

АНОТАЦІЯ

Підлісний О. В. Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація» (спеціалізація – 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація») – Українська військово-медична академія Міністерства Оборони України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України Київ, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню лікарського засобу з упружно-в'язким дисперсійним середовищем у формі крему, що містить активні фармацевтичні інгредієнти антимікробної, протизапальної та знеболюючої дії – цефазолін, декаметоксин та бензокаїн для лікування хірургічних ран.

У результаті проведеного аналізу літературних джерел узагальнені дані щодо етіології, патогенезу сучасних підходів до лікування гнійних ран.

Обґрунтовано методологію створення м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном на основі низки послідовних експериментальних досліджень, що забезпечує технологічну стабільність та терапевтичну ефективність розробленого м'якого лікарського засобу.

У результаті вивчення фармацевтичного ринку України на наявність лікарських засобів, які використовуються для лікування ран, у тому числі, які отримані внаслідок вогнепального поранення, встановлено, що вітчизняні лікарські засоби займають лідируючі позиції.

Аналіз продажу препаратів (2014-2019 рр.) у натуральному та грошовому еквівалентах показав зростання попиту на антибактеріальні, протимікробні та анестезуючі засоби, що стало підґрунтям до поєднання таких активних фармацевтичних інгредієнтів із метою створення крему для лікування ран та ранової інфекції.

Для виробництва м'яких лікарських засобів широко використовують такі активні речовини: антисептики (повідон-йод, хлоргексидин, полігексанід), антибіотики (пеніциліни, аміноглікозиди, фторхінолони); гідрофільні неводні розчинники – пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид-400. При створенні м'якого лікарського засобу проведені дослідження, які спрямовані на отримання м'якого лікарського засобу з додаванням пластифікаторів, зокрема поліетиленоксиду-400, пропіленгліколю та гліцерину. При цьому основну увагу акцентовано на споживчі властивості продукту, зокрема структурно-механічні властивості (ефективна намащуваність). З даною метою отримано модельні зразки, що містять різні співвідношення активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин. З метою надання крему задовільних структурно-механічних властивостей (намащуваності, пластичності) до його складу запропоновано ввести диметикон, який широко використовується у фармацевтичній промисловості.

У процесі фармацевтичної розробки лікарського засобу необхідно перевірити взаємодію активних фармацевтичних інгредієнтів між собою та з допоміжними речовинами. Фізико-хімічними, термогравіметричними та структурно-механічними дослідженнями встановлено відсутність взаємодії цефазоліну, декаметоксину та бензокаїну між собою та допоміжними речовинами (масло вазелінове, віск емульсійний, моностеарат гліцерину, диметикон, поліетиленоксид-400, гліцерин, пропіленгліколь, натрію альгінат).

Враховуючи, що технологічні параметри композиції обумовлені властивостями основи-носія, а також складом рецептури, на першому етапі досліджень вивчено розрахункові показники гідрофільно-ліпофільного

балансу, як показника фізико-механічних властивостей, в залежності від комбінацій речовин, що входять до складу основи.

Встановлено, що оптимальним є два склади м'якого лікарського засобу, що відповідають заданим показникам гідрофільно-ліпофільного балансу. Рецептури даних складів відрізняються між собою кількістю масла вазелінового, емульсійного воску та моностеарату гліцерину. Розрахунковий показник гідрофільно-ліпофільного балансу композицій складає 8,36. При даному показнику гідрофільно-ліпофільного балансу зразки є стабільними протягом певного періоду зберігання – 3 діб. З метою надання композицій пластичність, до складу модельних зразків додано гідрофільно неводні розчинники: гліцерин, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь. Вибір оптимальної концентрації гідрофільно неводних розчинників оснований на дослідженнях осмотичної активності зразків. Результатами дослідження стало вибір поліетиленоксиду-400 у кількості 10 %, пропіленгліколю і гліцерину – по 5 % відповідно.

Пролонгацію дії активних фармацевтичних інгредієнтів забезпечує розчин полімеру. Встановлення оптимальної концентрації розчину полімеру (натрію альгінат) проведено на основі реологічних досліджень. Вивчення залежності структурної в'язкоїсті від концентрації полімеру встановила залежність, що є нелінійною. Збільшення структурної в'язкості відбувається в межах концентрації полімеру до 2,5 %. У подальшому структурна в'язкість зростає повільно. Отже оптимальною є концентрацією розчину натрію альгінату 2,5 %.

Таким чином, на основі проведених комплексних досліджень нами обґрунтовано склад допоміжних речовин м'якого лікарського засобу (у г): масло вазелінове 20,0; віск емульсійний 5,6; моностеарату гліцерину 2,4; диметикон 10,0; поліетиленоксид-400 10,0; гліцерин 5,0; пропіленгліколь 5,0; натрію альгінат 2,5; води очищеної до 100,0.

Наступним етапом досліджень стало обґрунтування способу введення цефазоліну, декаметоксину та бензокаїну до складу основи.

Біофармацевтичними, мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано концентрація та оптимальний спосіб ведення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи. Цефазолін та бензокаїн доцільно вводити до складу основи у формі суспензії з поліетиленоксидом-400, а декаметоксин – у формі розчину у воді очищеній.

Температурний режим введення технологічного процесу є одним із головних фармацевтичних факторів, що підлягає вивченню. Фармако-технологічними дослідженнями вивчено метод отримання емульсій.

Встановлено, що розмір часток цефазоліну та бензокаїну, що введено до складу основи у формі суспензії, є найменшим при отриманні крему методом гарячий/холодний.

Технологічний процес складається з наступних стадій: приготування сировини; приготування розчину декаментоксину та альгінату натрію, отримання суспензії цефазоліну та бензокаїну в поліетиленоксиді-400, приготування основи, ведення концентрату в основу, гомогенізація, відвантажування, фасування крему в туби, пакування туб у пачки, пакування пачок у коробки.

Вивчення структурно-механічних властивостей розробленого лікарського засобу показало, що крем має задовільну намащуваність та характеризується як слабо структурована дисперсна система, що характерно для систем із н'ютонівським типом течії.

Встановлені фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості лікарського засобу: опис; однорідність маси; рН (5,5-6,5); маса вмісту упаковки (28,8 -31,2 г); мікробіологічна чистота (не більше 10^2 бактерій, в тому числі дріжджових та плісневих грибів (сумарно) в 1 г препарату; не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus); кількісне визначення (цефазолін 0,45-0,55 мг/г; бензокаїн 45-55 мг/г та декаметоксин 0,90-1,10 мг/г); герметичність упаковки (туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям); термін та умови зберігання (2 роки при температурі 2-25 °С).

При дослідженні стабільності м'якого лікарського засобу встановлено, що фізико-хімічні показники крему істотно не змінюються впродовж 27 місяців зберігання при температурному режиму 2-25 °С.

Методом «in vitro» доведено, що кінетичні процеси вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із лікарського засобу проходять за рівнянням першого порядку; вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із препарату зменшується в часі (цефазоліну – від $1,8 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ до $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, бензокаїну – від $1,6 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1}$ до $1,2 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1}$, а декаметоксину – від $5,2 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ до $9,2 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$); при збільшенні періоду напіввивільнення (від 39 с до 5331 с для цефазоліну, від 0,62 с до 138 с для бензокаїну та від 11 с до 7291 с для декаметоксину).

Узагальнення результатів фармакологічних (токсикологічна характеристика) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень м'якого лікарського засобу у формі крему дозволило встановити, що він є безпечним і за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам Державної Фармакопеї України.

На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксином і бензокаїном. Розроблено технологічні інструкції, проєкт технологічного регламенту та методики контролю якості, які апробовано в умовах аптек (Бориспільська центральна аптека № 24; КП «Яготинська центральна районна аптека № 20»; Фармацевтичний центр Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» та у промислових умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акти апробації від 15.06.19; 17.02.20; 20.02.20; 26.02.20 та відповідно).

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель № 142340 «Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій».

Ключові слова: технологія, склад, розробка, крем, цефазолін, декаметоксин, бензокаїн.

SUMMARY

Pidlisnyy O.V. Development of composition and technology of soft medicine with cefazolin, decamethoxine and benzocaine for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 - Health care in specialty 226 - "Pharmacy, industrial pharmacy" (specialization - 15.00.01 "Drug technology, pharmaceutical organization and forensic pharmacy") - Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, technology development and research of a drug with an elastic-viscous dispersion medium in the form of a cream containing active pharmaceutical ingredients of antimicrobial and analgesic substances - cefazolin, decamethoxine and benzoic acid.

As a result of the analysis of literature sources the data on etiology, pathogenesis of modern approaches to treatment of purulent wounds are generalized.

The methodology for creating a mild drug is substantiated in the form of a cream with cefazolin, decamethoxine and benzocaine on the basis of a number of consecutive experimental researches that provides technological stability and therapeutic efficiency of the developed soft drug.

As a result of studying the pharmaceutical market of Ukraine for the availability of drugs used to treat wounds, including those received as a result of gunshot wounds, it was found that domestic drugs occupy a leading position.

Analysis of sales of drugs (2014 - 2019) in kind and cash equivalents showed an increase in demand for antibacterial, antimicrobial and anesthetic agents, which

led to the combination of such active pharmaceutical ingredients in order to create a cream for the treatment of wounds and wound infection.

For production of soft medicines the following active substances are widely used: antiseptics (povidone-iodine, chlorhexidine, polyhexanide), antibiotics (penicillins, aminoglycosides, fluoroquinolones); hydrophilic non-aqueous solvents - propylene glycol, glycerin, polyethylene oxide-400. In the development of soft drugs, studies have been conducted to obtain a soft drug with the addition of plasticizers, in particular polyethylene oxide-400, propylene glycol and glycerin. The main focus is on the consumer properties of the product, in particular the structural and mechanical properties (effective lubrication). For this purpose, model samples were obtained containing different ratios of active pharmaceutical ingredients and excipients. In order to provide the cream with satisfactory structural and mechanical properties (lubricity, plasticity), it is proposed to introduce dimethicone, which is widely used in the pharmaceutical industry.

In the process of pharmaceutical drug development it is necessary to check the interaction of active pharmaceutical ingredients with each other and with excipients. Physicochemical, thermogravimetric and structural-mechanical studies revealed no interaction of cefazolin, decamethoxine and benzocaine with each other and excipients (vaseline oil, emulsion wax, glycerol monostearate, dimethicone, polyethylene oxide-400, glycerol, glycerol).

Given that the technological parameters of the composition are determined by the properties of the carrier base, as well as the composition of the formulation, the first stage of research studied the calculated indicators of hydrophilic-lipophilic balance as an indicator of physical and mechanical properties, depending on combinations of substances.

It was found that two soft drug formulations that correspond to the specified indicators of hydrophilic-lipophilic balance are optimal. The formulations of these compositions differ in the amount of vaseline oil, emulsion wax and glycerol monostearate. The calculated index of hydrophilic-lipophilic balance of the compositions is 8,36. With this indicator of hydrophilic-lipophilic balance, the

samples are stable for a certain period of storage - 3 days. In order to give the compositions plasticity, hydrophilic non-aqueous solvents glycerin, polyethylene oxide-400, propylene glycol were added to the model samples. The choice of the optimal concentration of hydrophilic non-aqueous solvents is based on the study of the osmotic activity of the samples. The results of the study were the choice of polyethylene oxide-400 in the amount of 10%, propylene glycol and glycerin - 5%, respectively.

Prolongation of the active pharmaceutical ingredients provides a polymer solution. Determination of the optimal concentration of the polymer solution (sodium alginate) was performed on the basis of rheological studies. The study of the dependence of the structural viscosity on the polymer concentration established a dependence that is nonlinear. The increase in structural viscosity occurs within the polymer concentration up to 2,5%. Subsequently, the structural viscosity increases slowly. Therefore, the optimal concentration of sodium alginate solution is 2,5%.

Thus, on the basis of the conducted complex researches we have substantiated the composition of excipients of the soft drug (in g): vaseline oil 20,0; emulsion wax 5,6; glycerol monostearate 2,4; dimethicone 10,0; polyethylene oxide-400 10,0; glycerin 5,0; propylene glycol 5,0; sodium alginate 2,5; purified water up to 100,0.

The next stage of research was the substantiation of the method of introduction of cefazolin, decamethoxine and benzocaine into the base.

Biopharmaceutical and microbiological studies substantiate the concentration and optimal method of conducting active pharmaceutical ingredients in the composition of the base. Cefazolin and benzocaine should be introduced into the base in the form of a suspension with polyethylene oxide-400, and decamethoxine - in the form of a solution in purified water.

The temperature regime of the introduction of the technological process is one of the pharmaceutical factors to be studied. Pharmacological research has studied the method of obtaining emulsions.

It was found that the particle size of cefazolin and benzocaine, introduced into the base in the form of a suspension, is the smallest when receiving the cream by the hot / cold method.

The technological process consists of the following stages: preparation of raw materials; preparation of a solution of decamentoxin and sodium alginate, obtaining a suspension of cefazolin and benzocaine in polyethylene oxide-400, preparation of the base, maintenance of the concentrate in the base, homogenization, shipment, packing of cream in tubes, packing of tubes in packs, packing of packs in boxes.

The study of the structural and mechanical properties of the developed drug showed that the cream has a satisfactory lubricity and is characterized as a poorly structured dispersed system, which is characteristic of systems with the Newtonian type of flow.

Established physico-chemical and pharmaco-technological properties of the drug: description; mass homogeneity; pH (5,5 - 6,5); the contents of the package (28,8 - 31,2 g); microbiological purity (not more than 10^2 bacteria, including yeast and molds (total) in 1 g of the drug; the presence of bacteria of the family Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* is not allowed); quantitative determination (cefazolin 0,45-0,55 mg / 1 g; benzocaine 45 - 55 mg / 1 g and decamethoxine 0,90 - 1,10 mg / 1 g); tightness of packing (aluminum tubes with an internal varnish covering); term and conditions of storage (2 years at a temperature of 2-25 ° C).

In the study of the stability of the soft drug, it was found that the physicochemical parameters of the cream do not change significantly during 27 months of storage at a temperature of 2 - 25 ° C.

The "in vitro" method has shown that the kinetic processes of release of active pharmaceutical ingredients from the drug follow the first order equation; the release of active pharmaceutical ingredients from the drug decreases over time (cefazolin - from $1,8 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ to $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, benzocaine - from $1,6 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$ to $1,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and decamethoxine – from $5,2 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ to $9,2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$); with increasing half-life (from

39 s to 5331 s for cefazolin, from 0,62 s to 138 s for benzocaine and from 11 s to 7291 s for decamethoxine).

Generalization of the results of pharmacological (toxicological characteristics) and microbiological (antimicrobial activity, microbiological purity) studies of a soft drug in the form of a cream allowed to establish that it is safe and in all microbiological indicators meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The composition and technology of the mild drug in the form of a cream with cefazolin, decamethoxine and benzocaine are substantiated on the basis of pharmaco-technological, physico-chemical, microbiological and pharmacological studies. Technological instructions, draft technological regulations and quality control methods have been developed and tested in pharmacies (Boryspil Central Pharmacy № 24; KP "Yahotyn Central District Pharmacy № 20"; Pharmaceutical Center of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" and in industrial conditions of PJSC SPC "Borshchahiv HFZ" (acts of approbation from 15.06.19; 17.02.20; 20.02.20; 26.02.20 and respectively).

The novelty of the research is protected by the patent of Ukraine for a utility model № 142340 "Drug in the form of a cream of complex antimicrobial, anti-inflammatory and anesthetic action".

Key words: technology, composition, development, cream, cefazolin, decamethoxine, benzocaine.

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М. Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції Об'єднаних сил. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ : НМАПО імені П.Л. Шупика, 2018. Вип. 30. С 436-447. (Особистий внесок –

проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

2. Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Козіко Н.О., Соломенний А.М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства*. 2019. Том 8. № 5. С. 186-192. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

3. Тарасенко В.О., Кучмістова О.Ф., Соломенний А.М., Підлісний О.В. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України*. 2019. № 4. С. 111-117. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

4. Підлісний О.В. Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Здоров'я суспільства*. 2020. Том 9. № 2. С. 46-51. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Статті в іноземних виданнях:

5. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.А., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецент*. 2019, том 22, № 6. С. 924-937. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

6. Pidlisnyy O. Determination of optimum concentration of cefazolin in the ointment for the treatment of wounds. *Norwegian journal of development of the international science*. 2019. № 36. P 49-51. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

7. Tarasenko V.O., Davtian L.L., Solomenniy A.M., Pidlisniy O.V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-

inflammatory and anaesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. № 4. P. 37-39. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

8. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (1). P 92-99. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

9. Theoretical Basis of creation of soft medicinal products of local application V. Tarasenko, A. Solomenyy, O. Pidlisnyy, A. Koval, V. Vashuk, A. Shmatenko, L. Davtian, N. Tachtaulova, I. Sakhanda, N. Koziko, M. Shymeiko *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (2) P.130-6. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

10. Tarasenko V., Pidlisniy O. Biopharmaceutical aspects of technology of soft medicinal forms. *Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph*. Riga. 2020. P 568-591. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання частини видання).

Патенти

11. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій: пат 142340 Україна, № U202000232; заявл. 15.01.2020; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10 (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, подання документації для отримання патенту).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

Статті

12. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран / О.П. Шматенко, О.В. Підлісний та ін. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1 № 1. С. 50-63. (Особистий внесок –

проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Тези доповідей

13. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Послідовність фармакоекономічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран. *Topical issues of the development of modern science: Abstracts of the 5th International scientific and practical conference, Sofia, Bulgaria, 2020 January 15-17. Publishing House “Accent”. 2020. P. 1020-1023.* (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

14. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України *Science, society, education: topical issues and development prospects. Abstract of the 2nd International scientific and practical conference. Kharkiv, Ukraine. 2020 January 20-21. P. 141-143.* (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

15. Pidlisniy O.V., Davtian L.L., Shmatenko O.P., Theoretical basis of creating emulsion medicines for treatment of wound processes. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств : сборник материалов факультетских чтений школы фармации проводимых в рамках международной научно-практической конференции “Дни университета-2019: Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции”.* Алматы, 5-6 декабря 2019. С.94-95. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

16. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Ранові покриття. *Science, society, education: topical issues and development prospects: abstracts of the 5th International scientific and practical conference. Kharkiv, Ukraine. 2020. April 12-14 Pp. 167-169.* (Особистий внесок –

проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

17. Shmatenko O., Solomenniy A., Pidlisniy O. Basic directions of development of the pharmaceutical composition for treatment of the ras. *Eurasian scientific congress: abstracts of the 4th International scientific and practical conference*. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2020. April 19-21 Pp 101-104. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

18. Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики* : мат. міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса. 2020. 15-16 трав. Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2020. С 23-29. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

19. Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М., Притула Р.Л. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук* : матеріали II науково-практичної конференції, м. Полтава. 2020, 22-23 трав. Херсон : Видавництво «Молодий вчений, 2020. Ч. 2. С 110-113. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез доповідей).

20. Шматенко О.П., Підлісний О.В., Притула Р.Л. Розробка м'якої лікарської форми з антимікробними, протизапальними та анестезуючими властивостями для потреб медичної служби Збройних Сил України. *Наукова конференція молодих вчених* : зб. тез. доп., м. Київ. 2020. 25-27 трав. Київ. 2020. С. 64. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання тез).