

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА**

ТАРАСЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА



УДК: 615.014.2:615.322:616.594.1:613.49

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
З АНЕСТЕЗУЮЧОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ПОТРЕБ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ
ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ**

15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі військової фармації Української військово-медичної академії Міністерства оборони України.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика,
завідувач кафедри фармацевтичної технології
і біофармації.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
БАРАНОВА ІННА ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри товарознавства;

доктор фармацевтичних наук, професор
МНУШКО ЗОЯ МИКОЛАЇВНА,
заслужений діяч науки і техніки України,
Харківська медична академія післядипломної освіти,
професор кафедри менеджменту і економіки у сімейній
медицині;

доктор фармацевтичних наук, професор
ХОМЕНКО ВІКТОР МИКОЛАЙОВИЧ,
заслужений працівник охорони здоров'я України,
Донецький національний медичний університет,
завідувач кафедри фармації та фармакології.

Захист відбудеться «03» вересня 2021 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Із дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «03» серпня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор



А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Широке застосування сучасної вогнепальної зброї в осередках військових конфліктів обумовлює збільшення кількості тяжких поранень, які характеризуються значними ушкодженнями м'яких тканин, судин тощо.

Під час проведення операції Об'єднаних сил (антитерористичної операції) незаконними збройними формуваннями застосовуються сучасні види важкої зброї, зокрема й заборонені летальні засоби військової боротьби, що зумовлює зростання питомої ваги вогнепальних та комбінованих поранень у структурі санітарних втрат до 75 %. У 28 % випадків це призводить до гнійно-інфекційних ускладнень та обумовлює збільшення тривалості лікування (за даними проф. Заруцького Я. Л. та проф. Білого В. Я.).

У сучасному світі удосконалюється не тільки тактика ведення бойових дій, але й способи лікування ран. Безпосередньо на полі бою та на етапах медичної евакуації (перший і другий рівні медичного забезпечення) поранених актуальними є перев'язувальні матеріали та лікарські засоби (ЛЗ) із пружно-в'язким дисперсійним середовищем для зовнішнього застосування, зокрема мазі, креми, гелі, плівкоутворювальні аерозолі/спреї та плівкові матеріали з іммобілізованими ЛЗ. Широке використання означених ЛЗ обумовлено простотою та зручністю застосування, тому лікування ран аплікаційними методами залишається пріоритетним у військово-медичній практиці.

Незважаючи на велику кількість препаратів на фармацевтичному ринку, ускладнення гнійно-ранових процесів має тенденцію до збільшення. Проблемним питанням розробки ЛЗ для лікування ран присвячені праці М. О. Ляпунова, І. М. Перцева, О. І. Тихонова, В. В. Гладишева, Є. В. Гладуха, Л. Л. Давтян та інших вітчизняних учених, проте наукові підходи до опрацювання складу й технології комбінованих ЛЗ для зовнішнього застосування у різних лікарських формах вимагають подальшого теоретичного та експериментального обґрунтування.

Комбіновані ЛЗ для місцевого застосування, які складають лише 16 % від кількості м'яких лікарських засобів (МЛЗ) для застосування у дерматології, переважно містять протигрибкові, антимікробні, антивірусні, протизапальні (глюкокортикостероїдні) засоби. Вони впливають на перебіг ранового процесу, значно покращують результати лікування хворих із вогнепальними пораненнями. Однак досвід військових хірургів (2014–2021 рр.) показує, що наявний асортимент не повною мірою відповідає вимогам військово-польової хірургії, оскільки не забезпечує комплексного впливу на провідні фактори патогенезу відповідно до фази ранового процесу.

Вищезазначене обумовило актуальність цього дослідження, яке спрямоване на вирішення важливої проблеми вітчизняної медичної та фармацевтичної науки і практики – створення комбінованих ЛЗ місцевої дії з рослинними та синтетичними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) анестезуючої, антимікробної та протизапальної дії, з урахуванням сучасних досягнень фармацевтичної технології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії Міністерства оборони (МО) України (ДР № 0121U111688). Тему роботи затверджено Вченою радою Української військово-

медичної академії МО України (протокол № 20 від 18 грудня 2015 р.) та внесені технічні зміни в назву теми (протокол від № 209 16 грудня 2019 р.).

Мета і завдання дослідження. *Мета* дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні методологічних підходів щодо розробки ЛЗ місцевої дії з різним типом дисперсійного середовища для комплексного лікування ран на етапах медичної евакуації поранених.

Для реалізації зазначеної мети необхідно було виконати такі *завдання*:

- провести аналіз та узагальнити дані літературних джерел у розрізі сучасних уявлень про лікування ран на етапах медичної евакуації поранених;
- розробити методологію теоретичного й експериментального обґрунтування створення та дослідження ЛЗ місцевої дії, які призначені для комплексної терапії ран на етапах медичної евакуації поранених;
- провести маркетингові дослідження щодо доцільності створення комбінованих ЛЗ для лікування ран;
- обґрунтувати оптимальний склад і технологію створення комбінованих ЛЗ місцевої дії – плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель;
- реалізувати комплекс фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, фармакологічних, мікробіологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу та технології ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища у формі плівкоутворювального аерозолу, крему, гелю з антимікробною (мірамістин, офлоксацин), анестезуючою (бензокаїн), протизапальною (СО₂ екстракт ромашки) активністю для лікування ран на етапах медичної евакуації поранених;
- провести фармакокінетичні дослідження (метод *in vitro*) розроблених ЛЗ з метою визначення їх біодоступності;
- провести фармакокінетичні дослідження (метод *in vivo*) розроблених ЛЗ з метою установлення фармакокінетичної поведінки АФІ у крові та тканинах щурів;
- дослідити вплив виду упаковки й умов зберігання та стабільність розроблених ЛЗ, визначити термін їх придатності;
- узагальнити дані фармакологічних і мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти опрацьованих ЛЗ;
- здійснити апробацію опрацьованої технології ЛЗ в умовах аптек та промислового виробництва на підставі розроблених технологічних інструкцій та проєктів технологічних регламентів (ТР).

Об'єкти дослідження: мазеві основи, плівкоутворювальний аерозоль, крем, гель, мірамістин, офлоксацин, бензокаїн, СО₂ екстракт ромашки, допоміжні речовини.

Предмет дослідження – наукові (методологічні) підходи до розробки ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища для місцевого застосування, з урахуванням потреб медичної служби Збройних сил (ЗС) України.

Методи дослідження. Для виконання зазначених завдань у роботі використані загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), органолептичні (зовнішній вигляд, однорідність, запах, колір), фармакотехнологічні (термо- і колоїдна стабільність, структурно-механічні властивості), фізико-хімічні (рН, структурна в'язкість, намащуваність, екструзійна здатність), біофармацевтичні (вивільнення АФІ в залежності від способу їх введення); фармакокінетичні (*in vitro* – встановлення

біодоступності, *in vivo* – ізолювання та виявлення АФІ у крові та тканинах щурів), мікробіологічні (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) та фармакологічні (специфічна активність, гостра та хронічна токсичність), математичні (статистична обробка результатів) та графічні методи досліджень, які дали змогу об'єктивно і ґрунтовно оцінити якісні та кількісні показники розроблених ЛЗ на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених даних.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вирішено науково-практичну проблему обґрунтування та встановлення методологічних принципів оптимізації досліджень зі створення ефективних комбінованих ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для потреб медичної служби ЗС України: плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель з мірамістином, офлоксацином, бензокаїном і СО₂ екстрактом ромашки для лікування різних фаз ранового процесу.

У результаті дослідження, сформульовано низку положень і висновків, що містять елементи наукової новизни, зокрема:

вперше:

- доведено актуальність розробки плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю й обґрунтовано доцільність їх застосування для потреб медичної служби ЗС України;

- проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо взаємодії та побічної дії зареєстрованих в Україні ЛЗ групи D за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТС);

- запропоновано методологічний підхід до розробки ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином і СО₂ екстрактом ромашки;

- встановлено закономірність впливу фармацевтичних факторів на якість розроблених ЛЗ, які дозволяють спрогнозувати та науково обґрунтувати технологію їх виробництва/виготовлення;

- розроблено промислову та аптечну технології виробництва/виготовлення запропонованих ЛЗ із бензокаїном, офлоксацином, мірамістином та СО₂ екстрактом ромашки;

- проаналізовано стабільність розроблених ЛЗ, обґрунтовано терміни їх придатності та умови зберігання;

- досліджено фармакокінетичні властивості (метод *in vitro* та *in vivo*) опрацьованих ЛЗ для місцевого застосування;

удосконалено:

- принципи оптимізації номенклатури ранозагоювальних ЛЗ для потреб ЗС України на основі аналітичної оцінки даних, які впливають на проведення фармакотехнологічних досліджень;

- методологічні підходи до розробки технології виробництва/виготовлення ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для потреб медичної служби ЗС України;

дістали подальшого розвитку:

- методологія проведення маркетингових досліджень й аналіз фармацевтичного ринку України на ЛЗ для лікування ран та інфекції в рані;

- підходи до фармацевтичної розробки ЛЗ із різним дисперсійним середовищем місцевої дії для лікування ран та інфекційного процесу в рані;
- методики проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень ЛЗ;
- комплексність оцінки показників якості розроблених ЛЗ.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі цілеспрямованого регулювання фармакотехнологічних факторів створено та запропоновано для практичної медицини та фармації нові ЛЗ з анестезуючою, антимікробною і протизапальною дією для лікування ран та ранової інфекції. Одержані результати науково-практичних досліджень є фундаментальною основою для оптимізації системних технологічних принципів розробки комбінованих ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю для лікування різних фаз ранового процесу для потреб медичної служби ЗС України.

За результатами проведених комплексних експериментальних досліджень обґрунтовані, розроблені та апробовані промислові технології виготовлення та напрацьовані дослідно-промислові зразки розроблених крему та гелю під умовними назвами АРМ-крем та АРМ-гель в умовах виробництва Публічного акціонерного товариства «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (ПАТ НВЦ «БХФЗ»), м. Київ (Акти від 15.06.2020 р.).

Розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту (ТР) на виробництво крему та гелю під умовними назвами АРМ-крем та АРМ-гель (ДВД 64-23518596-01 від 15.06.2020 р.), а також проєкти методик контролю якості (МКЯ) ЛЗ АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель.

АРМ-крем та АРМ-гель уведено в план упровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ» до 2026 р. (Акт від 15.06.2020 р.). Технологію ЛЗ АМО-золь апробовано в умовах промислового виробництва АО «Стома» (м. Харків).

Технологію запропонованих АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю апробовано в аптечних закладах, розроблені та затверджені технологічні інструкції виготовлення АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю в умовах КП «Бориспільська центральна аптека № 24», м. Бориспіль (Акти від 16.03.2020 р. та 23.04.2020 р. відповідно); КП «Яготинська центральна районна аптека № 20», м. Яготин (Акти від 16.03.2020 р., 27.04.2020 р. та 27.04.2020 р. відповідно); фармацевтичний центр Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ»), м. Київ (Акти від 16.03.2020 р.).

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності НВМКЦ «ГВКГ»; Військово-медичного клінічного центру (ВМКЦ) Південного регіону; Головного військово-медичного клінічного центру (ГВМКЦ) Державної прикордонної служби України (Акти від 03.03.2021 р., 04.12.2020 р., 12.05.2021 р. відповідно).

Результати експериментальних досліджень, методологічних принципів і теоретичних положень дисертаційної роботи викладені у колективній монографії «Biopharmaceutical aspects of technology of soft medicinal forms» (Conceptual options for the development of medical science and education: Collective monograph. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», Riga 2020), посібнику «Лікарська взаємодія та

безпека ліків» (Київ, 2012), навчально-методичних посібниках «Персоналізований підхід до зовнішньої терапії в дерматології» (Київ, 2020 р.) та «Макроеlementи в лікарських засобах і розчинах для перитоніального діалізу» (Київ, 2019 р.).

Новизна наукових досліджень захищена патентами України: патент 89543 Україна, А61К 9/12 від 25.05.2020 р. «Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолі антимікробної та анестезуючої дії»; патент 142340 А61К 9/06 від 25.05.2020 р. та 142740 А61К 9/00 від 25.06.2020 р. «Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії».

Результати наукових положень викладені у методичних рекомендаціях «Основа для плівкоутворювального аерозолі» (узгоджені Департаментом реалізації політик Міністерства охорони здоров'я України від 25.11.2019 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науковий та освітній процес закладів вищої освіти (ЗВО) фармацевтичного (медичного) профілю України, зокрема: кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (Акт від 26.11.2020 р.); кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (Акт від 12.02.2021 р.); кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (Акт від 02.06.2020 р.); кафедри товарознавства Національного фармацевтичного університету (Акт від 09.02.2021 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (Акт від 15.02.2021 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Акт від 21.10.2020 р.); кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (Акт від 22.06.2020 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (Акт від 18.05.2020 р.); кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (Акт від 22.06.2020 р.); кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (Акт від 22.05.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науково-експериментальним дослідженням. У комплексних випробуваннях із розробки складу та технології ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища для потреб медичної служби ЗС України – плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель із бензокаїном, мірамістином, офлоксацином і СО₂ екстрактом ромашки, над якими працював науковий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом:

- здійснено пошук та аналітичний огляд джерел літератури щодо сучасного стану та перспектив виробництва плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю, світових тенденцій виробництва аплікаційних препаратів;

- проведено аналітичну оцінку даних з метою узагальнення структури захворюваності військовослужбовців, основних видів поранень, травм та інших пошкоджень шкірних покривів, які потребують використання ранозагоювальних засобів;

- виконано маркетингові дослідження номенклатури наявних на фармацевтичному ринку України ЛЗ для лікування ранового процесу;

- визначено напрям та методологію проведення досліджень із розробки та впровадження у практичну діяльність ЛЗ для лікування ран та ранової інфекції;
- розроблено науково-методичні підходи до технології виробництва (виготовлення) плівкоутворювального аерозолю, крему, гелю та методів їх дослідження;
- оброблено та систематизовано результати фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

Автором окреслено мету та методологічні підходи до їх вирішення, обрані об'єкти та методи досліджень, виконано експериментальну частину роботи, яка описана у дисертації. На підставі теоретичного матеріалу та експериментальних випробувань, обґрунтовано склад, показники контролю якості ЛЗ із пружно-пластичним та газоподібним дисперсійним середовищами (крем, гель, плівкоутворювальний аерозоль), розроблено й апробовано їх аптечну та промислову технологію.

Узагальнено результати фармакологічних, фармакокінетичних і біологічних досліджень щодо вивчення ефективності та нешкідливості розроблених ЛЗ. Із наукових праць, які опубліковані у співавторстві, у дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом власних досліджень автора.

Постановка завдань, обговорення одержаних результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового консультанта. У друкованих працях, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, формулюванні висновків та підготовці матеріалів до друку.

Аналіз одержаних результатів досліджень, математико-статистична обробка матеріалів та їх інтерпретація проведені самостійно. Персональний внесок у всіх опублікованих працях із співавторами (Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Ю. В. Вороненком, В. В. Трохимчуком, О. П. Шматенком, А. О. Дроздовою, О. І. Літусом, В. В. Руденком, Д. С. Волохом, К. Л. Косяченком, О. Ф. Кучмістовою, Н. О. Козіко, Г. М. Войтенком, Т. В. Проценко, Я. М. Юрчик, А. М. Соломенним, Г. В. Загорієм, П. С. Сиротою, В. О. Кучмістовим, О. В. Підлісним, Р. Л. Притулою, І. О. Власенко, А. С. Коваль, О. В. Миропольською, І. В. Сахандою, О. М. Власенко, Е. Н. Руденко, Н. В. Гончаренко, В. В. Шматенко, Н. О. Тахтауловою, І. Ю. Листопадом, Т. С. Негодою, Н. М. Гончарук, І. Г. Гринчуком, О. М. Риковою, Н. В. Ковальновою) вказується за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку опублікованих праць.

Апробація результатів дослідження. Основні теоретичні та експериментальні результати дисертаційного дослідження оприлюднено та обговорено на республіканських та міжнародних конференціях, зокрема на: V Міжнар. наук.-практ. конф. (XV Конгрес СФУЛТ) (м. м. Чернівці – Київ – Чикаго, 2014 р.); IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2014 р.); конф. «World Health Day» (м. Київ, 2015 р.); наук.-практ. конф. «Досвід організації медичного забезпечення Збройних сил України та інших військових формувань у ході АТО» (м. Київ, 2015 р.); II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 2015 р.); VIII Нац. з'їзді фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 2016 р.); наук.-практ. конф. «Впровадження

належних практик у фармації: досягнення, перспективи та проблеми» (м. Київ, 2017 р.); Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці» (м. Харків, 2018 р.); 3th Intern. Conf. «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions» (Stuttgart, Germany, 2018); 8th Intern. Conf. «Science and Society» (Hamilton, Canada, 2018); 3th Intern. Youth Conf. «Perspectives of science and education» (New York, USA, 2018); Intern. Scient. Conf. Czech Republic «Advances of science» (Karlovy Vary – Ukraine, 2018); III Intern. Scient. Congress of Scientists of Europe and Asia (Austria – Russia – Kazakhstan – Canada – Ukraine – Czech Republic, 2018); V–VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2013, 2016, 2018 рр.); Міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 2018 р.); V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 2019 р.); VIII междунар. науч.-практ. конф. «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (г. г. Алмата – Киев, 2019 г.); 5th Intern. Scient. and Pract. Conf. «Topical issues of the development of modern science» (Sofia, Bulgaria, 2020); 2nd Intern. Scient. and Pract. Conf. «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Kharkiv, 2020 р.); II наук.-практ. конф. «Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук» (м. Полтава, 2020 р.); Міжнар. наук.-практ. конф. «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 2020 р.); наук. конф. мол. вчених УВМА (м. Київ, 2013, 2016, 2018–2021 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 66 наукових праць: 29 статей у наукових фахових виданнях (18 – у наукових фахових виданнях України, 5 – у наукометричних журналах бази даних Web of Science, 2 – у міжнародних журналах Норвегії та Італії, 4 – в інших виданнях), 3 патенти України, 1 колективна монографія (розділ), 1 методичні рекомендації, 3 посібники та 29 тез доповідей на з'їздах і науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 513 сторінках машинопису, складається з анотації, вступу, огляду літератури (розділ 1), п'яти розділів експериментальної частини (розділи 2–6), висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 303 сторінки. Робота ілюстрована 118 таблицями та 63 рисунками. Бібліографія містить 421 джерело літератури, з них 293 кирилицею і 128 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дослідження; вказано на зв'язок роботи з науковою тематикою; визначено мету, завдання, об'єкт, предмет, сформульовано методологічну основу дослідження; висвітлено наукову новизну, науково-теоретичне та практичне значення одержаних результатів; наведено відомості про апробацію результатів дослідження, структуру та обсяг дисертації.

У **Розділі 1 «Лікування ран на сучасному етапі (аналітичний огляд літератури)»** проаналізовано та узагальнено наукові літературні джерела та окреслено сучасні тенденції, проблеми та напрями лікування ран, зокрема на етапах

медичної евакуації поранених. Доведено, що питання розробки, виробництва та застосування різноманітних ЛЗ для лікування ран знайшли широке наукове обґрунтування, але процеси, пов'язані з технологічними особливостями створення нових і удосконалення наявних складів мазей, гелів, медичних аерозолів, вимагають розробки нових наукових підходів, розширення всебічних та ґрунтовних біофармацевтичних досліджень.

У Розділі 2 «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи» проаналізовано та узагальнено стан вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ групи D за АТС класифікацією. Виявлено тенденції, які притаманні інноваційній діяльності вітчизняної фармацевтичної індустрії, зокрема зосереджено увагу на перспективі фармацевтичної розробки нових комбінованих ЛЗ для аплікаційної терапії.

Викладено загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань з метою створення ЛЗ для лікування ран. Обґрунтована методологія базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Представлено об'єкти досліджень, визначено властивості АФІ та допоміжних речовин. Наведено вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних, фармакологічних досліджень, а також МКЯ запропонованих ЛЗ, які були використані у процесі розробки складу, технології та оцінки їх якості.

У Розділі 3 «Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у формі плівкоутворювального аерозолі» для розробки складу ЛЗ, проведено експериментальний вибір оптимального співвідношення допоміжних речовин, які забезпечували б відповідні структурно-механічні характеристики, стабільність та біологічну доступність. У ході роботи було обрано 39 модельних зразків та проведено дослідження щодо визначення їх динамічної в'язкості – на рівні 10–40 мПа·с (рис. 1).

Ураховуючи місце застосування ЛЗ – ранова поверхня, було сформульовано медико-біологічні вимоги до препарату: адгезивність, динамічна в'язкість (10–40 мПа·с при температурі 20 °С), які зможуть забезпечити утворення тонкої плівки, еластичність, пролонгованість дії АФІ, поетапність вивільнення активних речовин, низьку осмотичну активність, рН (3,5–5,5). На підставі закладених медико-біологічних вимог до препарату, для подальших досліджень обрано модельні зразки №№ 7, 9, 16–24, 28, 29, 31, 32, 34, 37, 38.

Ефективність ЛЗ залежить від здатності основи вивільняти АФІ. Тому вивчалася кінетика вивільнення (*in vitro*) АФІ в залежності від основи. До складу обраних основ бензокаїн попередньо введено у кількості 5 %.

Ураховуючи розчинність бензокаїну в етанолі, його вводили у формі розчину в етанолі (рис. 2).

При розробці ЛЗ із вмістом анестетику необхідною умовою стало програмування на активне вивільнення бензокаїну протягом перших 5–7 хв нанесення ЛЗ на поверхню рани з наступним переходом (з 7–10 хв) на більш повільне вивільнення бензокаїну.

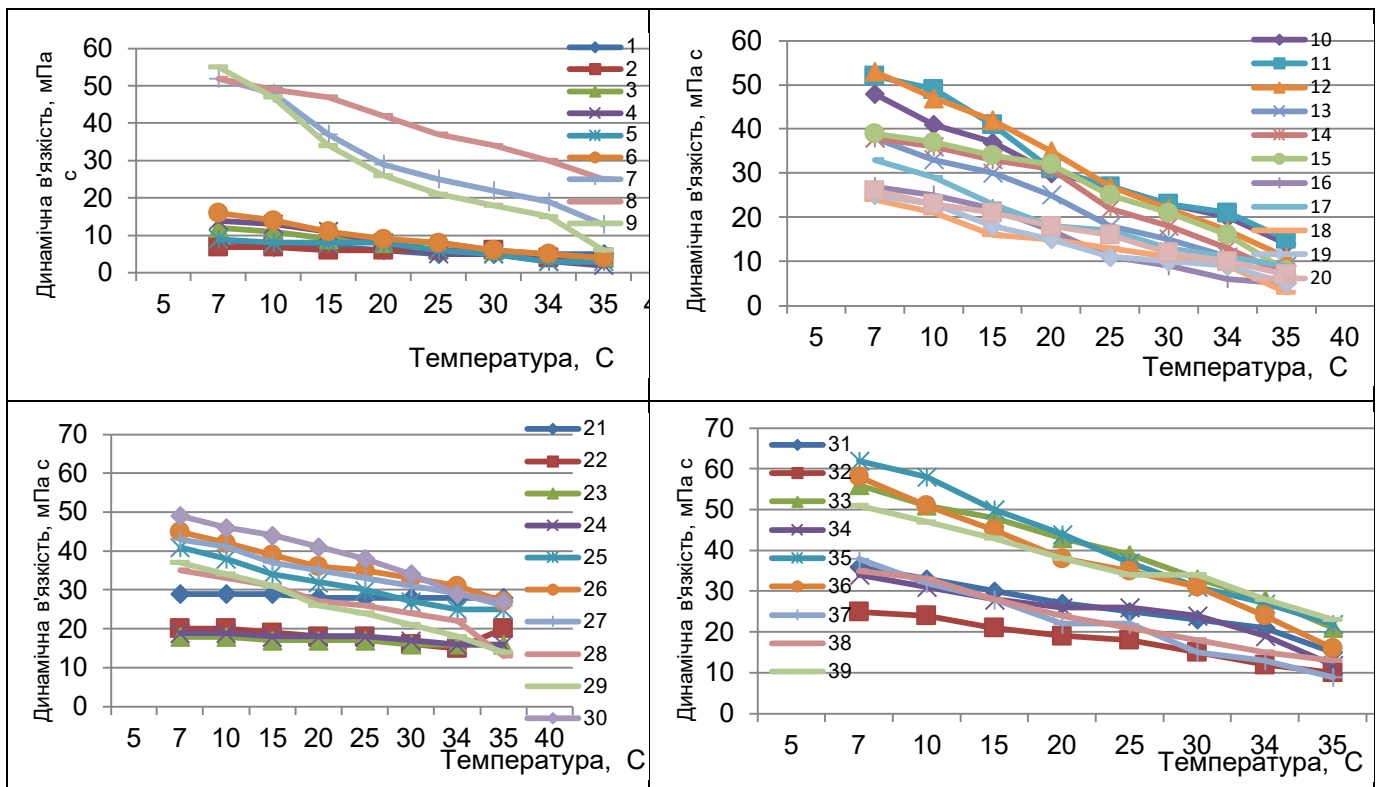


Рис. 1 Графічна залежність динамічної в'язкості модельних зразків № № 1–39 від температури

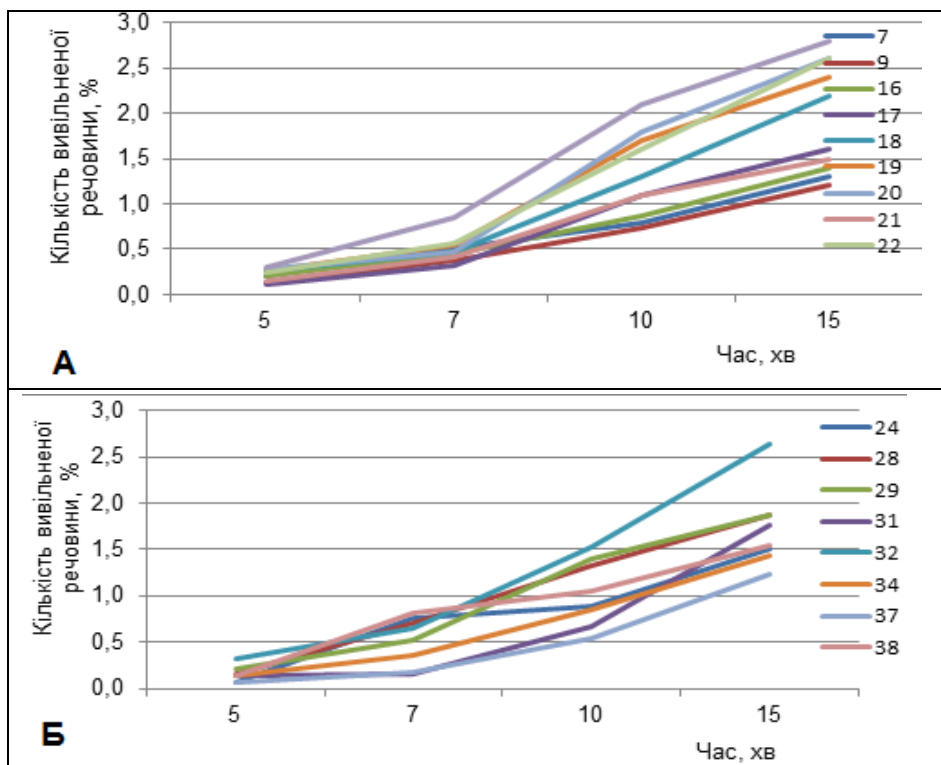


Рис. 2 Графіки кінетики вивільнення бензокаїну в діалізіат із модельних зразків

Виходячи з даної гіпотези нами виключені модельні композиції №№ 17–23 і №№ 28, 29, 32, які мали інтенсивне вивільнення, починаючи з 10 хв експерименту.

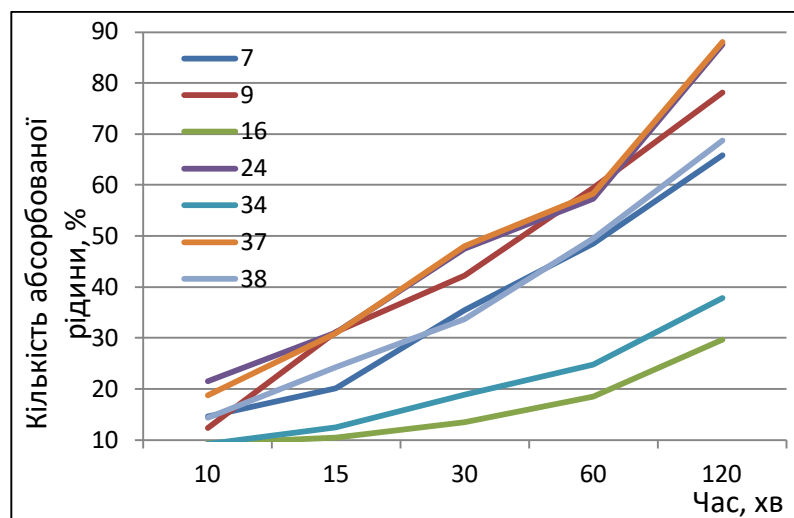
Отже, для проведення подальшої роботи нами обрані композиції №№ 7, 9, 16, 24, 34, 37, 38. Саме вони відповідають вимогам, які закладені нами, зокрема вивільнення бензокаїну протягом перших 5–7 хв.

До складу модельних основ входять полімери та гідрофільні неводні розчинники (ГНР), які створюють основу препарату. Для швидкого і повного всмоктування АФІ препарат має бути осмотично активним, що є рушійною силою процесу пасивної

дифузії крізь біологічні мембрани. Контакт осмотично активного препарату з тканинами обумовлює проходження двох процесів: дифузія ЛЗ і низькомолекулярних речовин до тканин; дифузія води з тканини до препарату. За рахунок другого процесу відбувається набухання полімеру, розрив міжмолекулярних зв'язків, як наслідок, і поступове вивільнення АФІ. Результат цього процесу – пролонгація дії препарату.

З метою вивчення осмотичної активності модельних зразків, проаналізовано графічну залежність кількості абсорбованої рідини зразками від часу експозиції.

Результати графічної залежності кінетики абсорбції рідини модельними зразками № № 7, 9, 16, 24, 34, 37, 38 від часу експозиції представлено на рис. 3.



Установлено, що всі модельні зразки мають малу осмотичну активність – до 90 %. Осмотична активність модельних зразків № № 38 (68,72 %) і 7 (65,83 %) знаходяться в межах осмотичної активності зразків № № 16 (32,81 %), 34 (37,86 %) і 9 (78,21 %); 24 (87,53 %) 37 (88,13 %). Абсорбція рідини зразками № № 38 і 7 відбувається більш плавно.

Рис. 3 Графічна залежність кінетики абсорбції рідини модельними зразками від часу

Різна здатність модельних зразків до абсорбції рідини обумовлена родом та кількістю полімеру і ГНР. Отже, для проведення подальших досліджень було обрано модельні зразки № № 7 і 38.

У ході скринінг-аналізу доведено, що всі вогнепальні рани первинно забруднені різноманітними мікробними асоціаціями, зокрема й анаеробними. Це стало підставою щодо необхідності введення до складу розчину концентрату для плівкоутворювального аерозолі антимікробних агентів, зокрема мірамістину та офлоксацину. Тому у подальшому проведені біофармацевтичні дослідження щодо обґрунтування концентрації та технологічного способу введення бензокаїну, мірамістину та офлоксацину до складу модельних зразків.

Для обґрунтування оптимальної концентрації бензокаїну у складі розчину концентрату плівкоутворювального аерозолі, до складу основ зразків № № 7 і 38 бензокаїн введено у концентрації від 1 до 5 % з кроком збільшення 1 % у формі розчину в етанолі. Результати дослідження наведено на рис. 4.

Аналіз даних рис. 4 (А і Б) показує, що збільшення концентрації бензокаїну (від 1 % до 5 %) у складі плівкоутворювального аерозолі призводить до підвищення анестезуючої активності препарату: швидкість появи анестезії та термін її існування підвищується з 160 с до 265 с та з 143 с до 78 с відповідно для зразка № 7 та з 180 с до 287 с та 128 с до 34 с відповідно для зразка № 38. Порівняльний аналіз представлених даних рис. 4 показує, що зразок № 38 за показниками появи

анестезуючого ефекту та тривалості його дії, перевершує анестезуючої активності зразка № 7. Спостерігається аналогічна залежність анестезуючої активності від концентрації бензокаїну в модельних зразках № 7 і 38: тривалість анестезії складає 265 с для зразка № 7 і 287 с – для зразка № 38 (при концентрації бензокаїну 5 %). Швидкість анестезії за такої концентрації складає 78 с і 37 с відповідно.

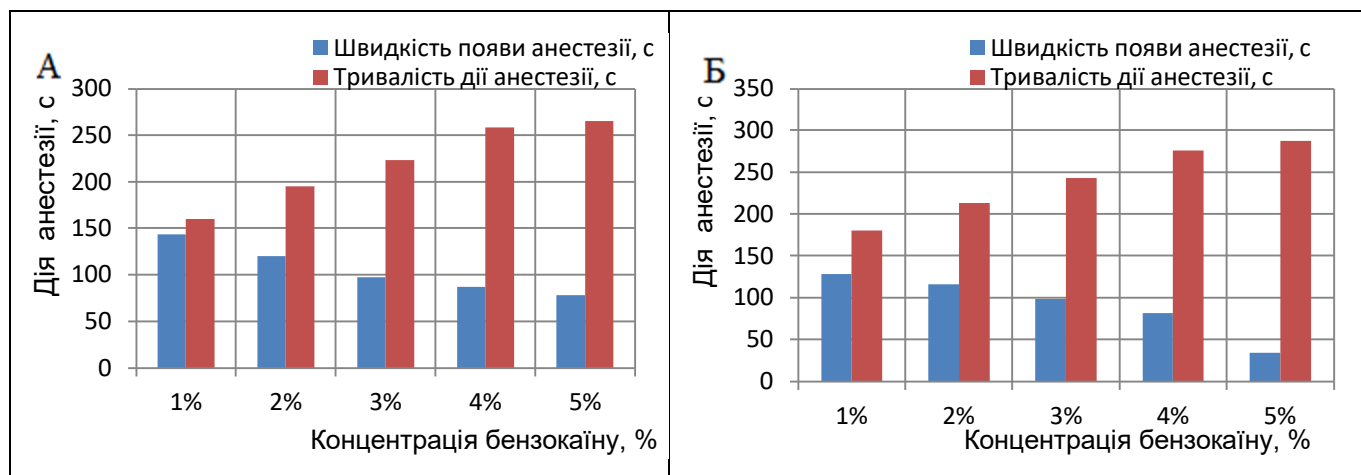


Рис. 4 Графічна залежність анестезуючої активності модельних зразків № 7 (А) і № 38 (Б) плівкоутворювального аерозолі від концентрації бензокаїну

Отже, оптимальним був вибір модельного зразка № 38, оскільки швидкість анестезії настає раніше за зразок № 7. Тому на основі проведених досліджень обрано концентрацію бензокаїну 5 % у складі модельного зразка № 38.

З метою обґрунтування вибору оптимального способу введення бензокаїну до складу модельного зразка № 38, проведені біофармацевтичні дослідження щодо залежності способу введення бензокаїну від анестезуючої активності модельного зразка № 38. Бензокаїн до складу розчину концентрату введено у формі суспензії з поліетиленоксидом (ПЕО 400) (зразок № 1), суспензії з гліцерином (зразок № 2), суспензії з пропіленгліколем (ПГ) (зразок № 3) у концентрації 5 %. Для порівняння наведені також дані з рис. 4, де бензокаїн до складу основи введено у формі розчину в етанолі (зразок № 4). Результати досліджень анестезуючої активності модельних зразків у залежності від способу введення, наведено на рис. 5.

Установлено, що за показником тривалості дії анестезії (рис. 5), всі модельні зразки і за способом введення бензокаїну, і за показником швидкості появи анестезії можна розташувати у такій послідовності: 4>3>1>2. Тобто оптимальним є спосіб введення бензокаїну у формі розчину в етанолі (зразок № 4).

Наступним етапом досліджень стало обґрунтування вибору оптимальної концентрації офлоксацину в залежності від його концентрації (від 0,025 до 0,1 % з кроком збільшення – удвічі) та способу введення (розчин у воді) при постійній концентрації бензокаїну 5 %. Як препарат порівняння, обрано Офлокаїн виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» з концентрацією офлоксацину 1 мг/г і лідокаїну гідрохлориду 30 мг/г.

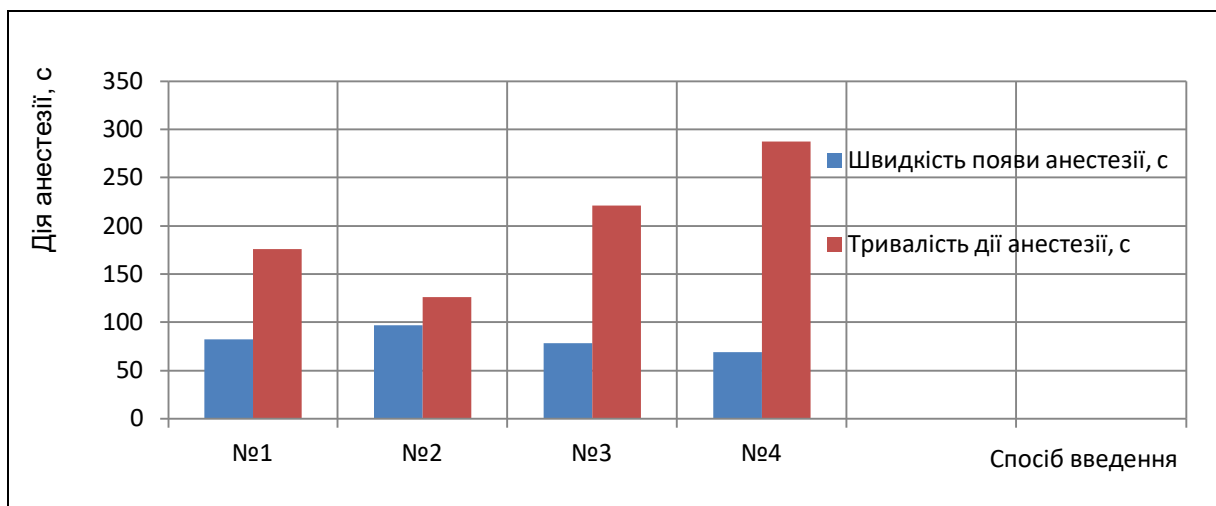


Рис. 5 Графічна залежність анестезуючої активності модельного зразка № 38 від способу введення бензокаїну

Результати досліджень із вивчення антимікробної активності модельного зразка № 38 наведено на рис. 6.

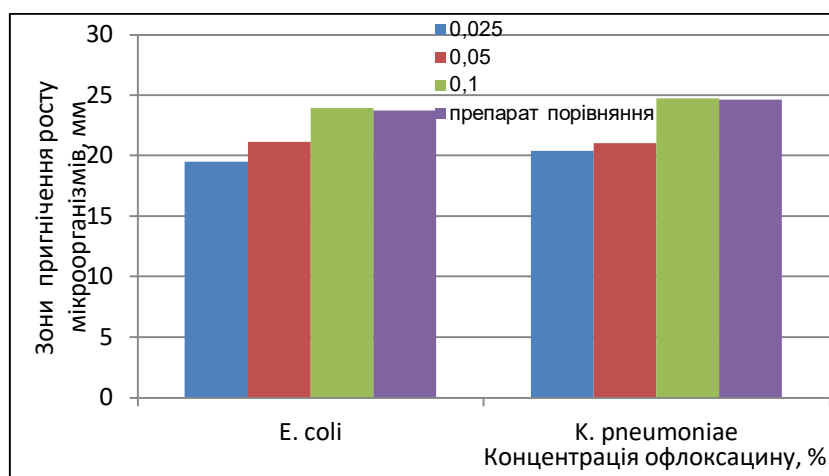


Рис. 6 Діаграма залежності антимікробної активності зразка від концентрації офлоксацину

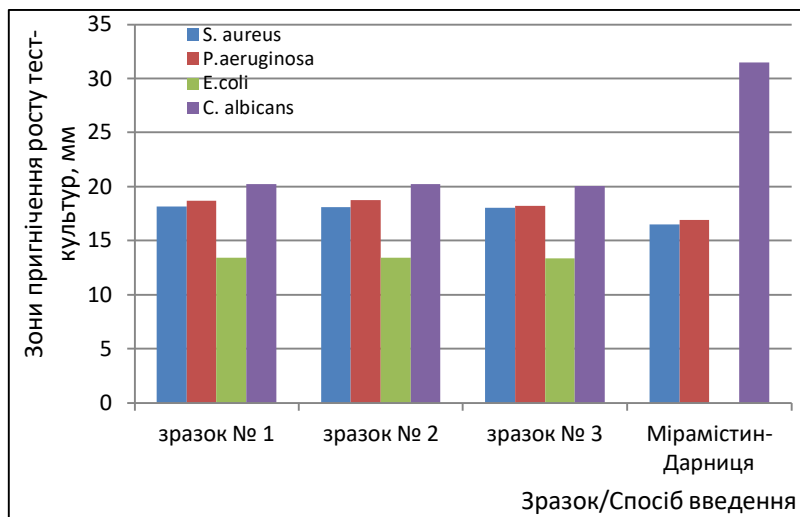
Показано, що збільшення концентрації офлоксацину від 0,025 % до 0,1 % призводить до збільшення зон пригнічення росту тест-культур відповідно в 1,13 рази для *E. coli* та в 1,18 рази для *K. Pneumoniae*. Модельний зразок при концентрації офлоксацину 0,1 % має значення антимікробної активності на рівні препарату порівняння.

Зокрема, зона пригнічення росту тест-культур складає $23,70 \text{ мм} \pm 0,19$ для *E. coli* та $24,60 \text{ мм} \pm 0,19$ для *K. pneumoniae*, що відповідає зонам пригнічення зразків із концентрацією офлоксацину 0,1 %.

З метою обґрунтування оптимальної концентрації мірамістину у складі плівкоутворювального аерозолі та способу введення його до складу модельного зразка, проведено мікробіологічні дослідження. При цьому кількість мірамістину у складі зразка варіювала від 0,0025 % до 0,02 % з кроком збільшення концентрації удвічі. Концентрація бензокаїну в усіх зразках складала 5 % (розчин в етанолі), офлоксацину – 0,1 % (розчин у воді). Експериментальними дослідженнями доведено, що збільшення концентрації мірамістину удвічі (від 0,0025 % до 0,005 %) призводить до збільшення антимікробної активності від 9,72 мм до 14,13 мм; при концентрації від 0,005 % до 0,01 % – з 14,13 мм до 18,63 мм, а при діапазоні концентрацій від 0,01 % до 0,02 % – з 18,63 мм до 17,96 мм для тест-культур *S. aureus*. Тобто при збільшенні

концентрації з 0,01 % до 0,02 % спостерігається зменшення антимікробної активності модельного зразка. Аналогічна картина спостерігається й у випадку з тест-культурами *P. aeruginosae*, *E. coli*, *C. albicans*. Отже, встановлено, що оптимальною є концентрація мірамістину 0,01 %.

Вивчення впливу допоміжних речовин (полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), ГНР) та способу ведення мірамістину до складу основи на антимікробну активність модельних зразків показало залежність їх антимікробної активності від ГНР, зокрема ПЕО 400 та ПГ. У дослідженнях до складу основи бензокаїн введено у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у воді, а мірамістин у формі розчину в ПЕО 400 і ПГ (зразок № 1); бензокаїн до складу основи введено у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у воді, а мірамістин у формі суспензії з гліцерином (зразок № 2); бензокаїн до складу основи введено у формі розчину в етанолі, офлоксацин – у воді, а мірамістин у формі розчину у воді (зразок №3). Результати досліджень наведено на рис. 7.



Результати досліджень (рис. 7) показали доцільність ведення АФІ до складу основи у такий спосіб: бензокаїн – у формі розчину в етанолі, мірамістин – у формі розчину в ПЕО 400 і ПГ, а офлоксацин – у формі розчину у воді з наступним додаванням до розчину натрій карбокси-метилцелюлози (Na-КМЦ) і метилцелюлози (МЦ) (зразок №1).

Рис. 7 Діаграма залежності антимікробної активності від способу введення АФІ

Процес загоєння рани забезпечують численні біохімічні реакції, в яких важливе значення має водневий показник (рН). Кисле середовище у фазі запалення позитивно впливає на динаміку некрозу й утворення грануляцій, лужне середовище упродовж другої половини фази проліферації та в фазі епітелізації сприяє більш швидкому закриттю дефекту тканини. На підставі теоретичного матеріалу за оптимальне значення рН препарату, який розробляється, прийнято показник рН 3,5–5,5. Показник рН модельного зразка № 1 складає 7–8. Тому для врегулювання водневого показника досліджено залежність рН розчину зразка № 1 від кількості регулятора рН.

У технології ліків як регулятор рН найчастіше використовують кислоту хлористоводневу. Однак ця кислота у складі первинної упаковки може надавати корродуючу дію на пружини насосів. Тому за регулятор рН було обрано кислоту лимонну моногідрат та проаналізовано залежність показника рН розчину від концентрації кислоти лимонної моногідрату (рис. 8).

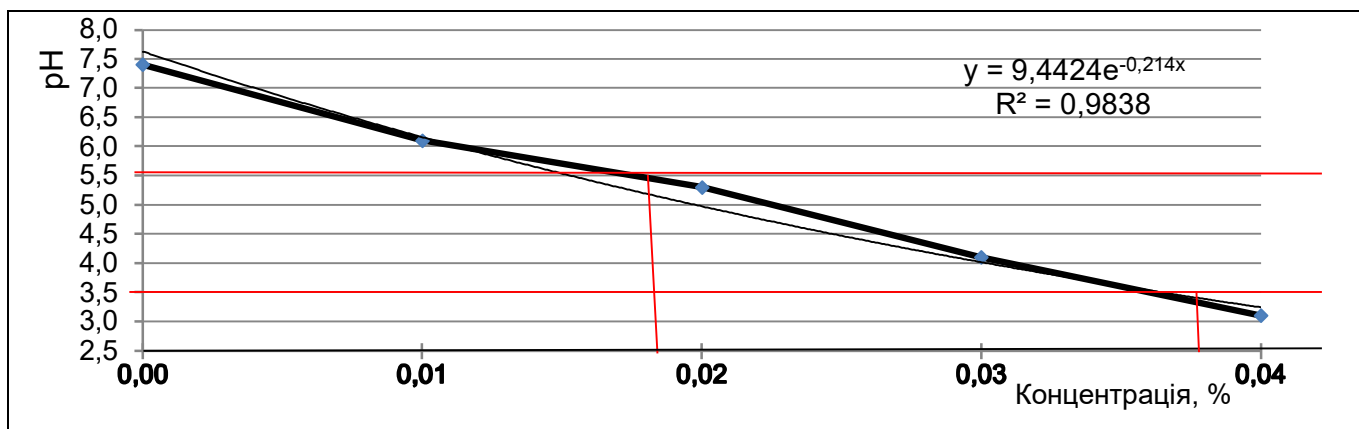


Рис. 8 Графічна залежність рН модельного зразка від концентрації кислоти лимонної моногідрату

Установлено, що оптимальну величину рН 3,5–5,5 забезпечує концентрація розчину кислоти лимонної моногідрату від 0,02 % (рН 5,3) до 0,03 % (рН 4,1). Отже, для досягнення оптимального водневого показника зразка з рН 4,1 необхідна кількість означеної кислоти складає 0,03 %. За такої концентрації розроблений препарат не здійснює токсичного впливу на загальний стан і поведінку лабораторних тварин, не виявляє місцевоподразнюючої дії. Це підтверджено доклінічними дослідженнями.

При фасуванні розчину концентрату аерозолю до балонів істинне значення щільності розчину має важливу роль, адже дозування відбувається за об'ємом, здатним змінюватися залежно від коливань температури. З огляду на це, проаналізовано залежність щільності розчину від температурного фактора (рис. 9).

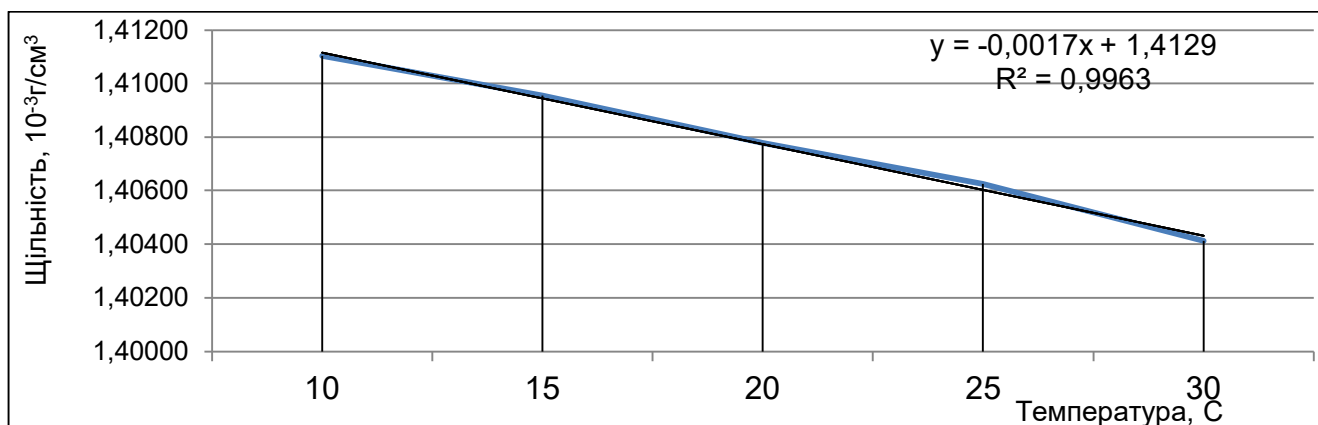


Рис. 9 Графічна залежність щільності концентрату плівкоутворювального аерозолю від температури

Згідно з представленими на рис. 9 даними щільність та температурний фактор знаходяться у зворотньо пропорційному співвідношенні: з підвищенням температури від 10 °C до 30 °C щільність лінійно зменшується. Щільність розчину при температурі 20 °C складає у середньому $1,40778 \cdot 10^{-3}$ г/см³. Якщо в ході технологічного процесу дозування препарату до балонів передбачається проводити при означеній температурі, то дозуючий циліндр для дозування 30,0 г препарату повинен бути налагоджений на об'єм 49,929 мл.

При зниженні температури до 15 °C і 10 °C до балону дозуватимуть 30,013 г і 30,023 г препарату відповідно (тобто більше на 0,13 % і 0,23 %). При збільшенні температури до 25 °C і 30 °C до балону будуть дозувати 29,945 г і 29,870 г препарату відповідно (тобто менше на 0,11 % і 0,26 %). Отже, коливання температури в межах від 15 °C до 25 °C несуттєво впливають на точність дозування препарату до балонів. Наявні відхилення від маси дози входять до встановлених меж і не перевищують маси однієї дози.

Реологічні властивості концентрату аерозолі впливають на процес дозування. Якщо модельний розчин за типом течії близький до неньютонівських рідин, то можливим стає виникнення відхилень при наповненні балонів розчином концентрату аерозолі. Він має низьку кінематичну та динамічну в'язкість і зберігає свою консистенцію у межах температур від 15 °C до 30 °C (рис. 10).

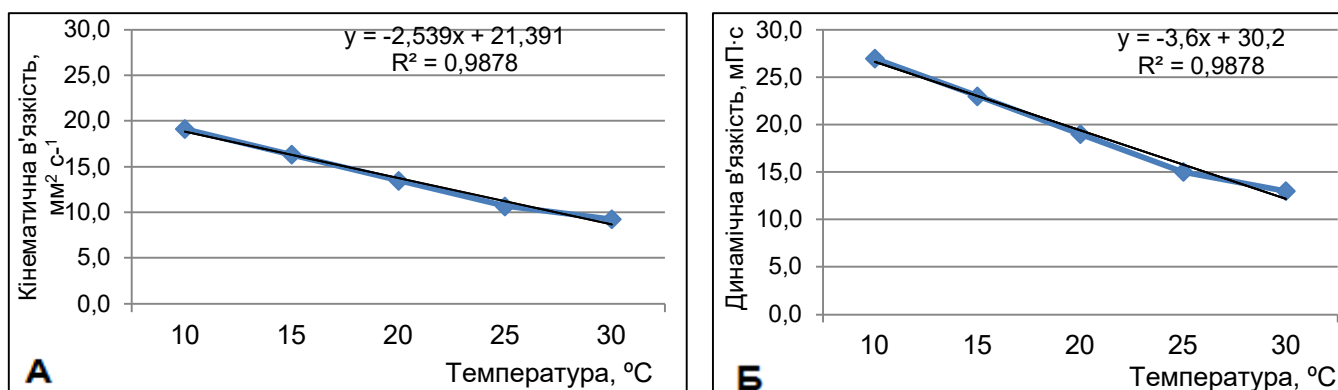


Рис. 10 Графічна залежність кінематичної (А), динамічної (Б) в'язкості розчину концентрату від температури

У такий спосіб означений тип течії препарату, показники його в'язкості (кінематична, динамічна) стають на заваді створенню факторів ризику в ході ведення технологічного процесу при дозуванні препарату до балонів. Крім того, низька в'язкість повинна дозволити клапанно-розпилювальній системі ефективно переводити рідину до струменя аерозолі.

З огляду на те, що концентрація та тип пропеленту впливають на фізико-хімічні характеристики ЛЗ, проведені дослідження щодо обґрунтування концентрації обраного пропеленту – хладон-134а, оскільки від його кількості залежить тип видачі розчину з балона – розбризкування або плавне видалення. Крім того, від кількості пропеленту залежить зовнішній вид плівки (гладка, блискуча), а також відсоток видачі концентрату з аерозольного балона.

До балонів аерозольних алюмінієвих, ємністю 30 мл, поміщали попередньо виготовлений розчин концентрат у кількості 20 г, герметизували клапанами безперервної дії та додавали хладон-134а (хладон 11:12 (50:50), кількість якого становила від 5 % (1,25 г) до 35 % (8,75 г) на аерозольний балон. Крок збільшення концентрації складав 5 %. Критерієм вибору оптимальної кількості пропеленту стало дослідження його впливу на технологічні показники препарату: тип видачі; зовнішній вигляд; товщина та час висихання плівки; відсоток видачі вмісту з балона.

Доведено, що вид та кількість пропеленту впливає на показники плівкоутворення. Установлено, що при збільшенні концентрації пропеленту від 5 до

15 % збільшується товщина плівки, що, ймовірно, пов'язано з типом видачі аерозолі, зростанням відсотка газоподібної фази та зменшенням густини розчину. Однак із збільшенням товщини плівки збільшується і час висихання плівки. Останнє, натомість, пов'язане з показником «відсоток виходу вмісту аерозольного балона». Доведено, що збільшення кількості пропеленту від 15 до 30 % призводить до зменшення відсотка видачі вмісту з балона до $72,29 \pm 4,01$ %. Подальше збільшення хладону-134а призводить до поступового зменшення цього показника.

Збільшення концентрації хладону 11:12 (50:50) від 5 до 30 % призводить до збільшення відсотка видачі вмісту з балона – $98,24 \pm 6,83$ %. Отже, в ході порівняльного аналізу одержаних даних з'ясовано, що оптимальним є використання хладону-134а при концентрації 10 %. Це забезпечує найвищий відсоток виходу вмісту аерозольного балона та дозволяє отримати плівку з плавним типом видачі та задовільними характеристиками плівки, зокрема – за зовнішніми ознаками (безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею); товщиною (100–200 мкм); часом висихання плівки (10–15 хв) та відсотком виходу вмісту аерозольного балона ($98,24 \pm 6,83$ %). На підставі проведених експериментальних досліджень запропоновано склад і технологію ЛЗ під умовною назвою АМО-золь (на один аерозольний балон ємністю 30 г):

Склад	Вміст, %	Вміст, г
Бензокаїн	5,0	1,25
Мірамістин	0,01	0,0025
Офлоксацин	0,1	0,025
Na-КМЦ	1,5	0,375
МЦ	1,5	0,375
ПВС	1,0	0,25
ПВП	1,0	0,25
ПГ	2,5	0,625
ПЕО 400	5,0	1,25
Глицерин	2,5	0,625
Спирт етиловий	35,0	8,75
Кислота лимонна	0,03	0,0075
моногідрат		
Вода очищена	34,4	8,6
Вміст без хладону	90	22,5
Хладон-134а	10	2,5
Усього	100	25

Технологічну блок-схема виробництва аерозолі під умовною назвою АМО-золь наведено на рис. 11. Технологія виробництва плівкоутворювального аерозолі під умовною назвою АМО-золь апробована на базі АО «Стома» (м. Харків).

На основі проведених фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень встановлено специфікаційні показники ЛЗ АМО-золь: товщина плівки (100–200 мкм); відносна густина ($1,40000 \cdot 10^{-3} - 1,43000 \cdot 10^{-3}$ г/см³); динамічна в'язкість (10–40 мПа·с); кінематична в'язкість ($16,32 - 9,26$ мм²·с⁻¹); рН (3,5–5,5), герметичність контейнера, тиск усередині контейнера (не менше 0,4 мПа); відсоток

виходу вмісту контейнера (не менше 90 %), термін і умови зберігання (2 роки при температурі 2–25 °С).

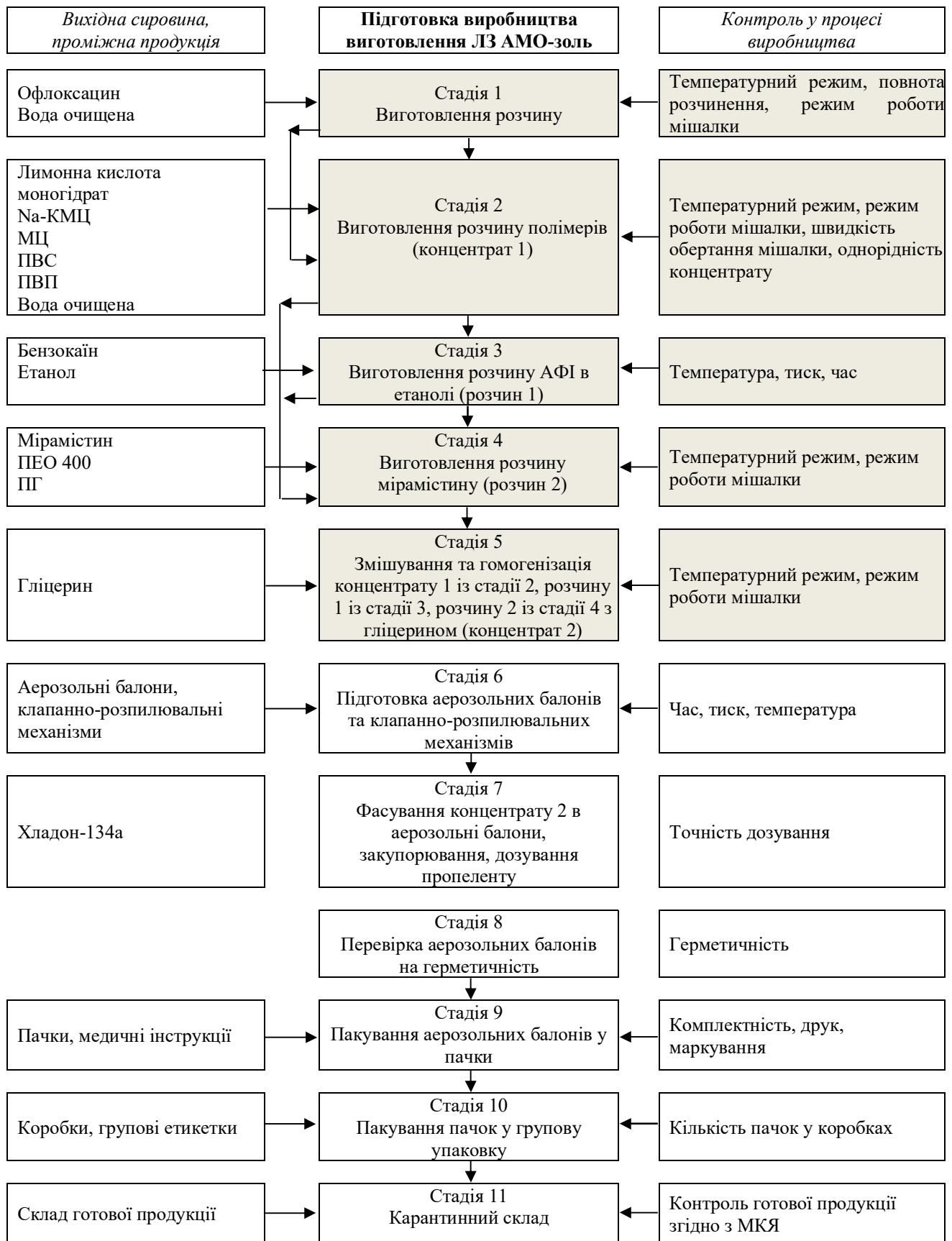


Рис. 11 Технологічна блок-схема виробництва аерозолю АМО-золь

Отже, на основі проведених комплексних досліджень розроблено склад та технологію плівкоутворювального аерозолю під умовною назвою АМО-золь.

Новизну досліджень захищено патентом України: патент 89543 Україна, А61К 9/12 від 25.05.2020 р. «Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії».

Розділ 4 «Технологічні та біофармацевтичні дослідження створення м'яких лікарських засобів анестезуючої, антимікробної та протизапальної дії» присвячено вибору оптимального поєднання АФІ та допоміжних речовин для створення фітокомпозицій місцевої дії у формі МЛЗ з антимікробною, протизапальною та ранозагоювальною активністю для лікування поранених.

Ураховуючи медико-біологічні вимоги до МЛЗ для лікування ран, змодельовано 19 складів композицій (табл. 1). Результат вивчення термо- і колоїдної стабільності зразків показав доцільність вибору зразків № № 3, 8, 10–12 і 15–17.

Вивчення реограм зразків № № 3, 8, 10–12 і 15–17 (рис. 12) показало, що криві зразків 3 і 15 виходять за межі реологічного оптимуму. Тому ці зразки виключені з подальших досліджень. Модельні зразки № № 10–12 характерні для крему, а № № 8, 16 – для гелю.

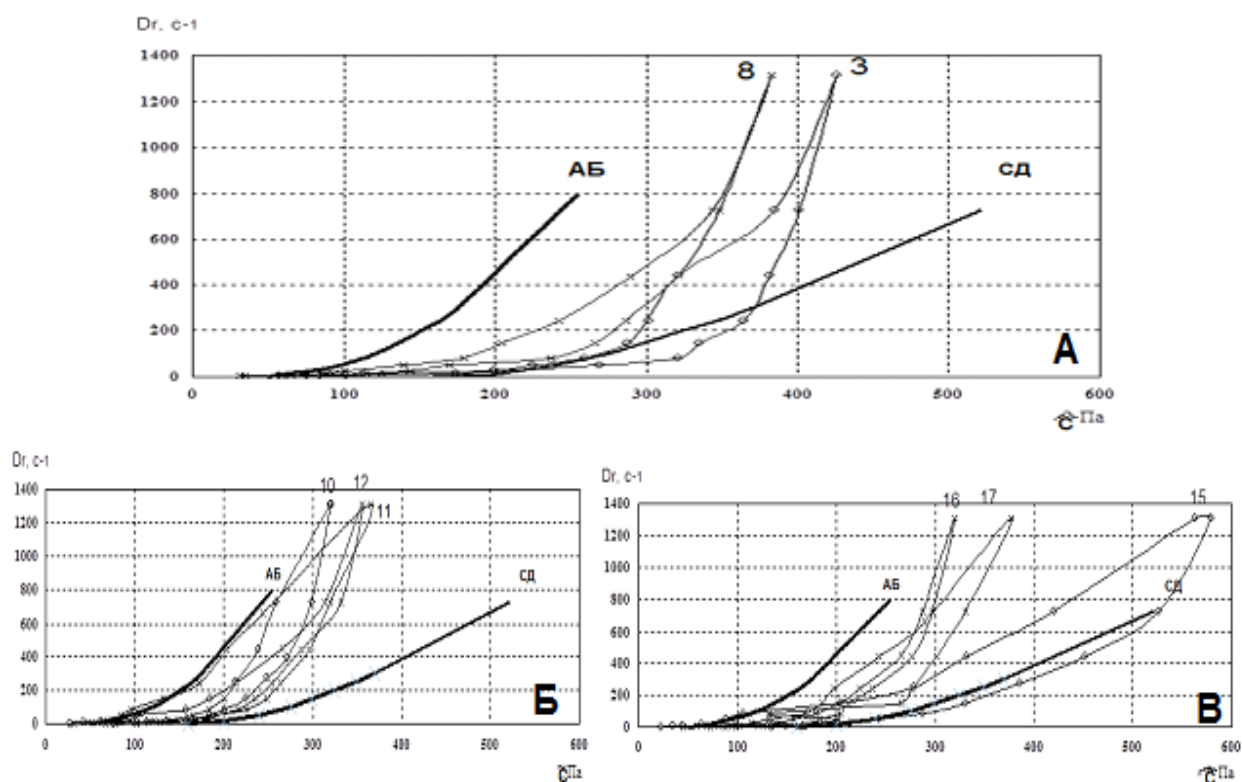


Рис. 12 Реограми зразків № 3, 8 (А), 10–12 (Б) і 15–17 (В)

Вивчення осмотичної активності зразків № № 8, 10–12, 16 і 17 показало доцільність вибору зразка № 12 (крем) з осмотичною активністю 94 % (лікування ран II стадії) і зразка № 16 (гель) з осмотичною активністю 87 % (лікування ран III стадії) (рис. 13).

Шлях введення лікарських речовин через шкіру має суттєву перевагу – доставку їх безпосередньо до хворого органу.

Таблиця 1

Кількісно-якісні характеристики експериментальних модельних зразків для розробки крему та гелю

№ з/п	Найменування інгредієнтів	Модельні основи																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1.	Вазелін	20	60			40	30	20				10								
2.	Вазелінове масло	20			50					20	20	10			20					
3.	Емульгатор Т-2	14	10																	
4.	Віск бджолиний			25		10	10													
5.	Соняшникове масло			34																
6.	Гліцерин	6		40					5	5		5		5						
7.	Твін 80			1																
8.	Емульсійний віск				15					2	4	4								
9.	Аеросил																		1	2
10.	ПЕО 400								70	5	10	10				28	5			
11.	ПЕО 1500								30											
12.	ПЕГ 4000															65				
13.	Камедь ксантанова/гуарова 8:2									1				1	1					
14.	Емульгатор 1										8	6	1		6					
15.	ІПГ									5	5			5	5		5			
16.	Карбопол 940 Р												1				1			
17.	Flogel 700																0,47	0,45		
18.	Flocare ET58																	2	50	50
19.	Триетаноламін												0,65				0,65			
20.	Вода очищена до	100	100	-	100	100	100	100	-	100	100	100	100	100	100	-	100	100	100	100

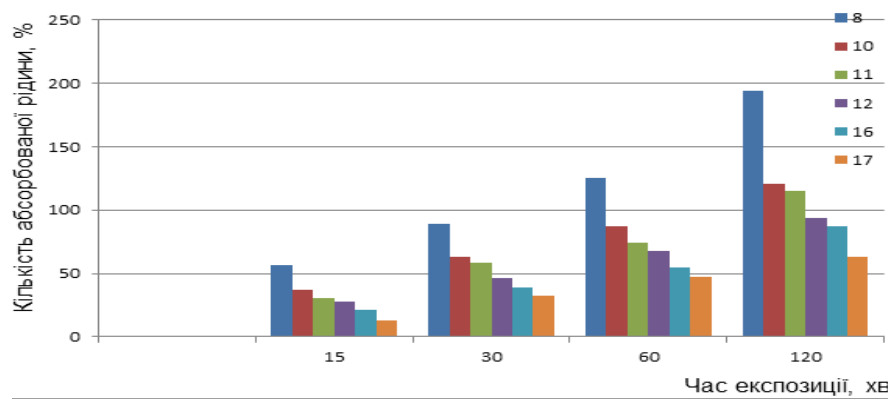


Рис. 13 Графічна залежність абсорбції рідини зразками № 8, 10–12, 16 і 17 від часу експозиції

Мікроскопічними дослідженнями доведено доцільність уведення CO_2 екстракту ромашки та мірамистину до складу основи у формі суспензії з ПЕО 400, а бензокаїну – з ПГ. Раціональний вміст ПГ та ПЕО 400 складає до 10,0 г відповідно.

Установлення оптимальної концентрації CO_2 екстракту ромашки (0,4 %) та мірамистину (0,01 %) у складі МЛЗ проведено мікробіологічними дослідженнями (метод дифузії в агар), а бензокаїну (5 %) – методом *in vivo*.

Наступним етапом досліджень стало вивчення динаміки вивільнення АФІ в залежності від способу введення їх до основи (рис. 14).

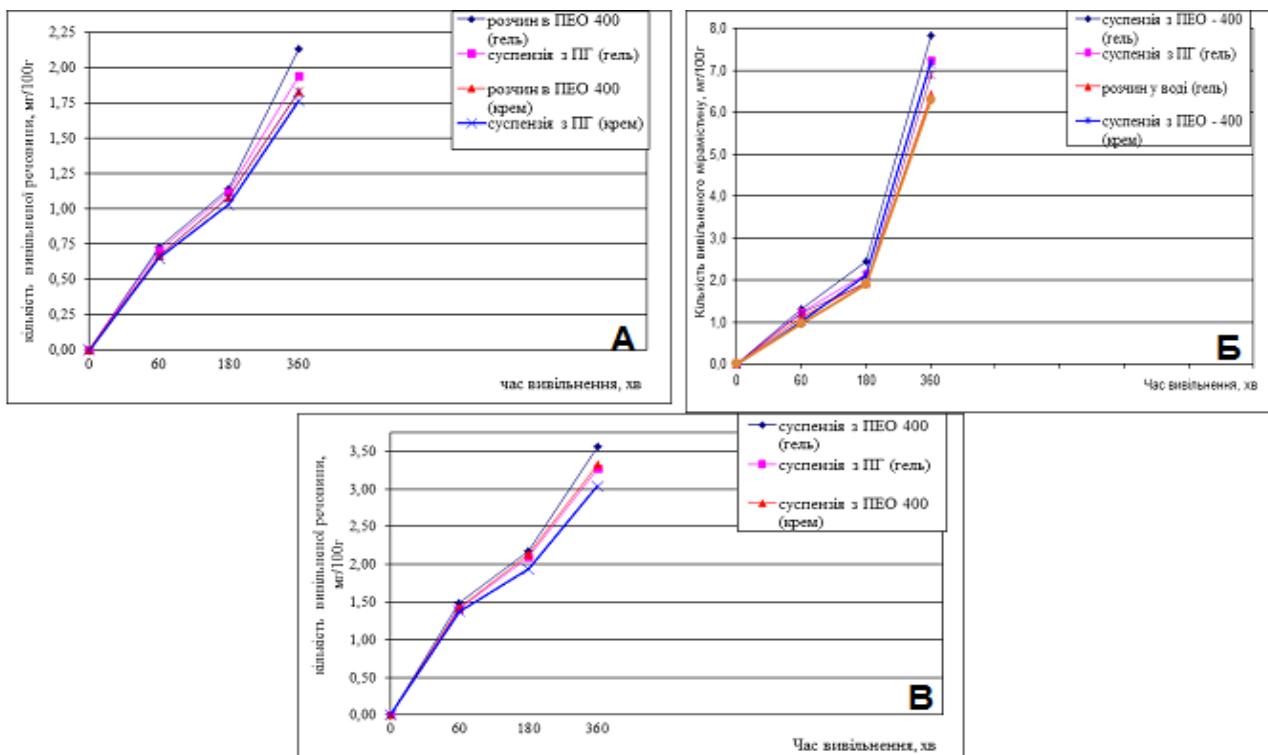


Рис. 14 Графічна залежність вивільнення хамазулена (CO_2 екстракту ромашки) (А), мірамистину (Б), бензокаїну (В) в залежності від використаної для суспензування рідини та лікарської форми

Аналіз отриманих експериментальних даних показує, що незалежно від способу введення АФІ до основи, їх кількість, які перейшли у розчин, поступово збільшується

у часі. Установлено, що вивільнення АФІ з гелю відбувається швидше, ніж із крему. З'ясовано, що суттєвих відмінностей у показниках вивільнення АФІ в залежності від способу ведення не спостерігається. Динаміка вивільнення АФІ не зменшується протягом усього часу експерименту, що обумовлено присутністю у складі МЛЗ ПЕО 400, ПГ та полімерами.

Вивчення антимікробної активності крему та гелю в залежності від способу введення АФІ (табл. 2) показало, що суттєвих відмінностей діаметрів зон пригнічення росту тест-культур між зразками не спостерігається. Але зразки 1 і 2 за показниками антимікробної активності в 1,1 рази перевищують активність інших зразків. Тому для подальших досліджень обрано спосіб введення до складу основи крему і гелю СО₂ екстракту ромашки (0,4 %) у формі розчину в ПЕО 400, мірамистину (0,01 %) – у формі суспензії з ПЕО 400, а бензокаїну (5 %) – з ПГ.

Таблиця 2

Залежність антимікробної активності від способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів (n = 5; P 95 %)

№ зразка	ЛФ	Мірамістин	СО ₂ екстракт ромашки	Діаметр зони пригнічення росту тест-культур (мм)				
		Спосіб введення		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosae</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>B. subtilis</i>
1	Гель	Суспензія з ПЕО 400	Розчин в ПЕО 400	26,64 ±0,53	23,87 ±0,47	16,07 ±0,52	20,87 ±0,63	12,14 ±0,49
2	Крем			25,82 ±0,50	23,66 ±0,52	15,83 ±0,37	20,68 ±0,43	11,83 ±0,53
3	Гель	Суспензія з ПГ		25,17 ±0,55	21,84 ±0,53	15,00 ±0,47	20,08 ±0,63	12,11 ±0,39
4	Крем			24,91 ±0,51	21,38 ±0,53	14,69 ±0,55	19,86 ±0,48	11,55 ±0,55
5	Гель	Суспензія з ПЕО 400	Суспензія з ПГ	25,61 ±0,55	21,39 ±0,50	14,87 ±0,53	20,33 ±0,57	12,15 ±0,50
6	Крем			24,49 ±0,62	21,23 ±0,35	14,47 ±0,43	20,32 ±0,32	12,01 ±0,33
7	Гель	Розчин у воді	Розчин у ПЕО 400	25,11 ±0,33	22,21 ±0,28	14,24 ±0,23	20,29 ±0,33	12,00 ±0,33
8	Крем			25,04 ±0,55	22,12 ±0,50	14,18 ±0,57	20,25 ±0,56	11,95 ±0,57

Структурно-механічні і фізико-хімічні дослідження ЛЗ є гарантією їх терапевтичної ефективності та споживчих властивостей. На рис. 15 наведені обмежені реограми плинну крему та гелю. Показано, що намащуваність досліджуваних зразків крему та гелю задовільна: криві плинності не виходять за межі реологічного оптимуму.

Одним із показників споживчих властивостей крему та гелю є їх екструзійна здатність, яку встановлювали за величиною напруги зсуву (рис. 16). Опрацьовані крем та гель мають добру консистенцію. Тиксотропність досліджуваного крему вище за гель. Така закономірність характерна для крему та гелю. Криві залежності нелінійні, що характерно для неньютонівських рідин. Збільшення швидкості зсуву

призводять до зростання напруги зсуву. При швидкості зсуву 420 c^{-1} криві плавно переходять у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури.

Характер реограм вказує на приналежність крему і гелю до в'язко-пластичних тіл, які володіють певною структурою.

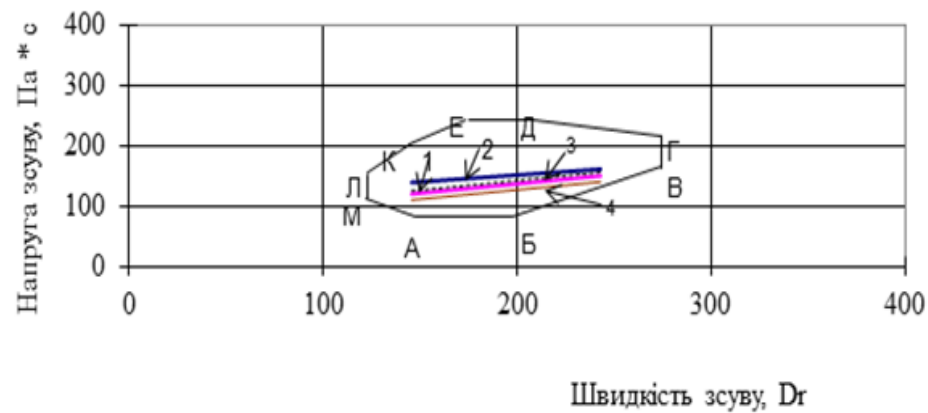


Рис. 15 Обмежена реограма плинущого крему і гелю при температурі 34°C :
1 – через 2–3 с; 2 – через 15 с для гелю; 3 – через 2–3 с; 4 – через 15 с для крему

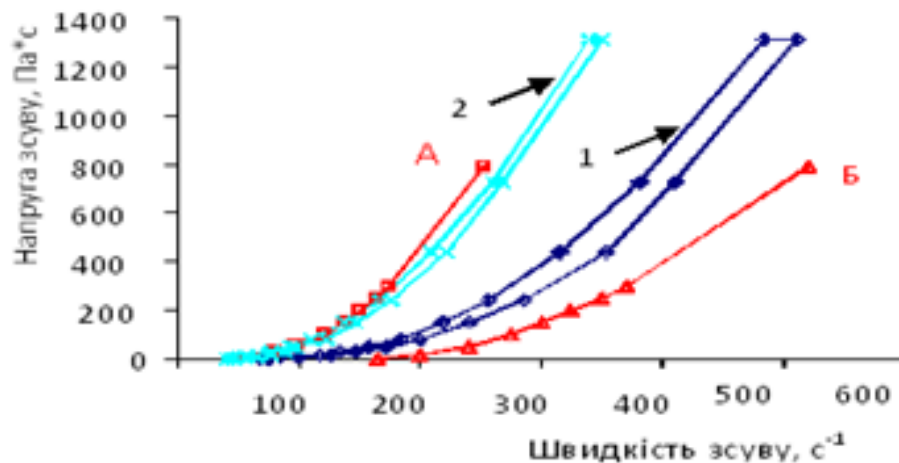


Рис. 16 Залежність напруги зсуву від швидкості зсуву: 1 – крем; 2 – гель

З метою установлення температурного режиму ведення технологічного процесу, проаналізовано ефективну в'язкість (рис. 17) опрацьованого крему (А) та гелю (Б).

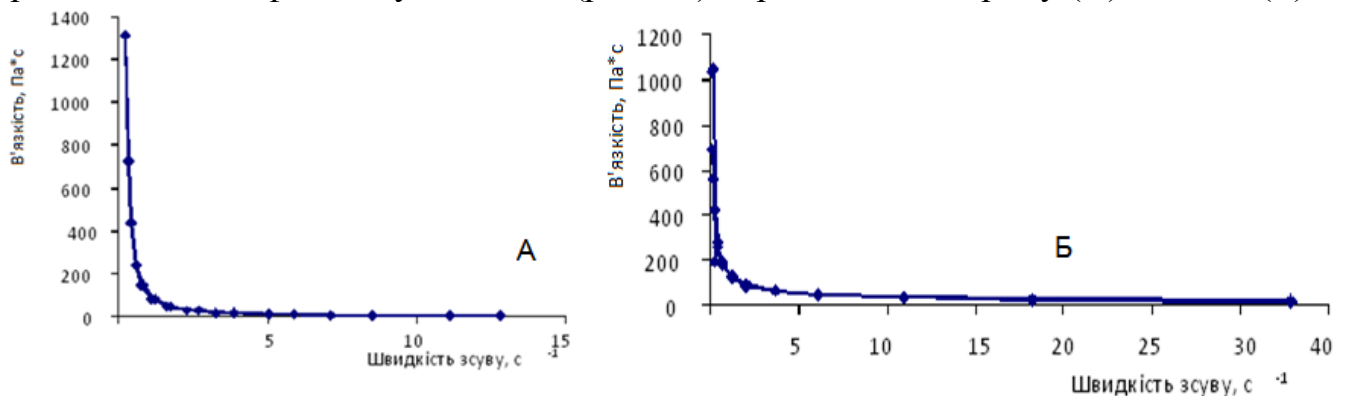


Рис. 17 Залежність в'язкості від швидкості зсуву: крему (А), гелю (Б)

Із підвищенням ступеня руйнування структури крему і гелю різко зменшується в'язкість і, досягнувши свого найменшого значення, майже не змінюється. В області високих швидкостей зсуву зміна в'язкості описується прямолінійною залежністю.

У такий спосіб, на основі проведених експериментальних досліджень встановлено, що досліджувані зразки крему та гелю мають тиксотропність, спроможні розріджуватися на поверхні рани при нанесенні, добре намащуватися та здатні до екструзії із туб. Визначення структурно-механічних властивостей крему та гелю свідчать, що вони належать до структурованих систем, мають тиксотропні властивості, що обумовлює добрі споживчі (легкість та зручність нанесення) та технологічні (фасування) властивості.

Вивчення фізико-хімічних показників опрацьованих МЛЗ проведені на зразках як безпосередньо після виготовлення, так і протягом 27 міс. зберігання при 2-х температурних режимах (2–8 °С і 15–25 °С). Встановлено стабільність ЛЗ протягом 2 років зберігання.

Отже, на основі проведених комплексних досліджень запропоновано склад крему та гелю:

АРМ-крем		АРМ-гель		РМ-гель	
CO ₂	екстракт	CO ₂	екстракт	CO ₂	екстракт
ромашки	0,4	ромашки	0,4	ромашки	0,4
Мірамістин	0,01	Мірамістин	0,01	Мірамістин	0,01
Бензокаїн	5,0	Бензокаїн	5,0	ПЕО 400	5,0
Гліцерин	5,0	ПЕО 400	5,0	ПГ	5,0
ПЕО 400	5,0	ПГ	5,0	Карбопол 940 Р	1,0
ПГ	5,0	Карбопол 940 Р	1,0	Flogel 700	0,47
Емульсійний віск	2,0	Flogel 700	0,47	Триетаноламін	0,65
Емульгатор 1	8,0	Триетаноламін	0,65	Вода очищена до	100,0
Вазелінове масло	20,0	Вода очищена до	100,0		
Вода очищена до	100,0				

Запропоновано 2 склади гелю – з бензокаїном і без нього. Це обумовлено тим, що можливе застосування цього гелю як на II (з бензокаїном), так і на III стадії (без бензокаїну) лікування ранового процесу.

Результати дослідження фізико-хімічних властивостей ЛЗ використані для встановлення специфікаційних характеристик крему та гелю (табл. 3).

Технологічна блок-схема промислового виробництва АРМ-гелю наведена на рис. 18.

Технологічна блок-схема промислового виробництва АРМ-крему наведена на рис. 19.

У Розділі 5 «Фармакокінетичні та мікробіологічні дослідження лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем» з'ясовано, що фармакотерапевтичний ефект ЛЗ для лікування ранового процесу залежить від низки фармакокінетичних параметрів (швидкість реакції вивільнення АФІ, константа швидкості та період напіввивільнення).

Фармакокінетичний процес, як новий погляд біофармацевтичної концепції, ґрунтується на результатах низки досліджень, які суттєво демонструють вплив

змінних фармацевтичних і біологічних чинників на прояв лікувального ефекту ЛЗ. Визначення кінетичних параметрів опрацьованих ЛЗ проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану (in vitro), що характеризує повноту вивільнення АФІ з ЛЗ у модельну рідину.

Графіки кінетичної залежності вивільнення АФІ з розроблених ЛЗ наведено на рис. 20.

Таблиця 3

Показники якості крему та гелю

№ з/п	Показники якості ЛЗ	ЛЗ у нормі	
		Крем	Гель
1	Опис	Жовто-помаранчевого кольору зі специфічним запахом рослинної сировини	Кремовий із світло-коричневим відтінком зі специфічним запахом рослинної сировини
2	рН	5,5–7,5	
3	Однорідність	Однорідна маса	
4	Ідентифікація Бензокаїн (Мірамістин) СО ₂ екстракт ромашки	На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку бензокаїну (мірамістину) має відповідати часу утримування основного піку бензокаїну (мірамістину) на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піку хамазулену має співпадати із часом утримування піку хамазулену на хроматограмах розчину порівняння та розчину екстракту	
5	Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10 ² КУО/г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – не більше 10 ¹ КУО/г. Не допускається наявність <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> в 1 г	
6	Кількісне визначення	В 1 г має бути при нормі: при випуску від 47,5 мг до 52,5 мг, протягом терміну зберігання – від 45 мг до 55 мг для бензокаїну; від 0,095 мг до 0,105 мг та від 0,09 мг до 0,11 мг відповідно для мірамістину; від 3,8 мг до 4,2 мг та від 3,6 мг до 4,4 мг для СО ₂ екстракту ромашки відповідно	
7	Супровідні домішки	Амінобензойна кислота – не більше 0,2 %; етил 4-нітробензоат – не більше 0,2 %; будь-яка індивідуальна невідома домішка – не більше 0,1 %. Сума домішок – не більше 1,0 %	
8	Маса вмісту контейнера	19,2–20,8 г	
9	Герметичність контейнера	Туби повинні бути герметичні	
10	Упакування	Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)	
11	Термін і умови зберігання	2 роки при температурі + 2 – + 25 °С	

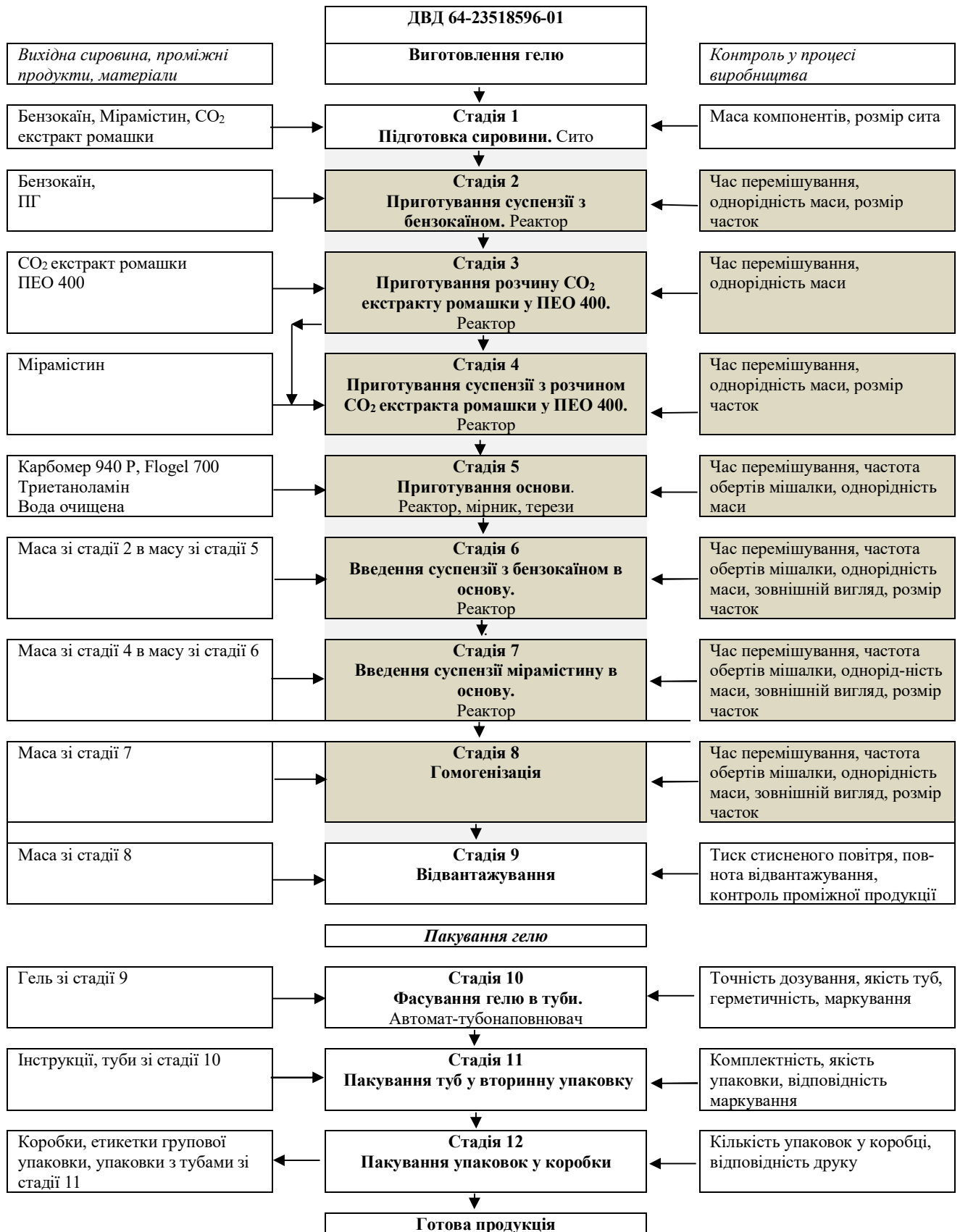


Рис. 18 Технологічна схема промислового виробництва АРМ-гелю

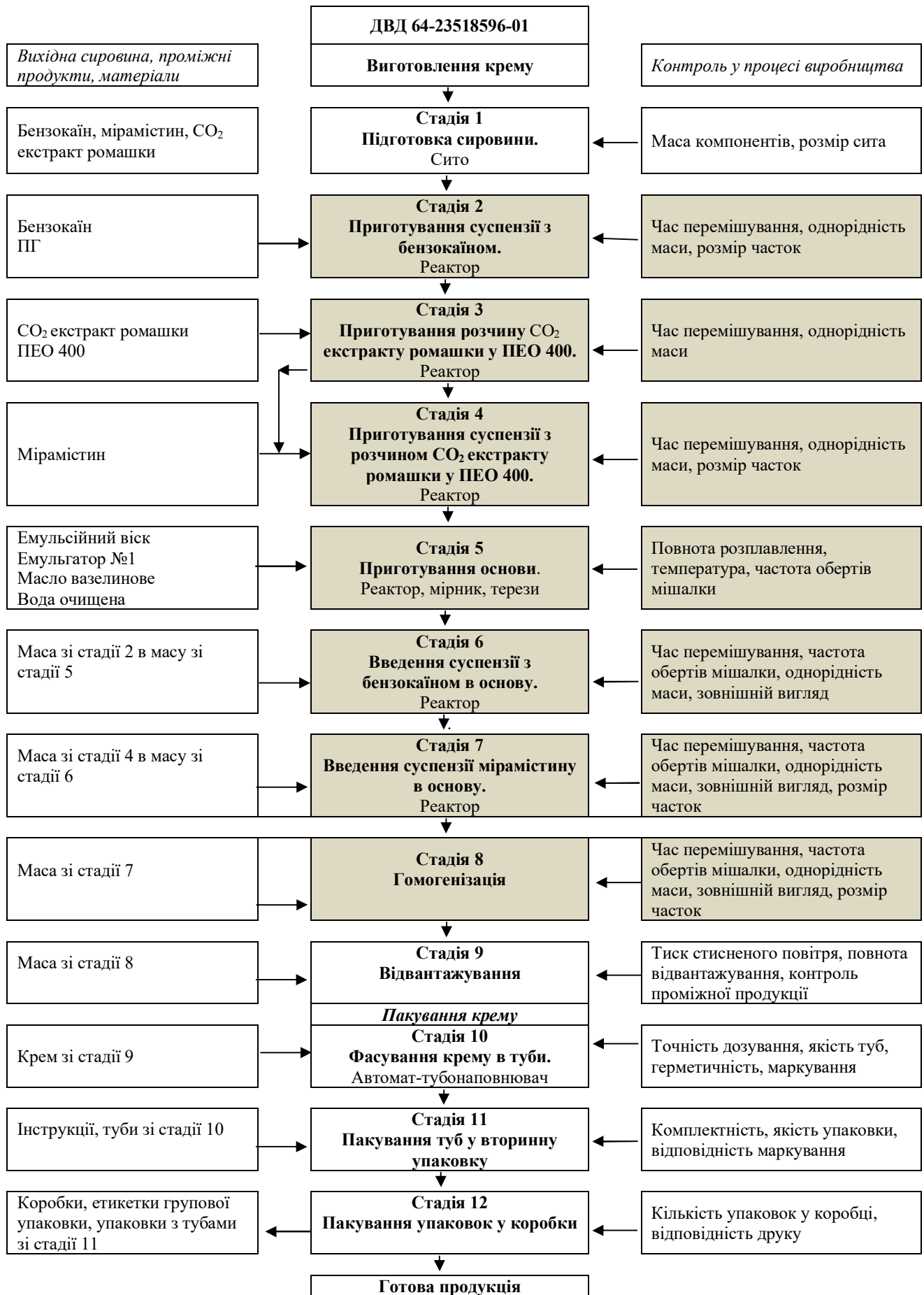


Рис. 19 Технологічна схема промислового виробництва АРМ-крему

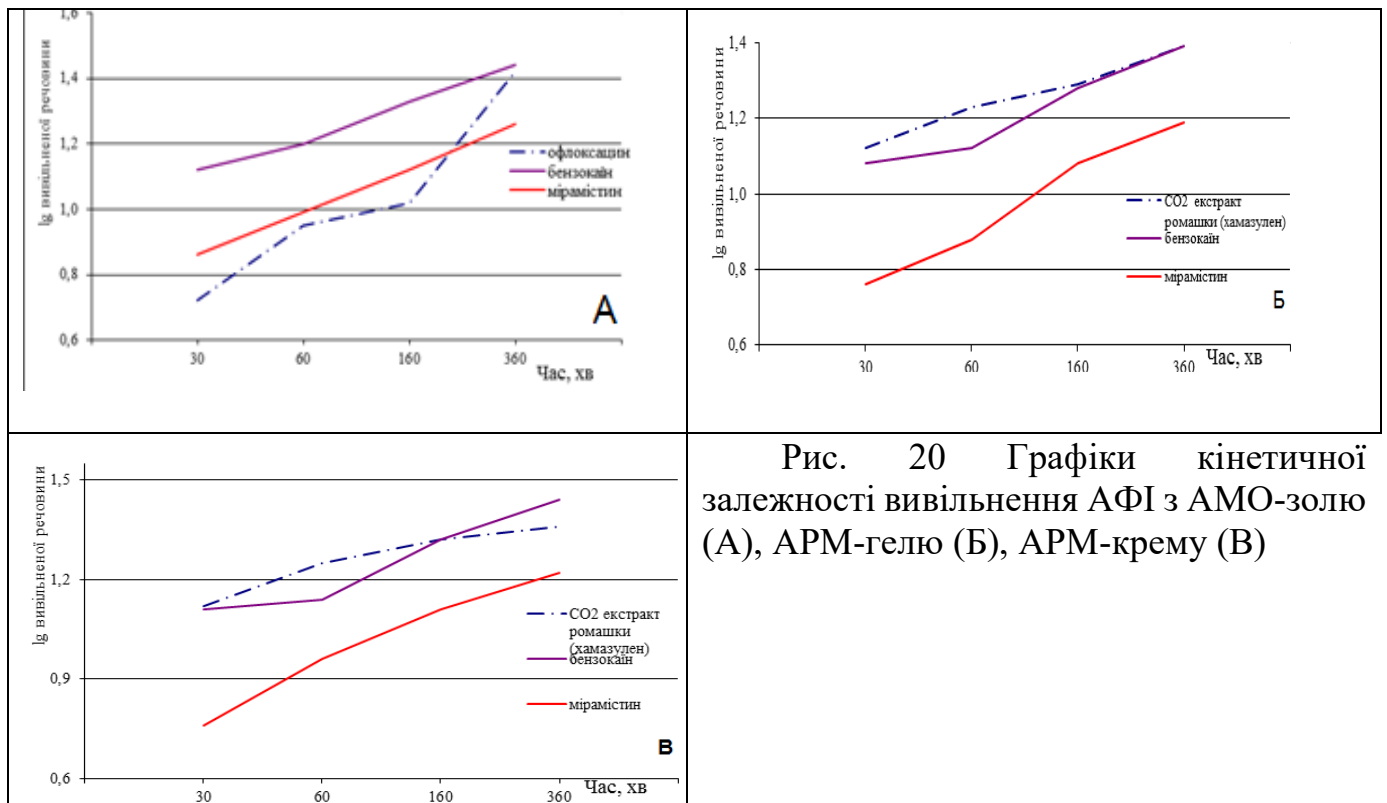


Рис. 20 Графіки кінетичної залежності вивільнення АФІ з АМО-золію (А), АРМ-гелю (Б), АРМ-крему (В)

Параметри константи швидкості вивільнення з ЛЗ АМО-золію у часі для бензокаїну зменшується від $5,42 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $7,89 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, для мірамістину – від $3,80 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $3,49 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ і для офлоксацину – від $2,20 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $2,37 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується для всіх АФІ.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є час, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення – період напіввивільнення $t_{1/2}$.

Розрахунки показали, що період напіввивільнення для бензокаїну зростає від 127,85 с до 8783,27 с, для мірамістину – від 182,37 с до 1985,67 с, для офлоксацину – від 315 с до 2924,05 с. Одержані результати свідчать про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації.

На підставі аналізу одержаних даних встановлено, що з ЛЗ вивільнення АФІ спочатку йде повільно, а з часом – збільшується.

Відомо, що місцеве лікування поранень повинно здійснюватись у такій послідовності: знеболювання, забезпечення санації та закриття ранової поверхні. Ураховуючи такі вимоги, проведений аналіз фармакокінетичних показників плівкоутворювального аерозолію показав, що через 30 хв експерименту першим АФІ, який вивільняється з опрацьованого ЛЗ, є бензокаїн, який зменшує або повністю пригнічує больову чутливість у місці нанесення. Наступним вивільняється мірамістин, який забезпечує антимікробну дію ЛЗ. І насамкінець вивільняється офлоксацин, який є антибактеріальним засобом широкого спектру дії. Отже, першочергове вивільнення цих АФІ дає змогу на першому етапі лікування ранового процесу знизити больові відчуття та знешкодити інфекційне вогнище у рані.

АРМ-крем. Константа швидкості вивільнення для бензокаїну зменшується від $4,98 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $7,45 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, для мірамістину – від $3,58 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $33,42 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ і для

хамазулена – від $1,97 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $1,88 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується для всіх АФІ.

Період напіввивільнення для анестезину зростає від 1391,56 с до 93020,13 с, для мірамістину – від 193,57 с до 2020,40 с, для CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) – від 351,77 с до 3686,17 с. Одержані результати свідчать про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації.

АРМ-гель. Математичними розрахунками доведено, що константа швидкості вивільнення для бензокаїну зменшується від $5,36 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $7,93 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, для мірамістину – від $3,69 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $3,45 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ і для CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) – від $3,33 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $2,95 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується для всіх АФІ.

Період напіввивільнення для бензокаїну зростає від 1292,91 с до 8738,97 с, для мірамістину – від 187,81 с до 2008,69 с, для CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) – від 208,11 с до 2349,15 с. Одержані результати свідчать про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації. Отже встановлено, що вивільнення АФІ з ЛЗ спершу йде повільно, а з часом – вивільнення активних інгредієнтів із ЛЗ збільшується.

Доведено, що через 30 хв експерименту першим АФІ, який вивільняється з опрацьованих МЛЗ, є CO_2 екстракт ромашки (хамазулен), який проявляє атимікробну, ранозагоювальну, протигіпоксичну та десенсибілізуючу дію. Наступним (майже на рівні CO_2 екстракту ромашки (хамазулен) вивільняється бензокаїн, який виявляє анестезуючу дію. Останнім АФІ, який вивільняється з досліджуваних ЛЗ, є мірамістин. Завдяки своїм антимікробним властивостям, він забезпечує таку дію упродовж терміну лікування. Визначений комплекс фармакотерапевтичних ефектів відповідає вимогам, які висувуються до ЛЗ для місцевого застосування.

Узагальнення одержаних даних фармакокінетичних досліджень (*in vitro*) ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель дали підставу стверджувати, що швидкість реакції вивільнення, константа швидкості та період напіввивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в досліді *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель. Спершу зменшується вивільнення АФІ, потім із часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення.

Вивчення кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (*in vivo*) із АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель і АРМ-крем проведено з використанням однокамерної фармакокінетичної моделі. Зведені фармакокінетичні параметри для АФІ у крові щурів наведені в табл. 4.

Якщо при дозуванні ЛЗ орієнтуватися на одержане значення, то концентрація препарату у крові буде токсичною. З огляду на це оптимальним показником виведення ЛЗ залишається кліренс, а період напіввиведення слугує значною мірою для визначення відрізка часу, необхідного для досягнення рівновісної концентрації ЛЗ у крові. Це звичайно 3–5 періодів напіввиведення препарату. Однак препарат має переважно місцеву дію, і тому визначення відрізка часу для досягнення рівноважної концентрації препарату можна проводити при вивченні накопичення препарату у тканинах шкіри. У такий спосіб встановлено, що ЛЗ проявляють місцеву дію.

Фармакокінетичні параметри АФІ в ЛЗ АМО-золь у крові щурів

№ з/П	Фармакокінетичні параметри	Показники	
		бензокаїн	мірамістин
1	D – доза лікарського препарату, мг	12,5	1,25
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	62,50	6,25
3	C _{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	0,052	0,072
4	C ₀ – початкова концентрація АФІ, мкг/мл	0,018	0,017
5	V _d – об'єм розподілу, мл/г	0,005	0,005
6	T _{1/2} k _e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	30,904	30,942
7	T _{1/2} k _a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	98,718	92,821
8	k _e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,022	0,02241
9	k _a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,0070	0,00747
10	t _{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	76,66	74,2076
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,00011	0,000112
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	0,0022	0,02241
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	568181,82	55803,57
14	MRT – середній час утримання, хв	45,45	44,6229
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг · хв ² /мл	25823,78	2490117,19

Фармакокінетичні параметри ЛЗ АРМ-гель, РМ-гель наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Фармакокінетичні параметри бензокаїну і мірамістину в ЛЗ АРМ-гель і РМ-гель у крові щурів

№ з/П	Фармакокінетичні параметри	Показники		
		АРМ-гель		РМ-гель
		бензокаїн	мірамістин	мірамістин
1	D – доза лікарського препарату, мг	200	0,4	0,4
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	1000	2	2
3	C _{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	0,074	0,079	0,079
4	C ₀ – початкова концентрація АФІ, мкг/мл	0,015	0,019	0,019
5	V _d – об'єм розподілу, мл/г	0,001	0,0002	0,0002
6	T _{1/2} k _e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	131,474	206,434	225,513
7	T _{1/2} k _a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	43,825	68,818	75,163
8	k _e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,0053	0,00336	0,00307
9	k _a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,016	0,01007	0,0092
10	t _{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	102,67	163,23	178,67
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,0000053	0,000000672	0,000000614
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	0,00106	0,0001344	0,0001228
13	AUC – площа під кривою, мкг · хв/мл	1886,79	2976,19	3257,33
14	MRT – середній час утримання, хв	188,68	297,61	325,73
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг · хв ² /мл	17799882,5	4428854,88	1061010,1

На наступному етапі досліджень проаналізовано фармакокінетичні параметри розроблених ЛЗ у тканинах щурів після його одноразового аплікаційного введення (табл. 6). Експериментальними даними доведено, що у тканинах щурів при аплікаційному нанесенні розроблених ЛЗ насамперед вивільняється бензокаїн, а з часом – мірамистин. Установлено, що біодоступність ЛЗ АРМ-гель перевищує таку АРМ крему.

Таблиця 6

Фармакокінетичні параметри бензокаїну та мірамистину в АРМ гель і АРМ-крем у тканинах щурів

№ з/П	Фармакокінетичні параметри	Вміст бензокаїну у тканинах		Вміст мірамистину у тканинах	
		АРМ-гель	АРМ-крем	АРМ-гель	АРМ-крем
1	D – доза лікарського препарату, мг	200		0,4	
2	D/г – доза лікарського препарату на 1 г маси щура, мкг/г	1000		2,0	
3	C _{max} – максимальна концентрація, мкг/мл	31,32	34,17	71	68
5	V _d – об'єм розподілу, мл/г	1,978	7,885	87406,512	6665,879
6	T _½ k _e – напіввиведення препарату на швидкості елімінації, хв	168,736	539,720	907,068	1170,608
7	T _½ k _a – напіввиведення препарату на швидкості всмоктування, хв	44,620	179,953	299,481	390,423
8	k _e – константа швидкості елімінації препарату, 1/хв	0,00411	0,00128	0,00076	0,00059
9	k _a – константа швидкості всмоктування препарату, 1/хв	0,01553	0,00385	0,00231	0,00178
10	t _{max} – час досягнення максимальної концентрації в крові, хв	0,352	0,366	0,366	0,366
11	Cl – кліренс, мл/(хв · г)	0,008	0,010	66,779	3,946
12	Cl 200 – кліренс на 200 г маси щурів, мл/хв	1,60	2	13355,8	789,2
13	AUC – площа під кривою, мкг хв/мл	625	500	1497,5	25340,8
14	MRT – середній час утримання, хв	243,31	781,25	1315,79	101,37
15	AUMC – сумарна площа під кривою, мкг хв ² /мл	152068,75	390625	1970395,52	2568796,9

Процес виробництва ЛЗ має виключати можливі причини мікробної контамінації. Тому необхідним є регулювання тих факторів, які заздалегідь впливають на якість ЛЗ. Розроблена методика випробування показника «мікробіологічної чистоти» (бактерії – метод мембранного фільтрування, гриби – метод прямого висівання) для розроблених ЛЗ показала, що протягом 27 міс. зберігання ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель і РМ-гель за показником «мікробіологічна чистота» відповідають вимогам ДФУ.

Для визначення терміну придатності проводили дослідження стабільності зразків аерозолі, крему та гелю різних серій протягом 27 міс. зберігання при температурі +2 – +8 °С та +15 – +25 °С. Якість досліджуваних зразків аерозолі, крему та гелю у процесі зберігання оцінювали фізико-хімічними та мікробіологічними методами аналізу. Визначення специфікаційних характеристик опрацьованих ЛЗ проведені згідно з МКЯ.

Дослідження показали, що органолептичні показники, однорідність, колоїдна та термостабільність при зберіганні аерозолю, крему та гелю не змінюються. Значення рН залишаються в межах 3,5–5,5 (аерозоль) і 5,5–7,5 (крем, гель). За якісними показниками зразки відповідали вимогам, які закладені до проєкту ТР. Установлено також, що кількісний вміст АФІ в ЛЗ залишаються у припустимих межах протягом усього терміну зберігання. З'ясовано, що зразки під умовними назвами АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель і РМ-гель, які зберігалися як за умов прохолодної температури, так і при кімнатній температурі, витримували тести за всіма показниками нормативно-технічної документації протягом 27 міс. Антимікробна активність протягом усього терміну зберігання не змінюється, мікробіологічна чистота препаратів відповідає вимогам ДФУ.

У такий спосіб експериментальними дослідженнями доведено стабільність розроблених ЛЗ під умовними назвами АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель і РМ-гель у процесі зберігання і визначено рекомендований термін зберігання 2 роки при температурі 2–25°C у герметичних алюмінієвих тубах із внутрішнім лаковим покриттям за ТУ У 28.7-25463020006-2003 (крем, гель) та аерозольних балонах (аерозоль).

У Розділі 6 «Обговорення результатів фармакологічних досліджень лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем» вивчено токсикологічну характеристику ЛЗ (АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель) та проведено за загальноприйнятими методиками в гострому і хронічному дослідженнях на теплокровних тваринах – білих щурах та білих мишах. При проведенні досліджень установлено, що середньолетальна доза (ЛД₅₀) АМО-золь, АРМ-крему, АРМ-гелю і РМ-гелю при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей становила > 5000 мг/кг. Тобто ЛЗ при надходженні до шлунка лабораторних тварин за показником «середньолетальна доза при надходженні до шлунку», відноситься до малонебезпечних сполук.

З'ясовано, що тривале, протягом 14 діб, надходження розроблених ЛЗ у дозі 1/10 ЛД₅₀ (500 мг/кг) щоденно до шлунку щурів не викликало будь-яких проявів інтоксикації і не призвело до летальності піддослідних тварин. Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою та реакцією орієнтації не відрізнялись від контрольних.

У хронічному досліді з вивчення впливу ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель на основні показники загального стану організму (функціональний стан печінки, нирок, серцево-судинної та центральної нервової систем, зміну маси тіла, температури, зовнішнього вигляду, поведінкової реакції) встановлено, що ЛЗ суттєво не впливають на основні показники загального стану організму та відносяться до групи токсично-безпечних препаратів. Усі дані знаходяться в межах фізіологічної норми, характерної для цього виду тварин.

Проведено патоморфологічне дослідження органів тварин при вивченні хронічної токсичності ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель і РМ-гель. Гістологічними дослідженнями внутрішніх органів тварин установлено, що досліджувані препарати не викликають патологічних змін у серці, селезінці, наднирниках, нирках, шлунку, тонкому і товстому кишечнику.

Дослідження специфічної (антиальтеративної та антиексудативної) активності плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю показали протизапальну, ранозагоювальну дію препаратів.

ВИСНОВКИ

У висновках дисертації теоретично узагальнено та експериментально обґрунтовано наукові підходи до розробки та оптимізації системних технологічних принципів комбінованих ЛЗ анестезуючої, антимікробної та протизапальної дії у формі плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю на основі бензокаїну, мірамістину, офлоксацину та CO_2 екстракту ромашки для лікування ран, з урахуванням потреб медичної служби ЗС України. Установлено закономірності дії фармацевтичних факторів, які впливають на основні стадії технологічного процесу та аналізу, що дало змогу прогнозувати і науково обґрунтувати технологію ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища.

У результаті проведеного дослідження, сформульовано низку висновків, а саме:

1. Обґрунтовано методологію теоретичного та експериментального створення та дослідження ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища – плівкоутворюваний аерозоль, крем тагель, що полягає у фармацевтичній розробці науково-методичного підходу створення ЛЗ і базується на послідовному проведенні маркетингових, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень.

2. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо технологічних та біофармацевтичних аспектів комбінованих ЛЗ. Окреслено напрями створення ЛЗ при поєднанні АФІ, які застосовуються для лікування ранового процесу.

3. Проведено маркетингові дослідження та визначено основні тенденції національного фармацевтичного ринку дерматологічних ЛЗ. Установлено імпортозалежність ринку ЛЗ групи D. Проведено розподіл ЛЗ за АТС класифікацією, природою АФІ, складом ЛЗ, лікарськими формами та країнами-виробниками. Досліджено номенклатуру АФІ на основі лікарських рослин та біогенних речовин, які входять до складу ЛЗ для місцевого лікування ран, і виявлено обмежений асортимент вітчизняних комбінованих ЛЗ. Обґрунтовано розширення асортименту ЛЗ групи D для лікування ранового процесу як в системі національної охорони здоров'я, так і для потреб військової медицини, за рахунок комбінованих препаратів вітчизняного виробництва з вмістом біологічно активних речовин лікарських рослин.

4. Обґрунтовано оптимальний склад і технологію створення комбінованих ЛЗ місцевої дії – плівкоутворювальний аерозоль, крем тагель:

– плівкоутворювальний аерозоль: обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи плівкоутворювального аерозолі Na-КМЦ (1,5 %); МЦ (1,5 %); ПВС (1,5 %); ПВП (1,5 %); етанол (35 %), ПГ (2,5 %); ПЕО 400 (5,0 %); концентрацію та спосіб введення АФІ (*in vitro* та *in vivo*) до основи – бензокаїн (5 %) у формі розчину в етанолі, мірамістин (0,01 %) – розчин у ПЕО 400 і ПГ, а офлоксацин – (0,1 %) у формі розчину у воді з наступним додаванням до розчину Na-КМЦ і МЦ. Установлено зворотньо пропорційну залежність щільності розчину концентрату від температури ведення технологічного процесу: з підвищенням температури від 10 °C до 30 °C

щільність лінійно зменшується. Доведено низьку кінематичну ($16,32-9,26, \text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$) та динамічну в'язкість ($10-40 \text{ мПа} \cdot \text{с}$) розчину концентрату в межах температур $15^\circ\text{C} - 30^\circ\text{C}$, що стає на заваді створенню факторів ризику в ході ведення технологічного процесу при дозуванні препарату до балонів;

– крем, гель: біофармацевтичними дослідженнями встановлено оптимальний спосіб введення АФІ до основ у залежності від їх антимікробної активності (*in vitro*) та анестезуючої дії (*in vivo*) із встановленням оптимальної концентрації мірамістину ($0,1\%$ у формі суспензії з ПЕО 400), CO_2 екстракту ромашки ($0,4\%$ у формі розчину у ПЕО 400), бензокаїну (5% у формі суспензії з ПГ). Обґрунтовано параметри ведення технологічного процесу виготовлення ЛЗ для крему (емульгування емульсійного воску, емульгатора № 1 та масла вазелінового при температурі $55-60^\circ\text{C}$, а процес ведення АФІ до основи та гомогенізація – при температурі $40-45^\circ\text{C}$), для гелю процес ведення технологічного процесу – при температурі $25-30^\circ\text{C}$.

5. Комплексними фармакотехнологічними, біофармацевтичними, структурно-механічними та фізико-хімічними дослідженнями встановлені специфікаційні характеристики ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином та CO_2 екстрактом ромашки:

– плівкоутворювальний аерозоль: встановлено оптимальний вміст пропеленту (хладон-134а) 10% , що забезпечує найвищий відсоток виходу вмісту аерозольного балона ($98,24 \pm 6,83\%$) та дає змогу отримати плівку з плавним типом видачі та задовільними характеристиками плівки: безбарвна плівка з гладкою блискучою поверхнею; товщина ($100-200 \text{ мкм}$); час висихання плівки ($10-15 \text{ хв}$). Установлені специфікаційні показники ЛЗ: відносна густина ($1,40000 \cdot 10^{-3} - 1,43000 \cdot 10^{-3} \text{ г/см}^3$); динамічна в'язкість ($10-40 \text{ мПа} \cdot \text{с}$); кінематична в'язкість ($16,32-9,26 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$) рН ($3,5-5,5$), герметичність контейнера, тиск усередині контейнера (не менше $0,4 \text{ МПа}$); термін і умови зберігання (2 роки при температурі $2-25^\circ\text{C}$);

– крем, гель: встановлено однорідність, термо- і колоїдну стабільність, кислотно-лужний баланс (рН $5,5-7,5$), масу вмісту контейнера ($19,2-20,8 \text{ г}$); герметичність контейнера; упаковку (туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003)); термін і умови зберігання (2 роки при температурі $2-25^\circ\text{C}$).

6. Фармакокінетичними дослідженнями (метод *in vitro*) встановлені кінетичні процеси вивільнення АФІ з ЛЗ, що проходять за рівнянням першого порядку:

– із плівкоутворювального аерозолі та крему першим вивільняється бензокаїн, який проявляє анестезуючу дію, а останнім – мірамістин;

– із гелю першим вивільняється CO_2 екстракт ромашки (хамазулен) з протизапальною, антимікробною дією, наступним (майже на рівні хамазулену) вивільняється бензокаїн, який виявляє анестезуючу активність і насамкінець вивільняється мірамістин. Завдяки своїм антимікробним властивостям, він забезпечує таку дію упродовж терміну лікування. Визначений комплекс фармакотерапевтичної дії відповідає вимогам, які висуваються до ЛЗ для місцевого застосування;

– встановлено, що швидкість реакції вивільнення, константа швидкості та період напіввивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку, що дає змогу використати в досліді *in vivo* однокамерну фармакокінетичну модель; спочатку зменшується вивільнення АФІ, потім із часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення;

– за встановленими періодами напіввивільнення АФІ з опрацьованих ЛФ визначено ступінь зниження пролонгації дії розроблених ЛЗ. Отже, за результатами кінетичних досліджень найвищу пролонгованість у ряді розроблених ЛЗ виявляє аерозоль > крем > гель.

7. Методом *in vivo*, з використанням однокамерної фармакокінетичної моделі, проведені дослідження щодо ізолювання та виявлення бензокаїну та мірамістину у крові та тканинах щурів:

– доведено, що розроблені ЛЗ виявляють переважно місцеву дію, оскільки потік вивільнення речовин із ЛЗ більше потоку проникнення через природні біологічні бар'єри організму;

– проведено якісну оцінку фармакокінетичного процесу зі встановленням 15-и фармакокінетичних параметрів.

8. На підставі комплексу фармакотехнологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень встановлено термін придатності ЛЗ АРМ-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем, який складає два роки при зберіганні у герметичних алюмінієвих тубах із внутрішнім лаковим покриттям за ТУ У 28.7-25463020006-2003 (крем, гель) та в аерозольних балонах (аерозоль) при температурі 2–25 °С.

9. Узагальнено результати фармакологічних (токсикологічна характеристика, специфічна активність) та мікробіологічних (мікробіологічна чистота) досліджень, за якими встановлено анестезуючу, антимікробну та протизапальну дію плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю.

10. На підставі комплексу фармакотехнологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень розроблено промислові технології та відповідну документацію на запропоновані препарати (технологічні інструкції/протоколи виготовлення серій, виробнича рецептура, інструкції з пакування). Технологію плівкоутворювального аерозолі апробовано в умовах промислового виробництва АО «Стома» (м. Харків), АРМ-крем та АРМ-гель уведено в план упровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ» до 2026 р. Технологію розроблених крему та гелю апробовано в екстемпоральному виробництві КП «Бориспільська центральна аптека № 24» (м. Бориспіль), КП «Яготинська центральна районна аптека № 20» (м. Яготин), фармацевтичний центр НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ).

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в освітній процес кафедр та факультетів фармацевтичних ЗВО.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ченемере. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 38–43. (Особистий внесок: планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

2. Коритнюк Р. С., Загорій Г. В., Тарасенко В. О., Укадіке Ченемере. Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. № 21 (4). С. 430–438. (Особистий

внесок: планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

3. Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Дроздова А. О., Шматенко В. В. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на технологію крему. *Військова медицина України*. 2012. № 12. С. 123–126. (Особистий внесок: планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

4. Трохимчук В. В., Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Дроздова А. О. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи мазі. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 1. С. 38–43. (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).

5. Методологія сучасного фармацевтичного маркетингу / І. В. Саханда, К. Л. Косяченко, Т. С. Негода, Н. О. Козіко, А. О. Дроздова, В. О. Тарасенко. *Військова медицина України*. 2017. № 17 (3–4). С. 134–138. (Особистий внесок: планування та проведення маркетингових досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).

6. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. № 11 (1/26). С. 69–73. (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

7. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Козіко Н. О. Дослідження впливу температури, швидкості та тривалості перемішування на структурно-механічні параметри досліджуваного крему. *Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць Української військово-медичної академії*. 2018. Вип. 50. С. 173–181. (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

8. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і СО₂ екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці / Л. Л. Давтян, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, О. М. Власенко та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5–6. С. 80–89. (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

9. Біофармацевтичні дослідження як основа конструювання м'яких лікарських засобів при лікуванні ранового процесу у поранених військовослужбовців / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова та ін. *Військова медицина України*. 2018. № 18 (4). С. 93–97. (Особистий внесок: планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

10. Давтян Л. Л., Шматенко А. П., Тарасенко В. А., Руденко Е. Н. Микробиологические исследования СО₂ экстракта ромашки в составе комбинированной мягкой лекарственной формы для лечения раневого процесса. *Здоров'я суспільства*. 2018. № 7 (5–6). С. 267–272. (Особистий внесок: приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

11. Організаційно-психологічні чинники в системі фармацевтичної діяльності / Н. В. Гончаренко, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко та ін. *Збірник наукових праць*

співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2018. № 32. С. 264–273. (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

12. 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. № 8 (5–6). С. 186–192. (Особистий внесок: приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

13. Тарасенко В. О., Кучмістова О. Ф., Соломенний А. М., Підлісний О. В. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України*. 2019. № 19 (4). С. 111–117. (Особистий внесок: проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

14. Тарасенко В. О. Біофармацевтичні дослідження обґрунтування концентрації та способу введення анестезину до основи аерозолі. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 1. С. 57–61. (Особистий внесок: планування досліджень, участь у виконанні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).

15. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід / В. О. Тарасенко, Л. Л. Давтян, Д. С. Волох, О. Ф. Кучмістова та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2020. № 2. С. 43–47. (Особистий внесок: проведення інформаційного пошуку, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

16. Тарасенко В. О., Войтенко Г. М., Давтян Л. Л., Соломенний А. М. Дослідження токсикологічних властивостей плівкоутворюючого аерозолі антимікробної й анестезуючої дії. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. № 14 (1). С. 63–70. (Особистий внесок: участь у зборі та обробці первинного матеріалу, написанні статті).

17. Тарасенко В. О. Дослідження кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з плівкоутворюючого аерозолі методом *in vitro*. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. № 6 (1). С. 16–22. (Особистий внесок: приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

18. Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для лікування ранового процесу та опікової хвороби у військовослужбовців на госпітальному етапі / В. О. Тарасенко, О. П. Шматенко, П. С. Сирота, О. В. Миропольська, В. В. Шматенко. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 7 (1). С. 71–79. (Особистий внесок: планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

Статті в міжнародних фахових виданнях

19. Pharmaceutical development of complex wound-healing ointment for the military medicine needs / V. O. Tarasenko, V. V. Shmatenko, V. O. Kuchmistov, N. O. Koziko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. № 8 (4). P. 662–672. (*Web of Science*). (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

20. Tarasenko V. A. The influence of polymers and hydrophilic nonderivative solvents on the osmotic activity of compositions in the form of floating aerosol. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36. P. 52–54. (Особистий внесок: приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

21. Technological and biopharmaceutical aspects of developing the basics of soft medicinal local action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Koval, A. Solomennyy et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (1). P. 92–99. (*Web of Science*). (Особистий внесок: планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

22. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action / V. Tarasenko, D. Volokh, A. Solomennyy, L. Davtian et al. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. № 12 (06). P. 32–36. (*Web of Science*). (Особистий внесок: приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

23. The Influence of Propellant on the Technological Qualities of a Floating Aerosol / V. Tarasenko, N. Tachtaulova, O. Shmatenko, N. Goncharenko et al. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2020. № 14 (2). P. 297–300. (*Web of Science*). (Особистий внесок: планування та виконання досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

24. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application / V. Tarasenko, A. Solomennyy, A. Pidlisnyy, A. Koval et al. *Arch Pharma Pract*. 2020. № 11 (2). P. 130–136. (*Web of Science*). (Особистий внесок: планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

25. Tarasenko V. V., Davtian L. L., Solomennyy A. M., Pidlisnyy A. V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. № 1 (4). P. 37–39. (Особистий внесок: приготування зразків препарату, участь в обговоренні експериментального матеріалу, оформлення статті до друку).

Статті в інших виданнях

26. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Клінічна фармакологія гострого больового синдрому. *Фармацевтичний кур'єр*. 2012. № 23. P. 33–37. (Особистий внесок: планування досліджень, аналіз та інтерпретація результатів досліджень, оформлення статті).

27. Визначення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів крему для лікування ранового процесу у поранених військовослужбовців / О. П. Шматенко, Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, І. Г. Гринчук та ін. *Сучасні аспекти військової медицини : збірник наукових праць НВМКЦ «ГВКГ» МО України*. 2018. № 25. С. 148–156. (Особистий внесок: планування досліджень, приготування зразків препарату, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

28. Власенко И. А., Тарасенко В. А., Подлесный А. В., Давтян Л. Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт*. 2019. № 22 (6). P. 924–927. (Особистий внесок: аналіз ринку ЛЗ групи D для дерматології, аналіз та узагальнення

експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

29. Davtian L. L., Shmatenko A. P., Tarasenko V. A., Kuchmistova O. F. Proving the choice of temperature regime in the technology of producing the ointment. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць*. 2019. № 3. С. 8–11. (*Особистий внесок: участь у зборі та обробці первинного матеріалу, написанні статті*).

Патенти

30. Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко : пат. 142295 Україна: МПК А61К 9/12. № u 2019 11996; заявл. 18.12.19; опубл. 25.05.2020. Бюл. № 10. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту*).

31. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко : пат. 142740 Україна: МПК А61К 9/00. № u 201912252; заявл. 26.12.19; опубл. 25.06.2020. Бюл. № 12. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту*).

32. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії / Л. Л. Давтян, О. П. Шматенко, О. В. Підлісний, В. О. Тарасенко, А. М. Соломенний, Н. О. Козіко : пат. 142340 Україна: МПК А61К 9/06. № 202000232; заявл. 15.01.20; опубл. 25.05.20, Бюл. № 10. (*Особистий внесок: патентний пошук, розробка методики, підготовка формули та опису до патенту*).

Монографії

33. Tarasenko V., Pidlisniy O. Conceptual options for the development of medical science and education : collective monograph. Riga : Izdevniecība «Baltija Publishing». 2020. Р 568–591. (*Особистий внесок: планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу монографії*).

Посібники

34. Лікарська взаємодія та безпека ліків : посібник / Л. Л. Давтян, Г. В. Загорій, Ю. В. Вороненко, Р. С. Коритнюк, А. О. Дроздова, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко та ін. Київ, 2011. 744 с. (*Особистий внесок: аналіз ринку ЛЗ групи D для дерматології, лікарська взаємодія препаратів для дерматології, участь в узагальненні даних*).

35. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах перитоніального діалізу : навч.-метод. посіб. / О. П. Шматенко, Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян, А. О. Дроздова, В. О. Тарасенко та ін. Київ : Видавництво Людмила, 2019. 183 с. (*Особистий внесок: участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу посібника*).

36. Персоналізований підхід до зовнішньої терапії в дерматології : навч.-метод. посіб. / О. І. Літус, Т. В. Проценко, Я. М. Юрчик, Л. Л. Давтян, Н. О. Козіко, В. О. Тарасенко. І вид. Київ : Med-KnowHubPress, 2020. 69 с. (*Особистий внесок: аналіз ринку ЛЗ групи D для дерматології, лікарська взаємодія препаратів для дерматології, участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу посібника*).

Методичні рекомендації

37. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. Основа для плівкоутворювального аерозолі : метод. реком. Київ, 2019. 18 с. (*Особистий внесок: пошук, обробка та узагальнення первинного матеріалу, написання методичних*

рекомендацій, участь в оформленні та їх виданні).

Тези доповідей

38. Шматенко В. В., Тарасенко В. О. Деякі аспекти фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів. *Наук. конф. молодих вчених : тези доповідей*, м. Київ, 17–18 трав. 2013 р. Київ, 2013. Ч. 2. С. 37–38.

39. Тарасенко В. О., Гончарук Н. М., Козіко Н. О., Коритнюк Р. С. Оптимізація технологічних параметрів за допомогою математичної моделі кількісного співвідношення введених компонентів до складу гелю. *Наук. конф. молодих вчених : тези доповідей*, м. Київ, 20–21 трав. 2013 р. Київ, Ч. 2. 2018. С. 83.

40. Шматенко В. В., Тарасенко В. О. Модель конструювання м'яких лікарських форм для постраждалих із політравмою. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф.*, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2013 р. Тернопіль, 2013. С. 167–168.

41. Шматенко В. В., Трохимчук В. В., Тарасенко В. О. Дослідження фізико-хімічних показників антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків, 2014. С. 314–315.

42. Шматенко В. В., Трохимчук В. В., Тарасенко В. О. Обґрунтування вибору температурного режиму у технології виготовлення антимікробної мазі з протизапальною та антимікробною активністю. *XV конгрес СФУЛТ : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф.*, м. Чернівці-Київ-Чикаго, 16–18 жовт. 2014 р. Чернівці-Київ-Чикаго, 2014. С. 497–498.

43. Шматенко В. В., Тарасенко В. О. Визначення структурно-механічних властивостей антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією. *Український наук.-мед. молодіжний журнал : матеріали наук.-практ. конф.* Київ, 2015. С. 257.

44. Шматенко В. В., Трохимчук В. В., Тарасенко В. О. Актуальність створення антибактеріальної мазі з протизапальною та анестезуючою дією при веденні бойових дій в умовах антитерористичної операції. *Досвід організації мед. забезпечення ЗС України та інших військових формувань у ході АТО : зб. тез доп. наук.-практ. конф.*, м. Київ, 16–17 квіт. 2015 р. Київ, 2015. С. 126–127.

45. Шматенко В. В., Трохимчук В. В., Тарасенко В. О. Клініко-фармакологічна оцінка та визначення перспективних напрямків розробки ранозагоюючих мазей в умовах проведення антитерористичної операції в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.*, м. Харків, 27–30 квіт. 2015 р. Харків, 2015. С. 289–291.

46. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О., Ковальова Н. В. Обґрунтування температурного режиму введення компонентів мазі. *Наук. конф. молодих вчених : тези доповідей*, м. Київ, 5–6 лют. 2016 р. Київ, 2016. Ч. 2. С. 66–67.

47. Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Козіко Н. О. Фармацевтична розробка антимікробної мазі з протизапальною та анестезуючою дією для потреб військової медицини. *Фармація XXI ст.: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України*, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. Харків, 2016. Т. 1. С. 428.

48. Тарасенко В. О., Шматенко В. В. Організаційно-економічні аспекти екстемпоральної рецептури. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10–11 лист. 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 245–246.

49. Кучмістов В. О., Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О. Біофармацевтична платформа безпечної фармакотерапії окремої категорії хворих. *Впровадження належних практик у фармації: досягнення, перспективи та проблеми* : зб. матеріалів наук.-практ. конф., м. Київ, 15 лист. 2017 р. Київ, 2017. С. 35–38.

50. Тарасенко В. О., Шматенко В. В., Давтян Л. Л. Використання м'яких лікарських засобів в умовах проведення антитерористичної операції в Україні. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 29–30 берез. 2018 р. Харків, 2018. С. 248–255.

51. Тарасенко В. О., Шматенко В. В., Давтян Л. Л. Наукове обґрунтування створення сучасної комплексної ранозагоюючої мазі для потреб військової медицини. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання* : зб. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпро, 13–14 квіт. 2018 р. Дніпро, 2018. С. 103–108.

52. Davtian L. L., Tarasenko V. A. Фармакотехнологічні дослідження м'якого лікарського засобу комплексної дії для місцевого лікування ран у військовослужбовців. *The III Intern. Scientific Congress of Scientists of Europe and Asia*, 19–20th April 2018. Vienna, Austria-Russia-Kazakhstan-Canada-Ukraine-Czech Republic, 2018. P. 472–487.

53. Tarasenko V. A., Davtian L. L., Koziko N. A. Pharmacotechnological proving of the basis of a multiple medicinal medicine for the complex treatment of ras in the military servicements. *Perspectives of science and education* : proceedings of the 3rd Intern. Youth Conf., 6th July 2018. New York, USA, 2018. P. 163–170.

54. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Козіко Н. О. Дослідження розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів у складі крему для лікування ранового процесу. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 верес. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 132–134.

55. Тарасенко В. А., Давтян Л. Л., Дроздова А. А. Токсикологические исследования крема для лечения раневого процесса методом in vivo. *Science and Society* : proceedings of the 8th Intern. Conf., 9th November 2018. Hamilton, Canada, 2018. P. 414–423.

56. Тарасенко В. А., Давтян Л. Л., Шматенко А. П., Кучмістова Е. Ф. Определение антимикробной активности углекислотного экстракта ромашки аптечной методом in vitro. *Science progress in European countries: new concepts and modern solutions* : papers of the 3th intern. Scient. Conf., 23th November 2018. Stuttgart, Germany, 2018. P. 25–35.

57. Шматенко О. П., Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О. Історичні та сучасні аспекти використання аплікаційних лікарських форм та їх технологічна характеристика. *Advances of science* : proceedings of articles the Intern. Scient. Conf. Czech. Republic, 2018. 21 December. Karlovy Vary – Ukraine, 2018. P. 124–133.

58. Тарасенко В. О., Листопад І. Ю. Обґрунтування складу мазі із протизапальною та антибактеріальною дією. *Наук. конф. молодих вчених : тези доповідей*, м. Київ, 27–28 трав. 2019 р. Київ, 2019. С. 55–56.

59. Давтян Л. Л., Тарасенко В. О. Структурно-механічні дослідження крему для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу. *Хімія природних сполук : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, м. Тернопіль, 30–31 трав. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 126–128.

60. Tarasenko V. A., Davtian L. L. Selection of optimal miramistine concentration as a composition of aerosol concentrate. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике : сб. материалов VIII Междунар. научно-практ. конф., посвящ. памяти проф. К.А. Абдуллина*. Алмата – Киев, 22 нояб. 2019 г. Алмата-Киев, 2019. С. 142–143.

61. 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 V International scientific and practical conference*. January 15–17, 2020. Sofia, Bulgaria: Publishing House «Accent», 2020. P. 1020–1023.

62. Шматенко О. П., Підлісний О. В., Соломенний А. М., Тарасенко В. О. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України. *Science, society, education: topical issues and development prospects : proceedings of articles the 2nd Intern. Scient. and Pract. Conf*, Kharkiv, 20–21 January, 2020. Kharkiv, 2020. P. 141–143.

63. 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 мед. науки та практики : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф.*, м. Одеса, 15–16 трав. 2020 р. Одеса, 2020. С. 23–28.

64. 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 наук.-практ. конф.*, м. Полтава, 22–23 трав. 2020 р. Херсон, 2020. Ч. II. С. 110–113.

65. Тарасенко В. О., Дроздова А. О., Миропольська О. В. Науково-теоретичні підходи до розробки мазі для лікування опікової хвороби у військовослужбовців. *Наук. конф. молодих вчених : тези доповідей*, м. Київ, 25–27 трав. 2020 р. Київ, 2020. Ч. 2. С. 71–72.

66. Кучмістова О. Ф., Тарасенко В. О., Рикова О. М. Фармакотерапевтичне забезпечення місцевого лікування ран. *Наук. конф. молодих вчених : тези доповідей*, м. Київ, 21–22 трав. 2021 р. Київ, 2021. Ч. 2. С. 75–77.

АНОТАЦІЯ

Тарасенко В. О. Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних сил України. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова

фармація. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. – Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню методології розробки лікарських засобів із різним типом дисперсійного середовища з анестезуючою, антимікробною та протизапальною дією для потреб Збройних сил України.

Вперше науково обґрунтовано склад і технологію комбінованих лікарських засобів топічної дії: плівкоутворювальний аерозоль, крем та гель із бензокаїном, офлоксацином, мірамістином, CO₂ екстрактом ромашки. Новизна досліджень підтверджена трьома патентами України.

На підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень розроблені промислові технології та відповідна документація на запропоновані препарати (технологічні інструкції/протоколи виготовлення серій, виробнича рецептура, інструкції з пакування). Технологію плівкоутворювального аерозолі апробовано у промисловому виробництві АО «Стома», крему та гелю – НВЦ ПАТ «БХФЗ», крем та гель – в екстемпоральному виробництві КП «Бориспільська центральна аптека № 24», КП «Яготинська центральна районна аптека № 20», фармацевтичний центр НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь».

Лікарські засоби АРМ-крем і АРМ-гель уведено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво НВЦ ПАТ «БХФЗ» до 2026 р.

Фрагменти наукових досліджень упроваджено в освітній процес кафедр і факультетів фармацевтичних закладів вищої освіти.

Ключові слова: комбіновані лікарські засоби, плівкоутворювальний аерозоль, крем, гель, технологія виготовлення, суспензія, офлоксацин, бензокаїн, мірамістин, CO₂ екстракт ромашки.

АННОТАЦИЯ

Тарасенко В. А. Научно-практическое и экспериментальное обоснование состава и технологии антимикробных лекарственных средств с анестезирующим действием для нужд медицинской службы Вооруженных сил Украины. – *Квалификационный научный труд на правах рукописи.*

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика. – Киев, 2021.

Диссертация посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию методологии разработки лекарственных средств с разным типом дисперсионной среды с анестезирующей, антимикробной и ранозаживляющей активностью для нужд Вооруженных сил Украины.

Впервые научно обоснованы состав и технология комбинированных лекарственных средств местного действия: пленкообразующий аэрозоль, крем, гель с бензокаином, офлоксацином, мирамистином, CO₂ экстрактом ромашки. Новизна исследований подтверждена тремя патентами Украины.

На основе комплекса фармакотехнологических, физико-механических, физико-химических, микробиологических исследований разработана промышленная технология и соответствующая документация на предлагаемые препараты (технологические инструкции/протоколы изготовления серий, промышленная рецептура, инструкции по упаковке). Технология пленкообразующего аэрозоля апробирована в промышленном производстве АО «Стома», крема и геля – ПАО НПЦ «БХФЗ». Технология крема и геля апробирована в экстерпориальном производстве аптек КП «Бориспольская центральная аптека № 24», КП «Яготинская центральная районная аптека № 20», фармацевтический центр НВМКЦ «Главный военно-клинический госпиталь».

Лекарственные средства под условными названиями АРМ-крем и АРМ-гель введены в план внедрений инновационных лекарственных средств производства ПАО НПЦ «БХФЗ» до 2026 г.

Фрагменты научных исследований внедрены в образовательный процесс кафедр и факультетов фармацевтических высших учебных заведений.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные средства, пленкообразующий аэрозоль, крем, гель, технология приготовления, суспензия, офлоксацин, бензокаин, мирамистин, CO₂ экстракт ромашки.

SUMMARY

Tarasenko V. O. Scientific and practical and experimental substantiation of the composition and technology of antimicrobial drugs with anesthetic action for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine. – *Qualifying scientific work as a manuscript.*

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.01 – Drug technology, the organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine. – Kyiv 2021.

The scientific approaches to the development and optimisation of comprehensive technology concepts of combined medical products (MP) with anaesthetic effect in the form of a coating aerosol, cream and gel with benzocaine, miramistin, ofloxacin, and CO₂ chamomilla extract for wound and infections in wounds healing for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine were notionally colligated and experimentally confirmed. Pharmaceutical factors patterns actions that affect the main stages of the technological process and analysis were established. This allows to prognose and scientifically propose a rationale for medical products technology with the various type of dispersion mediums.

The discussed methodology of the theoretical and experimental confirmation of the composition and research of medical products with the different dispersion medium types, specifically: a coating aerosol, cream, and gel lays in pharmaceutical development of the scientific and methodological approach of the medical products and is based on the consistent marketing, physics-chemical, pharmacotechnological, microbiological and pharmacological studies.

Many literature sources regarding technological and biopharmaceutical aspects of the combined medical products were analysed and summarised. Outlined directions of the

formulation of medical products with active pharmaceutical ingredients (APhI) excipients which are used in wound healing treatment protocols used by the Armed Forces of Ukraine.

The rationale composition and technology of combined medical products of topical action development, specifically: the coating aerosol, cream and gel. We established an inverse proportion of the technology process temperature and solution concentrate density: with the increase of the temperature from 10 °C to 30 °C the density is linearly decreased. Conducted rheological tests showed low kinematic ($16,32\text{--}9,26, \text{ mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$) and dynamic viscosity ($10\text{--}40 \text{ mPa}\cdot\text{s}$) of the solution concentrate within the temperature range from 15 °C to 30 °C, which eliminates risks factors at technology process of dosing the medical product into balloons/containers.

The technology of a coating aerosol under code name AMO-zol was tested at Stock Company «Stoma». Studies novelty of medical drugs in a form of a coating aerosol of antibacterial and anaesthetic effect the studies are covered by a patent of Ukraine (patent 89543, Ukraine, A 61 K9/12 dated 25 May 2020).

Biopharmaceutical studies (in vitro and in vivo) allowed us to establish the rationale method of APhI incorporates into the cream and gel bases depending on their antibacterial activity (in vitro) and to find a rationale concentration and incorporation method for miramistin (0,1 % in the form of suspension with polyethylene oxide (PEO 400) and CO₂ chamomilla extract (0,04 % in the form of the solution in PEO 400, for benzocaine (in vivo) 5 % in the form of the suspension with propyleneglycol (PG). To the composition of the coating aerosol, benzocaine (5 %) and miramistin (0,01 %) were added in the form of the solution in ethanol, and ofloxacin (0,1 %) was added in the form of the suspension with PEO 400.

Pharmacokinetic studies (in vitro) allowed us to establish, that kinetic processes of APhI release from a medical product happen according to the first-order equation: from the coating aerosol and cream benzocaine releases first, showing anaesthetical effect, and miramistin releases last. From gel CO₂ chamomilla extract (chamazulene) releases first showing anti-inflammatory and antibacterial effect, the next (almost simultaneously with chamazulene) benzocaine releases showing anaesthetic effect, and miramistin releases last. By its antibacterial properties, it assures such an effect during the whole treatment period. Such pharmacotherapeutic effects complex is compliant with the requirements to medical products with topical action. It was established that APhI release response time, velocity constant and half-time of release happening according to the first-order equation, which allows the use of the one-compartment pharmacokinetic model in vivo studies, firstly, APhI release response time decreases, then increases in time, the velocity of the release decreases with the increase of half-time of release.

Based on the established APhI half-time release periods in processed galenic forms we could explain the decrease degree of the extended-release of the developed medical products. Therefore, based on kinetic studies the highest extended-release within developed products was found in aerosol, cream and gel.

By in vivo method with the use of one-compartment pharmacokinetic model conducted studies regarding insulation and release of the benzocaine and miramistin in the blood and tissues of the rats. It was proven, that developed medical drugs show the prevailing topical effect, as in the current moment the flow of the APhI release from the drug is bigger than the penetration flow through the biological barriers of the organism.

Conducted qualitative evaluation of the pharmacokinetic process which established fifteen pharmacokinetic parameters.

Manufacturing formulae and drug quality control methods for medical products with code names ARM-gel, RM-gel, and ARM-cream were developed and approved. Certain parts of scientific studies were implemented into the educational process of pharmaceutical higher education institutions and departments.

Key words: combined medical products, coating aerosol, cream, gel, formulation technology, suspension, ofloxacin, benzocaine, miramistin, CO₂ chamomilla extract.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС	-	анатомо-терапевтично-хімічна класифікація (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)
АФІ	-	активний фармацевтичний інгредієнт
ВМКЦ	-	Військово-медичний клінічний центр
ГВМКЦ	-	Головний військово-медичний клінічний центр
ГНР	-	гідрофільний неводний розчинник
ЗВО	-	заклад вищої освіти
ЗС	-	Збройні сили
ЛЗ	-	лікарський засіб
МЦ	-	метилцелюлоза
МКЯ	-	методи контролю якості
МЛЗ	-	м'який лікарський засіб
МО	-	Міністерство оборони
Na-КМЦ	-	натрій карбоксиметилцелюлоза
НВМКЦ	-	Національний військово-медичний клінічний центр
«ГВКГ»	-	«Головний військовий клінічний госпіталь»
ПАТ НВЦ «БХФЗ»	-	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
ПВП	-	полівінілпіролідон
ПВС	-	полівініловий спирт
ПГ	-	пропіленгліколь
ПЕО	-	поліетиленоксид
ТР	-	Технологічний регламент

Наклад 100. Папір офсетний. Ум.-др. арк. 1,9.
Підписано до друку 30.07.2021. Замовлення 195.

Надруковано в «МП Леся».
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб'єктів видавничої справи серія ДК № 892 від 08.04.2002.

«МП Леся»
03148, Київ, а/с 115.
Тел./факс: (066) 60-50-199, (098) 455-41-17
E-mail: lesya3000@ukr.net