити рядом факторів. При впливі нітрофуралу та фуразолідону на бактеріальні клітини мікробні флавопротеїни зменшують нітрогрупу фуранового циклу, що призводить до утворення амінопохідних. Ці похідні змінюють просторову структуру бактеріальної РНК, що в результаті порушує синтез життєво важливих молекул ДНК і РНК, спричиняючи загибель мікроорганізмів [30].

Хімічна будова похідних нітрофурану забезпечує унікальний механізм антимікробної дії завдяки електрон-акцепторним властивостям. Ці сполуки діють як акцептори електронів у кисню, що впливає на цикл Кребса. Таким чином, нітрофурани пригнічують клітинне дихання патогенів, впливаючи на активність ферментів, які забезпечують перенесення електронів у дихальному ланцюзі.

Нітрофурани активно застосовуються при різноманітних бактеріальних інфекціях і мають широкий спектр показань до використання (таблиця 1.2). Вплив похідних нітрофурану сприяє зниженню виділення мікроорганізмами токсичних продуктів. Під час внутрішнього прийому цих засобів спостерігається покращення загального стану пацієнта навіть до настання повного бактерицидного ефекту. При цьому відзначається мінімальний негативний вплив на організм людини за умови цільового впливу нітрофуранів на мікробні клітини.

З огляду на це, похідні нітрофурану є перспективною групою антибактеріальних препаратів, призначених для внутрішнього і зовнішнього використання, особливо в умовах зростання рівня резистентності патогенних бактерій. Лікарські засоби на основі нітрофуранових похідних (наприклад, фуразолідон, нітрофурал, фуразидин) викликають значний інтерес завдяки практично повній відсутності побічних ефектів, особливо при їх зовнішньому застосуванні.

Погана розчинність похідних нітрофурану в воді створює певні обмеження для їх застосування. Наприклад, фуразидин (Фурагін), який майже не розчиняється у воді, вимагає особливого підходу до вирішення цієї проблеми. Одним із шляхів є синтез його калієвої солі, яка має кращу розчинність (1:100) [23]. Сучасні фармацевтичні препарати, представлені на ринку, містять саме розчинні форми цієї діючої речовини, такі як Фурамаг, Урофурагін, Фурасол та інші. За результатами досліджень, біодоступність фуразидину в складі комплексного препарату на основі фуразидину магнію та карбонату калію збільшується у 2,5–3 рази.

Водночас, низька розчинність таких активних фармацевтичних інгредієнтів, як нітрофурал та фуразолідон, обмежує їх використання у складі лікарських форм для зовнішнього застосування, оскільки ці сполуки є практично нерозчинними або дуже слабо розчинними у воді. Проте, незважаючи на ці труднощі, дані АФІ демонструють високу ефективність у боротьбі з поширеними патогенними мікроорганізмами (див. таблицю 1.3) [11].

	анаеробні мікроорганізми, синьогнійну паличку.	
Фуразидин	Грампозитивні коки (Streptococcus spp., Staphylococcus spp.), Грамнегативні палички (Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp.), Найпростіші (лямблії). Малочутливі - Enterococcus spp. Стійкі - Pseudomonas aeruginosa, Shigella boydii spp., Shigella sonnei spp., Salmonella typhi, Salmonella paratyphi. Слабо впливає на збудників гнійної і анаеробної інфекцій. Не діє на	Для місцевого і зовнішнього застосування: інфекційно-запальні захворювання порожнини рота і глотки, інфіковані рани (садна, подряпини, невеликі порізи і розчухи, тріщини, легкі опіки і ін.). Для прийому всередину - інфекційно-запальні придаткових пазух, плеври (промивання порожнин); гострий зовнішній і середній отит, ангіна, стоматит, гінгівіт; дрібні пошкодження шкіри (в тому числі садна, подряпини, тріщини, порізи)
Фуразолідин	Грампозитивні коки (Streptococcus spp.,	Для зовнішнього застосування: інфіковані рани і опіки.

	більшість штамів <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp .	захворювання
		сечовивідних шляхів (пієлонефрит, цистит, уретрит), інфекції жіночих статевих органів, профілактика інфекцій при урологічних

Різниця в ефективності пригнічення життєдіяльності штамів мікроорганізмів пов'язана з різними механізмами дії активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Наприклад, окрім загальних для всіх нітрофуранів ефектів, нітрофурал додатково підсилює поглинальну активність макрофагів, що стимулює процес фагоцитозу. У свою чергу, фуразолідон блокує активність моноаміноксидази (МАО), активізує фагоцитарну функцію лейкоцитів, підвищує імунний захист організму та сприяє руйнуванню цитоплазматичних мембран мікробних клітин шляхом пригнічення їх біохімічних процесів.

Похідні нітрофуранового ряду характеризуються низькою частотою виникнення побічних реакцій і високим рівнем безпеки, особливо при

зовнішньому використанні. Вони зазвичай добре переносяться, хоча іноді можуть викликати алергічні реакції або запалення шкіри. При внутрішньому застосуванні можливі такі побічні ефекти, як алергічні прояви, розлади травлення, запаморочення чи головний біль.

1.3 Методи аналізу якісних показників гелів

Основними показниками якості гелів є їхній зовнішній вигляд, однорідність, тотожність, рівень рН та вміст активних речовин. Ці характеристики регулюються провідними фармакопеями та державними стандартами.

Одним із ключових критеріїв якості гелів як лікарських засобів є біодоступність. Завдяки використанню різних комбінацій допоміжних речовин можна впливати на інтенсивність і тривалість терапевтичної дії гелю. У процесі розробки препаратів рівень біодоступності визначають за ступенем вивільнення активної речовини з гелю та її резорбцією через шкірний покрив [1,2].

Важливим етапом фармацевтичної розробки м'яких лікарських форм є оцінка вивільнення лікарських речовин (ЛР). На сьогодні існує широкий вибір методів для оцінювання вивільнення та всмоктування активних компонентів у складі топічних і трансдермальних лікарських засобів. Водночас загальновизнаного стандарту («золотого стандарту») для цих досліджень поки що немає, тому методики обирають залежно від конкретних завдань.

Дослідження можуть проводитися *in vivo* із застосуванням різних видів лабораторних тварин, однак слід враховувати, що шкіра тварин значно відрізняється від людської, що може вплинути на достовірність отриманих результатів. У зв'язку з цим все більше уваги приділяється розробці та застосуванню *in vitro* моделей і методів, які набувають популярності при вивченні лікарських засобів для зовнішнього застосування [4].

Метод дифузії в агарі, або метод агарових пластинок, є одним із широко використовуваних підходів для оцінки вивільнення лікарських речовин з

м'яких лікарських форм (МЛФ) в умовах *in vitro*. Суть цього методу полягає в нанесенні випробуваного зразка на агаровий гель, який містить реактив. Під час дифузії активної фармацевтичної інгредієнта (АФІ) із зразка реактив вступає з ним у хімічну взаємодію, утворюючи забарвлені сполуки. Розмір забарвленої зони на гелі дозволяє визначити ступінь вивільнення речовини з лікарської форми.

Для АФІ, які, як похідні нітрофурану, мають антисептичну або антибактеріальну активність, використовуються мікробіологічні методи, що відрізняються підходами до ідентифікації. У цьому випадку невелику кількість гелю розміщують у циліндричний отвір, зроблений у шарі агару, який містить стандартну культуру мікроорганізмів. Ступінь вивільнення активної речовини оцінюють за розміром зони пригнічення росту мікроорганізмів. Через 24 або 48 годин інкубації чашок Петрі з агаром у термостаті при температурі 37 °C вимірюють діаметр цієї зони, що дозволяє визначити ефективність вивільнення АФІ.

Методи з фізико-хімічною детекцією також широко застосовуються для оцінки вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). У цих методах спостерігають дифузію АФІ у водному або жировому середовищі. Як мембрану найчастіше використовують целофанову плівку, яка має низку переваг: вона інертна, не вступає у взаємодію з лікарською формою, а її товщина майже не впливає на процес дифузії.

Для проведення досліджень у термостатовану склянку додають певний об'єм рецепторного середовища, яке може бути очищеною водою, ізотонічним розчином натрію хлориду або буферним розчином, підтримуючи температуру $37 \pm 0,5$ °C. Досліджуваний препарат наносять на напівпроникну мембрану, яку закріплюють на діалізній трубці. Один із кінців трубки з мембраною занурюють приблизно на 1 мм у розчинник. Підготовлену установку поміщають у термостатовану водяну баню. Через рівні проміжки часу проводять відбір проб діалізату з рецепторного середовища. Цей метод є

зручним і простим для оцінки вивільнення АФІ з м'яких лікарських форм, а також із суспензій, розчинів та емульсій.

Метод прямої дифузії часто використовується для дослідження у жирових середовищах: зразок наносять на фільтрувальний папір, який розміщують на поверхні рецепторного середовища. Кількість дифузованої речовини визначається кількісно у рецепторному середовищі. Техніка, застосовувана для дослідження дифузії в гідрогелях, схожа на методи з мікробіологічною індикацією, де використовуються поживні середовища.

Одним із біофармацевтичних методів дослідження вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є метод прямої дифузії, також відомий як метод діалізу через напівпроникну мембрану. Для цього використовуються різні матеріали мембран, найчастіше целофанова плівка, яка має важливі переваги: інертність, відсутність взаємодії з лікарською формою і мінімальний вплив товщини на процес дифузії.

Процедура передбачає, що в термостатовану склянку додається необхідний об'єм акцепторного середовища. Як середовище можуть використовуватися очищена вода, ізотонічний розчин натрію хлориду або буферний розчин, температура яких підтримується на рівні $37 \pm 0,5$ °C. Випробуваний препарат у певній кількості наносять на напівпроникну мембрану, закріплену на діалізній трубці. Кінець трубки з мембраною занурюють приблизно на 1 мм у розчинник, після чого конструкція поміщається у термостатовану водяну баню. Відбір проб діалізату проводять через визначені інтервали часу із заповненого рецепторного середовища.

Цей метод є простим і зручним для дослідження вивільнення АФІ не лише з м'яких лікарських форм (МЛФ), але й із розчинів, суспензій і емульсій. Наприклад, за допомогою прямої дифузії було проведено оцінку вивільнення мелоксикаму з гелів, а також досліджено вивільнення диклофенаку натрію і лідокаїну з мазей, використовуючи методи прямої дифузії та дифузії в агарі.

Одним із найсучасніших підходів до оцінки вивільнення лікарських речовин є використання методу дифузії за допомогою вертикальних дифузійних комірок або імерсійних комірок.

Для проведення досліджень *in vitro* вивільнення з топічних лікарських форм застосовуються тестери трансдермальної дифузії, що працюють за принципом вертикальної дифузії. Цей метод дозволяє максимально точно імітувати реальні умови застосування препарату. Роль шкіри людини в таких тестах виконує мембрана, що виготовлена з матеріалу з певним розміром пор, забезпечуючи дифузію активної речовини.

Дифузійна комірка складається з двох частин: дозорної камери, куди розміщується зразок препарату, і камери вивільнення, наповненої рецепторним середовищем. Між цими камерами знаходиться мембрана, яка забезпечує проникнення активної речовини з лікарської форми в рецепторне середовище. Комірки випускаються у двох варіантах об'єму: тип «В» на 7 мл і тип «С» на 15 мл. Обидва варіанти можуть мати два типи кришок — для відкритого або закритого тестування.

Дослідження проводяться при температурі 32–37 °С, що відповідає умовам шкіри людини, а також при рівні рН 5–6, що імітує фізіологічне середовище епідермісу.

На сьогоднішній день найбільш широке використання отримали комірки Франца із системою сухого нагріву. Вони відзначаються простотою у використанні та не потребують підключення до системи водопостачання. Комірки Франца представляють собою пристрої невеликого об'єму з функцією нагріву та перемішування. У цих комірках зразки проходять дифузію через мембрану до камери рецептора, з якої беруть проби для подальшого кількісного аналізу.

Імерсійні комірки, також відомі як комірки-реципієнти, мають значні переваги порівняно з іншими типами комірок, що дозволяє отримувати більш точні та надійні результати.

Конструкція комірки включає політетрафторетиленовий (ПТФЕ) корпус зі змінним об'ємом і кришку, що забезпечує фіксацію натуральної або синтетичної мембрани. Для отримання відтворюваних результатів необхідно контролювати доступну площу поверхні мембрани. Регульований корпус дає змогу змінювати об'єм резервуара всередині комірки. Налаштована глибина дозволяє проводити випробування різних лікарських форм, таких як суспензії, емульсії, розчини, лосьйони. Завдяки використанню ПТФЕ в конструкції імерсійна комірка є інертною, що виключає можливість взаємодії з тестованими препаратами.

На відміну від дифузійної комірки Франца, температура донорного відсіку комірки-реципієнта, де розташований препарат, регулюється безпосередньо всередині судини. Такий підхід дозволяє захистити препарат від впливу зовнішніх факторів, які можуть негативно впливати на його якісні характеристики, що є недоліком у випадку використання традиційних вертикальних дифузійних комірок. Додатково товщина препарату може бути відрегульована за допомогою спеціальної регульованої поверхневої пластини. Вивчення процесу вивільнення активних речовин із топічних лікарських форм також можливо здійснювати методом дифузії із застосуванням комірки для апарату типу 4 тесту «Розчинення».

Одним із ключових аспектів біофармацевтичних досліджень є правильний вибір мембрани. Мембрани, які застосовуються у дослідженнях вивільнення *in vitro*, мають забезпечувати стабільний контакт між лікарською формою та рецепторним середовищем. Важливо, щоб такі мембрани не взаємодіяли з лікарськими засобами ані фізично, ані хімічно. Крім того, вони повинні бути сумісними з рецепторним середовищем та створювати мінімальний опір дифузії активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Для проведення подібних досліджень можуть застосовуватися різні типи мембран, які на сьогодні поділяються на дві основні групи: натуральні та штучні.



Застосування натуральних мембран має свої специфічні особливості та обмеження. Структура шкіри суттєво варіюється залежно від виду тварин, між окремими особинами одного виду, а також навіть у межах однієї особини.

Рівень проникності шкіри у різних видів зменшується у такій послідовності: кролик > щур > морська свинка > свиня > мавпа > людина. Як натуральні мембрани можуть використовуватися шкіра людини, мишей, щурів, морських свинок, свиней, кроликів, мавп і змій [8].

Шкіра експериментальних тварин помітно відрізняється від шкіри людини за такими ознаками як:			
товщина;	біохімічний склад рогового шару;	наявність волосяних фолікулів і залоз;	щільність волосяних фолікулів і залоз.

Головним фактором, що визначає бар'єрний потенціал шкіри, є її вміст ліпідів. Відмінності між видами та різними ділянками шкіри зумовлені варіаціями у складі ліпідів. Наприклад, шкіра мишей і щурів, як правило, є у 3–5 разів більш проникною за людську через меншу товщину їхнього рогового шару. Було встановлено, що шкіра свині має схожі гістологічні та фізіологічні характеристики з людською шкірою, що робить її перспективною моделлю для дослідження вивільнення та проникності лікарських засобів, яка імітує властивості шкіри людини.

Під час низки експериментів *in vitro* було порівняно проникність шкіри вуха свині, черевної ділянки шкіри людини та спинної шкіри щура, використовуючи як гідрофільні, так і ліпофільні речовини. Виявлено, що свиняча шкіра має набагато ближчі показники проникності до людської шкіри порівняно з шкірою щурів, особливо для ліпофільних сполук.

Мембрани, виготовлені зі шкіри людини, зазвичай отримують із ділянок черевної порожнини або грудної області. Проте їх використання у біофармацевтичних дослідженнях на сьогодні є доволі обмеженим. Що стосується тваринних мембран, то для досліджень зазвичай застосовуються зразки зі шкіри спини, очередини або вух.

Для експериментів *in vitro* можуть використовуватись різні типи мембран: епідермальні мембрани (з товщиною близько 0,1 мм), розщеплена шкіра (товщиною від 0,2 до 0,5 мм, яку отримують за допомогою дерматома), а також повношарова шкіра (товщиною 0,5–1 мм). Основним недоліком мембран із повношарової шкіри є те, що ліпофільні сполуки можуть накопичуватись у її товщі, що впливає на результати. У той же час, епідермальні мембрани є більш тендітними та мають певні обмеження у застосуванні, оскільки в експериментах *in vivo* вони здатні переоцінювати рівень абсорбції через шкіру людини.

Шкірна тканина не обов'язково повинна залишатися життєздатною (тобто свіжозрізаною), оскільки процес шкірного проникнення відбувається шляхом пасивної дифузії. Шкіра людини і тварин може зберігатися при температурі -20 °C протягом кількох місяців, при цьому її проникність не змінюється за умови правильного зберігання. Однак багаторазове заморожування і розморожування зразків є недоцільним, оскільки це може призводити до підвищення проникності тканини. Також не рекомендується зберігати шкіру за наднизьких температур, оскільки встановлено, що зберігання при -80 °C може аналогічно збільшувати проникність.

Синтетичні мембрани часто застосовуються для визначення швидкості вивільнення активних сполук *in vitro* із різних топічних лікарських форм. Їхні

головні переваги полягають у доступності, стабільності та зручності використання в експериментальних дослідженнях. Важливим плюсом синтетичних мембран порівняно з натуральними є їхня однорідність у складі та фізичних характеристиках, що гарантує стабільність результатів від партії до партії.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Наведені приклади з літератури, що до широкого використання похідних нітрофурану у лікуванні шкірних захворювань як ефективних антибактеріальних препаратів, незважаючи на те, що вони були впроваджені в медичну практику понад 70 років тому. Це пояснюється їхнім широким спектром антимікробної дії, унікальним механізмом впливу та низькою ймовірністю розвитку резистентності мікроорганізмів.
2. Використання похідних нітрофурану, таких як нітрофурал і фуразолідон, у гідрофільних м'яких лікарських формах ускладнюється їхньою надзвичайно низькою розчинністю у воді. Нітрофурал є дуже мало розчинним, а фуразолідон практично не розчиняється у воді. Крім того, створення розчинів цих речовин вимагає тривалого нагрівання, що ускладнює процес.
3. Технологічні підходи дають змогу значно покращити розчинність діючих речовин у воді, прискорити процес їх розчинення, а також підвищити рівень вивільнення активних компонентів із лікарської форми.
4. Проведений аналіз і узагальнення літературних даних свідчать про актуальність і перспективність розробки складу та технології гідрофільних м'яких лікарських форм із похідними нітрофурану для зовнішнього застосування. Використання у ролі допоміжних речовин похідних поверхнево-активних речовин (ПАР) є одним із ключових напрямів у цьому завданні.

РОЗДІЛ 2

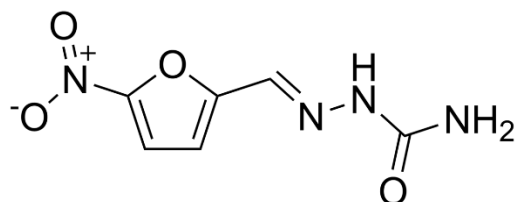
ОБЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

2.1.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів

Нітрофурал, фурацилін (Nitrofuralum) (ДФУ 2.0, Т. 2, С. 501) [9].

2-[(5- нітрофуран- 2-іл)метилєн]діазанкарбаксамід.



Формула $C_6H_6N_4O_4$

Мол. м. **198,14 г/моль.**

Порошок жовтого або жовто-зеленого кольору, без запаху.

Нітрофурал є дуже мало розчинним у воді (1:4500) та етанолі (1:14000).

Практично нерозчинний в органічних розчинниках.

Стійкий до світла, проте руйнується під впливом лугів або відновлювальних агентів.

Ідентифікація: Використовують спектрофотометричні методи, зокрема УФ-абсорбцію, а також хімічні реакції, що дозволяють підтвердити наявність нітрогруп.

Розчинність: Перевіряється у воді, спиртах і буферних розчинах.

Кислотно-основні властивості: Значення рН водної суспензії – 5,5–7,5.

Чистота: Вимірюється вміст домішок за допомогою хроматографії.

Забруднення не повинно перевищувати встановлених меж.

Стабільність: Під час зберігання речовина повинна зберігати колір та фізико-хімічні властивості.

Фармакологічна дія: нітрофурал має широкий спектр антимікробної активності. Його механізм дії полягає у пригніченні ферментних систем бактерій, зокрема, пригнічення синтезу нуклеїнових кислот. Ефективний проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи стафілококи, стрептококи, сальмонелу, клостридії та інші.

Застосування :

- Промивання ран, виразок, свищів.
- Антисептична обробка опіків.
- Лікування інфекцій шкіри, слизових оболонок.
- Полоскання горла, промивання очей при кон'юнктивіті.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Захищеному від світла та вологи місці, у щільно закритій тарі.

Побічна дія: місцеве застосування рідко викликає алергічні реакції (свербіж, почервоніння).

Застосування нітрофуралу базується на його ефективності та безпечності, що підтверджується його фармакопейним статусом.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Карбопол (карбомер) — карбомер марки «Ultrez-10 NF». Етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-1H-бензо-[5,6]циклогептану-[1,2-в]-піридин-11-іміден-1-піперидинкарбонової кислоти (USP30/NF 25, с. 1086 та ЄФ с. 1416, монографія Carbomers interpolymers).

Поперечно-зшитий полімер акрилової кислоти. Білий або майже білий гігроскопічний порошок, без запаху.

Практично нерозчинний у воді, але набухає з утворенням прозорого гелю у водних системах. Легко розчиняється у воді за умови нейтралізації до рН 6,0–7,5 (утворює стабільні гелі).

Ідентифікація:

Реакція на карбоксильні групи (утворення солей або осадів у присутності лугів).

Характерне набухання у водному середовищі.

Втрата при висушуванні: Зазвичай не більше 2%.

Кислотність: рН 1% водного розчину – від 2,5 до 3,5.

Основна функція – створення вязких або гелеподібних лікарських форм.

Використовується як стабілізатор емульсій та суспензій.

Здатність утримувати вологу дозволяє застосовувати карбомери зволожувальних засобах.

Зберігати у сухому, прохолодному місці. Уникати впливу вологи та високих температур. Захищати від прямих сонячних променів [26].

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400, Polyethylene Glycol 400, PEG-400) – це рідка форма поліетиленгліколю з низькою молекулярною масою. Він широко використовується як розчинник, основа для мазей і допоміжна речовина у фармацевтичних, косметичних та харчових продуктах.

Хімічна назва: Поліоксиетилен (Poly(oxy-1,2-ethanediyl)).

Хімічна формула: $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$.

Середня молекулярна маса 400 г/моль.

Безбарвна або злегка жовтувата вязка рідина. Без запаху або зі слабким характерним запахом. Добре змішується з водою, етанолом та багатьма органічними розчинниками.

Ідентифікація: Спектрофотометрія в ІЧ-діапазоні для підтвердження хімічної структури.

Реакція на гідроксильні групи.

Контроль на відсутність залишкових мономерів та домішок, таких як діоксин або етиленгліколь.

Випробування на кислотність (рН водного розчину – від 4,5 до 7,5).

Втрата при висушуванні: Не більше 2%.

Зберігати у щільно закритій тарі в сухому та прохолодному місці. Уникати впливу прямих сонячних променів та високих температур [26].

Гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ, Hydroxyethylcellulose, НЕС) – це напівсинтетичний полімер, похідний целюлози, який широко використовується у фармацевтиці, косметології та харчовій промисловості. Завдяки своїм властивостям вона є популярним загущувачем, стабілізатором і гелеутворювачем.

Хімічна формула: $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_x(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_y]_n$, де $x + y = 3$.

Молекулярна маса: Варіюється залежно від ступеня полімеризації.

Білий або злегка жовтуватий порошок або гранули. Без запаху або зі слабким характерним запахом. Добре розчиняється у гарячій та холодній воді, утворюючи прозорий вязкий розчин. Нерозчинна в більшості органічних розчинників.

Ідентифікація: Випробування на утворення вязкого розчину у воді.

ІЧ-спектроскопія для підтвердження присутності гідроксіетильних груп.

Вязкість: Вимірюється для водного розчину (зазвичай 1% або 2%).

Вязкість залежить від марки ГЕЦ.

Зольність: Не більше 0,4%.

Втрата при висушуванні: Не більше 6%.

Зберігати у щільно закритій тарі в сухому та прохолодному місці. Уникати вологи та прямих сонячних променів [26].

Розчин натрію гідроксиду 10% (Sodium Hydroxide Solution 10%) – це лужний розчин, який широко використовується у фармацевтичній практиці як нейтралізуючий агент, регулятор рН і допоміжна речовина для створення лікарських форм.

Хімічна формула: NaOH.

Молекулярна маса: 40,00 г/моль.

Концентрація: 10% (маса/об'єм), тобто 10 г натрію гідроксиду у 100 мл очищеної води.

Розчинник: Очищена вода (Aqua Purificata). Прозорий безбарвний розчин. Без запаху. Має сильні лужні властивості.

Ідентифікація: Лужна реакція розчину (рН вище 13).

Осадження катіона натрію за допомогою реагенту на натрій (наприклад, винної кислоти).

Чистота:

Відсутність домішок карбонатів, сульфатів, хлоридів і важких металів.

Вміст вуглекислоти має бути мінімальним.

Зберігати у герметично закритих контейнерах. Уникати контакту з вуглекислим газом повітря, щоб запобігти утворенню карбонатів. Температура зберігання: 15–25°C [10].

Вода очищена (Aqua purificata) — ДФУ 2.0, Т. 2, с. 129—132).

Використані у роботі розчинники, реактиви та розчини відповідають вимогам ДФУ та інших нормативних документах [9].

Прозора безбарвна рідина без запаху та смаку. Не має видимих механічних домішок.

Ідентифікація:

Розчинність із солями (утворення прозорих розчинів).

Випробування на відсутність специфічних іонів (хлоридів, сульфатів).

Чистота:

Випробування на нітрати: Відсутність (не більше слідів).

Окислювальні речовини: Позитивна реакція на відсутність значних домішок органічних речовин.

Випробування на бактеріальне забруднення: Загальна кількість аеробних мікроорганізмів – не більше 100 КУО/мл.

Пірогени: Для очищеної води, призначеної для інекцій, пірогенність не допускається.

Залишковий органічний вуглець (ТОС): Не більше 500 мкг/л.

Зберігати у герметичних контейнерах, щоб уникнути контамінації. Захищати від прямих сонячних променів і зберігати при температурі не вище 25°C.

При довготривалому зберіганні необхідно уникати утворення мікробного забруднення.

2.2 Методи досліджень

Під час виконання роботи були використані сучасні фізико-хімічні, технологічні, структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити зразки вихідних речовин і

зразки розроблених гелів. Для визначення показників стандартизації зразків розробленого лікарського засобу дотримувалися рекомендацій і методик, що наведені у ДФУ 2.0, с. 1098-110 у розділі «Мякі лікарські засоби для нашкірного застосування [10].

Визначення зовнішнього вигляду проводили згідно вимог ДФУ 2.0, с. 1098-1100 «Мякі лікарські засоби для місцевого застосування». Отримані гелі не повинні мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування), якщо немає інших зазначень в окремій статті. Гелі повинні бути однорідною масою (допускається наявність пухирців повітря). Запах та колір повинен відповідати виробу певної назви.

Визначення однорідності. Дослідження проводили згідно методики ДФУ вид. 2, Т.1, п. 2.9.40 [8].

Визначення рН гелів. Рівень значення рН зразків визначали потенціометрично (ДФУ вид. 2, Т. 1, 2.2.3) за допомогою приладу «рН Meter Metrohm 744» (Німеччина). Зразок гелю (близько 2,5 г) поміщали в хімічну склянку місткістю 100 мл, потім електроди каліброваного приладу занурювали у склянку зі зразком і визначали значення рН. Тест проводили 5-6 разів зновими порціями досліджуваних зразків гелів [8].

Визначення реологічних властивостей (ДФУ 2.0, Т. 1., п. 2.2.10, с.58-60). Вивчення структурно-механічних властивостей гелів здійснювалося на віскозиметрі Brookfield марки DV-II + PRO (США) за допомогою за допомогою спеціального ротаційного адаптера, якій дозволяє проводити реологічні дослідження при мінімальній кількості зразка ($25,0 \pm 0,5$ г.). Використовувався шпindelь марки SC4-21. Циліндричний шпindelь та циліндрична камера становлять коаксіальну геометрію, що забезпечує точний контроль виміру реологічних параметрів неньютонівських рідин. За допомогою даного реовіскозиметру вимірювали такі показники: структурна вязкість η (мПа·с), напруга зсуву (Па) (H/m^2), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (s^{-1}). Використовували наступну методику: наважку експериментального зразка поміщали до камери й опускали туди шпindelь. Після цього приводили

шпиндель у рух, починаючи з малих швидкостей деформації й фіксували показники [8]. Структурно-механічні дослідження проводили при визначених температурах, які фіксувалися датчиком, підключеним до камери зі зразком.

Розрахунок механічної стабільності зразків гелів. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2). Одиниця — це оптимальне значення, яке характеризує дисперсну систему з задовільними властивостями [12].

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2} \quad (2.1)$$

Для визначення структурно-механічних характеристик розроблених мазей розраховували коефіцієнти температурного (K_t) та динамічного (K_d) розрідження, які характеризують реологічні властивості препарату при нанесенні на шкіру. Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували коефіцієнт динамічного розрідження за формулою:

$$X = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \cdot 100 \%}{\eta_{18,6}}, \quad (2.2)$$

де $\eta_{18,6}$ — вязкість основи за швидкості зсуву $18,6 \text{ c}^{-1}$ [8];

$\eta_{93,0}$ — вязкість основи при швидкості зсуву $93,0 \text{ c}^{-1}$.

$$K_t = \frac{\eta_{20} - \eta_{32}}{\eta_{20}} \cdot 100 \%, \quad (2.3)$$

де K_t — коефіцієнт температурного розрідження;

η_{20} — структурна вязкість за температури $20 \text{ }^\circ\text{C}$;

η_{32} — структурна вязкість за температури $32 \text{ }^\circ\text{C}$.

Розрахунки проводили з використанням програми Excel (Microsoft Office TM, 2013).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Представлено узагальнену характеристику речовин, які були застосовані для розробки та дослідження гелю для місцевого використання.
2. На основі теоретичного аналізу основних підходів до створення м'яких лікарських форм проведено планування експериментів, спрямованих на розроблення складу та технології екстемпорального гелю з фурациліном.
3. Висвітлені методики, які включають технологічні, фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження. Це дозволило визначити оптимальний склад, технологічний процес виготовлення та ключові показники якості створеного гелю.

РОЗДІЛ 3

ОБРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЛФ З ФУРАЦИЛІНОМ

3.1. Дослідження з вибору основи екстемпорального гелю

Кожен лікарський засіб виготовляється у відповідній лікарській формі залежно від його призначення. Така форма є поєднанням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин. Допоміжні компоненти не лише забезпечують створення необхідної лікарської форми та надають їй оптимальні фізико-хімічні властивості для правильного розподілу в організмі, але й можуть посилювати терапевтичну дію АФІ, зменшувати прояви побічних ефектів або приховувати небажані споживчі властивості препарату. Саме тому вибір допоміжних речовин потребує особливої уваги та ретельного підходу [4,5].

Гелі є вязко-пружними системами, що складаються з рідкої фази, інтегрованої в тривимірну структуру, яка слугує носієм біоактивних компонентів. Вони класифікуються за типом фазового середовища (водна чи олійна) і поділяються на гідрогелі, емульсійні гелі, органоґелі та бігелі. Вибір типу гелю залежить від мети, зокрема від оптимізації процесу доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Гідрогелі найкраще підходять для транспортування гідрофільних сполук, тоді як органоґелі створюються за допомогою самозбірки молекул гелеутворювача в олійному середовищі та є ефективними носіями для ліпофільних компонентів.

Гелі вирізняються зручністю у використанні, поєднуючи місцеву та резорбтивну дію. Вони забезпечують тривале утримання діючих речовин у зоні нанесення, сприяють їх проникненню у глибокі шари тканин, а також мають охолоджувальний ефект. Крім того, гелі безпечні для шкіри, гігієнічні та легко наносяться, що робить їх популярними у терапевтичній практиці.

Станом на вересень 2024 року, за інформацією з Державного реєстру лікарських засобів України та Нормативно-директивних документів МОЗ, на

українському фармацевтичному ринку представлено близько 100 препаратів у формі гелів [15,16]. Ці засоби належать до різних фармакотерапевтичних груп, серед яких найбільш популярними є препарати для місцевого лікування суглобового та м'язового болю, нестероїдні протизапальні засоби (АТХ М02А), ангіопротектори (АТХ С05), протигрибкові препарати для місцевого використання (D01А), засоби для лікування акне (D10А), а також протинабрякові та інші препарати для лікування захворювань носової порожнини (R01А) [4,14].

Емульсійні гелі та бігелі, що поєднують водну та олійну фази, здатні одночасно містити як ліпофільні, так і гідрофільні компоненти. Їхні характеристики, зокрема реологічні властивості, текстура, здатність утримувати воду, коефіцієнт набухання та інші параметри, можуть бути скориговані шляхом вибору гелеутворювачів, зміни технологічних підходів до гелеутворення або додавання допоміжних речовин. Такі компоненти, як олії, емульгатори, мінерали чи кислоти, дозволяють регулювати процеси дифузії та вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [17].

Дослідження підтверджують, що гелеві системи доставки значно підвищують стабільність і біодоступність багатьох біологічно активних компонентів [21].

Понад 80% лікарських засобів у формі гелів виготовляються на основі карбомерів у різних модифікаціях. У решті зареєстрованих препаратів у формі гелю застосовуються похідні целюлози: гідроксіетилцелюлоза (наприклад, у препаратах «Катеджель з лідокаїном», «Холісан», «Хітозан-Гента»), оксиетилцелюлоза («Галазолін»), гіпромелоза («Віброцил», «Диклак гель», «Фіналгель») та їхні комбінації, як-от гідроксіетилцелюлоза з гідроксипропілцелюлозою («Олфен гель»). Також застосовуються поєднання полоксамеру з карбомером («Еффесел», «Белакне», «Долгіт гель», «Пантестин-Дарниця»).

Серед природних гелеутворювачів мікробіологічного походження популярною є ксантанова камедь, яка використовується, наприклад, у

препараті «Контрактубекс». Для створення ліпофільних гелів (олеогелів) застосовується колоїдний діоксид кремнію («Простин Е2») [14-16].

Широке використання карбомерів у створенні сучасних фармацевтичних композицій пояснюється низкою їхніх переваг у порівнянні з іншими гелеутворювачами. Вони забезпечують високу вязкість дисперсних систем навіть при низькій концентрації, демонструють стійкість до температурних змін, зберігають стабільну вязкість у широкому діапазоні рН, а також відзначаються високою мікробіологічною та колоїдною стабільністю [8].

Корпорація «Lubrizol» (США) є одним із провідних світових виробників карбомерів, що задовольняє потреби багатьох галузей промисловості.

Зважаючи на великий асортимент карбомерів, специфіку їхніх технологій виготовлення, відмінності у назвах і нюанси нормативного регулювання, виникає потреба в систематизації накопиченої інформації про ці речовини для їх ефективного використання у фармацевтичній і косметичній промисловості.

На основі аналізу даних, отриманих із Державного реєстру лікарських засобів України, нормативно-директивних документів МОЗ України, рекомендацій Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA, Inactive Ingredient Guide), матеріалів компанії «Lubrizol», а також фармакопей США (USP/NF), Європи (Ph. Eur) і Японії (JPE), а також наукових статей, було зібрано та систематизовано інформацію про карбомери. Проаналізовано їх фізико-хімічні характеристики, переваги перед іншими гелеутворювачами, різновиди, сфери застосування залежно від модифікації, а також особливості технології виготовлення гелів на основі цих полімерів.

Карбомери (Carbomers) є групою синтетичних полімерів акрилової кислоти з високою молекулярною масою, зшитих аліловим ефіром сахарози або пентаеритритолом. Виділяють п'ять основних груп карбомерів, які відрізняються типом замісників, рівнем зшивання та наявністю гідрофобних сомономерів [9,10].

Асортимент карбомерів торгової марки Carbopol™ включає понад 40 найменувань, які знаходять застосування у фармацевтичній та косметичній галузях, а також у виробництві побутових засобів. Для деяких полімерів розроблені монографії, включені до фармакопей США (USP/NF), Європи (Ph. Eur) і Японії (JPE) [31-34].

Варто зазначити, що компанія-виробник карбомерів, «Lubrizol», рекомендує для фармацевтичного використання застосовувати саме ті карбомери, які мають фармакопейну реєстрацію [1, 6, 7, 30].

Перелік полімерів, що застосовуються у фармацевтичній галузі, їх регуляторний статус і коротка характеристика подані у таблиці.

Таблиця 3.1

Основні п'ять груп карбомерів

Назва	Характеристика
<i>Carbopol™ homopolymers</i>	– полімер акрилової кислоти, крос-зшитий з аллілсахарозою або алліл-пентаеритритолом.
<i>Carbopol™ copolymers</i>	– полімер акрилової кислоти і C10-C30 алкілакрилату, крос-зшитий з аллілпентаеритритолом.
<i>Carbopol™ interpolymers</i>	– карбомергомополімер або сополімер, що містить блок сополімеру поліетиленгліколю та ефіру з довголанцюговим алкільним заступником.
<i>Pemulen™ polymers</i>	– полімер акрилової кислоти, модифікований довголанцюговими акрилатними ланцюжками (C10-C30), крос-зшитий з аллілпентаеритритолом.
<i>Noveon™ polycarbophil</i>	– полімер акрилової кислоти, крос-зшитий з дивінілгліколем.

Таблиця 3.2

Типи полімерів та їхній нормативний статус (Global Regulatory Status)

Торгова назва	Розчинник	Фармакопійна назва			Орально / Зовнішньо
		США / Національний Формуляр (USP/NF)	Європа (Ph. Eur.)	Японія (JPE)	
Carbopol™ Polymers					
71G NF	Етилацетат	Carbomer Homopolymer Type A, попередня USP/NF назва Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+
971P NF	Етилацетат	Carbomer Homopolymer Type A, попередня USP/NF назва Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+
974P NF	Етилацетат	Carbomer Homopolymer Type B, попередня USP/NF назва Carbomer 934P	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+
980 NF	Суміш розчинників 1	Carbomer Homopolymer Type C, попередня USP/NF назва Carbomer 940	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+
981 NF	Суміш розчинників 1	Carbomer Homopolymer Type A, попередня USP/NF назва Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+
5984 EP	Суміш розчинників 1	Carbomer Homopolymer Type B, попередня USP/NF назва Carbomer 934	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+
Carbopol™ Polymers					
934 NF	Бензол	Carbomer 934	—	Carboxyvinyl Polymer	-/+
934P NF	Бензол	Carbomer 934P	—	Carboxyvinyl Polymer	+/+
940 NF	Бензол	Carbomer 940	—	Carboxyvinyl Polymer	-/+
941 NF	Бензол	Carbomer 941	—	Carboxyvinyl Polymer	-/+
1342 NF	Бензол	Carbomer 1342	—	—	-/+

Pemulen™ Polymers					
TR-1 NF	Суміш розчинників 1	Carbomer Copolymer Type B	–	–	–/+
TR-2 NF	Суміш розчинників 1	Carbomer Copolymer Type A	–	–/+	
ETD202 0NF	Суміш розчинників 1	Carbopol™ Polymers Type B	–	–	–/+
Ultrez 10 NF	Суміш розчинників 1	Carbomer Copolymer Type A	–	–	–/+
Noveon™ Polycarbophils					
AA-1 USP	Етилацетат	Polycarbophil	–	–	–/+

Усі полімери, які відповідають вимогам фармакопейних монографій, виробляються згідно зі стандартами GMP. Вони представлені у широкому асортименті функціональних сортів, що підходять для створення різних лікарських форм. Вперше карбомери були описані ще в 1955 році, а згодом технологія їх отримання зазнала численних удосконалень, які сприяли задоволенню вимог рецептури та оптимізації процесу виготовлення продукції.

Наприклад, система розчинників, що застосовується для синтезу фармацевтичних і косметичних полімерів, була модернізована. Традиційно полімери синтезували з використанням бензолу, тоді як сучасні, більш безпечні в токсикологічному плані полімери отримують за допомогою етилацетату або комбінації етилацетату й циклогексану [12].

Крім того, полімери Carbopol™ ETD і Carbopol™ Ultrez пропонують підвищену універсальність у технології виробництва гелів завдяки своїй здатності до полегшеного диспергування (ETD – Easier to Disperse), що робить їх зручними для застосування в різних процесах.

Відповідно з нормативними обмеженнями щодо використання бензолу у фармацевтичних препаратах корпорація «Lubrizol» рекомендує застосовувати полімери, синтезовані в етилацетаті або в суміші етилацетату та циклогексану.

Карбомери з позначенням «Р» підходять для виробництва лікарських засобів, призначених для внутрішнього застосування або нанесення на слизові оболонки.

Різниця в позначеннях фармацевтичних полімерів у фармакопеях США (USP/NF), Європи (Ph. Eur), Японії (JPE) та їхніх торгових назвах часто стає причиною невідповідностей. Наприклад, позначення NF Carbomer історично використовувалося для декількох продуктів Carbopol™ із подібними хімічними характеристиками, таких як Carbopol™ 940 NF і Carbopol™ 980 NF. Щоб уникнути плутанини, були розроблені монографії, які чітко класифікують карбомери, отримані без використання бензолу.

У квітні 2002 року до USP 25-NF 20 були додані монографії «Carbomer Copolymer» і «Carbomer Interpolymer». Пізніше, 1 січня 2006 року, набрала чинності монографія «Carbomer Homopolymer» в USP 29-NF 24, а її остаточна реалізація була завершена 1 січня 2011 року. У подальших виданнях фармакопеї, таких як USP 32-NF 27 (2009) і USP 36-NF 31 (2013), карбомери були класифіковані на три категорії (типи А, В і С), які розрізняються лише за діапазонами вязкості.

Європейська фармакопея у монографії на карбомери встановлює наступні нормативи: вміст вільної акрилової кислоти не повинен перевищувати 0,25% (визначається методом рідинної хроматографії), важких металів – не більше 20 ppm, бензолу – не більше 2 ppm (газова хроматографія), сульфатної золи – не більше 4% на 1 г зразка, а втрата маси при висушуванні не має перевищувати 3% від 1 г наважки.

Зважаючи на широкий асортимент продуктів Carbopol™, розробники часто стикаються із завданням визначити, які саме карбомери відповідають вимогам Європейської фармакопеї при створенні нових лікарських засобів. Як зазначено на офіційному сайті корпорації «Lubrizol», стандартам Ph. Eur. 8 відповідають полімери категорії «Carbomer Homopolymer», які представлені такими торговими марками: Carbopol 71G NF Polymer, Carbopol 971P NF

Polymer, Carbopol 974 NF Polymer, Carbopol 5984 EP Polymer, Carbopol 981 NF Polymer, Carbopol 980 NF Polymer.

Аналіз складу гелевих лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, показує, що більшість виробників вказують у переліку компонентів лише загальну назву «карбомер», не уточнюючи тип використаного полімеру. До таких препаратів належать: Белакне (Хорватія), Біофриз (США), Валусал (Естонія), Гепатромбін (Сербія), Ламізил дерма гель, Феністіл гель (Швейцарія), Мірвасо (Франція), Наклофен (Словенія), Троксевазін (Болгарія), Метронідазол, Фузідерм (Йорданія), Діп Ріліф (Великобританія), Фунготербін (РФ), Диклак ліпогель, Кетонал, Ревмагель, Траумель С, Тромбоцид (ФРН), Напроксен, Ультрафастин, Флуцинар (Польща), Кетопрофен-Кредофарм (Індія), Фастум гель (Італія), Едермік, Форт гель, Есфатил, Веногепанол, Метровіолдента, Гель гепариновий, Дентагель, Ліогель 1000, Диклофен гель, Індовенол, Пантєвенол, Альгозан, Прожестин, Трок Біфонал-Здоров'я, Диклофенак, Грипоцитрон Рініс-Здоров'я, Диклофенак-Здоров'я, Камітент-Здоров'я, Кетогель-Здоров'я, Ліотромб 1000 – Здоров'я (Україна).

Складну ситуацію можна оцінити з урахуванням положень наказу № 339 від 19.06.2007 р. «Про затвердження Переліку назв допоміжних речовин і барвників, що входять до складу лікарських засобів». Цей перелік сформовано на основі допоміжних речовин, описаних у Державній Фармакопеї України, Європейській фармакопеї та інших провідних фармакопеях світу, а також речовин, зазначених у Настанові з допоміжних речовин, розробленій Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (US FDA, Inactive Ingredient Guide) [1].

Під час проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, а також внесення змін до них, заявники керуються вимогами цього наказу. Ці положення враховуються при оформленні реєстраційних посвідчень на лікарські засоби.

Термін «карбомер» у наказі № 339 наведено з посиланням на фармакопеї Ph. Eur., USP/NF, Ph. Br. та FDA IIG, а також включено такі визначення, як «карбомерний гомополімер», «карбомерний інтерполімер» і «карбомерний сополімер», відповідно до стандартів USP/NF.

Зважаючи на час ухвалення цього наказу (2007 р.) та значний обсяг нових даних, що стосуються функціональних модифікацій карбомерів, доцільним є більш детальне зазначення їхніх назв у складі лікарських засобів відповідно до вимог USP/NF. Наприклад, терміни «карбомерний гомополімер», «карбомерний інтерполімер» або «карбомерний сополімер» повинні супроводжуватися зазначенням типу А, В або С для полімерів, синтезованих без застосування бензолу. Для полімерів, виготовлених із використанням бензолу, можуть бути використані такі назви, як Carbomer 934, Carbomer 934P, Carbomer 941, Carbomer 940 чи Carbomer 1342.

Дані таблиці 2 демонструють, що сучасні назви карбомерів у певних випадках не відповідають актуальним нормативним вимогам [].

Через відсутність монографії на карбомери у ДФУ 2.0, при реєстрації лікарських засобів посилаються на провідні фармакопеї. Згідно з Ph. Eur., у складі може бути вказано загальну назву «карбомер», але її вимогам відповідають шість торгових марок: Carbopol™ 71G NF, 971P NF, 981 NF, 974P NF, 5984 EP, 980 NF.

У USP полімери поділяються на:

- Гомополімери: тип А (Carbopol™ 71G NF, 971P NF, 981 NF), тип В (Carbopol™ 974P NF, 5984 EP), тип С (Carbopol™ 980 NF);
- Інтерполімери: тип А (Carbopol™ Ultrez 10 NF), тип В (Carbopol™ ETD 2020 NF);
- Сополімери: тип А (Pemulen™ TR-1 NF), тип В (Pemulen™ TR-2 NF).

Ефективність і стабільність препарату залежать від концентрації та властивостей як активних інгредієнтів, так і допоміжних компонентів (гелеутворювачів, стабілізаторів, консервантів, солюбілізаторів).

3.2 Розроблення складу основи-носія гелю

Наступним етапом роботи стала розробка гелевої основи для лікування грибкових уражень [16, 17, 23]. Як гелеутворювачі використовували Carborol™ Ultrez 10 NF, метилцелюлозу та гідроксietилцелюлозу (Natrosol 250 L). Для визначення оптимальної вязкості були виготовлені модельні зразки гелю з різною концентрацією гелеутворювачів.

Гідроксietилцелюлоза (ГЕЦ), згідно з USP, є частковим полігідроксietильним етером целюлози, не потребує нейтралізаторів, що робить її економічно вигідною.

Для водних дисперсій карбополу було обрано нейтралізуючий агент, оскільки регулювання рН впливає на реологію. Максимальна вязкість досягається за рН 6,0–7,0. Як нейтралізатори використовують:

- КОН (18% розчин) – 3,3 ч.;
- NH₄ОН (28% розчин) – 0,7 ч.;
- триетаноламін – 1,5 ч.;
- трометамін – 1,3 ч.;
- амінометилпропанол – 0,95 ч.

Вибір нейтралізатора залежить від розчинника та необхідних властивостей кінцевого препарату.

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту необхідно забезпечити вивільнення діючої речовини в розчиненому вигляді. Через низьку розчинність фурациліну у воді (1:4200), диметилсульфоксиді та жирних оліях, розробка м'яких лікарських форм (МЛФ) як на гідрофільних, так і на гідрофобних основах ускладнюється.

Для підвищення розчинності фурациліну запропоновано додати до рецептури полімери, такі як полівінілпіролідон, ПЕО 400 або ПЕО 1500. Ці полімери, які добре розчиняються у воді та спирті, утворюють водорозчинні комплекси, що сприяє покращенню розчинності та біодоступності активної речовини.

На наступному етапі було необхідн здійснити вибір оптимального гелеутворювача. В якості гелеутворювача були обрані наступні речовини: гідроксіетил-целюлоза, метилцелюлоза, Carbopol™ Ultrez 10 NF. Для нейтралізації водних дисперсій використовували розчини натрію гідроксиду 10%.

Склади розроблених зразків гелевих основ наведено в табл. 3.3

Таблиця 3.3

Склади розроблених зразків гелевих основ

Компонент, розмірність	Склад								
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№6	№7	№8	№9
Гідроксіетилцелюлоза	1,0	2,0	3,0						
Метилцелюлоза				3,0	5,0	8,0			
Carbopol™ Ultrez 10 NF							1,0	1,5	2,0
Полиетиленоксид-400	10	10	10	10	10	10	10	10	10
NaOH 10% роз.							1,5	1,5	1,5
Вода очищена	До 100, 0								

Під час експерименту здійснювали оцінку зовнішнього вигляду та кольору модельних зразків. Додатково проводили аналіз органолептичних, структурно-механічних і фізико-хімічних характеристик досліджуваних зразків гелевої основи.

Таблиця 3.4

Результати дослідження властивостей експериментальних зразків

Показники / Номер зразка	Органолептичні	Термо- стабільність	Колоїдна стабільність
№ 1	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
№ 2	Однорідна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний

№ 9	Однорідна щільна гелеоподібна маса без сторонніх включень, Мають слабо виражений запах, прозорого кольору	Стабільний	Стабільний
-----	---	------------	------------

Дослідження стабільності зберігання показало, що через два місяці у зразках на основі гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ) спостерігалось руйнування гелевої структури.

Подальший вибір оптимального гелеутворювача здійснювали серед Carbopol™ Ultrez 10 NF і метилцелюлози, базуючись на вивченні фізико-хімічної стабільності модельних зразків.

Результати показали, що зразки під номерами № 6 і № 9 мали надто щільну консистенцію через високу концентрацію гелеутворювача в основі. Водночас зразки № 7 і № 8 виявилися стабільними як одразу після приготування, так і після витримки протягом 30 днів у двох температурних режимах ($5 \pm 3^\circ\text{C}$ і $25 \pm 2^\circ\text{C}$) та після 5 циклів заморожування/відтавання (температурний інтервал від -10°C до $+45^\circ\text{C}$).

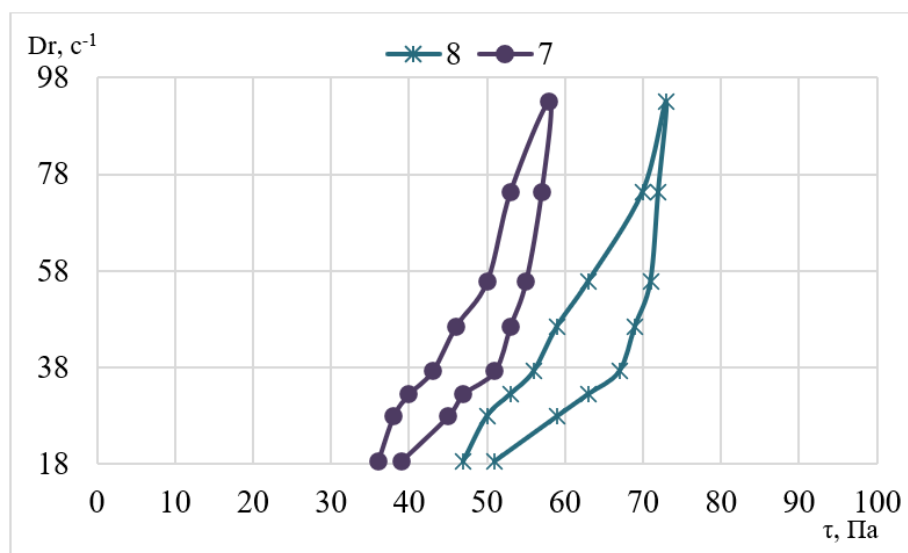


Рис. 3.1 Реограма залежності напруги зсуву (D_r) від швидкості зсуву (τ) за температури 20°C

Зразки на основах № 4 і № 5 не пройшли випробування на колоїдну та термостабільність.

Обрані зразки гелевої основи № 7 і № 8 були досліджені за структурно-механічними характеристиками, результати яких представлені у таблиці та відображені на графіку.

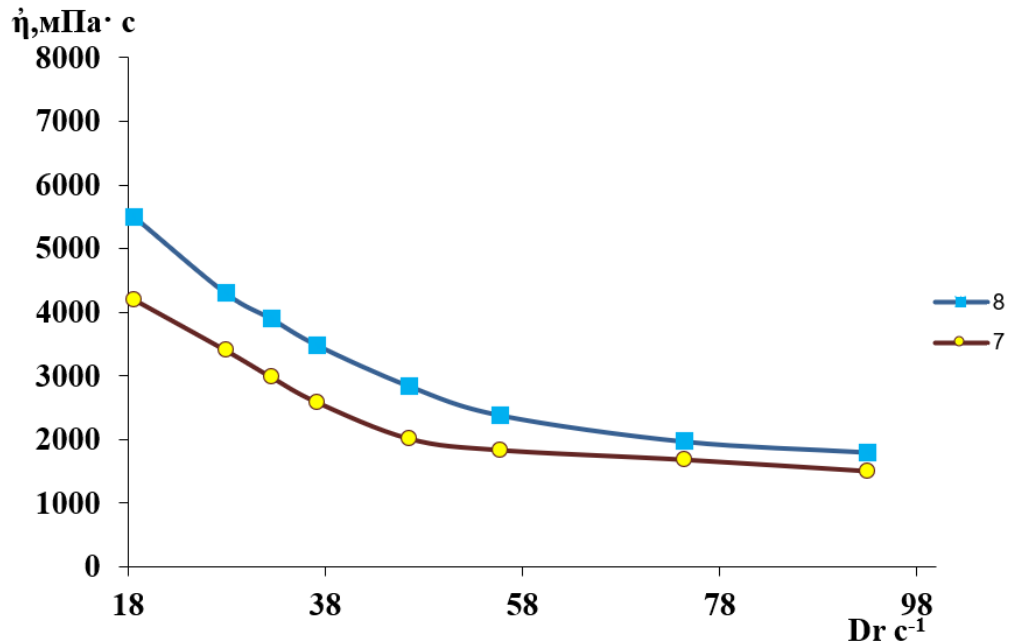


Рис. 3.2 Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву (Dr) за температури 20 °С

Таблиця 3.5

**Структурно-механічні характеристики модельних зразків
гелевих основ**

Структурно-механічні параметри	Модельний зразок	
	№ 7	№ 8
Механічна стабільність	1,06	1,03
Коефіцієнт динамічного розрідження, %	70,6	71,3

Дані таблиці 3.4 свідчать, що модельні зразки на основах № 7 і № 8 демонструють мінімальний ступінь руйнування структурного каркасу гелевих систем. Показники коефіцієнтів динамічного розрідження цих зразків підтверджують якісне нанесення при механічному розтиранні, оптимальне

розрідження під час перемішування, ефективне диспергування лікарських речовин у основі та зручність наповнення туб [10].

На основі проведених досліджень для подальшого вивчення було обрано гелеву систему наступного складу: Carbopol™ Ultrez 10 NF – 1,5%, триетаноламін – 1,5%, поліетиленоксид-400 – 10%, вода очищена – до 100%.

3.3. Обґрунтування вибору оптимальної концентрації АФІ (фурациліну)

Фурацилін використовується для зовнішнього застосування у вигляді готових розчинів: водного 0,02% (1:5000) або спиртового 0,066% (1:1500, 70% етанол). Його застосовують при гнійних ранах, пролежнях, виразках, опіках, а також для підготовки гранулювальних поверхонь перед пересадкою шкіри чи накладанням вторинного шва. Рану зазвичай зрошують водним розчином фурациліну та накладають вологі пов'язки.

При остеомієліті після оперативного втручання промивають порожнину водним розчином і використовують вологі пов'язки. У випадках емпієми плеври гній відсмоктують, плевральну порожнину промивають і вводять 20–100 мл водного розчину фурациліну. В домашніх умовах можна приготувати 0,02% водний розчин шляхом розчинення таблеток у кип'ятку або використовуючи шипучі швидкорозчинні таблетки.

Фурацилін входить до складу м'яких лікарських форм (МЛФ), таких як мазі й гелі, у вигляді моно- або комбінованих препаратів.

Підвищення концентрації активної речовини можливе за рахунок збільшення її розчинності у воді, що дозволяє отримувати водорозчинні МЛФ із більшою концентрацією діючої речовини. Використання полівінілпіролідону або поліетиленоксидів (ПЕО) здатне підвищити розчинність фурациліну вдвічі, що дозволяє створювати розчини з концентрацією 0,02%, 0,03% або 0,04%.

В Україні зареєстровані лікарські форми нітрофуранів для зовнішнього застосування, включаючи комплексні препарати у формі аерозолів двох

торгових марок. Вони мають антимікробну, протизапальну та протинабрякову дію. Однокомпонентні препарати представлені у вигляді порошків.

Обмежена кількість нітрофуранів як антимікробних засобів для зовнішнього застосування пов'язана зі складнощами включення цих речовин до складу лікарських форм. Це обумовлено їхньою низькою розчинністю у воді, жирних оліях і універсальному розчиннику диметилсульфоксиді.

Таблиця 3.6

Форми випуску ЛЗ для зовнішнього застосування, що містять в якості АФІ похідні нітрофурану

Торгівельне найменування	Форма випуску	Склад (діючі)	Виробник
Камфобен®	аерозоль по 30 г у балоні аерозольному алюмінієвому, по 1 балону з розпилювачем в пачці	1 балон містить левоментолу 0,06 г; олії рицинової рафінованої 0,61 г; олії камфornoї 10 % для зовнішнього застосування 0,61 г; олії евкаліптової 0,61 г; нітрофуралу 0,002 г (2 мг)	АТ "Стома", Україна
Нітрофунгін	розчин для зовнішнього застосування, 10 мг/мл по 25 мл у флаконі, по 1 флакону в коробці	1 мл розчину містить 10 мг хлорнітрофенолу	ТОВ "Істок-Плюс", Україна
Нітрофуразон	порошок (субстанція) в подвійних поліетиленових пакетах для виробництва нестерильних лікарських форм	нітрофуразону не менше 97,0 % і не більше 103,0 %, у перерахунку на суху речовину	ТОВ "Істок-Плюс", Україна
Нітрофурантоїну моногідрат	кристали або дрібний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування	субстанція містить не менше 98,0 % і не більше 102,0 % (нітрофурантоїну) у перерахунку на суху речовину	Юнімарк Ремедіес Лімітед, Індія
Отікс плюс	краплі вушні, розчин по 5 г або по 15 г у пластиковому флаконі; по 1 флакону в картонній коробці	1 г крапель вушних, розчин, містить феназону 70 мг, лідокаїну гідрохлориду 25 мг, нітрофуразону 2 мг	ПП "ГЛЕДЕКС", Україна
Фастин	мазь по 25 г у тубі; по 1 тубі у пачці з картону	1 г мазі містить анестезину (бензокаїну) 30	АТ "Лубнифарм",

		мг, фурациліну (нітрофуралу) 20 мг, синтоміцину 16 мг	Україна
Фурадонін	таблетки по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці	1 таблетка містить нітрофурантоїну 100 мг	АТ "Олайнфарм", Латвія
Фурацил	порошок для розчину для зовнішнього застосування по 40 мг; по 2 г порошку у саше; по 20 саше у картонній коробці	1 саше містить нітрофуралу (фурациліну) 40 мг	ТОВ "Исток- Плюс", Україна
Фурацилін- тернофарм	порошок для приготування розчину для зовнішнього застосування по 20 мг; по 0,94 г порошку в саше; по 30 саше у пачці з картону	1 саше (0,94 г порошку) містить нітрофуралу (нітрофуразону) - 20 мг	ТОВ "Тернофарм", Україна
Фурацилін®	таблетки для приготування розчину для зовнішнього застосування по 20 мг по 10 таблеток у стрипах; по 10 таблеток у блістерах; по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці	1 таблетка містить нітрофуразону (нітрофурал), у перерахуванні на 100 % речовину – 20 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
Макмірор	таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці	таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг, по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія
Макмірор комплекс	крем вагінальний по 30 г у тубі, по 1 тубі в комплекті з градуйованим шприцом у картонній пачці	крем вагінальний по 30 г у тубі, по 1 тубі в комплекті з градуйованим шприцом у картонній пачці	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія
Макмірор комплекс	крем вагінальний по 30 г у тубі, по 1 тубі в комплекті з градуйованим шприцом у картонній пачці	крем вагінальний по 30 г у тубі, по 1 тубі в комплекті з градуйованим шприцом у картонній пачці	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія
Макмірор комплекс®	капсули вагінальні м'які, по 8 капсул у блістері; по 1 блістеру в пачці картонній	капсули вагінальні м'які, по 8 капсул у блістері; по 1 блістеру в пачці картонній	Доппель Фармацевтіці С.р.л., Італія
Урофурагін	таблетки по 50 мг; по 30 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці	таблетки по 50 мг; по 30 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці	АТ "Адамед Фарма", Польща
Фурагін	таблетки по 50 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці картонній	таблетки по 50 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці картонній	АТ "Олайнфарм", Латвія

Фурагін	таблетки по 50 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці	таблетки по 50 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці	ПАТ "Галичфарм", Україна
Фурадонін	таблетки по 50 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці	таблетки по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці	АТ "Олайнфарм", Латвія
Фурамаг®	таблетки по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній пачці	капсули по 25 мг, по 10 капсул у блістері, по 3 блістери в пачці з картону	АТ "Олайнфарм", Латвія
Фурамаг®	капсули по 25 мг, по 10 капсул у блістері, по 3 блістери в пачці з картону	капсули по 50 мг по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в пачці з картону	АТ "Олайнфарм", Латвія

Фуразолідон, який випускається промисловим способом, представлений виключно у вигляді таблеток. Для приготування розчину з концентрацією 1:25000, призначеного для зовнішнього застосування, його використовують у складі повязок для лікування опікових ушкоджень різної тяжкості та інфікованих ран.

Як у вітчизняній, так і у зарубіжній науковій літературі представлено низку запатентованих рецептур з використанням фуразолідону для зовнішнього застосування. Наприклад, у патентах України описано склад супозиторіїв, що містять фуразолідон і метронідазол, а також технологію створення гідрогелю комплексної сполуки фуразолідону з кобальтом. Інший патент описує метод отримання наноемульсії типу «олія 'у воді» з фуразолідоном.

Водночас на фармацевтичному ринку України м'які лікарські форми для зовнішнього використання, в яких фуразолідон виступає як АФІ, поки що відсутні.

Одним із ключових напрямів розробки нових лікарських засобів на основі нітрофуранів є покращення їх водорозчинності, що дозволяє оптимізувати фармакокінетичні характеристики цих сполук. У науковій літературі висвітлено ряд досліджень, присвячених підвищенню розчинності похідних нітрофурану у водному середовищі. Відображено також приклади використання нітрофуранів, зокрема фуразолідону, як у складі комбінованих

препаратів, так і в однокомпонентних лікарських формах. Ці сполуки, як правило, застосовують для забезпечення антибактеріальної та протигрибкової дії.

У публікаціях також описано розробку гелю, що містить нітрофуралу у концентрації 0,02–0,03%, з косметичною основою, збагаченою ефірними оліями та рослинними екстрактами. Такий засіб призначений для посилення косметичного ефекту. Згідно із запропонованою методикою, введення нітрофуралу до складу лікарської форми здійснювали у вигляді суспензії шляхом змішування твердої речовини з основою.

Також у науковій літературі згадано протиопікову мазь, створену на основі настою квіток календули, листя осики та ромашки. У цьому засобі нітрофуран міститься в концентрації 0,06%, а його введення до складу мажевої основи виконувалося за суспензійним принципом.

Один із патентів, присвячений засобам для лікування ран і опіків, описує гель, до складу якого входить біокомплекс нітрофуралу з міддю у концентрації 0,01–0,02%. Як гідрофільну основу використано метилцелюлозу, а введення активної речовини здійснювалося за суспензійним методом.

На основі узагальнення літературних даних можна зазначити, що нітрофуран активно застосовуються у створенні м'яких лікарських форм (МЛФ) для зовнішнього використання. Вони можуть бути виготовлені на гідрофобній основі (наприклад, вазелін, ланолін, сополімер стиролу з малеїновим ангідридом) або на гідрофільній основі, здебільшого похідних метилцелюлози.

Суттєвим недоліком зазначених аналогів є введення АФІ у формі суспензії, що негативно впливає на біодоступність препарату та знижує терапевтичну ефективність. У суспензійній формі до МЛФ зазвичай додають речовини, які погано або зовсім не розчиняються ні у воді, ні в основі. Ефективність вивільнення АФІ із суспензійних мазей значною мірою залежить від розміру частинок.

Активні фармацевтичні інгредієнти у нерозчиненій формі характеризуються слабкою здатністю проникати через шкірні покриви, що значно знижує їх терапевтичну ефективність при нанесенні на шкіру.

Тому однією з критично важливих стадій виробництва є максимальне здрібнення частинок активної речовини, що значно ускладнює технологічний процес.

На основі результатів аналізу сучасних фахових вітчизняних та закордонних публікацій було визнано за доцільне використання фурациліну в концентрації 0,03%.

Розроблений гель мав наступн склад:

Фурацилін	0,03%
Carbopol™ Ultrez 10 NF	1,5 %
Полиетиленоксид-400	10 %
Триетаноламін	1,5 %
Вода очищена	до 100 %

3.4 Визначення параметрів якості та обґрунтування технологічного процесу виготовлення гелю

В ході дослідження проводилася оцінка якості отриманих гелів за наступними показниками: зовнішній вигляд, покриваюча здатність, термостабільність, рН.. Додатково визначали реологічні характеристики.

Оцінка органолептичних показників полягала в описі зовнішнього вигляду складів, кольору і запаху, а також визначення їх однорідності (таблиця 3.2). Критерієм однорідності служило відсутність окремих видимих частинок АФІ, сторонніх домішок, а також ознак коагуляції, агрегації частинок, розшарування фаз.

Таблиця 3.7

Показники якості розробленого гелю з нітрофуралом (фурациліном) 0,03%

Зовнішній вигляд, запах, колір	Прозора однорідна гелеподібна маса без сторонніх включень, має слабо виражений характерний запах, світло-жовтого кольору
Покриваюча здатність	Покриття однорідне забарвлене, легко наноситься
Термостабільність	стабільний
Показник рН	$6,06 \pm 0,07$
Кінетична стійкість модельних гелів КК / Розшарування (КК - значення коефіцієнта кінетичної стійкості; розшарування «-» - немає; «+»-так.)	0 / -
В'язкість η , мПа·с (20 об/хв., 20°C)	3250 ± 75
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	69
Коефіцієнт температурного розрідження (Kt)	35,9
Механічна стабільність (МС)	1.12

Під час досліджень була розроблена технологічна схема отримання гелю з фурациліном 0,03%, яка спрощує процес виробництва та скорочує його тривалість.

Етапи технологічного процесу:

- Санітарна підготовка: Дезінфекція приміщень, обладнання, підготовка персоналу.
- Підготовка компонентів: Дозування інгредієнтів, приготування розчину гідроксиду натрію.
- Виготовлення гелевої основи: Розчинення карбомеру Ultrez 10 у воді, додавання розчину гідроксиду натрію до необхідного рН, охолодження до 20–25°C, введення ПЕГ-40 із перемішуванням.

- Приготування розчину АФІ: Фурацилін і сорбінову кислоту розчиняють у пропіленгліколі при 70–75°C, охолоджують до 20–25°C.
- Фасування: Гель фасують у контейнери по 50 г, маркують.

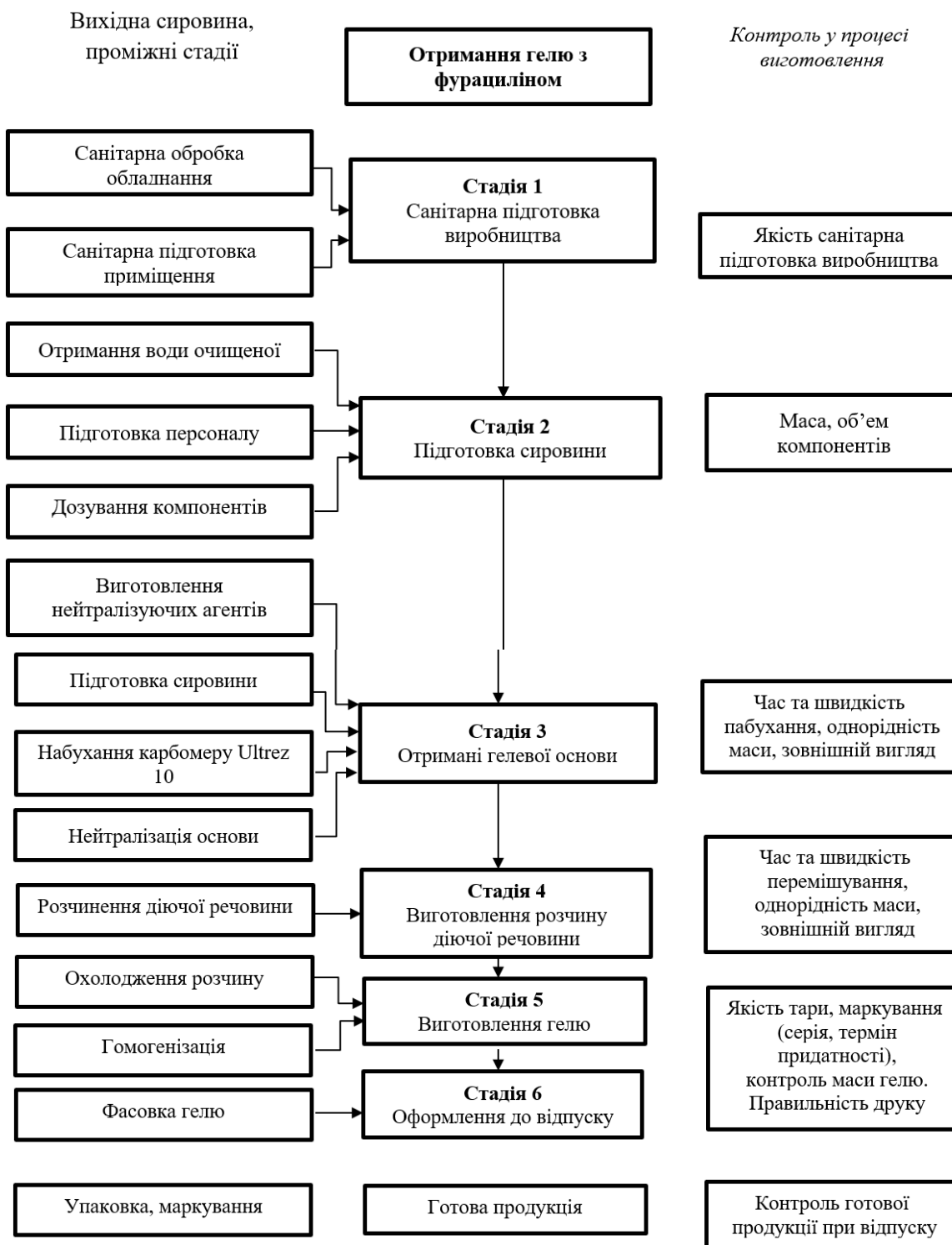


Рис. 3.3 Технологічна схема виготовлення гелю з нітрофуралом (фурациліном) 0,03%

Отриманий гель має прозору, однорідну консистенцію світло-жовтого кольору без сторонніх часток.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Обґрунтовано вибір оптимальної концентрації фурациліну у складі МЛФ, що склала 0,03 %.
2. Проведено дослідження з вибору основи-носія екстемпорального гелю, що розробляється. В якості основи використали карбопол Ultrez 10 у концентрації 1,5 %.
3. Обґрунтовано доцільність використання поліетиленоксид-400 (10%) для досягнення кращої розчинності фурациліну.
4. Запропонована технологічна схема, що спрощує виробництво, скорочує його тривалість та забезпечує контроль якості гелю на кожному етапі.
5. Визначено параметри якості розробленої МЛФ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані актуальних літературних джерел, щодо використання похідних нітрофурану у лікуванні шкірних захворювань як ефективних антибактеріальних препаратів, що пояснюється їх широким спектром антимікробної дії, унікальним механізмом впливу та низькою ймовірністю розвитку резистентності мікроорганізмів.
2. Представлено узагальнену характеристику речовин, які були застосовані для розробки та дослідження гелю для місцевого використання.
3. На основі теоретичного аналізу основних підходів до створення м'яких лікарських форм, проведено планування експерименту, спрямоване на розроблення складу та технології екстемпорального гелю з фурациліном.
4. Висвітлені методики, які включають технологічні, фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження.
5. Обґрунтовано вибір оптимальної концентрації фурациліну у складі МЛФ, що склала 0,03 %.
6. Проведено дослідження з вибору основи-носія екстемпорального гелю, що розробляється. В якості основи використали карбопол Ultrez 10 у концентрації 1,5 %.
7. Обґрунтовано доцільність використання поліетиленоксид-400 (10%) для досягнення кращої розчинності фурациліну.
8. Запропонована технологічна схема, що спрощує виробництво, скорочує його тривалість та забезпечує контроль якості гелю на кожному етапі.
9. Визначено параметри якості розробленої МЛФ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аптека 911 : офіційний сайт. URL: <https://apteka911.com.ua> (дата звернення: 26.10.2025).
2. Аптека Леда : офіційний сайт. URL: <http://leda.kharkov.ua> (дата звернення: 7.10.2025).
3. Байва П. П., Баранова І. І., Мартинюк Т. В. Вивчення реологічних властивостей та розробка технології гелю «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. № 3(4). С. 12–19.
4. Бугай А. В., Семченко К. В. Дослідження переваг карбопола як гелеутворювача у м'яких лікарських формах. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 94–95.
5. Дослідження з визначення мікробіологічної чистоти комбінованого гелю комплексної дії для лікування променевих уражень шкіри / О. І. Бурбан та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали ІХ Міжнар. наук. практ. конф. Харків, 2021. С. 80–84.
6. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
7. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
8. 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.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
10. 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. 3. 732 с.
11. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 10.09.2025).
12. Зуйкіна Є. В. Експериментальне обґрунтування використання емульсійних основ в екстемпоральних м'яких лікарських засобах : дис. ... д-ра філ. наук : 15.00.01. Харків, 2021. 264 с.
13. Карпенко І. А. Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями : дис. ... д-ра філ. наук : 15.00.01. Харків, 2020. 188 с.
14. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 14.10.2025).
15. Марчук А. В., Зуйкіна Є. В. Дослідження з розробки складу екстемпорального гелю антимікробної дії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галізі фармацевтичної технології* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 144–148.
16. Медичний центр «Логус». URL: <http://logus.com.ua> (дата звернення: 4.10.2025).
17. Малоштан Л. М. та ін. Фармакологічне обґрунтування складу діючих речовин у складі гелю «Молодозоль»/ *Фармацевтичний журнал*. 2023. Т. 78, № 2. С. 41-48.

18. Лікарські засоби. Належна практика зберігання : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 19 с.
19. Павлюк Б. В. та ін. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки складу комбінованого гелю для місцевого лікування опіків / *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 35–42.
20. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> (дата звернення: 15.10.2025)
21. Роїк О. М., Нікітіна О. О. Обґрунтування складу та технології гелю для лікування ран та опіків з шавлії лікарської екстрактом. *Технології та інжиніринг*. 2022. № 6(11). С. 89–103.
22. Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г. Технологічні аспекти створення назального гелю протівірусної дії. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 22–27. DOI: 10.24959/uekj.19.12.
23. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 1. 694 с. ; Ч. 2. 638 с.
24. Тюкіна В. С. Зуйкіна С. С. Дослідження з вибору основи для інтраназального гелю на основі фітоолій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р Харків : НФаУ, 2021. С. 185–189.
25. Development, optimization, and evaluation of new gel formulations with cyclodextrin complexes and volatile oils with antimicrobial activity / A. I. Stancu et al. *Gels*. 2024. Vol. 10, № 10. P. 645. DOI: 10.3390/gels10100645.

26. European Directorate for the Quality of Medicines HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2023. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition> (Date of access: 19.09.2025).
27. Güler E., Aksu A., Akalin B. Preparation and characterization of Carbopol-based hydrogels containing dexpanthenol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2023. Vol. 47, № 3. P. 6. DOI: 10.33483/jfpau.1195397.
28. Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. G. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Pharm. Clin. Res.* 2018. Vol. 11, № 8, P. 85–87.
29. Sakipova Z., Zemlicka M. Study of rheological properties of carbomer gels. *Life Sci J.* 2014. Vol. 11(2s). P. 25–27.
30. Schmidt H., Müller R. H. Nanostructured Carbopol® hydrogels for enhanced skin penetration of antibiotics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. Vol. 128. P. 170–178. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.04.001.
31. Tabletki.UA : офіційний сайт. URL: [http:// tabletki.ua](http://tabletki.ua) (дата звернення: 6.10.2025).
32. The Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. Tokyo. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html> (Date of access: 19.09.2025).
33. The United States Pharmacopoeia. Rockville, 2007. 1674 p.
34. The USP Pharmacists Pharmacopoeia. 2-nd ed. Rockville, 2008. 1519 p.

ДОДАТКИ

**ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ
ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ***Олешко Л. В., Зуйкіна С. С.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. Одним із перспективних напрямів розвитку екстемпорального виробництва є удосконалення складу та технології лікарських препаратів, зокрема м'яких лікарських форм (МЛФ).

З огляду на виклики сьогодення в Україні, найбільш затребуваними є МЛФ протимікробної, протизапальної та репаративної дії. Засоби, що розробляються, чи склад яких вдосконалюють, повинні сприяти швидкому та більш повному вивільненню діючих речовин, мати вищий рівень біодоступності. Такі препарати мають бути зручними у використанні та мати експериментально підтверджену ефективність.

Однією з перспективних груп діючих речовин, що володіють протимікробними властивостями є похідні нітрофурану.

Мета дослідження. Метою дослідження стала розробка м'якої лікарської форми на основі похідних нітрофурану.

Методи дослідження. В роботі використані маркетингові, бібліосемантичні та фармакотехнологічні методи досліджень.

Основні результати. Аналіз літературних джерел продемонстрував, що нітрофуранові сполуки вже протягом багатьох років широко застосовуються в медичній практиці. Нині активно ведуться наукові пошуки, спрямовані на розробку нових препаратів для зовнішнього та внутрішнього використання на основі активних фармацевтичних інгредієнтів цього класу.

Похідні 5-нітрофурану залишаються об'єктом численних досліджень як в Україні, так і за її межами. Серед нітрофуранів, які застосовуються та зареєстрованих в Україні на наступні групи: лікарські засоби для внутрішнього застосування (нітрофурантоїн (фурадонін), ніфуроксазид (ерсефурил, ентерофурил, екофурил); лікарські засоби для внутрішньо-зовнішнього застосування: фуразолідон, фуразідін (фурагін, урофурагін, фурамаг, фурасол). Лікарські засоби для зовнішнього застосування: нітрофурал (фурацилін).

Ця класифікація дозволяє швидко орієнтуватися у призначенні препаратів залежно від їх форми та галузі застосування.

Похідні нітрофуранового ряду характеризуються низькою частотою виникнення побічних реакцій та високим рівнем безпеки, особливо при зовнішньому використанні. Вони, зазвичай, добре переносяться, за виключенням поодиноких алергійних реакцій.

Висновки. Ринок лікарських препаратів похідних нітрофурану залишається стабільним і має позитивні перспективи розвитку, що пов'язано зі стійким попитом на доступні та ефективні антисептичні засоби. Створення м'якої лікарської форми на основі похідного нітрофурану є перспективним напрямом розширення асортименту ефективних екстемпоральних ліків.



Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«01» вересня 2025 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Людмила ОЛЕШКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Фармакотехнологічні дослідження з розроблення складу екстемпорального гелю з фурациліном»
керівник кваліфікаційної роботи: Світлана ЗУЙКІНА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «31» березня 2025 року № 81.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2025 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: гелеутворювачі, гель, екстемпоральні лікарські засоби, м'які лікарські форми.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести аналіз властивостей похідних нітрофурану, які використовуються як діючі речовини для створення м'яких гідрофільних лікарських форм, зокрема гелів; теоретично обґрунтувати та експериментально підтвердити оптимальні склади гелів на основі фурациліну з концентрацією активного фармацевтичного інгредієнта, а також запропонувати ефективну технологію їх виготовлення; провести оцінку якості розроблених м'яких лікарських форм на відповідність вимогам нормативної документації та дослідити стабільність цих форм у процесі зберігання.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 9, рисунка – 3.

6. **Консультанти розділів кваліфікаційної роботи**

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Світлана ЗУЙКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків, професор	01.09.2025	01.09.2025
2	Світлана ЗУЙКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків, професор	29.09.2025	29.09.2025
3	Світлана ЗУЙКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків, професор	27.10.2025	27.10.2025

7. **Дата видачі завдання: «01» вересня 2025 року.**

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	вересень 2025 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	вересень 2025 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень 2025 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	листопад 2025 р.	виконано
5	Оформлення роботи	грудень 2025 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Людмила ОЛЕШКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Світлана ЗУЙКІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 81
По Національному фармацевтичному університету
від 31 березня 2025 року

Затвердити теми кваліфікаційних робіт здобувачам вищої освіти 4 курсу (7 семестр) 2025-2026 н. р., група Фм21(4,6з)дво, освітня програма «Фармація», спеціальність «226 Фармація, промислова фармація», галузь знань «22 Охорона здоров'я», рівень вищої освіти другий (магістерський), заочна форма здобуття освіти, термін навчання 4 роки 6 місяців.

№	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра аптечної технології ліків					
1.	Олешко Людмила Вадимівна	Фармакотехнологічні дослідження з розроблення складу екстемпорального гелю з фурациліном	Pharmacotechnological studies on the development of the composition of extemporaneous gel with furatsilin	проф. Зуйкіна С. С.	проф. Ковалевська І. В.

ПІДСТАВА: подання декана фармацевтичного факультету професора Миколи ГОЛШКА

Вірно: пров. фахівець деканату



Алла СЕРДЮК



ВИСНОВОК
експертної комісії про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
«09» грудня 2025 р. № 332812604

Проаналізувавши кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти ОЛЕШКО Людмили, групи 226Ф 21Фм(4,6з)дво-01а, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація» заочної форми здобуття освіти на тему: «Фармакотехнологічні дослідження з розроблення складу екстемпорального гелю з фурациліном / Pharmacotechnological studies on the development of the composition of extemporaneous gel with furatsilin», експертна комісія дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

Голова комісії,
проректор ЗВО з НІР,
професор



Наталя ПОЛОВКО

ВІДГУК

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

Людмили ОЛЕШКО

**на тему: «Фармакотехнологічні дослідження з розроблення
складу екстемпорального гелю з фурациліном»**

Актуальність теми. Ключовим напрямком фармацевтичної розробки є розширення асортименту лікарських форм з вже відомими діючими речовинами, підвищення швидкості та повноти вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з ЛФ, зокрема, при місцевому застосуванні. Тому важливим і актуальним питанням є розробка нових та вдосконалення складу вже існуючих лікарських форм з огляду їх біофармацевтичних аспектів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У кваліфікаційній роботі проведено аналіз вимог до гелів як сучасної лікарської форми, а також окреслено основні напрямки їх застосування. Досліджено асортимент препаратів, до складу яких входять похідні нітрофурану, та виконано детальний аналіз властивостей діючої речовини. Обґрунтовано доцільність використання фурациліну у складі екстемпоральної м'якої лікарської форми (МЛФ). Результатом представленої кваліфікаційної роботи є розробка складу та технології екстемпоральної МЛФ на основі фурациліну.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за обсягом теоретичних узагальнень і практичних досліджень відповідає чинним вимогам до виконання та оформлення кваліфікаційних робіт, а отримані результати мають практичне значення для фармацевтичної практики.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Людмили ОЛЕШКО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник

Світлана ЗУЙКІНА

«14» січня 2026 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Людмили ОЛЕШКО

**на тему: «Фармакотехнологічні дослідження з розроблення складу
екстемпорального гелю з фурациліном»**

Актуальність теми. Сьогодні потреба в нових, ефективних і доступних лікарських препаратах антибактеріальної дії є актуальною, а дослідження з її вирішення – нагальними і затребуваними. Лікарські препарати на основі похідних нітрофурану мають широкий спектр показань до застосування: від обробки дрібних ушкоджень шкіри – саден, подряпин, тріщин, до опіків II і III ступеня, великих гнійних ран і післяопераційних шрамів.

Теоретичний рівень роботи. Проаналізовано дані наукової літератури з технології виготовлення та контролю якості лікарських засобів. Проведено аналіз асортименту м'яких лікарських засобів (МЛЗ) на фармацевтичному ринку України. Обґрунтовано актуальність розробки екстемпорального МЛЗ на основі фурациліну.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором обґрунтовано склад і технологію виготовлення екстемпорального гелю на основі фурациліну.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати досліджень можуть бути використані в подальших дослідженнях для розширення асортименту екстемпоральної м'якої лікарської форми на основі фурациліну.

Недоліки роботи. У тексті роботи виявлено поодинокі орфографічні та технічні неточності, які не впливають на загальний науковий рівень дослідження.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Людмили ОЛЕШКО може бути представлена до захисту в Екзаменаційній

комісії Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо- кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент

проф. Інна КОВАЛЕВСЬКА

«16» січня 2026 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

«16» січня 2026 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: докт. філ., ас. Боднар Л.А.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Зуйкіна С.С., доц.
Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., ас.
Іванюк О.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фм21(4,6з)дво-01а спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» Людмила ОЛЕШКО – з доповіддю на тему «Фармакотехнологічні дослідження з розроблення складу екстемпорального гелю з фурациліном» (науковий керівник, проф. Світлана ЗУЙКІНА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

_____ (підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

Асистент

_____ (підпис)

Любов БОДНАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Людмила ОЛЕШКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньо-професійною програмою Фармація на тему: «Фармакотехнологічні дослідження з розроблення складу екстемпорального гелю з фурациліном»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Олександр ГОНЧАРОВ /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Людмила ОЛЕШКО представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Світлана ЗУЙКІНА

«14» січня 2026 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Людмила ОЛЕШКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Експертній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«16» січня 2026 р.

Кваліфікаційну роботу
захищено у Екзаменаційній
комісії

«4» лютого 2026 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____/ Володимир ЯКОВЕНКО/