

МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Підлісний Олексій Вікторович

УДК 615.014.22:615.454.1:616-001.45

ДИСЕРТАЦІЯ

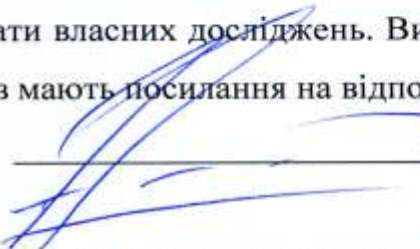
**Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з
цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном для потреб медичної служби
Збройних Сил України**

22 – Охорона здоров'я

226 – Фармація, промислова фармація (спеціалізація 15.00.01 – технологія
ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація).

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 О. В. Підлісний

Науковий керівник: Шматенко Олександр Петрович,
доктор фармацевтичних наук, професор,
Заслужений працівник фармації України

Київ 2021

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

Аналіз продажу препаратів (2014-2019 рр.) у натуральному та грошовому еквівалентах показав зростання попиту на антибактеріальні,

протимікробні та анестезуючі засоби, що стало підґрунтям до поєднання таких активних фармацевтичних інгредієнтів із метою створення крему для лікування ран та ранової інфекції.

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

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

Враховуючи, що технологічні параметри композиції обумовлені властивостями основи-носія, а також складом рецептури, на першому етапі досліджень вивчено розрахункові показники гідрофільно-ліпофільного балансу, як показника фізико-механічних властивостей, в залежності від комбінацій речовин, що входять до складу основи.

Встановлено, що оптимальним є два склади м'якого лікарського засобу,

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

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

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

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

Біофармацевтичними, мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано концентрацію та оптимальний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи. Цефазолін та бензокаїн доцільно вводити до

складу основи у формі суспензії з поліетиленоксидом-400, а декаметоксин – у формі розчину у воді очищених.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

Analysis of sales of drugs (2014 - 2019) in kind and cash equivalents showed an increase in demand for antibacterial, antimicrobial and anesthetic agents, which led to the combination of such active pharmaceutical ingredients in order to create a cream for the treatment of wounds and wound infection.

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

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

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

It was found that two soft drug formulations that correspond to the specified indicators of hydrophilic-lipophilic balance are optimal. The formulations of these compositions differ in the amount of vaseline oil, emulsion wax and glycerol monostearate. The calculated index of hydrophilic-lipophilic balance of the compositions is 8,36. With this indicator of hydrophilic-lipophilic balance, the samples are stable for a certain period of storage - 3 days. In order to give the compositions plasticity, hydrophilic non-aqueous solvents glycerin, polyethylene

oxide-400, propylene glycol were added to the model samples. The choice of the optimal concentration of hydrophilic non-aqueous solvents is based on the study of the osmotic activity of the samples. The results of the study were the choice of polyethylene oxide-400 in the amount of 10%, propylene glycol and glycerin - 5%, respectively.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The "in vitro" method has shown that the kinetic processes of release of active pharmaceutical ingredients from the drug follow the first order equation; the release of active pharmaceutical ingredients from the drug decreases over time (cefazolin - from $1,8 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ to $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, benzocaine - from $1,6 \cdot 10^{-1} \text{ s}^{-1}$ to $1,2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and decamethoxine – from $5,2 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ to $9,2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$); with increasing half-life (from 39 s to 5331 s for cefazolin, from 0,62 s to 138 s for benzocaine and from 11 s to 7291 s for decamethoxine).

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

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

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

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

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

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

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

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

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

Статті в іноземних виданнях:

5. Власенко И.А., Тарасенко В.А., Пидлисний А.А., Давтян Л.Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт*. 2019, том 22, № 6. С. 924-937. (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

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

7. Tarasenko V.O., Davtian L.L., Solomenniy A.M., Pidlisniy O.V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anaesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. № 4. P. 37-39.

(Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

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

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

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

Патенти

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

Опубліковані праці апробаційного характеру:

Статті

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

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

Тези доповідей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	29
1.1 Гнійні рани: етіологія та патогенез.....	29
1.2 Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран.....	36
1.3 Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран.....	43
Висновки до розділу 1.....	48
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1 Вибір загальної методології дослідження.....	51
2.2 Характеристика об'єктів дослідження.....	55
2.3 Фармако-технологічні методи дослідження.....	58
2.4 Методи визначення вивільнення лікарських речовин із лікарської форми.....	68
2.5 Методики контролю якості розроблених лікарських засобів.....	69
Висновки до розділу 2.....	73
РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ РАН, У ТОМУ ЧИСЛІ ВНАСЛІДОК ВОГНЕПАЛЬНОГО ПОРАНЕННЯ.....	75
3.1 Аналіз листків призначень лікарських засобів госпітального сегменту для лікування інфікованих ран.....	75
3.2 Аналіз роздрібних аптечних продаж лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні вікритих ран та вогнепальних поранень.....	80
Висновки до розділу 3.....	91

РОЗДІЛ 4 ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА БЕНЗОКАЇНОМ.....	94
4.1 Обґрунтування складу основи.....	95
4.2 Визначення оптимальної концентрації цефазоліну методом “in vitro”.....	107
4.3 Визначення оптимальної концентрації бензокаїну методом “in vivo” в залежності від способу введення до основи.....	109
4.4 Визначення оптимальної концентрації декаметоксину методом “in vitro” в залежності від способу введення до основи.....	111
Висновки до розділу 4.....	115
РОЗДІЛ 5 БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА БЕНЗОКАЇНОМ.....	117
5.1 Вивчення структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном.....	117
5.2 Вивчення стабільності та встановлення терміну придатності розробленого лікарського засобу.....	122
5.3 Технологія виробництва (виготовлення) розробленого крему.....	125
5.4 Фармакокінетичні дослідження лікарського засобу з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином методом “in vitro”.....	129
Висновки до розділу 5.....	133
РОЗДІЛ 6 ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, БЕНЗОКАЇНОМ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ.....	135
6.1 Випробування розробленого лікарського засобу – крему за показником “мікробіологічна чистота”.....	136
6.2 Обговорення фармакологічних досліджень розробленого лікарського засобу.....	147
Висновки до розділу 6.....	152

	18
ВИСНОВКИ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТКИ	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС	анатомо-терапевтична класифікація
АФІ	активні фармацевтичні інгредієнти
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ВМКЦ	військово-медичний клінічний центр
ГВМКЦ	Головний військово-медичний клінічний центр
ГЛБ	гідрофільно-ліпофільний баланс
ГНР	гідрофільні неводні розчинники
ДПС	Державна прикордонна служба
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЗС	Збройні сили
КУО	колонієутворюючі одиниці
ЛЗ	лікарський засіб
ЛФ	лікарська форма
МКЯ	методики контролю якості
МЛЗ	м'який лікарський засіб
МНН	міжнародні непатентовані назви
МС	механічна стабільність
МСГ	моностеарат гліцерину
НВМКЦ “ГВКГ”	Національний військово-медичний клінічний центр “Головний військовий клінічний госпіталь”
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
НТД	нормативно-технічна документація
ПАР	поверхнево активні речовини
ПГ	пропіленгліколь
ПЕО	поліетиленоксид
ФБР	фосфатний буферний розчин
B. subtilis	bacillus subtilis
Ps. aeruginosa	pseudomonas aeruginosa

S. aureus	staphylococcus aureus
C. albicans	candida albicans
E. coli	escherichia coli
As. brasiliensis	aspergillus brasiliensis

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Лікування ран і ранової інфекції є однією із актуальних проблем сучасної медицини, та вимагає не тільки глибоких знань теорії патогенезу ранового процесу, мікробіології гнійної рани і комплексу показників оцінки ефективності місцевого лікування, але і достатньої підготовки в області топографічної анатомії, клінічної діагностики і відновної хірургії.

За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, гнійно-некротичні захворювання м'яких тканин займають одне з провідних місць серед хірургічних захворювань. Актуальною означена проблема є і для військової медицини, яка набула особливого значення унаслідок проведення антитерористичної операції та операції Об'єднаних сил на сході України. За даними Я.Л. Заруцького, І.П. Хоменка зі співавторами, у сучасних локальних воєнних конфліктах частота ізольованих поранень сягає 60-65 %, множинних – 10-13 %, поєднаних – 20-22 %, комбінованих – 2-3 %, інфекційні ускладнення трапляються у 25-35 % поранених.

У теперішній час з'явилась можливість значно скоротити терміни системної антибактеріальної терапії за рахунок пошуку та активного впровадження в практику лікування ран під пов'язками нових лікарських засобів комплексної дії, які володіють поліфакторною і синергітичною активністю, відповідають сучасним вимогам фармакобезпеки та дозволяють ефективно здійснювати диференційоване місцеве лікування ран залежно від стадії ранового процесу. Важливість створення таких ранозагоювальних препаратів зумовлене збільшенням кількості інфікованих післяопераційних ускладнень, резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків, зміною імунобіологічної реактивності макроорганізму і т.д.

Необхідно враховувати те, що на оснащенні підрозділів військово-медичної служби обмежений обсяг такого виду ранозагоювальних засобів. Вони мають ряд недоліків, серед яких основними є недостатня репаративна

активність та високий ризик мікробної контамінації. В цьому аспекті у хірургічній практиці добре себе зарекомендували цефазолін, бензокаїн та декамтоксин. Спектр фармакологічної дії зазначених субстанцій визначає їх використання для виготовлення МЛФ, які використовуються при лікуванні 1 фази ранового процесу на гідрофільній емульсійній основі і володіють контрольованою дегідратуючою дією та здатні впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію лікарських речовин.

Таким чином, із метою забезпечення потреб медичної служби Збройних Сил (ЗС) України та належної бойової готовності її підрозділів, визріла і набула актуальності розробка науково-практичних підходів і впровадження у фармацевтичне виробництво комбінованого МЛЗ у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декамтоксином із комплексною антимікробною, протизапальною та анестезуючою дією для лікування гнійно-некротичної фази ранового процесу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт та є фрагментом науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії на тему “Фармакоекономічне обґрунтування формулярних переліків лікарських засобів для забезпечення хірургічних підрозділів медичних закладів Збройних Сил України”, шифр “Формуляр” (номер державної реєстрації 0114U003806). Тему дисертаційної роботи затверджено та уточнено на засіданнях вченої ради Української військово-медичної академії (протокол від 26.10.2016 р. № 185, протокол від 16.12.2019 р. № 209 відповідно).

Мета дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології МЛЗ у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декамтоксином для потреб медичної служби ЗС України.

Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити наступні **завдання**:

➤ провести аналітичну оцінку літературних даних із метою узагальнення структури захворюваності військовослужбовців, основних видів

поранень, травм та інших пошкоджень шкірних покривів, що потребують використання ранозагоювальних засобів;

- провести маркетингові дослідження асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність МЛЗ для лікування ран та ранової інфекції;
- провести комплекс фармако-технологічних, фізико-механічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень з метою вибору та обґрунтування оптимального складу крему комплексної дії з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном;
- експериментально розробити та обґрунтувати раціональну технологію та встановити основні показники якості опрацьованого МЛЗ;
- вивчити стабільність розробленого ЛЗ з метою встановлення терміну й умов зберігання та виду упаковки;
- провести фармакокінетичні дослідження (метод “in vitro”) розробленого ЛЗ з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном із метою визначення його біодоступності;
- узагальнити дані фармакологічних та мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ.

Об'єкти дослідження. Мазеві основи, цефазолін, декаметоксин, бензокаїн, крем комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії, номенклатура зареєстрованих місцевих ЛЗ ранозагоювальної дії.

Предмет дослідження. Склад та технологія МЛЗ у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином для місцевого застосування.

Методи дослідження використані в ході виконання дисертації: бібліосемантичний – для узагальнення даних літературних джерел; системно-оглядовий та бібліографічний – для дослідження стану забезпечення військовослужбовців сучасними засобами для місцевого лікування ран; органолептичні, фізико-механічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, мікробіологічні та фармакологічні – для обґрунтування складу та технології

МЛЗ у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном; математико-статистичні – для статистичної обробки результатів експериментальних досліджень. На підставі експериментально одержаних результатів використані методи досліджень дозволяють об'єктивно і повною мірою оцінити якісні та кількісні показники розробленого лікарського засобу.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні, розробці складу і технології нового комбінованого ранозагоювального МЛЗ у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином із комплексною антимікробною, протизапальною та анестезуючою дією для потреб медичної служби ЗС України.

До основних наукових результатів, що характеризують новизну і розкривають зміст дисертаційного дослідження, належать такі положення:

Вперше:

- обґрунтовано склад емульсійної основи та розроблена технологія крему комплексної дії з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином;
- біофармацевтичними дослідженнями доведено вплив способу введення АФІ до складу крему на його антимікробну активність;
- вивчено структурно-механічні та фізико-хімічні властивості крему з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином;
- проведені фармакокінетичні, фізико-хімічні, фізико-механічні та реологічні дослідження крему. Вивчена його стабільність та визначені умови і термін зберігання;
- розроблені методики якісного та кількісного визначення АФІ у препараті;
- біологічними дослідженнями (метод “in vivo”) доведено нешкідливість і специфічну активність опрацьованого МЛЗ комбінованої дії;
- новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель (№ 142340 від 25.05.2020 р. “Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії”).

Удосконалено:

- принципи оптимізації номенклатури ранозагоювальних МЛЗ для потреб військової медицини на основі аналітичної оцінки даних;
- методологічні підходи до фармацевтичної розробки у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином;
- особливості методологічних підходів до розробки складу і технології МЛЗ;
- методику ідентифікації та визначення кількісного вмісту АФІ методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Набуло подальшого розвитку:

- методологія проведення маркетингових досліджень ЛЗ, що застосовуються для лікування ран та ранових інфекцій;
- комплексність оцінки показників якості розробленого ЛЗ.

Практичне значення одержаних результатів Створено, запропоновано та запатентовано для практичної медицини новий вітчизняний комбінований ЛЗ у формі крему для лікування поранених військовослужбовців. Одержані результати науково-практичних досліджень є фундаментальною основою для оптимізації технологічних принципів розробки нового крему пролонгованої та комбінованої дії для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу для потреб медичної служби ЗС України. Отримані експериментальні дані комплексних біофармацевтичних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, фізико-механічних та біологічних досліджень можуть бути застосовані для формування оптимізованої номенклатури сучасних МЛЗ комбінованої дії та норм постачання ЛЗ.

Впровадження результатів дослідження. Технологію розробленого ЛЗ у формі крему апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” (акт від 15.06.2020 р.). Технологію запропонованого крему апробовано в аптечних закладах: КП “Бориспільська центральна аптека № 24” (акт від 17.02.2020 р.); КП “Яготинська центральна районна аптека № 20” (акт від 20.02.2020 р.); фармацевтичний центр Національного

військово-медичного клінічного центру “Головний військовий клінічний госпіталь” (НВМКЦ “ГВКГ”) (акт від 26.02.2020 р.);

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності НВМКЦ “ГВКГ” (акт від 03.02.2020 р.), Військово-медичного клінічного центру (ВМКЦ) Південного регіону (акт від 06.02.2020 р.), Головного військово-медичного клінічного центру (ГВМКЦ) Державної прикордонної служби (ДПС) України (акт від 13.02.2020 р.)

Результати наукових досліджень впроваджені у навчальний процес кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 05.03.2020 р.), кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (акт від 09.03.2019 р.).

Розроблені методичні рекомендації “Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м’яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран”

За результатами проведених досліджень розроблено 3 методики:

- методика проведення маркетингових досліджень ЛЗ, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення;
- методика і технологія розробки МЛЗ у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном;
- методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження МЛЗ у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном, що знайшли застосування у практичній діяльності НВМКЦ “ГВКГ” (акт від 03.02.2020 р.); ВМКЦ Південного регіону (акт від 06.02.2020 р.); ГВМКЦ ДПС України (акт від 13.02.2020 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 05.03.2020 р.); кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (акт від 09.03.2020 р.); кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт від 16.03.2020 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт від 23.03.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

У комплексному дослідженні, над яким працював творчий колектив співавторів публікацій, дисертантом особисто отримані такі результати:

- проведено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літературних джерел із питань створення МЛЗ;
- досліджено фармацевтичний ринок ранозагоювальних лікарських препаратів в Україні;
- проведено аналітичну оцінку даних із метою узагальнення структури захворюваності військовослужбовців, основних видів поранень, травм та інших пошкоджень шкірних покривів, що потребують використання ранозагоювальних засобів;
- вивчено стабільність розробленого ЛЗ і встановлено термін та умови зберігання;
- узагальнено результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень;
- статистично оброблено та систематизовано результати експериментальних досліджень.

Постановку завдань, обговорення одержаних результатів, формулювання основних положень і висновків здійснено за участю наукового керівника. За участю автора вивчено стабільність під час зберігання ЛЗ. Результати випробувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано дисертантом. Персональний внесок в усіх опублікованих із співавторами наукових працях (О.П. Шматенко, Л.Л. Давтян, В.О. Тарасенко, А.М. Соломенний та ін.) вказується за текстом дисертації, а також в анотації у списку опублікованих праць.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на всеукраїнських та міжнародних конференціях: 5th International scientific and practical conference. “Topical issues of the development of modern science” (Sofia, Bulgaria. 2020. January 15-17); 2nd

International scientific and practical conference. “Science, society, education: topical issues and development prospects” (Kharkiv, Ukraine. 2020. January 20-21); Міжнародна конференція “Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств”: Международная научно-практическая конференция “Дни университета-2019: Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции” (Алматы, Казахстан. 2019. 5-6 декабря); 5th International scientific and practical conference. “Science, society, education: topical issues and development prospects”. (Kharkiv, Ukraine. 2020, 12-14 April); 4th International scientific and practical conference. “Eurasian scientific congress” (Barcelona, Spain. 2020. 19-21 April); міжнародна науково-практична конференція “Здоров’я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики” (Одеса, Україна. 2020. 15-16 травня); II науково-практична конференція “Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук” (Полтава, Україна. 2020. 22-23 травня); Наукова конференція молодих вчених. (Київ, УВМА. 2020. 25-27 травня)

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 робіт, з них: 11 наукових статей (4 – у фахових виданнях України, 2 – у наукометричних журналах бази даних Web of Science, 2 – у міжнародних журналах країн, які входять до Європейського Союзу (Польща, Італія), 1 – у міжнародному журналі Білорусії, 1 – в іншому науковому виданні України), 1 розділ міжнародної колективної монографії, 1 патент України на корисну модель та 8 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 231 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 136 сторінок), складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 33 рисунками і 46 таблицями. Список використаної літератури містить 195 джерел, з них – 90 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Гнійні рани: етіологія та патогенез

Лікування ран та ранової інфекції є найдавнішою медичною проблемою, що залишається невирішеною і до теперішнього часу [1-3]. За даними літератури, гнійно-некротичні захворювання м'яких тканин займають одне з провідних місць серед хірургічних захворювань: пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними захворюваннями складають 35-45 %, а післяопераційні гнійні ускладнення виникають у 24-30 % випадків [3-8].

Збройний конфлікт на сході України, що розпочався у 2014 р. та в подальшому переріс у форму гібридної війни, обумовив актуалізацію бойової хірургічної травми, як для військової, так і загальнодержавної системи охорони здоров'я. За даними ВООЗ, станом на січень 2018 р. санітарні втрати особового складу ЗС України склали 10595 осіб, безповоротні втрати – 3274 особи [9, 10].

За даними Я.Л. Заруцького, І.П. Хоменка зі співавторами, у сучасних локальних воєнних конфліктах частота ізольованих поранень сягає 60-65 %, множинних – 10-13 %, поєднаних – 20-22 %, комбінованих – 2-3 %. Значну частину (до 60 %) становлять вибухові поранення [11, 12].

Рана – це механічне порушення цілісності шкіри, слизових оболонок, а також тканин і органів, які розташовуються більш глибоко під ними, що супроводжується розвитком місцевих, регіонарних та загальних порушень життєдіяльності [13]. Вогнепальна рана – це ушкодження тканин і органів із порушенням цілісності їх покриву – шкіри, слизової або серозної оболонки, що спричинене вогнепальною зброєю, і характеризується зоною первинного некрозу та змінами в навколишніх тканинах, які зумовлюють утворення осередків вторинного некрозу, а також первинним мікробним забрудненням [12].

Рани класифікують за низкою критеріїв: етіологічним фактором, локалізацією, структурою патології, за клінічним перебігом, за видом мікрофлори тощо. В.С. Савельєвим запропонована інтегрована класифікація хірургічних інфекцій шкіри та м'яких тканин, яка наведена в табл. 1.1 [14].

Таблиця 1.1 – Класифікація хірургічних інфекцій шкіри та м'яких тканин

Характер інфекції	Класифікація за ступенем тяжкості	Рівень ураження	Захворювання	Коди МКХ-10
Первинні	Неускладнені інфекції	1 рівень - шкіра	- фурункул, фурункульоз; - бешиха	L02 A46
		2 рівень – підшкірна клітковина	- карбункул; - гідраденіт; - неускладнені абсцеси; - целюліт; - флегмона	L02 L73.2 L02 L08 L03
	Ускладнені інфекції	2 рівень – підшкірна клітковина	- некротичний целюліт	M79
		3 рівень – поверхнева фасція	- некротичний фасцит	M72.5
		4 рівень – м'язи та глибокі фасціальні структури	- піоміозит; - міонекроз	M60 A48
	Ускладнені інфекції	1-4 рівні ураження	- укуси; - післяопераційні рани; - синдром діабетичної стопи; - трофічні виразки; - пролежні; - опікові рани	W53-W59 T80-88 E10.5, E11.5 183.0,183.2 L89 T30

Класифікація вогнепальних ран, розроблена Я.Л. Заруцьким зі співавторами, передбачає поділ на групи [12]:

- 1) за розмірами: малі (до 2 см у діаметрі); середні (від 2 до 10 см); великі (від 10 до 20 см); надвеликі (понад 20 см);
- 2) за формою ранового каналу: щілиноподібні; циліндричні; лійкоподібні; з формою зрізаного конуса; ромбоподібні; складні;
- 3) за напрямком ранового каналу: лінійні; нелінійні;
- 4) за площею ураження: малі (до 2 см²); середні (від 2 до 50 см²); великі (від 50 до 200 см²); надвеликі (понад 200 см²);
- 5) за об'ємом ураження: малі (до 2 см³); середні (від 2 до 125 см³); великі (від 125 до 1000 см³); надвеликі (понад 1000 см³) [178].

У цілому рановий процес являє собою універсальну реакцію організму, що розвивається у відповідь на дію пошкоджуючих факторів та представляє собою скоординовані клітинні та біохімічні процеси, зі складним комплексом біологічних реакцій, кінцевою направленістю якого є загоєння рани [15-20]. Процес загоєння рани включає певні фази, які перекриваються по часу та не можуть бути відокремленими. Цей розподіл штучний, але він відображає хронологічну послідовність подій, що характеризують загоєння рани [13, 21].

У науковій літературі представлена значна кількість класифікацій ранового процесу, які відображають рівень розвитку хірургічної науки і практики на період їх розробки, проте, на сучасному етапі, фахівцями найбільш часто використовуються класифікації М.І. Кузіна, Б.М. Даценка та BYRP-класифікація [13, 20, 22].

Класифікація М.І. Кузіна визначає наступні основні фази перебігу ранового процесу:

- I – фаза запалення, яка розділена на два періоди – період судинних змін та період очищення рани від некротичних тканин;
- II – фаза регенерації, утворення та дозрівання грануляційної тканини;
- III – фаза реорганізації рубця та епіталізації [13].

Розділення фази запалення на два періоди акцентує патогенетичну направленість лікувальних заходів у першу фазу ранового процесу – купування запальних змін та прискорення очищення рани [9, 21].

Даценко Б.М. зі співавторами також виділяють три послідовні фази перебігу ранового процесу:

перша – гнійно-некротична фаза, що клінічно характеризується наявністю некротичних тканин та гнійного вмісту в рані;

друга – фаза грануляцій, що клінічно характеризується очищенням рани від гнійно-некротичного вмісту та утворенням в ній грануляційної тканини;

третя – фаза епітелізації, що характеризується закриттям ранової поверхні та реорганізацією чи склерозуванням рубця [15, 16, 20].

D. Krasner запропоновано класифікацію ранового процесу BYRP (BlackYellowRedPink), яка містить чотири стадії [22]. Згідно з цією системою, різні кольори відповідають різним фазам ранового процесу: В (Black) чорний – некроз, Y (Yellow) жовтий – фібрин у рані, R (Red) червоний – грануляційна тканина, P (Pink) рожевий – епітелізація рани. Графічна схема точно відтворює клінічну картину зміни кольору рани в залежності від процесів, що в ній відбуваються. При цьому, стадії В та Y відповідають I фазі ранового процесу за М.І. Кузіним, а стадії R та P відповідають II і III фазам [23].

Під запаленням розуміють обмежену захисну відповідь тканин на патогенний чинник, що складається із комплексу клітинних та судинних реакцій, які направлені на відокремлення вогнища деструкції від організму, звільнення рани від уражаючих чинників та некротованих тканин [21, 24-27].

Патогенні чинники можуть бути мікробними (бактерії, віруси), фізичними (травма, високі або низькі температури), хімічними (кислоти, луги, бактеріальні токсини) або їх поєднанням [1, 3, 16, 17]. Патогенний чинник викликає пошкодження та загибель клітин, порушення цілісності кровоносних судин, внаслідок чого до рани надходить кров, доставляючи клітинні елементи та білкові сполуки плазми, а також тканинні внутрішньоклітинні субстанції [2, 21, 24, 28, 29]. Активізується каскад реакцій згортальної системи крові з формуванням “сітки” з ниток фібрину, в якій фіксуються активовані тромбоцити, еритроцити, окремі девіталізовані клітини, елементи первинного забруднення й мікроорганізми. Внаслідок агрегації та адгезії тромбоцитів

відбувається тромбування судин, а під дією вазоактивних речовин – вазоконстрикція, що у підсумку призводить до гемостазу [2, 21, 24]. Утворений конгломерат фібринових ниток служить не тільки для гемостазу, але й для з'єднання країв рани. Згодом ця “сітка” фібрину сприяє міграції фібробластів та епітелізації [2, 17, 24, 26]. Після гемостазу настає процес активної вазодилатації, який супроводжується збільшенням капілярного кровотоку [2, 3, 17, 30-32]. Збільшення проникності мікроциркуляторного русла ініціюється як самою травмою, так і рядом хімічних медіаторів запалення (ключовими з яких є гістамін та серотонін), які активують ферментні системи плазми крові, що сприяють вазодилатації та посиленню судинної проникності [2, 3, 17, 33-35]. Збільшення ступеня судинної проникності в ділянці рани лежить в основі притоку до неї різних клітинних популяцій, в тому числі поліморфонуклеарних та мононуклеарних лейкоцитів, а також ексудації білкових сполук плазми [1, 2, 36, 37]. Моноцити в ділянці пошкодження поступово збільшуються в розмірах, дозрівають та перетворюються у тканинні макрофаги, які виконують ключову функцію в подальшій тканинній репарації [1, 3, 35, 38]. Макрофаги здатні фагоцитувати будь-які чужорідні речовини – від мертвих тканин до бактерій, які складають субстрат первинного мікробного забруднення. Фагоцитоз супроводжується виділенням макрофагами та іншими фагоцитами біологічно активних речовин-інформаторів, що стимулюють запальну реакцію, активують лімфоцити та запускають процес імунітогенезу. Очищення рани обумовлюється збільшенням у ній концентрації факторів росту та цитокінів, які спричиняють міграцію, проліферацію та диференціацію в рані клітин, що забезпечують кінцеві стадії загоєння рани [1-3, 17, 19, 24, 35, 38-40]. Після очищення рани кількість нейтрофільних гранулоцитів та макрофагів у рані суттєво знижується, сигналізуючи про завершення запальної стадії та ініціації стадії проліферації [24, 34, 41]. Фаза регенерації, утворення та дозрівання грануляційної тканини характеризується міграцією фібробластів, утворенням ними колагену, новоутворенням судин та розвитком грануляційної тканини на місці дефекту

[1, 3, 16, 37, 38]. Фібробласти є переважними клітинами в цій стадії, вони продукують певні субстанції, необхідні для загоєння рани: протеоглікани, глікозоаміноглікани, колаген, еластин, фібронектин, ензими, цитокіни, чинники росту та ін. [3, 19, 30, 37, 39, 42]. В період фібробластичної проліферації продукується колаген - важливий будівельний матеріал сполучної тканини - таким чином рановий дефект поступово заміщується грануляційною тканиною [18, 30, 38, 39, 42]. Через 3 тижні після травми між активністю процесів синтезу та лізису колагену встановлюється рівновага, після чого розпочинається фаза утворення та реорганізації рубця. При цьому кількість колагену не зростає, а колагенові фібрили під впливом локальних механічних чинників перетворюються в більш організовані структури. Епітеліальні клітини мігрують від країв рани, проліферують і заповнюють дефект рани – відбувається скорочення рани та її епітелізація. Процес реорганізації триває до 2-х років, протягом якого міцність рубцевої тканини зростає (до 80 %), але до вихідного рівня міцність рани, що загоюється, ніколи не відновлюється [1, 28-30, 38, 40].

У випадку гнійної рани запалення поєднується з процесами формування гнійного вогнища, які спричинені проникненням та розмноженням патогенних гноєтворних мікроорганізмів [1, 3, 28, 29, 31]. На думку багатьох фахівців, останнім часом під впливом різноманітних факторів, основним з яких є селективна дія антибіотиків, відбулися значні зміни етіології ранових інфекцій [1, 2, 4, 5]. У теперішній час основними збудниками є: стафілококи (*S. Aureus*, *S. epidermidis*); гемолітичні і негемолітичні стрептококи; представники родини *Enterobacteriaceae* (*E. Coli*, *Citrobacterspp.*, *Klebsiellaspp.*, *Enterobacterspp.*, *Serratiaspp.*, *Proteusspp.*, *Providenciaspp.*); неферментуючі грамнегативні бактерії (*Pseudomonasspp.*, *Acinetobacterspp.*, *Moraxellaspp.*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*); облигатні анаеробні мікроорганізми, які не утворюють спори (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) [5, 34].

Л.А. Блатун було визначено, що у групі з гострими гнійними захворюваннями в 69,5 % випадків визначається стафілокок у монокультурі, в той же час у випадку посттравматичних гнійних ран або хронічних гнійних захворювань шкіри і м'яких тканин, визначаються асоціації патогенних мікроорганізмів [43, 44]. Також зафіксовано зростання частоти виділення грибової інфекції – до 9,9 % [44].

В.К. Гостищевим зафіксовано наявність стафілокока в монокультурі в 68,7 % випадків гнійних захворювань різної локалізації, а також в асоціації з кишковою паличкою – в 9,3 %, стрептококами – в 0,4 %, протеєм – 0,2 % випадків. Кишкова паличка в чистому вигляді та різних асоціаціях була виявлена в 14,5 % випадків, стрептокок – в 2,8 %, протей – в 0,7 %, гриби – в 0,1 % випадків [1].

Видовий склад мікроорганізмів, що вилучають з гнійних ран, суттєво відрізняється в різних клінічних групах. Так, у хворих із відкритими переломами довгих трубчастих кісток і нагноєнням ран переважає грамнегативна мікрофлора (75,4 %). У пацієнтів із гострими гнійними захворюваннями ран у 83,3 % випадків визначали грампозитивні бактерії в монокультурі, а в 16,7 % – асоціації грампозитивних і грамнегативних бактерій; при хронічних захворюваннях шкіри та м'яких тканин ці показники склали 60,0 % і 40,0 % відповідно [45, 46].

Інфекційні ускладнення у сучасних воєнних конфліктах, за даними Я.Л. Заруцького зі співавторами, трапляються у 25-35 % поранених [4, 12]. Вогнепальна рана завжди містить змішану мікробну флору, а також некротовані тканини, що є сприятливим середовищем для розвитку інфекційного процесу. Особливу загрозу розвитку інфекційних ускладнень ран становлять множинні осколкові поранення і вибухова травма [47-49]. Вирішальний вплив на розвиток ранової інфекції має рівень мікробного забруднення рани – при перевищенні критичного рівня мікроорганізмів (10^5 - 10^6 у 1 г тканин рани) імовірність розвитку ранової інфекції значно зростає. Етіологічними чинниками інфекційних ускладнень бойової травми

є представники грампозитивної, грамнегативної та неклостридіальної анаеробної флори [4, 12]. Майже 80 % ранових інфекційних ускладнень за етіологією є змішаними – аеробно-анаеробними, проте мікробні асоціації у різних умовах можуть викликати процес із перевагою гнійного (аероби) або гнильного (анаероби) запалення [12, 48]. У процесі лікування мікробіологічний спектр вогнепальної рани постійно змінюється – до “первинної” мікробної асоціації приєднуються госпітальні штами, а під дією місцевої та антибактеріальної терапії виникає селекція “стійких” умовно-патогенних нозокоміальних бактерійних штамів із приєднанням грибової інфекції [4, 12, 48].

1.2 Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран

Лікування гнійних ран є складним та багатокомпонентним процесом, основні задачі якого визначаються необхідністю впливу на провідні фактори патогенезу:

- 1) швидке очищення рани;
- 2) пригнічення життєдіяльності ранової мікрофлори;
- 3) зменшення в рані запально-інфільтративних процесів;
- 4) прискорення репаративних процесів [1-3, 5, 6, 8,].

Еволюція уявлень про лікування ран пройшла 3 етапи, що не заперечували, а доповнювали попередні:

1) теорія вологого загоєння ран (1962 р.) – доведено переваги загоєння ран в умовах вологого середовища у порівнянні з сухими пов’язками, зниження ролі МЛЗ на ліпофільних основах [13, 50, 51];

2) диференційований підхід до лікування (1992 р.) – лікування відповідно до етіології та стадії ранового процесу, що обумовило розробку сучасних перев’язувальних засобів і МЛЗ на гідрофільних основах [15, 18, 52, 53];

3) теорія обробки основи рани “Woundbedpreparation” (2000 р.) – необхідність переведення хронічної рани в гостру [54, 55].

Принциповим підходом до лікування гнійних ран на сучасному етапі є патогенетична спрямованість відповідно до фази ранового процесу [6, 56-58], що включає наступні етапи: активна хірургічна обробка (дебридмент); додаткова обробка післяопераційної рани; раннє закриття ранового дефекту; дренування рани; загальна та місцева антибактеріальна терапія; усунення факторів, що сповільнюють загоєння [3, 5, 6, 8, 179].

Провідна роль в комплексному лікуванні гнійних ран будь-якого генезу належить хірургічній обробці рани [189], при цьому, за даними В.В. Привольнева зі співавторами, значно зменшується ексудація, скорочуються терміни до початку епітелізації та загальний час лікування, знижується ризик інфекційних ускладнень [58]. Дебридмент може бути хірургічним, механічним, фізичним, хімічним або біологічним [1, 59].

Способи місцевого лікування ран поділяють на дві групи: 1) відкритий спосіб – може реалізовуватись лікуванням під пов'язкою або безпов'язковим методом у керованому абактеріальному середовищі; 2) закритий спосіб – накладання первинного шва в умовах адекватного дренування [2, 6].

Забезпечення обов'язкового принципу лікування ран – підтримання вологого середовища в рані – досягається сучасними пов'язками для різних фаз ранового процесу [58, 61-64], лікарськими препаратами для місцевого застосування на гідрофільних основах [5, 6, 56-60], VAC-терапією [5, 57, 58, 65], проточно-промивним дренуванням рани та фізичними методами лікування [5, 6, 12, 66, 67, 191].

Загальна схема лікування гнійних ран, запропонована С.Я. Іванусою та П.Н. Зубарєвим зі співавторами (2017 р.) [68], наведена на рис. 1.1.

Важливе значення для впливу на провідні фактори патогенезу мають ЛЗ для місцевого застосування – антисептики і антибактеріальні засоби, ферментні препарати, сорбенти, засоби, що сприяють репарації та епітелізації [1-3, 5, 6, 8, 56-59].

Антисептичні розчини, що пришвидшують ліквідацію інфекції, попереджають вторинне інфікування та підвищують ефективність

дебридменту, тривалий час застосовувались і продовжують активно використовуватись в I та II фазах ранового процесу [5, 46, 58]. При виборі антисептиків перевага надається препаратам широкого спектру дії, що є активними проти змішаної мікрофлори [1-3, 5, 58].



Рисунок. 1.1 – Загальна схема лікування гнійних ран [68]

Оптимальними антисептиками для місцевого лікування гнійних ран у теперішній час є: 0,35-4 % розчини повідон-йоду [58, 68-71], 0,01 % розчин мірамістину [69], 0,02-0,05% розчини хлоргексидину [58, 69], полігексанид, комбінації октенидину дигідрохлориду з феноксиетанолом [58, 69, 72]. Важливою особливістю сучасних антисептиків із групи катіонних поверхнево-активних речовин (ПАР) є здатність полегшувати видалення мікробних

біоплівки, які утворюються при тривалому знаходженні у рані мікроорганізмів та грибів, та забезпечують патогенам захист від УФ-опромінення, фагоцитозу, дії антибіотиків і факторів імунної системи макроорганізму [44, 68].

Ряд авторів відзначає ефективність застосування нейтрального аноліту, що виявляє антибактеріальну, протинабрякову, протизапальну і дезінтоксикаційну дію [46, 57, 73].

При лікуванні ран у III фазі ранового процесу розчини антисептиків можуть використовуватись лише для обробки шкіри навколо рани для попередження вторинного інфікування [3, 5, 58].

Разом із тим, розчини антисептиків мають і певні недоліки. Так, розчин перекису водню 3 %, одночасно зі здатністю до швидкого видалення гнійно-некротичних мас із рани та бактерицидним ефектом відносно анаеробних бактерій, має цитотоксичний ефект на грануляційну тканину і фібробласти [5, 58]. Недоцільним є застосування спиртових розчинів антисептиків, оскільки вони викликають опік незрілих грануляцій та больовий синдром [58, 72]. Також небажаним є використання антисептиків-барвників, внаслідок їх цитотоксичності та стійкого забарвлення тканин, що ускладнює аналіз ситуації в рані. Розчин калію перманганату спричиняє підсушування епідермісу, навіть до некрозу [58], а розчин фурациліну має низьку антимікробну активність [46].

Низкою досліджень підтверджене зменшення побічних ефектів лікарських речовин-антисептиків зі збереженням терапевтичної ефективності у складі МЛЗ – мазей, кремів, гелів, а саме: мазі, крему та ліпосомального гідрогелю з вмістом повідон-йоду [70, 74-77], мазі з діоксидином [58, 76, 77], крему та мазі з сульфадіазином срібла [58, 76], мазі із мірамістином [58, 76, 77], гелів із пероксидом водню [76] та хлоргексидином [77].

Альтернативою ЛЗ з антисептиками є системне або місцеве застосування антибіотиків. Загальновідомо, що початок антибактеріальної терапії більше ніж за 2 год до моменту оперативного втручання зменшує вірогідність розвитку післяопераційної інфекції до 3,8 % випадків у порівнянні із 8,5 % випадків при введенні антибіотика за 1 год до початку операції [2, 46, 78, 79]. Найчастіше

в хірургічній практиці призначають пеніциліни (38,5 %), аміноглікозиди (15,7 %), фторхінолони (12,5 %), цефалоспорины (10,3 %), а при виявленні ознак неклостридіальної аеробної інфекції – комбіновану антибактеріальну терапію (16,3 %) [1, 2, 5, 46, 80].

Разом із тим, системна антибіотикотерапія часто пов'язана з недоліками парентерального шляху введення, лікуванням небажаних лікарських проявів та урахуванням алергічного анамнезу, тому все більшого поширення набуває локальне застосування антибіотиків [81].

Фахівцями визначені наступні переваги місцевого застосування антибіотиків:

- висока концентрація антибіотика в місці хірургічної інфекції;
- мінімальна системна антибактеріальна дія та системна токсичність;
- зниження ризику формування антибіотикорезистентності при відсутності супутньої системної терапії із застосуванням антибіотиків;
- додатковий вплив на рановий процес при використанні комбінованих засобів;
- простота використання [77-80].

Недоліками місцевого застосування антибіотиків є:

- обмежена кількість ефективних антибіотиків для місцевого застосування;
- слабка penetрація антибіотика у тканини;
- можливість системного ефекту при нанесенні антибіотика на значну площу рани;
- можливі гіперчутливість та алергічні прояви;
- потенційна можливість уповільнення регенерації тканин при використанні засобів для місцевого застосування;
- складність точного дозування;
- можливість контамінації вмісту контейнера при тривалому застосуванні ЛЗ [81-84].

У минулому столітті створення нового антибактеріального засобу для місцевого лікування інфекції полягало у простому введенні ефективних антибіотиків до мажевої основи, що обумовило розробку тетрациклінової, еритроміцинової, доксициклінової мазі та лініменту синтоміцину на ліпофільних основах [76, 85], які в теперішній час мають дуже обмежений спектр показань до застосування [84]. Започаткування розробки мазей з антибіотиками на осмотично активних гідрофільних основах дозволило забезпечити диференційований підхід до лікування з урахуванням стадії ранового процесу [58, 81]. На думку фахівців на сучасному етапі доцільно використовувати мазі з антибіотиками бацитрацином, мупіроцином, фузидієвою кислотою, неоміцином, ретапамуліном, хлорамфеніколом, еритроміцином і офлоксацином, що є активними відносно стафілококів, стрептококів, коринебактерій, клостридій, протею та фузобактерії, при цьому активність зазначених речовин у рані не знижується при кровотечі, накопиченні ексудату, некрозі [58, 72, 76, 81, 82, 84]. Підтверджена ефективність комбінування антибіотиків бацитрацину та неоміцину, між якими існує синергізм [58, 84].

У I фазі ранового процесу також можуть використовуватись ЛЗ на основі бактеріофагів, яким притаманна високоселективна бактерицидна дія та здатність руйнувати біоплівки [86].

З метою очищення ранової поверхні від нежиттєздатних тканин можливо використовувати протеолітичні ферменти (трипсин, хімотрипсин), бактеріальні ферменти (стрептокіназу, колагеназу) та інші [5, 87]. Проте досвід застосування моноферментної терапії засвідчив її низьку ефективність, оскільки у гнійній рані, внаслідок ацидозу, більшість ферментів швидко втрачають свою активність, крім того, після лізису некротованих тканин збільшуються прояви отруєння продуктами розпаду [87].

Як правило, гнійні рани продукують значну кількість ексудату, що потребує його видалення з ранової поверхні для попередження всмоктування

продуктів деструкції тканин до системи кровотоку. Цей факт визначає можливість застосування сорбентів при лікуванні гнійних ран [63, 87].

Рядом авторів рекомендовано локальне застосування препаратів рекомбінантних цитокінів, які мають здатність регулювати проходження ранового процесу на всіх його стадіях – від посилення міграції й функціональної активності нейтрофілів, що призводить до зниження мікробної забрудненості рани та її очищення на ранніх стадіях, – до активізації фібробластичних процесів на подальших стадіях [57, 88, 89].

Намагання одночасно вплинути на декілька факторів патогенезу обумовило розробку комплексних препаратів для певних фаз ранового процесу. Так, для першої фази доведено доцільність використання комбінацій антибактеріальних засобів (батрацин і неоміцин; бензалконію хлорид і метронідазол), та їх поєднання з протеолітичними ферментами (ультралізін та мірамістин; клостридіопептидаза й хлорамфенікол); у першій та другій фазах рекомендовано застосовувати лікарські речовини-антисептики та засоби, що сприяють репарації тканин (сульфадіазин срібла й епідермальний рекомбінантний фактор росту людини; бензалконію хлорид, хлорамфенікол та декспантенол; етоній, тіотріазолін та лідокаїну гідрохлорид); для другої фази ранового процесу засвідчено ефективність антибактеріального засобу в поєднанні із анестетиком та речовиною, що прискорює епітелізацію (хлорамфенікол із метилурацилом або хлорамфенікол із тримекаїном та метилурацилом) [58, 84, 90 - 92].

Доцільність введення до складу препаратів для лікування інфікованих та гнійних ран місцевих анестетиків обумовлена їх здатністю не лише зменшувати больові відчуття при запальному процесі, але й доведеною численними дослідженнями “*in vitro*” та “*in vivo*” антимікробною активністю при топічному застосуванні відносно стафілококів, стрептококів, кишкової палички та інших мікроорганізмів [93].

З метою впливу на процеси регенерації тканин у II та III фазах ранового процесу до складу комбінованих ЛЗ вводять лікарські речовини з анаболічною

й антикатаболічною активністю, яким притаманна протизапальна дія, здатність прискорювати процеси загоєння ран, стимулювати клітинні та гуморальні фактори захисту, серед яких тривалий час використовувався виключно метилурацил [76, 68, 85, 94]. Проте дослідженнями останніх років показано доцільність застосування з цією метою тіотріазоліну [92, 95, 96], декспантенолу [91], аналогу піримідиннуклеозидів – ксимедону [97], комбінації цинкової солі гіалуронової кислоти й тіотріазоліну [98].

Також науковцями вивчається можливість використання у складі місцевих ЛЗ для лікування гнійних ран біологічно-активних сполук лікарських рослин, яким притаманні антисептичні і протизапальні властивості – екстракту ромашки [99], екстракту кори дуба та соку каланхое [100, 101], хлорофіліпту [102], лляної та кедрової олій [103].

1.3 Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран

МЛЗ відіграють важливу роль у лікуванні ран завдяки можливостям забезпечення безпосереднього впливу на провідні фактори патогенезу – збудників захворювання, некротично-запальний та репаративний процеси в рані [1, 5, 8, 68, 81, 87].

Відповідно до Державної Фармакопеї України (ДФУ), МЛЗ для зовнішнього застосування поділяються на мазі (водо-емульсійні, гідрофільні, гідрофобні), креми (ліпофільні, гідрофільні), гелі (ліпофільні, гідрофільні), пасти, припарки, медичні та шкірні пластирі, а також лініменти (мазі, креми, гелі та пасти з властивістю плавитись при температурі тіла) [104].

Рядом авторів запропоновано інтегровані класифікації МЛЗ. Так, Є.В. Гладух пропонує класифікувати МЛЗ за п'ятьма ознаками: типом отримання (безформні, формовані); характером дії (поверхнева, глибока); місцем нанесення (дерматологічні, офтальмологічні, назальні, ректальні, вагінальні, уретральні, стоматологічні); консистенцією (лініменти, власне мазі,

гелі, креми, пасти, сухі мазі) та типом дисперсної системи (гомогенні, гетерогенні) [105].

Т.А. Шостак зі співавторами [106] покладено в основу диференціації МЛЗ три характеристики: вид ЛФ (мазь, гель, крем, паста, лінімент, припарка, медичний пластир, шкірний пластир); спорідненість до води (ліпофільні, гідрофільні); тип дисперсної системи (гомогенні – мазі-розчини, мазі-сплави, мазі екстракційні, гелі однофазні; гетерогенні – суспензійні мазі, емульсійні мазі, комбіновані мазі, креми, гелі двофазні, гелі багатофазні).

Вибір складу ЛЗ, виду ЛФ та технологічних методів проводиться на етапі фармацевтичної розробки, де і закладаються основи якості, ефективності та безпеки ЛЗ [104, 107, 108]. Основними умовами дії топічних ЛЗ є вивільнення АФІ з ЛФ та проникнення крізь біологічні мембрани до осередку ураження [108-110]. Вивільнення АФІ є початковою та дуже важливою стадією забезпечення терапевтичної дії. Вирішальне значення на цьому етапі мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості АФІ та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші), природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид ЛФ і технологічні операції, здійснені при її виготовленні [105, 108, 110, 111].

Основи-носії є важливими складовими МЛЗ, оскільки становлять 90 % і більше від загальної маси та впливають на активність АФІ й реологічні властивості ЛФ [104, 105, 110, 111]. Класифікація основ МЛЗ, відповідно до вимог ДФУ, гармонізованої з Європейською Фармакопеею, проводиться за ознаками спорідненості до води (для мазей – гідрофобні, водо-емульсійні, гідрофільні; для кремів і гелів – ліпофільні та гідрофільні) та типу дисперсної системи (однофазні або багатофазні) [104, 112].

Фармакопеею США, окрім зазначених вище ознак, використовується ще й диференціація за здатністю абсорбувати воду, це обумовлює виділення чотирьох класів основ для мазей: вуглеводневі (гідрофобні), абсорбційні (поділяють на 2 групи, в залежності від типу емульсії, яку утворюють, в/м або м/в), водно-змивні та водорозчинні [113]. Вуглеводні основи безводні, хоча

можуть включати невеликі кількості водних розчинів і здатні утворювати водонепроникну плівку на поверхні шкіри. Абсорбційні основи дозволяють вводити до складу МЛЗ водні розчини АФІ. Водно-змивні основи утворені з водної фази, емульгаторів та диспергованої масляної фази, тому вони легко змиваються водою і мають здатність поглинати серозні виділення. Водорозчинні основи (гелеві) не містять гідрофобних компонентів [113, 114].

Обґрунтування вибору основи-носія при створенні МЛЗ, одночасно з вибором АФІ та їх концентрації, є одним із базових фрагментів дослідження, оскільки саме основа в найбільшому ступені впливає на швидкість та повноту вивільнення АФІ [105, 107, 110, 111, 115], а також забезпечує оптимальну консистенцію ЛЗ та його споживчі характеристики [105, 115-117].

Результати численних досліджень засвідчують, що клінічно обґрунтованим для місцевого лікування ранового процесу є використання мазей на гідрофільних та емульсійних основах, яким притаманні дегідратуюча дія та здатність ефективно проводити АФІ до ранових каналів та порожнин [91, 92, 98, 107, 110, 111].

Дослідженнями І.М Перцева зі співавторами встановлено, що АФІ, не розчинні або мало розчинні у воді (левоміцетин, тетрациклін, стрептоцид, норсульфазол, анестезин), слабше вивільняються із гідрофобних мазевих основ порівняно з гідрофільними, при цьому ступінь вивільнення зростає зі збільшенням гідрофільності основи. Також доведено, що розчинні у воді АФІ також краще вивільняються із гідрофільних основ, ніж із гідрофобних або емульсійних типу в/м [108, 111]. Цими авторами вивчалась залежність фармакокінетичної активності АФІ зі складу суспензійних МЛЗ від ступеня їх дисперсності, що дозволило зафіксувати збільшення швидкості й повноти вивільнення левоміцетину, ароматичних амінів, сульфаніламідів та кортикостероїдів при подрібненні їх до дрібнокристалічного або мікронізованого стану [111].

На думку D. Bhowmik зі співавторами саме водно-змивні основи забезпечують найкращу абсорбцію АФІ зі складу МЛЗ крізь шкіру [114].

Важливою особливістю ЛЗ для місцевого лікування ранового процесу є те, що не лише АФІ, а й основи мають терапевтичні функції, обумовлені їх осмотичною активністю [118]. За даними досліджень Л.Л. Давтян осмотична активність МЛЗ умовно може бути розподілена на малу (до 83 %), середню (до 193 %) та виражену (від 240 % і вище) [119].

На думку науковців, у першій фазі ранового процесу при значному виділенні ексудату раціональним є застосування мазей, що мають дуже сильну дегідратуючу дію – мазей на поліетиленоксидних основах [107, 110, 111, 115, 116, 118]. Дослідження, проведені Є.А. Безрукавим [98], А.Ю. Григорян зі співавторами [90], А.А. Яремчук [91], О.І. Слюсар [120] засвідчили незаперечну перевагу поліетиленоксиду (ПЕО) 400 як дегідратуючого агенту у складі мазевих основ.

В.В. Верніковським, спираючись на результати вивчення осмотичної активності 11 мазевих основ, запропоновано їх розподіл на 4 групи: 1) основи з максимальною осмотичною активністю – сплави ПЕО-400, ПЕО-1500, ПЕО-115 в різних співвідношеннях; 2) основи з вираженою осмотичною активністю – гідрогелі ПЕО та пропіленгліколю або карбополу; 3) основи з помірною осмотичною активністю – гідрогелі карбополу та натрію альгінату; 4) основи з незначною осмотичною активністю – гідрогелі хітозану [121].

Слід зазначити, що сильно виражена осмотична активність поліетиленоксидних основ унеможливорює їх використання у другій та третій фазах ранового процесу, оскільки їх складові при контакті з раною односпрямовано адсорбують як рановий ексудат, так і внутрішньоклітинну рідину грануляційної тканини, що обумовлює її зневоднення та в подальшому загибель [92, 110, 115, 120, 122].

З метою перешкодження надмірного зневоднення грануляційної тканини ран до складу мазевих основ доцільно включати осмотично активні речовини з різною молекулярною масою, а також гідрофільні неводні розчинники (ГНР) з низькою молекулярною масою, наприклад, пропіленгліколь (ПГ), молекули яких здатні проникати крізь біологічні мембрани, зв'язувати

внутрішньоклітинну воду та запобігати зневодненню тканин під впливом ПЕО [92, 122].

Деякими авторами надається перевага застосуванню кремів та гелів помірної осмотичної активності, що містять комплекс АФІ різнонаправленої дії, для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу [120, 123].

У другій та третій фазах ранового процесу доцільно застосовувати МЛЗ, що сприятимуть перебігу репаративних процесів у рані та забезпечать комфортні умови для уражених тканин. Таким вимогам, на думку Є.В. Гладуха та Є.А. Безрукавого, відповідають мазі на двох видах комбінованих основ – в'язко-пластичні емульсії І роду, що містять гідрофільні розчинники, та в'язко-пластичні гелі, утворені гідрофільними ПАР і вищими жирними спиртами, до складу яких входять гідрофільні розчинники й осмотично активні полімери [122]. При цьому підбір компонентів олійної фази дозволяє додатково посилювати процеси регенерації тканин ранового дефекту шляхом введення до складу МЛЗ рослинних олій – кукурудзяної [98] чи рицинової [120], які мають окрім необхідних технологічних характеристик, ще й репаративні та протизапальні властивості [187].

Для виробництва сучасних МЛЗ для лікування ран використовують полікомпонентні мазеві основи, які містять речовини з різними фізико-хімічними властивостями, що потребує застосування різних допоміжних речовин для формування заданих лікувальних властивостей та споживчих характеристики [124, 125].

За функціональним призначенням допоміжні речовини, що входять до складу МЛЗ, Є.В. Гладух рекомендує поділяти на: речовини, що підвищують температуру плавлення і в'язкість основ; гідрофобні та гідрофільні розчинники; емульгатори типу м/в та в/м; гелеутворювачі; антимікробні консерванти; антиоксиданти; солубілізатори; віддушки та дезодорувальні речовини; регулятори рН [105].

Л.Л. Давтян зі співавторами запропоновано класифікувати допоміжні речовини за впливом на технологічні і фармакотерапевтичні характеристики

МЛЗ із виділенням наступних груп: носії АФІ – формотворні речовини (гелеутворювачі, плівкотворні, піноутворювачі, розчинники); стабілізатори (емульгатори, загущувачі, консерванти); гідрофілізатори; солюбілізатори; пролонгатори; ароматизатори; коригенти; барвники [126].

При цьому деякі допоміжні речовини можуть одночасно виконувати кілька функцій або змінювати призначення залежно від якісного складу лікарської форми та особливостей її технології. Все вищенаведене обумовлює важливість раціонального вибору допоміжних речовин із метою забезпечення високої терапевтичної активності та мінімізації побічних ефектів МЛЗ [110, 111, 117, 124].

Висновки до розділу 1

1. Аналіз джерел наукової літератури засвідчив невирішеність проблеми лікування гнійних ран як для військової, так і загальнодержавної системи охорони здоров'я, що обумовлюється високою частотою розвитку гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень, а також актуалізацією бойової хірургічної травми внаслідок збройного конфлікту на сході України.

2. Ретроспективний аналіз методів лікування гнійних ран виявив, що принциповими підходами на сучасному етапі є патогенетична спрямованість відповідно до фази ранового процесу та комплексний вплив на провідні фактори патогенезу, при цьому одна з провідних ролей належить МЛЗ – мазам, кремам та гелям, які дають можливість досягати оптимальної концентрації АФІ в ділянці ураження, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію з мінімальними проявами побічної дії складових компонентів.

3. Дослідження в напрямку розробки ранозагоювальних препаратів для підрозділів військово-медичної служби є актуальними і спрямовані на розробку технологічних схем отримання сучасних МЛЗ комплексної дії

вітчизняного виробництва для місцевого лікування ран ранозагоювальних мазей, що мають антибактеріальні, протизапальні властивості та не вимагають частой зміни у процесі лікування військовослужбовців.

4. Визначено, що для лікування гнійних ран у першій фазі ранового процесу доцільно застосовувати МЛЗ із сильно вираженою і тривалою осмотичною активністю, що мають антибактеріальні, некролітичні й сорбційні властивості та характеризуються низькою адгезією до ранової поверхні. Для застосування у другій фазі ранового процесу рекомендовано МЛЗ з помірною осмотичною активністю, що мають антибактеріальні та репаративні властивості. У третій фазі ранового процесу МЛЗ повинні попереджати висихання ранової поверхні, захищати і стимулювати ріст грануляцій, а також сприяти формуванню м'яко еластичного рубця.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

178. Тарасенко В.О., Кучмістова О.Ф., Соломенний А.М., Підлісний О.В. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України*. 2019. № 4. С 111-117.

179. Підлісний О.В. Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Здоров'я суспільства*. 2020. Том 9. № 2. С. 46-51.

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

189. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України *Science, society, education: topical issues and development prospects*. Abstract of the 2nd International scientific and practical conference. Kharkiv, Ukraine. 2020 January 20-21. P. 141-143.

191. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Ранові покриття. *Science, society, education: topical issues and development*

prospects : abstracts of the 5th International scientific and practical conference.
Kharkiv, Ukraine. 2020, 12-14 April. P. 167-169.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Вибір загальної методології досліджень

Поповнення асортименту допоміжних речовин, обумовлює всі умови для створення нових багатокомпонентних лікарських засобів, у тому числі і місцевої дії. Завдяки сучасним допоміжним речовинам можна програмувати лікарські засоби із заданими фармакокінетичними властивостями, що має велике значення як для сучасної медицини, так і для фармації. Лікарські засоби із заданими фармакокінетичними властивостями зменшують вірогідність побічних реакцій та створюють всі умови для більш повного всмоктування активних речовин. Крім того, вони забезпечують терапевтичний ефект малими дозами активних речовин. Задані фармакокінетичні властивості можна створювати також і веденням до складу основи розчинів полімерів. Останні забезпечують також і пролонгацію терапевтичної дії препарату.

Асортимент ЛЗ місцевої дії, що зареєстровані в Україні, дуже багатий та широкий. Але бойові дії на сході України показали відсутність аплікаційних м'яких лікарських засобів комбінованої дії, що відповідають сучасним уявам в лікуванні ран. Це обумовлено особливостями вогнепальної рани (наявність трьох зон ушкодження, складний анатомічний характер ушкоджень, високий ступінь інфікування), від яких залежить перебіг ранового процесу.

Місцеве лікування вогнепальної рани, що містить змішану мікрофлору та некротичні тканини, полягає в використанні антибактеріальних речовин для боротьби з мікроорганізмами; забезпеченні дренажу ексудату; зменшенню запальної реакції. Отже ефективна фармакотерапія вогнепальної рани полягає в індивідуалізації підходів лікування та вибору лікарських та допоміжних речовин.

Згідно літературних даних [129] структура збудників ранової інфекції

представлена змішаною мікрофлорою: грампозитивні коки (стафілококи, стрептококи, ентерококи); грамнегативні палички (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*); анаеробні грампозитивні і грамнегативні палички (*Clostridia*, *Bacteroides*, *Prevotella*). *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia* – виявляються у поранених, госпіталізованих на тривалий період; *Candida* спостерігається у поранених при тривалій госпіталізації, у осіб з імуносупресією або поганим харчуванням, які отримували лікування антибіотиками, кортикостероїдами [127, 128].

Враховуючи вищенаведене виникає питання: чи можна створювати ідеальний лікарський засіб, що відповідало б сучасним вимогам фармакотерапії вогнепальної рани? Ні, тому що змінюється мікрофлора, виникають нові резистентні штами мікроорганізмів та немає чіткої грані між фазами перебігу рани. Тому в основу розробки МЛЗ місцевої дії нами покладені наукові досягнення фармакотерапії вогнепальної рани, що визначає вибір складу ЛЗ для лікування даної патології.

Виходячи з патології рани, нами, в основу розробки ЛЗ закладені наступні вимоги: антимікробна, протизапальна та ранозагоювальна дії препарату, пролонгований ефект та комплаєнс.

Основа лікарського засобу впливає на ефективність дії препарату: пролонговане вивільнення АФІ, створення вологого середовища, забезпечення певного рН середовища, що у свою чергу буде сприяти очищенню та загоєнню рани. Тому при створенні ЛЗ основним нашим завданням став вибір АФІ, допоміжних речовин та розробка основи препарату.

Методологічною основою даної наукової роботи є філософія теоретико-наукового обґрунтування фармацевтичної розробки ЛЗ та дослідження його фармако-технологічних та фізико-хімічних показників.

Медико-біологічні вимоги до ЛЗ місцевої дії включають фізико-хімічні (повнота вивільнення АФІ, фізико-хімічна стабільність, відсутність подразнюючої та сенсibiliзуючої дії, комплаєнс) та технологічні показники (відтворюваність технології, мінімум технологічних стадій виробництва).

Отже, враховуючи вищезазначені аспекти, нами як АФІ обрано цефазолін, декамтоксин та бензокаїн [184, 190].

Методологія фармацевтичної розробки МЛЗ для лікування ранового процесу наведено на рис. 2.1.

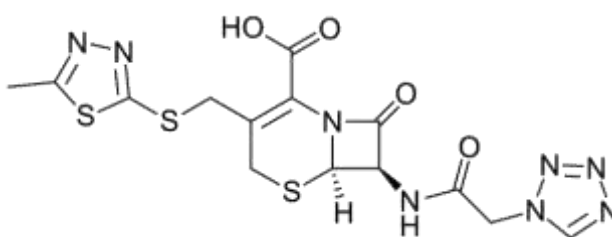


Рисунок 2.1 – Методологія фармацевтичної розробки МЛЗ

2.2 Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження є цефазолін, декаметоксин, бензокаїн, та опрацьований м'який лікарський засіб антимікробної, анестезуючої дії. Як препарат порівняння обрана мазь Офлокаїн 1 % (виробництва ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””, Україна).

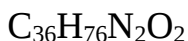
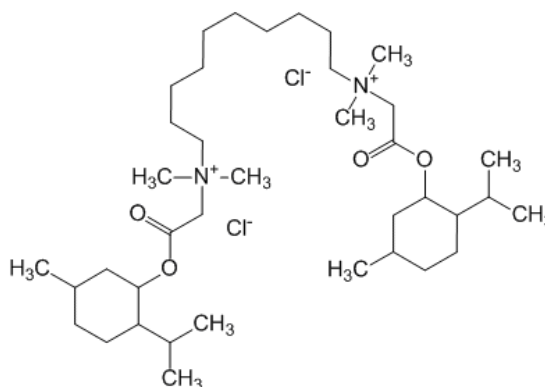
Цефазолін. (6R,7R)-3-{[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl}-oxo-7[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1azabicyclo[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxylic acid. (ДФУ) [130].



М.м 476,5 г/моль

Кристалічний порошок від білого до жовтувато-білого кольору, з гірким, солоним смаком. Слабо гігроскопічний. Добре розчинний у воді, погано – у метанолі та етанолі, погано розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ацетоні, бензолі та хлороформі.

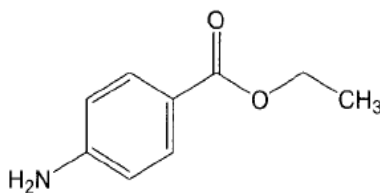
Декаметоксин. 1,10-Декаметилен-біс (N,N-диметилментоксикарбоніл метил) амонію дихлорид [131].



М.м 693,911

Дрібний дрібнокристалічний порошок зі слабким характерним запахом, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді.

Бензокаїн (Benzocaine (Anaesthesinum)). Етиловий ефір *n*-амінобензойної кислоти (ДФУ) [132].

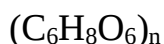
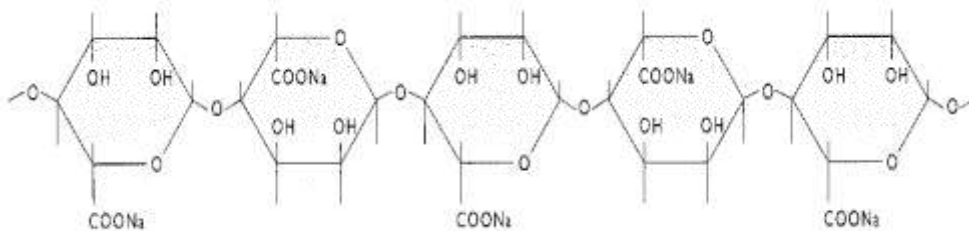


М.м.165,19

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у 96 % етанолі, ефірі, хлороформі, макроголах. Важкорозчинний в жирних оліях та розведеній хлоридній кислоті. Викликає на язику відчуття оніміння.

Допоміжні речовини

Натрію альгінат (Natrii alginas) (Ph. Eur) [133].

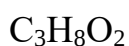
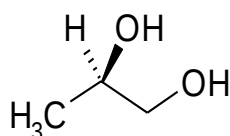


М. м. (176)_n

Дрібнодисперсний порошок білого або блідо-жовто-коричневого кольору, рН 1% розчину складає 6,5 - 7. Повільно розчиняється у воді з утворенням в'язкого, колоїдного розчину, практично не розчинний у спирті та ефірі [143, 157].

Гідрофільні неводні розчинники

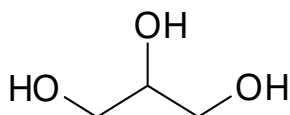
Пропіленгліколь. (RS)-пропан-1,2-діол (ДФУ) [135].



М.м. 76,1

В'язка, прозора, безбарвна гігроскопічна рідина, без запаху, пекучого смаку. Змішується з водою і спиртом. Змішується з водою, спиртом етиловим у всіх співвідношеннях. Не змішується з жирними оліями. Застосовується у виробництві МЛФ як компонент основ.

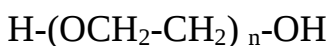
Гліцерин. Пропан-1,2,3-триол (ДФУ) [135, 135].



М.м. 92,1

В'язка, липка на дотик, прозора, безбарвна, солодкого смаку, без запаху рідина. Змішується в будь-яких співвідношеннях із водою, етанолом, метанолом, ацетоном, нерозчинна у хлороформі й ефірі, розчинний в їх сумішах з етанолом [137].

Макрогол 400. ПЕО-400 (ДФУ) [136].



$$n = 8-10$$

М.м. 375-450

Прозора, в'язка, безбарвна або майже безбарвна рідина, дуже гігроскопічна зі слабким характерним запахом. Змішується з водою, легкокорозійна у спирті, ацетоні і хлористому метилені, практично нерозчинна в жирних оліях і мінеральних маслах. рН 5 % водного розчину 5,0 - 7,5.

Емульгатори

Віск емульсійний (ТУ У 24.1-22942814.018-2001).

Емульгатор другого роду (в/м). Однорідна маса від білого до світло-кремового кольору у формі стружок [138].

Гліцерину моностеарат (МСГ) (ТУ 18-16-126-83, Ph. Eur, PhUn. st.) [139, 140, 141].

Тверда, воскоподібна маса, або аморфний порошок чи лусочки білого або

майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті при 60 °С. Є неіоногенним емульгатором 2-го роду. ГЛБ дорівнює 5,8.

Масляна фаза

Вазелінове масло (ДФУ) [135].

Безбарвна, прозора, масляниста рідина, яка не флуоресціює в денному світлі. Практично нерозчинна у воді, розчинна в ефірі і вуглеводнях, малорозчинна в етанолі, змішується з вуглеводнями. Використовується як компонент основ МЛФ.

Водна фаза

Вода очищена (ДФУ) [135].

H₂O М.м 18,02

Прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху.

2.3 Фармако-технологічні методи дослідження

У процесі виконання роботи проведені фармако-технологічні, фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні та біологічні методи дослідження.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо), а також ознаки фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Однорідність. Визначення проведено за методикою ДФУ (І вид., стор. 511).

Колоїдна стабільність (для емульсійних систем) проведено згідно ГОСТ 29188.3–91 Изделия косметические. Метод определения стабильности эмульсии (ДСТУ 4765:2007 Вироби косметичні. Метод визначення стабільності емульсії). Для проведення тесту використано лабораторну центрифугу Т 62 з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяний нагрівач.

Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними

зразками і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщали у водяну баню при температурі $42,5 \pm 2,5$ °C на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 g).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній з пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Термостабільність. Для проведення тесту для кожного зразка брали 5 – 6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків і розміщали їх у термостаті марки ТС-80М-2 при температурі $42,5 \pm 2,5$ °C на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник із температурою 6 ± 2 °C і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

pH. Рівень кислотно-лужного балансу визначали потенціометрично (ДФУ I вид., п. 2.2.3) за допомогою іономеру ЕВ-74 універсальний при температурному інтервалі 18-25 °C.

Зразок крему в кількості 2,5 г вносили в хімічну склянку місткістю 100 мл і додавали 50 мл води очищеної при перемішуванні скляною паличкою протягом 10 хв. Після чого вимірювали рН водної витяжки зразка потенціометрично.

Однорідність вмісту. Визначення проводили згідно вимог статті ДФУ (п. 2.9.6) “Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу”, використовуючи тест А.

Маса вмісту контейнеру. Десять контейнерів разом із вмістом зважували, кожен окремо, з точністю до 0,01 г, звільняли від вмісту, промивали гарячою

водою, ретельно видаляли залишки води фільтрувальним папером і знову зважували. Маса вмісту кожного контейнеру має бути згідно нормативно-технічної документації (НТД) від 28.9 до 31.2 г.

Герметичність контейнеру проведено згідно методики, описаної у ДФУ 1.2, с. 511.

Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігають підтікання з перших 10 туб або спостерігалися підтікання лише для однієї з 30 туб.

Осмотичну активність зразків вивчали за допомогою напівпроникної мембрани (целофанова плівка марки В 8079, ДОСТ 7730-79) при температурі 34 ± 1 °C.

Вимірювання маси внутрішніх циліндрів проводили через 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24 год на аналітичних вагах АДВ-200М із точністю до 0,001 г, попередньо витираючи їх із зовнішнього боку. Випробування проводили при температурі $34,0 \pm 1,0$ °C за допомогою термостату ТС-80М-2. Періодично об'єм води очищеної у діалізній камері доводили до початкового рівня. За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналася (рис. 2.2).

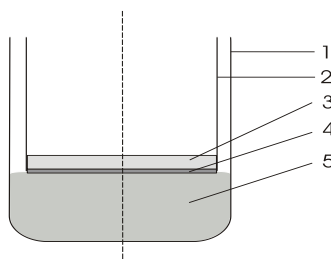


Рисунок 2.2 – Схема діалізатора: 1 – діалізна камера; 2 – внутрішній циліндр; 3 – наважка зразка; 4 – напівпроникна мембрана; 5 – вода очищена

Визначення типу емульсій. Тип емульсій визначали методами розведення та забарвлення.

Метод розведення полягає в тому, що, при внесенні декількох краплин досліджуваного зразка у воду, емульсії різних типів ведуть себе по-різному. Прямі емульсійні системи (типу м/в) швидко утворюють мутний шар навколо внесених крапель, а великі частки роздрібнюються на менші. Якщо емульсія прилипає до шпателя і майже не розподіляється у воді, утворюючи незмочувані

глобули, то вона відноситься до другого типу емульсій (в/м). Однак треба визнати, що даний метод є ненадійним: емульсії II типу можуть частково розподілятися у воді, особливо, якщо вміст водної фази великий, і емульсія містить ПАР. Тому при наближенні до критичної точки інверсії фаз або у випадку складних емульсій, такий метод не гарантує точних результатів [193].

Інший метод – забарвлення ліпофільними і гідрофільними барвниками – широко використовується на практиці і дає більш точні результати. У дослідженнях використовували різновидність даного методу, який полягає у забарвленні досліджуваного зразка з наступним мікроскопічним вивченням. З цією метою краплину досліджуваного зразка і краплину розчину барвника (метилового оранжевого) ретельно перемішували і поміщали на предметне скло, яке обережно накривали покривним склом. Враховуючи гідрофільну природу барвника, по забарвленню водної чи олійної фаз зразка робили висновки щодо типу емульсії. В роботі також використовували ще одну різновидність даного методу, що базується на властивостях кобальтових солей (кобальту хлориду) у присутності води забарвлюватися у червоний колір. На фільтрувальний папір, оброблений 20 % розчином кобальту хлориду і висушений, наносили краплю досліджуваної емульсії. Якщо дисперсійне середовище системи водне, то в місці контакту зразка з папером блакитне забарвлення перетворюється на рожеве. Емульсія типу в/м (дисперсійне середовище якої гідрофобне) не викликає змін забарвлення і залишає жирні плями. Однак, при складній композиції емульсій результати цього методу також можуть виявитися неточними.

Вивчення структурно-механічних (реологічних) властивостей крему проведено за допомогою приладу “Rheotest-2” (Німеччина) при різних температурах. Температуру вимірювали лабораторним термометром із ціною поділки 0,1 °C. Термостатування здійснювали за допомогою ультратермостату, який входить до комплексу приладу.

Дотичну напругу зсуву обчислювали за допомогою формули (2.1):

$$\tau_r = Z * L, \quad (2.1)$$

де: τ_r – дотична напруга зсуву, Па;

Z – константа приладу (залежність від типу циліндра);

L – показник приладу.

Після обчислення напруги зсуву при визначених швидкостях зсуву, розраховували структурну в'язкість досліджуваних зразків, користуючись формулою (2.2):

$$\eta = \tau / D_r, \quad (2.2)$$

де: D_r - швидкість зсуву, с^{-1} ;

η – структурна в'язкість, Па·с;

τ_r – дотикова напруга зсуву, Па.

Вивчення динамічного розрідження. Оцінку розрідження зразків при механічному впливі проводили згідно ДФУ [136] Для цього виконували розрахунки при швидкостях зсуву 3,0-5,4 с^{-1} , який відповідає швидкості руху долоні по поверхні шкіри при намазуванні МЛЗ та в діапазоні 27,0-145,8 с^{-1} – швидкість технологічної обробки при її виготовленні (формули 2.3, 2.4).

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \cdot 100\% , \quad (2.3)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{145,8}}{\eta_{27,0}} \cdot 100\% , \quad (2.4)$$

де K_{d1} , K_{d2} – коефіцієнти динамічного розрідження;

η – ефективна в'язкість при зазначених швидкостях зсуву.

Механічна стабільність (МС). Розрахунок механічної стабільності проводили згідно ДФУ [136] та розраховували за формулою 2.5.

$$МС = \tau_1 / \tau_2, \quad (2.5)$$

де τ_1 – напруга зсуву висхідної частини реограми, Па;

τ_2 – напруга зсуву низхідній частини реограми, Па.

МС виражається індексом руйнування, що характеризує міру руйнування при її інтенсивній деформації та індексом тиксотропного відновлення, що характеризує міру тиксотропного відновлення.

Індекс руйнування (K_p) розраховували за формулою (2.6):

$$K_p = \sigma_n - \sigma_p / \sigma_n \times 100, \quad (2.6)$$

де σ_n – межа міцності (напруга зсуву) незруйнованого зразка, Па або гс/см²;

σ_p – межа міцності (напруга зсуву) після розкладу, Па або гс/см².

Термогравіметричний аналіз. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термopарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від 20 до 300 °С на повітрі [142, 143]. Швидкість нагрівання складала 5 °С за хв. Еталоном слугував прогартований оксид алюмінію. Вага зразків складала 50 мг. Записували криві: Т (зміни температури); ТГ (зміни ваги); ДТА (диференційована крива зміни теплових ефектів); ДТГ (диференційована крива зміни ваги) [144].

Вивчення місцевоанестезуючої активності препарату проводили на моделі анестезії ока кроля. Дослід проводили на 25 кролях-самцях, яких розподіляли на 5 груп по 5 кролів у кожній.

Тваринам 1-ої групи закладали за нижню повіку по 0,1 г препарату з вмістом 1 % бензокаїну;

тваринам 2-ої групи закладали таку ж кількість крему з вмістом 2,5 % бензокаїну;

Тваринам 3-ої групи – 5 % бензокаїну;

Тваринам 4-ої групи – 7,5 % бензокаїну;

Тваринам 5-ої групи – 10 % бензокаїну.

Через 30 сек після початку експерименту подразнювали кон'юнктиву, проводячи кінським волосом по поверхні ока від зовнішнього кута в напрямку зіниці, що викликало примружування ока. Подразнення повторювали через кожні 10 сек. Швидкість появи місцевої анестезії визначали за часом від закладання досліджуваного зразка до зникнення реакції при подразненні ока. Тривалість дії анестезуючої речовини визначали за часом відновлення реакції ока на подразнення.

Визначення антимікробної активності МЛЗ проводили методом дифузії в агаровий гель, згідно ДФУ [136] на базі кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. С. В. Бірюкової.

Визначення антимікробної активності випробовуваних зразків проводили мікробіологічним методом дифузії в агарі на твердому поживному середовищі, який ґрунтується на здатності антибіотиків пригнічувати ріст мікроорганізмів.

У роботі використані еталонні тест-штами з американської типової колекції культур мікроорганізмів (США) (ATCC) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Таксономічна характеристика тест-штамів

Родина	Рід	Вид	Тест-мікроорганізм
Staphylococcaceae	Staphylococcus	S. aureus	Staphylococcus aureus ATCC 6538
Pseudomonadaceae	Pseudomonas	P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027
Enterobacteriaceae	Escherichia	E. coli	Escherichia coli ATCC 10536
Saccharomycetaceae	Candida	C. albicans	Candida albicans ATCC 10231
		K. Pneumoniae	K. Pneumoniae ATCC 10031

Зони пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів випробуваними нативними зразками порівнювали з діаметрами зон пригнічення росту, які утворюються при використанні референтного нативного зразка.

Перелік використаних поживних середовищ наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Перелік використаних поживних середовищ, розчинів та їх призначення

№ з/п	Назва	Виробництво	Призначення
1	Соєво-казеїновий агар	“MERCK”, Німеччина	Вирощування та проведення випробування бактерій
2	Сабуро-декстрозний агар	“MERCK”, Німеччина	Вирощування та проведення випробування C. Albicans
3	Буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном pH 7.0	—	Приготування суспензії тест-мікроорганізмів

Приготування суспензії тест-мікроорганізмів. Тест-мікроорганізми *St. aureus* ATCC 6538, *Ps.aeruginosa* ATCC 9027 та *E.coli* ATCC 10536 вирощували на поверхні соєво-казеїнового агару, інкубацію проводили при температурі 35-37 °C протягом 18-20 год.

Тест-мікроорганізм *C.albicans* ATCC 10231 вирощували при температурі 20-25 °C протягом 18-48 год на поверхні сабуро-декстрозного агару.

Суспензії тест-мікроорганізмів готували у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 відповідно до стандарту мутності (10^9 колонієутворюючі одиниці (КУО)/мл для бактерій та 10^7 КУО/мл для *C. albicans*).

Кількість мікроорганізмів у суспензії підтверджували методом прямого висівання на поверхню відповідних густих поживних середовищ та з подальшою інкубацією зразків, як описано вище.

Суспензію мікроорганізмів готували за допомогою приладу Денситометр “Densimat”, який вимірює густину в одиницях Мак Фарланда. Відбирали гладкі, або рівномірно пігментовані колонії з характерним ростом і тінкторіальними властивостями при забарвленні за Граммом, пересіювали їх на щільне живильне середовище того ж складу та інкубували в залежності від виду мікроорганізмів протягом 18-24 год або 24-48 год, відповідно для аеробних та анаеробних бактерій (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Відповідність одиниць Мак Фарланда оптичній густині

Стандарт Мак Фарланда	Бактеріальна концентрація $\times 10^8$ мл	Теоретична оптична густина при 550 нм
0,5	1,5	0,125
1	3	0,25
2	6	0,50
3	9	0,75
4	12	1,00
5	15	1,25
6	18	1,50
7	21	1,75

Відповідне густе поживне середовище, температурою 40-45 °С, інокулювали мікроорганізмом в оптимальній концентрації (10^7 КУО/мл поживного середовища для бактерій та 10^5 КУО/мл поживного середовища для грибів) і вносили по 20 мл в чашки Петрі, розміщені на горизонтальній рівній поверхні до застигання агару.

Кількість суспензії вегетативних клітин визначали експериментально на основі таких критеріїв: оптимальний ріст мікроорганізмів; наявність зон пригнічення росту мікроорганізмів.

У застиглому поживному середовищі за допомогою стерильного металевого пробійника з внутрішнім діаметром 6 мм та зовнішнім діаметром 8 мм робили лунки, в які за допомогою дозатора вносили однакову кількість досліджуваних зразків.

Вимірювання діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів з точністю до 0,01 мм проводили за допомогою електронного штангенциркуля. При зоні пригнічення росту тест-культур діаметром до 11 мм визначають як неактивну, від 11-16 мм – помірно активну, від 16 мм і більше – як активну.

Визначення показника “мікробіологічна чистота” проводили як безпосередньо після виготовлення ЛЗ, так і у процесі їх зберігання: у природних умовах (на момент дослідження ЛЗ витримані 27 міс. зберігання) при двох температурних режимах: 2-8 °С; 15-25 °С.

При вивченні показника “мікробіологічна чистота” ЛЗ необхідною умовою є нейтралізація антибактеріальної дії препарату. Як нейтралізуючий агент використовували: твін-80, лецитин яєчний 0,3 %, гістидину гідрохлорид – 0,1 %.

Вивчення токсикологічних характеристик ЛЗ. Дослідження проведені за загальноприйнятими методиками (токсикологічними, біохімічними, статистичними) [135, 136, 145]. Визначення ступеня небезпеки розробленого МЛЗ при надходженні до організму пероральним шляхом проводили на білих щурах (самцях та самках). Для досліджень відібрані здорові тварини вагою 180-

220 г (щури). Крем у нативному вигляді вводили тваринам у шлунково-кишковий канал за допомогою металевого зонда.

При введенні МЛЗ до шлунка дотримувались техніки введення і враховували дані про кількість речовини, яку допустимо вводити тваринам в залежності від їх виду та маси тіла. При спостереженні за проявом токсичної дії продукту звертали увагу на зовнішній вигляд тварин, їх поведінку, споживання ними їжі та води. Спостереження за станом щурів та мишей проводили щоденно впродовж 14 діб. Критерієм ефекту були: час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків.

Для оцінки морфологічного складу периферійної крові враховували загальну кількість лейкоцитів, еритроцитів, рівень гемоглобіну, особливості лейкограми. Кількість еритроцитів та лейкоцитів підраховували в камері Горяєва за допомогою мікроскопу “МБІ”. Рівень гемоглобіну у крові визначали уніфікованим гемоглобінціанідним методом. Лейкоцитарну формулу підраховували в мазках крові.

Функціональний стан центральної нервової системи лабораторних тварин оцінювали за їх загальною руховою активністю та реакцією орієнтації тварин у просторі.

Вплив крему при багаторазовому нанесенні на шкіру білих щурів оцінювали по поведінці тварин, зміні маси тіла, картині периферійної крові. В кінці експерименту визначали абсолютну та відносну масу внутрішніх органів. Дослідження подразнюючих властивостей МЛЗ (крем) при одноразовому нанесенні на шкіру проводились на двох видах тварин: білих щурах (вагою 200-220 г) та кролях (вагою 2,0-2,5 кг). Тваринам на спеціально оброблені, вистрижені від вовни ділянки шкіри розміром: кролям – 4 см х 6 см, щурам – 2 см х 2 см наносили препарат із розрахунку 20 мг/см².

Критерієм подразнюючого ефекту є наявність візуальних змін шкіри: поява еритеми, набряку, утворення кірочки, тріщин, виразок та інших ознак ушкоджень шкіри.

Експеримент з визначення подразнюючої дії МЛЗ на слизову оболонку очей проводили на кролях, яким одноразово у кон'юнктивальний мішок лівого ока вносили 50 мг у вигляді робочого 20 % розчину. За станом слизової оболонки ока спостерігали через 15 хв, 1, 3, 6 і 24 год та щоденно протягом 14 діб. Праве око слугувало контролем.

Дію ЛЗ на слизову оболонку очей визначали за проявами подразнення слизових оболонок: наявності сльозотечі, гіперемії, утворення виразок та ерозій, наявності виділень (сукровиця/гній) з ока, звертали увагу на стан повік.

Для оцінки функціонального стану нирок вивчали діурез при водному навантаженні, відносну густину сечі рефрактометричним методом, вимірювали рН сечі.

2.4 Методи визначення вивільнення лікарських речовин із лікарської форми

Визначення вивільнення лікарських речовин із лікарської форми проводили за методом діалізу через напівпроникну мембрану (целофанова плівка марки В 8079, ГОСТ 7730-79). Для цього застосовували камеру, яка складалася з двох циліндрів, діаметром 50 та 70 мм відповідно кожний [146, 147].

Внутрішній циліндр із зразком (5 г) крему поміщали в діалізну камеру з певною кількістю води очищеної (100 мл) при температурі 34 ± 1 °С. Після відбирання проб (10 мл) періодично об'єм води у діалізній камері доводили до початкового рівня (100 мл). Відбір проб проводили через 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 хв.

Підтримували постійну температуру за допомогою спірального теплообмінника, зв'язаного з ультратермостатом – УТ-15. Камеру поміщали між трубами теплообмінника і всю систему закривали у спеціальну коробку з пінопласту, що забезпечувало термоізоляцію.

Кількісне визначення АФІ в діалізаті проводили відповідно до European Pharmacopoeia методом ВЕРХ [136, 139].

Концентрацію АФІ речовин розраховували за формулою (2.7):

$$C_n = C'_n + \frac{V_{np}}{V_{об}} \cdot \sum_{s=1}^n C_s, \quad (2.7)$$

де: C_n – концентрація діючої речовини (мг) в n досліді при умові, що проби з камери не відбирались;

C'_n – визначена концентрація речовин (мг) в досліді;

V_{np} – об'єм проби взятої для аналізу, мл;

$V_{об}$ – об'єм в діалізній камері, мл;

C_s – загальна концентрація в $(n-1)$ досліді;

s – кількість дослідів;

$\sum_{s=1}^n$ – сума дослідів.

2.5 Методики контролю якості розроблених лікарських засобів

Розробка методик якісного та кількісного визначення АФІ в розроблених ЛЗ проведено на базі ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” (технологічний регламент на виробництво від 15.06.2020 р.).

Ідентифікація АФІ та допоміжних речовин. Ідентифікацію АФІ проводили відповідно до ДФУ та European Pharmacopoeia методом ВЕРХ [136, 139]. Час утримання головних піків стандартних зразків має збігатися з часом утримання піку співпадати з часом утримання піків досліджуваних зразків (метод ВЕРХ) і дорівнює 4,97 хв, 5,2 хв та 18,4 хв відповідно з точністю $\pm 2\%$.

Методики кількісного визначення АФІ. Кількісне визначення діючих речовин проводили методом ВЕРХ згідно вимог ДФУ 2.2.29.

Виявлення та визначення декаметоксина, бензокаїна та цефазоліна проводили методом ВЕРХ на рідинному хроматографі “Agilent 1100”. Хроматографічна колонка – Symmetry C18 розміром 150 мм x 3,9 мм, заповнена

сорбентом силікагель октилсилільний для хроматографії Р з розміром часток 4 мкм.

Умови хроматографування: рухома фаза: елюент А – 2,73 г калію дигідрофосфату розчиняли в 900 мл води високоочищеної, додавали 1 мл триетиламіну і доводили рН до 7,2 за допомогою фосфорної кислоти. Об'єм розчину доводили водою до 1000 мл. Отриманий розчин фільтрували через фільтр з діаметрами пор 0,45 мкм і проводили дегазацію Елюент Б – ацетонітрил. Швидкість рухомої фази – 1,2 мл/хв. Температура колонки – кімнатна, об'єм проби 20 мкл. Детектування проводилось за допомогою спектрофотометричного детектора за довжини хвилі 226 Нм.

Приготування випробуваного розчину. Біля 1,0 г (точна наважка) препарату поміщали у мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 30 мл етилового спирту 96 % та перемішували протягом 30 хв на магнітній мішалці, потім додавали 40 мл води та тримали на магнітній мішалці ще 20 хв. Після додавали 25 мл рухомої фази В, перемішували на ультразвуковій бані протягом 5 хв. Доводили об'єм розчину ацетонітрилом, перемішували та фільтрували через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Приготування стандартного розчину 1: 100 мг (точна наважка) стандартного зразка декаметоксину поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 80 мл етилового спирту 96 % та перемішували на ультразвуковій бані до повного розчинення. Доводили об'єм розчину домітки тим самим розчинником.

Приготування стандартного розчину 2: 200 мг (точна наважка) стандартного зразка бензокаїну поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 80 мл етилового спирту 96 % та перемішували на ультразвуковій бані до повного розчинення. Доводили об'єм розчину до мітки тим самим розчинником.

Приготування стандартного розчину 3: 100 мг (точна наважка) стандартного зразка цефазоліну поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 80 мл етилового спирту 96 % та перемішували на ультразвуковій бані

до повного розчинення. Доводили об'єм розчину домітки тим самим розчинником.

Приготування стандартного розчину для кількісного визначення декаметоксину, бензокаїну та цефазоліну. У мірну колбу на 100 мл поміщали 1 мл стандартного розчину 1, 3 та 2 мл стандартного розчину 2 і додавали 20 мл етилового спирту 96 %, 40 мл води, 25 мл ацетонітрилу, перемішували протягом 10 хв. Потім розчин доводили до мітки ацетонітрилом. Отриманий розчин фільтрували через фільтр з діаметром пор 0,45 мкм.

Перевірка придатності хроматографічної системи показала, що її слід вважати придатною, оскільки ефективність хроматографічної колонки відносно піків декаметоксину, бензокаїну та цефазоліну на хроматограмі розчинів порівняння вище за 1000 теоретичних тарілок; коефіцієнт симетрії піків декаметоксину, бензокаїну та цефазоліну не перевищував 2,0; відносне стандартне відхилення, розраховане для площ піку декаметоксину, бензокаїну та цефазоліну – менше 2 %.

Дослідження показали, що час утримання піків декаметоксину, бензокаїну та цефазоліну у випробуваних та порівняльних розчинах збігаються з точністю ± 2 %.

Опрацьована методика ВЕРХ забезпечує достатньою селективністю та ефективністю розділення. Приблизний час утримання піку декаметоксину складав 18,4 хв, бензокаїну 5,2 хв, цефазоліну – 4,97 хв (рис. 2.3, 2.4).

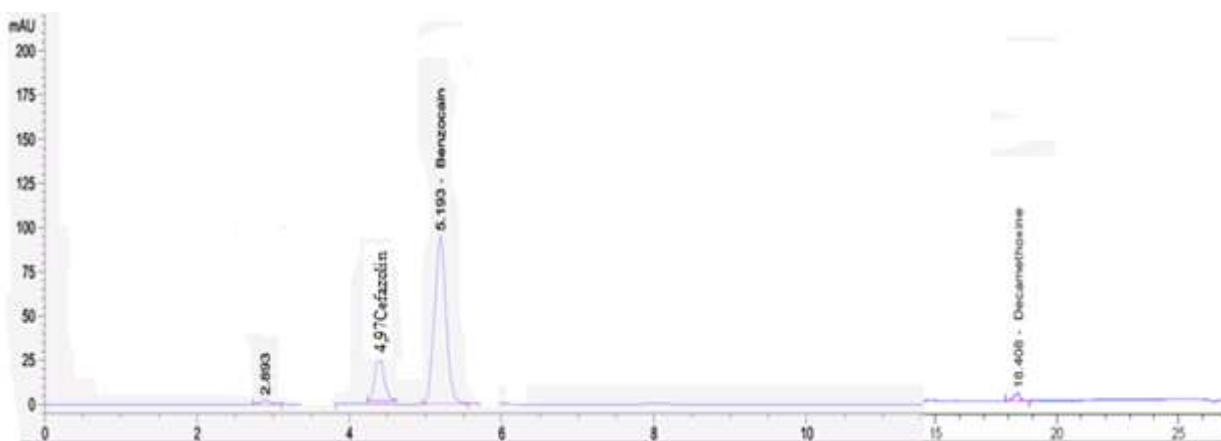


Рисунок 2.3 – Хроматограма випробуваного розчину

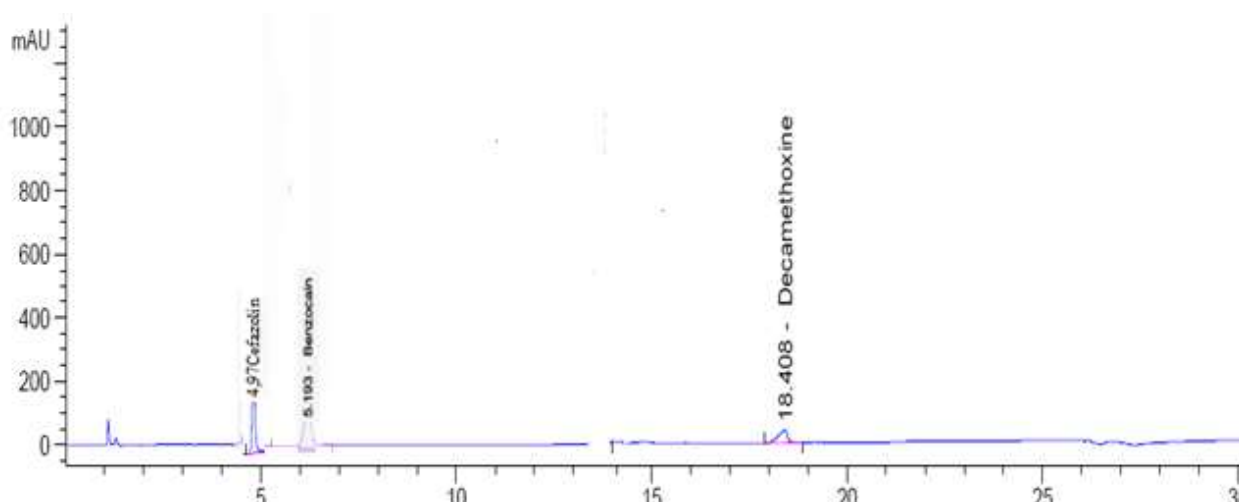


Рисунок 2.4 – Хроматограма розчину порівняння

Результати кількісного вмісту цефазоліну, декаметоксину та бензокаїну наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Результати кількісного вмісту цефазоліну, декаметоксину та бензокаїну у ЛЗ

Інгредієнти	Час утримання, хв	Вміст, мг/г	Визначено (середнє з трьох досліджень)		Метрологічні характеристики
			мг/г	%	
Декаметоксин	18,40	0,90 – 1,10	0,96 0,98 0,97 <u>0,970</u>	96 98 97	$\bar{X} = 97,00$ $S_{(\bar{X})} = 1,00$ $S_{\bar{x}} = 0,57$ $\varepsilon = \pm 1,65\%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 97 \pm 1,65$
Цефазолін	4,97	0,45-0,55	0,48 0,49 0,49 <u>0,49</u>	96 98 98	$\bar{X} = 97,33$ $S_{(\bar{X})} = 1,33$ $S_{\bar{x}} = 1,15$ $\varepsilon = \pm 1,90\%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 97,33 \pm 1,90$
Бензокаїн	5,20	45-55	48,12 49,23 50,10 <u>49,15</u>	96,24 98,46 100,20	$\bar{X} = 98,3$ $S_{(\bar{X})} = 1,98$ $S_{\bar{x}} = 1,15$ $\varepsilon = \pm 3,24\%$ $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 98,3 \pm 3,24$

Згідно результатів експериментальних досліджень щодо кількісного визначення АФІ встановлено вміст декаметоксину в 1 г ЛЗ 0,970 мг при нормі

0,90-1,10 мг; бензокаїну – 49,15 мг при нормі 45-55 мг; цефазоліну – 0,49 мг при нормі 0,45-0,55 мг.

Статистичну обробку результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень проводили за методикою, що наведено в ДФУ.

Висновки до розділу 2

1. Розроблена загальна методологія проведення комплексного дисертаційного дослідження, спрямована на обґрунтування складу, розробку технології виготовлення комплексної антимікробної мазі з протизапальною, анестезуючою дією для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу.

2. Вивчені властивості АФІ і допоміжних речовин, які використовуються при розробці та дослідженні комбінованої мазі для лікування ранового процесу.

3. На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних методів досліджень МЛЗ теоретично обґрунтовано план досліджень зі створення МЛФ з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном, що дозволяють об'єктивно оцінити технологічну та фармакотерапевтичну якість препарату.

4. Для хімічного контролю МЛФ наведені модифіковані методики якісного і кількісного визначення АФІ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

184. Theoretical Basis of creation of soft medicinal products of local application V. Tarasenko, A. Solomenyy, O. Pidlisnyy, A. Koval, V. Vashuk, A. Shmatenko, L. Davtian, N. Tachtaulova, I. Sakhand, N. Koziko, M. Shymeiko *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (2) P.130-6.

190. Pidlisniy O.V., Davtian L.L., Shmatenko O.P., Theoretical basis of creating emulsion medicines for treatment of wound processes. “Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн,

производство и контроль качества лекарственных средств”: Сборник материалов факультетских чтений школы фармации проводимых в рамках международной научно-практической конференции “Дни университета-2019: Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции”. – Алматы, 2019. С. 94-95.

193. Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики* : мат. міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса. 2020. 15-16 трав. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2020. С 23-29

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ЛІКУВАННІ РАН, У ТОМУ ЧИСЛІ ВНАСЛІДОК ВОГНЕПАЛЬНОГО ПОРАНЕННЯ

Маркетингові дослідження спрямовані на вивчення структури лікарських призначень, визначення груп ЛЗ, що застосовуються в терапії означеного кола поранень, а також аналіз асортиментної політики та продаж ЛЗ, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.

3.1 Аналіз листків призначень лікарських засобів госпітального сегменту для лікування інфікованих ран

У рамках дослідження вивчено листки призначень хірургів, травматологів та анестезіологів як спеціалістів, що надають допомогу найбільшій кількості таких хворих.

Аналіз листків призначень встановив, що за період 2015-2019 рр. призначено 688 ЛЗ. У 2015 р. призначено 186 ЛЗ, а у 2019 р. – 166 комерційних назв лікарських препаратів. Перелік ЛЗ, що найчастіше зустрічались у призначеннях, наведено в табл. 3.1 [188].

Таблиця 3.1 – Перелік ЛЗ, що найчастіше зустрічались в лікарських призначеннях

№ з/п	Назва ЛЗ в листках призначень		
	2015 р.	2019 р.	2015 – 2019 рр.
1	2	3	4
1	Цефтриаксон	Цифран	Цефтріаксон
2	Дексалгін	Натрію хлорид	Бетадин
3	Цифран	Кетанов	Дексалгін
4	Диклофенак	Бетадин	Цифран
5	Бетадин	Фламідез	Кеторол
6	Кетанов	Метилурацил з мірамістином	Натрію хлорид

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
7	Аксеф	Кетонал	Кетанов
8	Натрію хлорид	Новокаїн	Серрата
9	Хлорофіліпт	Дексалгін	Кейвер
10	Кеторол	Цефтріаксон	Левомеколь
11	Німід	Хлоргексидин	Мовиназа
12	Раностоп	Кейвер	Нурофен
13	Лораксон	Ципринол	Вода для ін'єкцій
14	Магнію сульфат	Левомеколь	Кетонал
15	Емсеф	Депіофен	Хлоргексидин
16	Декасан	Тайгерон	Ципрінол
17	Лідокаїн	Лідокаїн	Ципролет
18	Тирозур	Диклоберл	Фламідез
19	Доксибене	Офлокаїн	Німесил
20	Діоксизоль	Ципрофлоксацин	Емсеф
21	Метрогіл	Серрата	Дімексид
22	Серрата	Диклак	Ципрофлоксацин
23	Доксициклін	Вода для ін'єкцій	Тайгерон
24	Солкосерил	Нурофен	Лідокаїн
25	Діакарб	Кеторол	Раностоп
26	Фламідез	Лораксон	Новокаїн
27	Кетальгін	Брексин	Диклоберл
28	Тіоцетам	Декасан	Диклак
29	Зоксан	Декспро	Німід
30	Глюкоза	Евінопон	Фастум

З табл. 3.1 видно, що серед ЛЗ найбільш призначуваними засобами є антибіотики (особливо групи цефалоспоринів та фторхінолонів), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (диклофенак, кеторолак, німесулід), антисептики (хлоргексидин), засоби для інфузійної терапії (натрію хлорид, глюкоза), анестетики (новокаїн, лідокаїн). Популярні торгові назви ЛЗ протягом досліджуваного періоду змінювались.

Структура призначень за анатомо-терапевтичними (АТС) кодами 1 рівня наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Структура призначень за АТС кодами 1 рівня

№ з/п	АТС коди 1 рівня	Кількість призначень, %
1	2	3
1	J general antiinfectives for systemic use	22,58
2	D dermatological	18,41
3	M musculo-skeletal system	17,88
4	N nervous system	14,00
5	B blood and blood forming organs	10,73
6	A alimentary tract and metabolism	6,36
7	R respiratory system	4,68
8	C cardiovascular system	4,00
9	V various	0,93
10	S sensory organs	0,33
11	G genito urinary system and sex hormones	0,08
12	H systemic hormonal preparations, excl. Sex hormones	0,02

Встановлено, що найчастіше призначають ЛЗ з 5 основних груп (J, D, M, N, B), кількість призначень яких складає 83,59 %, лідерами є антибіотики. Структура призначень за АТС кодами 2 рівня наведена в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Структура призначень за АТС кодами 2 рівня

№ з/п	АТС коди 2 рівня	Кількість призначень, %
1	2	3
1	J01 antibacterials for systemic use	22,53
2	D08 antiseptics and disinfectants	15,18
3	M01 antiinflammatory and antirheumatic products	13,23
4	N02 analgesics	9,31
5	B05 blood substitutes and perfusion solutions	7,80
6	M02 topical products for joint and muscular pain	5,88
7	R06 antihistamines for systemic use	4,22
8	C05 vasoprotectives	2,70
9	N01 anesthetics	2,39
10	A02 drugs for acid related disorders	3,05

Продовження таблиці 3.3

1	2	3
11	B01 antithrombotic agents	1,36
12	A07 antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	1,03
13	D03 preparations for treatment of wounds and ulcers	1,74
14	J02 antimycotics for systemic use	1,47
15	V07 all other non-therapeutic products	0,98
16	C04 peripheral vasodilators	0,57
17	A16 other alimentary tract and metabolism products	0,37
18	A03 drugs for functional gastrointestinal disorders	0,60
19	R02 throat preparations	0,39
20	A12 mineral supplements	0,42
21	D06 antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	0,44
22	M09 other drugs for disorders of the musculo- skeletal system	0,47
23	N06 psychoanaleptics	0,27
24	R05 cough and cold preparations	0,39
25	S01 ophtalmologicals	0,26
26	A06 drug for constipation	0,33
27	B02 antihemorrhagics	0,23
28	A14 anabolic agents for systemic use	0,20
29	N07 other nervous system drugs	0,20
30	A11 vitamins	0,39
31	A01 stomatological preparations	0,62
32	D04 antipruritics, incl. Antihistamines, anesthetics, etc.	0,18
33	D07 corticosteroids, dermatological preparations	0,15
34	N05 psycholeptics	0,14
35	C01 cardiac therapy	0,15
36	V06 general nutrients	0,08
37	G01 gynecological antiinfectives and antiseptics	0,09
38	R01 nasal preparations	0,12
39	S03 ophthalmological and otological preparations	0,05
40	H02 corticosteroids for systemic use	0,03
41	J07 vaccines	0,00
42	V04 diagnostic agents	0,02
43	D10 anti-acne preparations	0,00
44	D11 other dermatological preparations	-

На 2 рівні АТС класифікації більше половини призначень займають 3 групи ЛЗ – антибіотики, антисептики та знеболюючі засоби.

На 3 рівні АТС класифікації застосовуються ЛЗ засоби з 65 класифікаційних груп (табл. 3.4). Лікарські засоби закупаються як за власні кошти пацієнтів (розрібні аптечні продажі), так і за рахунок держави та місцевих бюджетів (госпітальні продажі). Сегмент роздрібних продаж складає понад 80 % у грошах.

Таблиця 3.4 – Структура призначень за АТС кодами 3 рівня

№ з/п	АТС коди 3 рівня	Кількість призначень, %
1	D08a antiseptics and disinfectants	16
2	M01a antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	16
3	J01d other beta-lactam antibacterials	10
4	N02b other analgesics and antipyretics	10
5	M02a topical products for joint and muscular pain	7
6	R06a antihistamines for systemic use	4
7	B05b i.v. solutions	4
8	A02b drugs for treatment of peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease	3
9	C05c capillary stabilizing agents	3
10	J01f macrolides, lincosamides and streptogramins	2
11	D03a cicatrizants	2
12	J01x other antibacterials	2
13	J01c beta-lactam antibacterials, penicillins	2
14	J01m quinolone antibacterials	2
15	N01b anesthetics, local	2
16	J02a antimycotics for systemic use	2

У роздрібному сегменті найбільшу частку (до продаж сегменту у грошах у 2018 р.) мають антисептики та дезінфектанти, НПЗЗ та протизапальні засоби, антибіотики (в першу чергу β -лактами), місцеві знеболюючі засоби, антигістамінні препарати та розчини для інфузійної терапії.

У госпітальному сегменті також лідируючі позиції займають антибіотики та антисептики, більшу частку мають розчини для інфузій, а також специфічні групи – засоби для наркозу та опіюїдні анальгетики (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Структура призначень ЛЗ за АТС кодами 3 рівня госпітального сегмента

№ з/п	АТС коди 3 рівня	Кількість призначень, %
1	2	3
1	J01d other beta-lactam antibacterials	27
2	B05b i.v. solutions	19
3	D08a antiseptics and disinfectants	11
4	N02b other analgesics and antipyretics	5
5	N01b anesthetics, local	4
6	J01x other antibacterials	4
7	M01a antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	3
8	R06a antihistamines for systemic use	3
9	J01m quinolone antibacterials	3
10	B05x i.v. solution additives	3
11	A02b drugs for treatment of peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease	2
12	N02a opioids	2

Таким чином, для досліджуваних спеціальностей лікарів першочергове завдання є стабілізація стану хворого, усунення больового синдрому та профілактика інфікування рани.

Наступним етапом наших досліджень було проведення аналізу роздрібних аптечних продаж ЛЗ, що застосовуються в лікуванні вікритих ран, у тому числі внаслідок вогнепальних поранень.

3.2 Аналіз роздрібних аптечних продаж лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні вікритих ран та вогнепальних поранень

Так, першочерговим завданням лікарів є стабілізація стану хворого, усунення больового синдрому та профілактика інфікування рани.

Нами було проведено аналіз роздрібних аптечних продаж ЛЗ, що застосовуються в лікуванні вікритих ран, у тому числі внаслідок вогнепальних поранень.

У табл. 3.6 наведено ТОП-30 зі 128 ЛЗ за міжнародними непатентованими назвами (МНН) згідно призначень хірургів, травматологів та анестезіологів (за 2018 р.).

Таблиця 3.6 – ТОП-30 ЛЗ за МНН

№ з/п	АТС коди 3 рівня	Кількість призначень, %
1	2	3
1	Metamizolum natricum	10,00
2	Ceftriaxonum	8,37
3	Hydrogenii peroxidum*	6,20
4	Diclofenacum	6,19
5	Ibuprofenum	4,83
6	Omeprazolum	3,32
7	Iodum*	3,06
8	Benzocainum+mentholum*+procainum	2,94
9	Nimesulidum	2,48
10	Chlorhexidinum	2,40
11	Azithromycinum	2,18
12	Loratadinum	2,09
13	Ketorolacum	1,74
14	Dextrosum*	1,68
15	Fluconazolum	1,66
16	Spiritus aethylicus*	1,63
17	Methyluracilum*+chloramphenicolum	1,43
18	Metronidazolum	1,42
19	Diphenhydraminum	1,40
20	Acidum acetylsalicylicum*	1,38

Продовження таблиці 3.6

1	2	3
21	Lidocainum	1,38
22	Viride nitens*	1,30
23	Meloxicamum	1,23
24	Amoxicillinum	1,13
25	Aqua pro injectionibus*	1,02
26	Levofloxacinum	0,99
27	Dexketoprofenum	0,99
28	Amoxicillinum+acidum clavulanicum	0,97
29	Magnesii sulfas*	0,92
30	Ciprofloxacinum	0,87

Доведено, що в аналізі аптечних продаж вищенаведені ЛЗ окрім лікування відкритих ран та вогнепальних поранень застосовуються і за іншими показниками. Але так само, як і у структурі лікарських призначень, показано, що найбільшу частку мають антибіотики (бета-лактамі, фторхінолони та макроліди), антисептики (перекис водню, розчин брильянтового зеленого, йод, хлоргексидин), НПЗЗ (диклофенак, ібупрофен, метамізол, декскетопрофен), анестетики (лідокаїн, новокаїн) тощо.

Аналіз динаміки продаж ТОП-30 ЛЗ (рис. 3.1) за МНН (в упаковках) показав тенденцію до зменшення продаж метамізолу та зростання ібупрофену та німесулід. Динаміка продажу диклофенаку залишається без змін.

Серед групи антисептиків без значних змін залишається продаж перекису водню, в той же час продажі брильянтового зеленого та йоду зменшились. Серед антибіотиків нарощують позиції цефалоспорини та певною мірою макроліди, втратили позиції продажу пеніциліни.

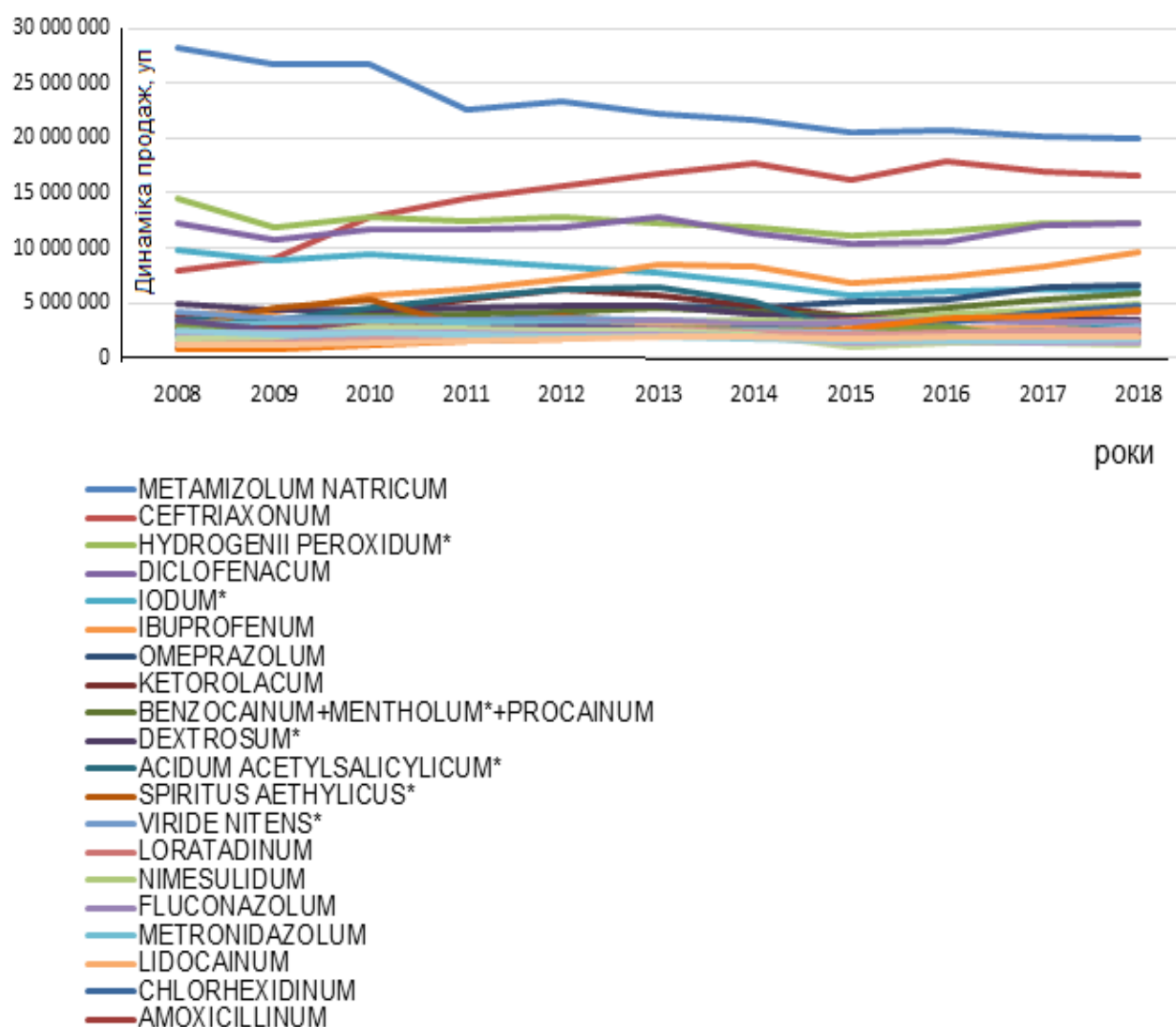


Рисунок 3.1 – Діаграми динаміки продаж ТОП-30 ЛЗ за МНН в упаковках

Станом на грудень 2019 р. вітчизняні ЛЗ складають понад дві третини продажу (в упаковках) в аналізованому сегменті (рис. 3.2).

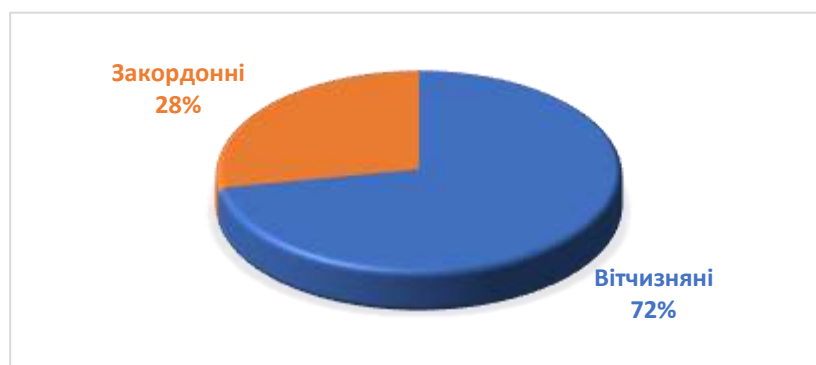


Рисунок 3.2 – Діаграма часток вітчизняних та імпортованих ЛЗ в упаковках

До 2014 р. імпорتنі ЛЗ нарощували продажі в упаковках. Після кризи 2014 р. і стрімкого зростання курсу гривні їхні продажі в упаковках дещо зменшились, лише останніми роками відновивши тенденцію до зростання (рис. 3.3).

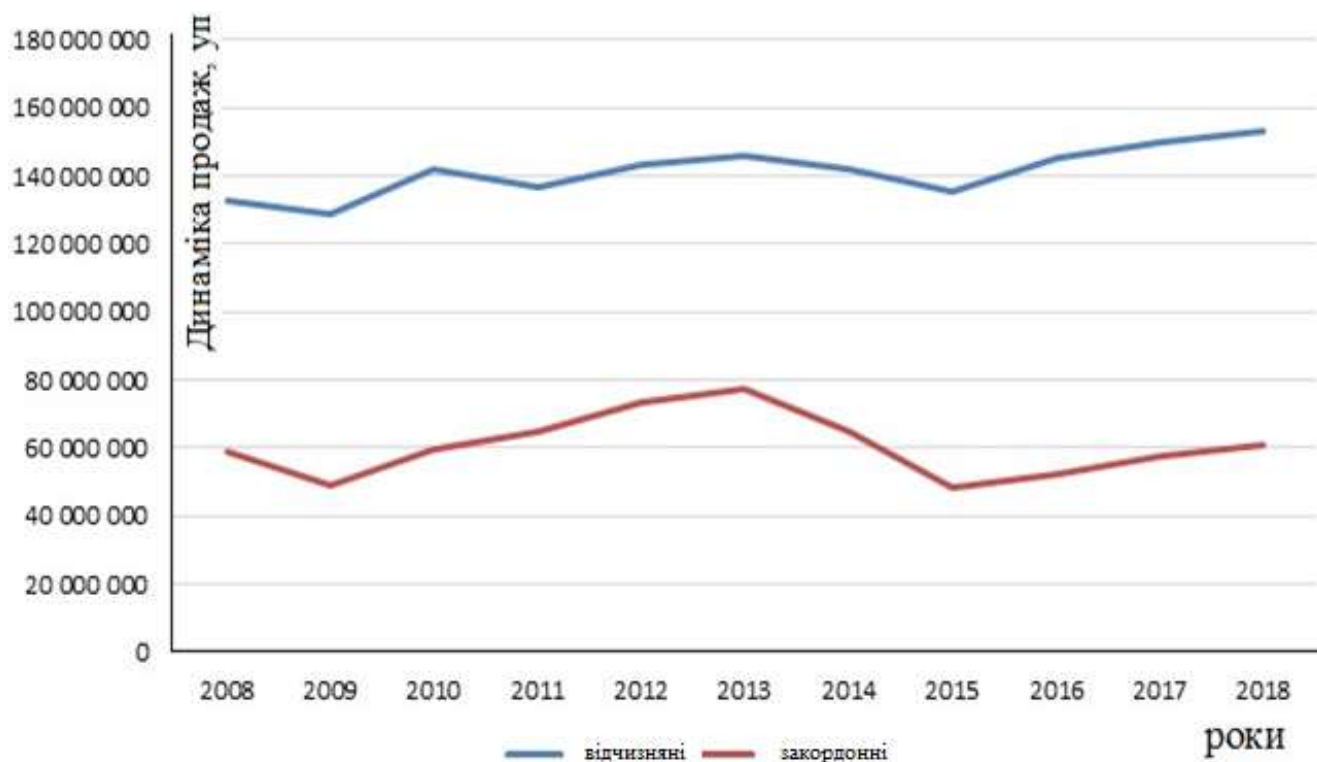


Рисунок 3.3 – Діаграми динаміки продаж вітчизняних та імпортованих ЛЗ в упаковках

Сегмент ЛЗ, що застосовуються для лікування відкритих ран та вогнепальних поранень з 2008 по 2018 рр., представлено 267 виробниками. Станом на 2018 р. лише 104 виробники мали більш значущі продажі, при цьому 22 виробника забезпечували 85 % потреб сегмента в упаковках (рис. 3.4).

З аналізу даних рис. 3.4 видно, що першу десятку складають вітчизняні виробники, що загалом забезпечують майже 65 % продаж досліджуваного сегменту. При цьому частка більшості з них або залишається незмінною, або зростає (ТОВ “Юрія-Фарм”, виробник інфузійних розчинів), за виключенням ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я” (Харків).

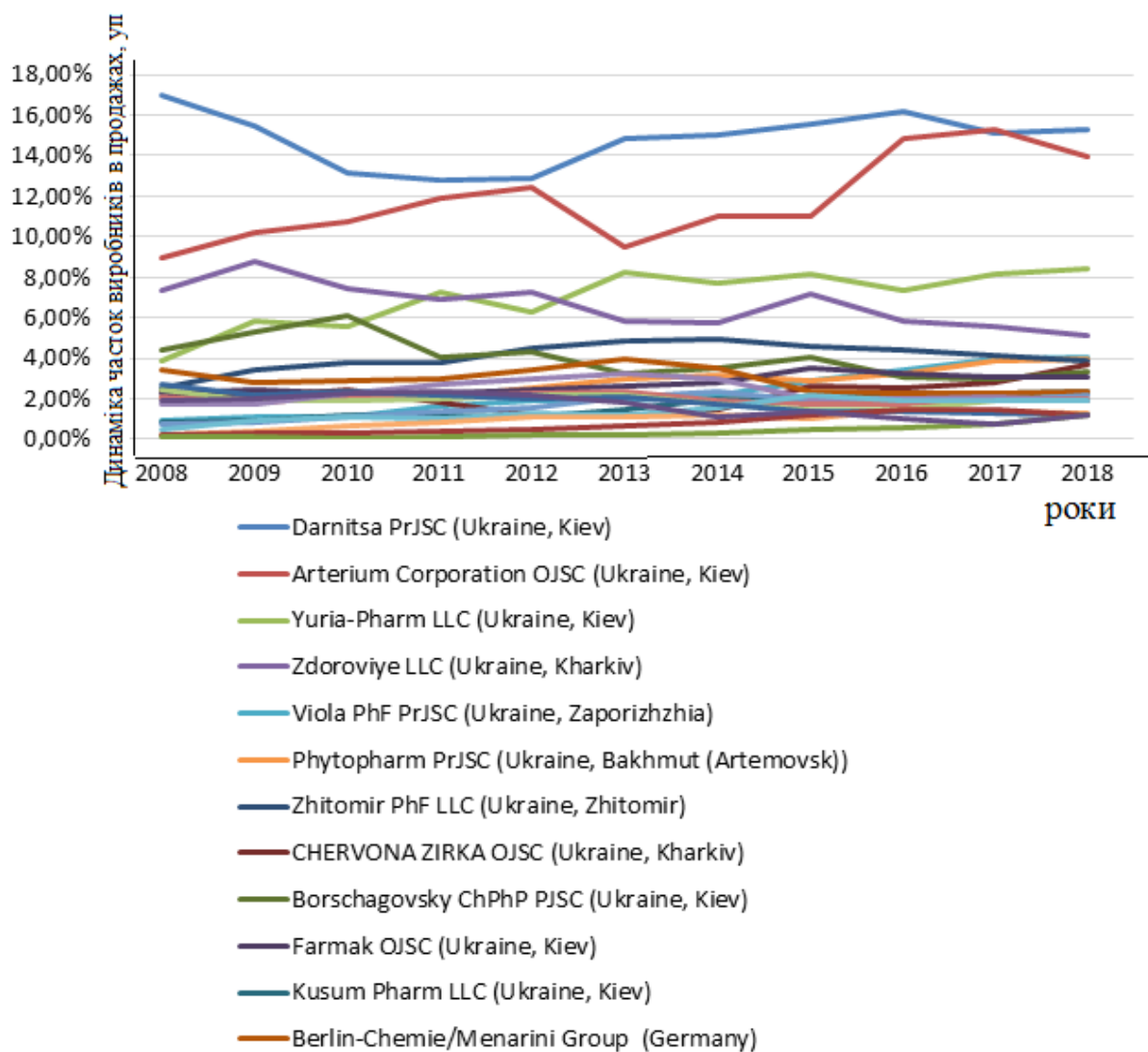


Рисунок 3.4 – Діаграма динаміки часток виробників в упаковках

У період з 2008 по 2019 рр. для лікування відкритих ран, у тому числі в наслідок вогнепальних поранень, застосовувались до 900 торгових найменувань ЛЗ. Станом на III квартал 2019 року в активному продажі були 473 препарати з досліджуваного сегмента [180].

На наступному етапі дослідження проаналізовано продажі окремих терапевтичних груп. Так, сегмент антибіотиків становить 15,6 % від загального об'єму продаж досліджуваного сегмента. До складу сегменту антибіотиків входить 142 препарати різних виробників і включає засоби цефалоспоринового ряду (1-4 поколінь), фторхінолони (2-3 поколінь), окремі пеніциліни та макроліди, а також антимікробні засоби групи похідних імідазолу – орнідазол

та метронідазол, тобраміцин та сульфаніламід, лінкоміцин та доксицилін. Лідуючі позиції займають цефтріаксони різних виробників [176].

Динаміка продаж антибіотиків представлено на рис. 3.5.

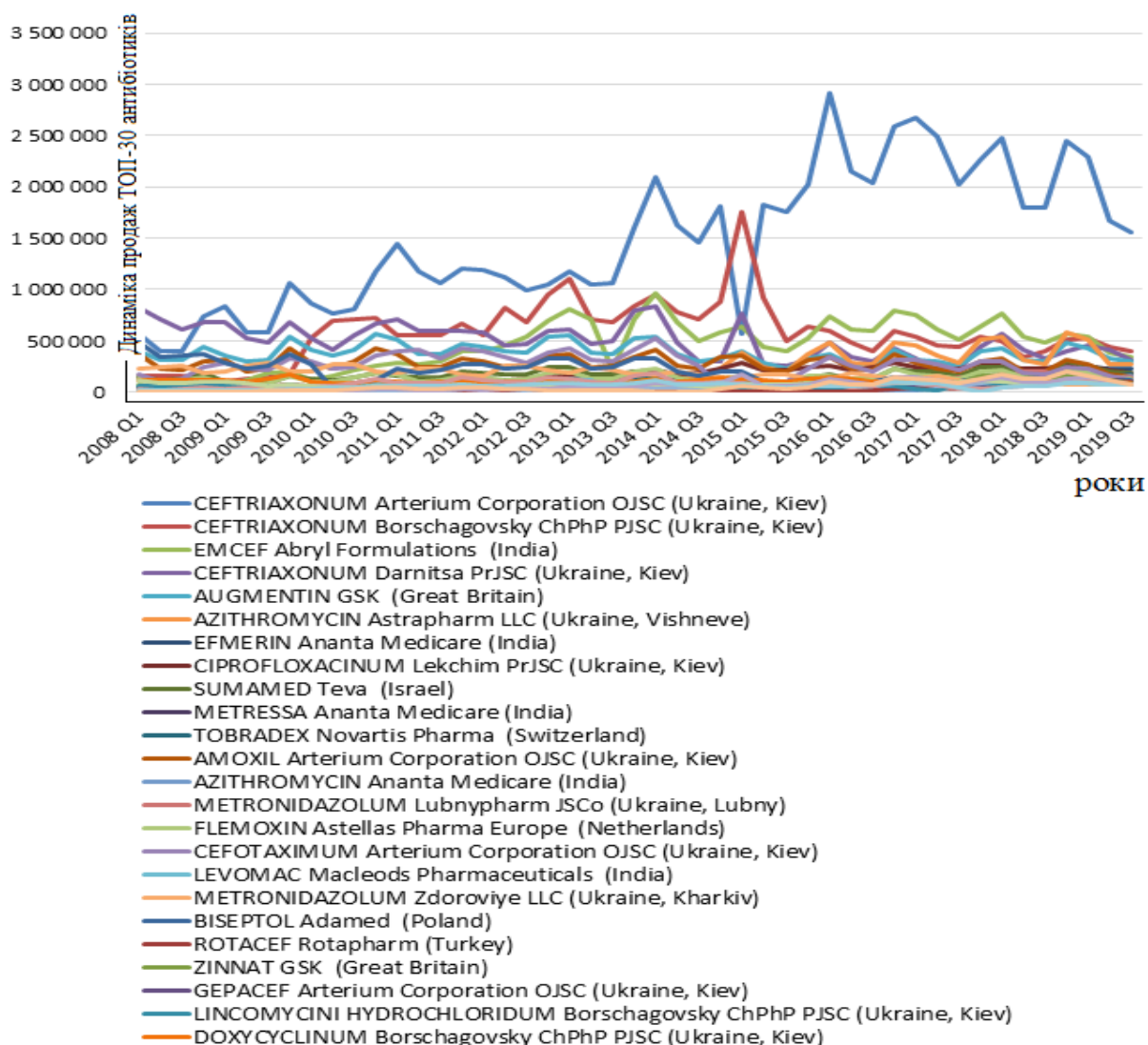


Рисунок 3.5 – Діаграма динаміки продаж антибіотиків

Наступна група – анестетики. Вони займають 1,3 % продаж в упаковках і складаються переважно з препаратів новокаїну та лідокаїну різних виробників (рис. 3.6).

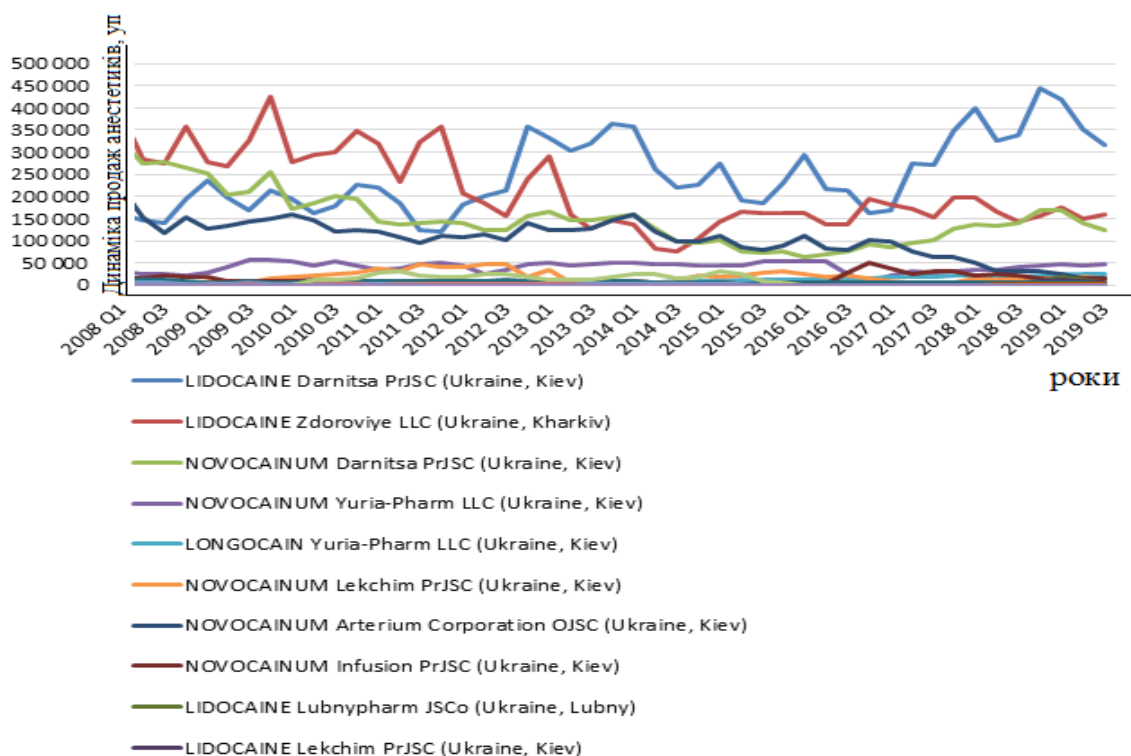


Рисунок 3.6 – Діаграма динаміки продаж анестетиків в упаковках

Антигістамінні засоби займають близько 5,3 % продаж аналізованого сегмента в упаковках (рис. 3.7).

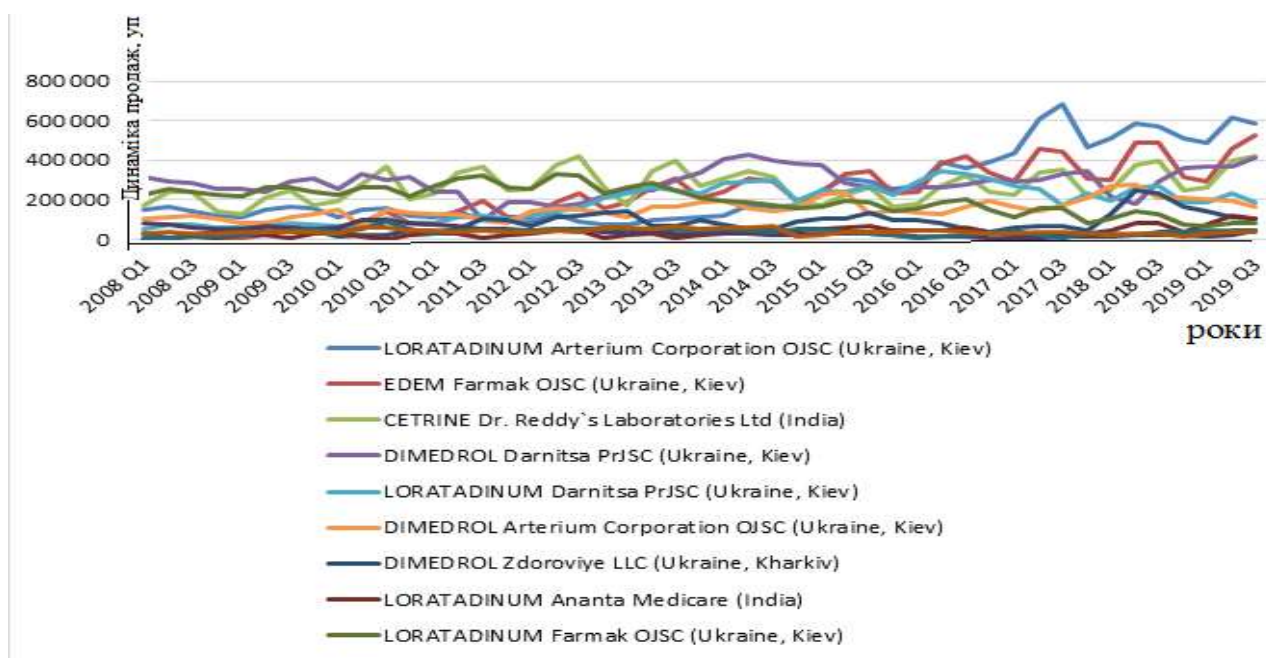


Рисунок 3.7 – Діаграма динаміки продаж антигістамінних засобів в упаковках

Дана група переважно представлена ЛЗ другого та третього покоління. Із представників першого покоління з даної групи вагому частку займає димедрол.

Місцеві антисептики займають 19,4 % продаж в упаковках і представлені препаратами брильянтового зеленого, йоду, перекису водню, хлоргексидину та мірамістину, декасану, а також спирту етилового (рис. 3.8).

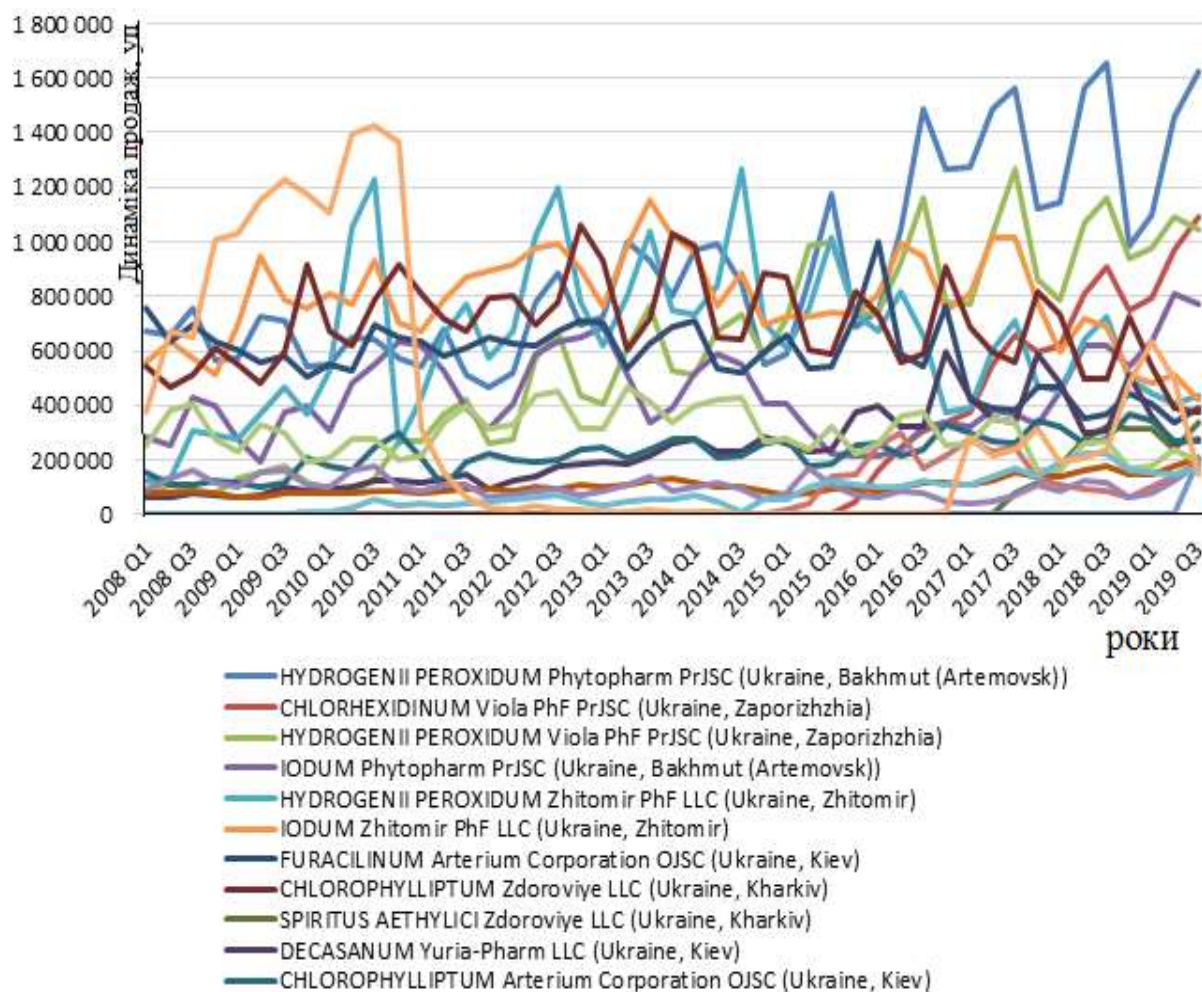


Рисунок 3.8 – Діаграма динаміки продаж місцевих анестетиків засобів в упаковках

Наступний великий сегмент, що займає близько 30 % продажу в упаковках, це НПЗЗ. Група представлена препаратами диклофенаку, кеторолаку, ібупрофену, німесуліді тощо, загалом 91 комерційна назва. Також включає анальгін та налбуфін (рис. 3.9).

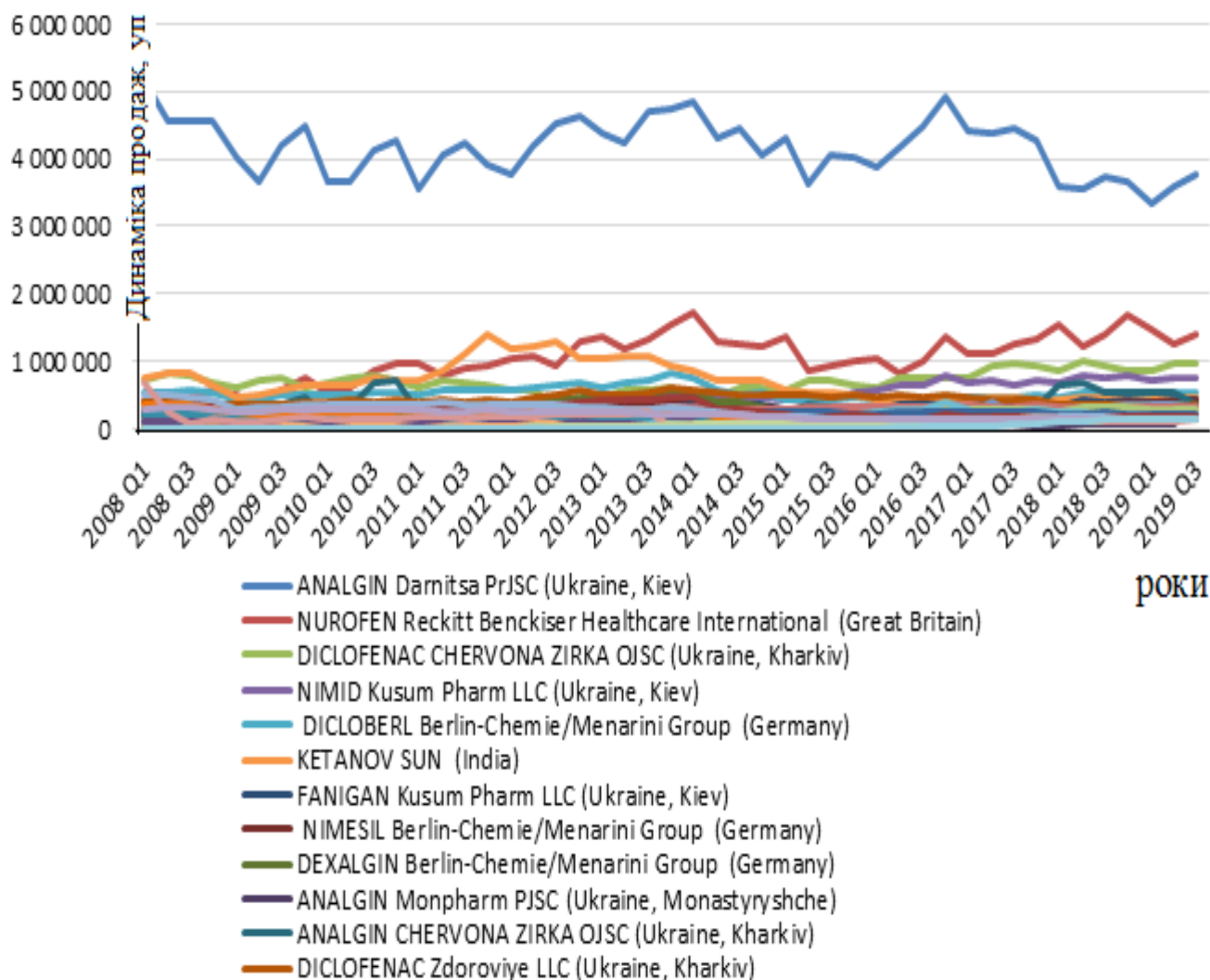


Рисунок 3.9 – Діаграма динаміки продаж НПЗЗ в упаковках

Інфузійні розчини займають близько 5,6 % продаж. До інфузійних розчинів відносяться натрію хлорид та глюкоза, реосорбілакт та розчин Рінгера. Також для простоти аналізу в дослідження включено інші засоби з парентеральним способом застосування – магнію сульфат та деякі антикоагулянти [176]. (рис. 3.10).

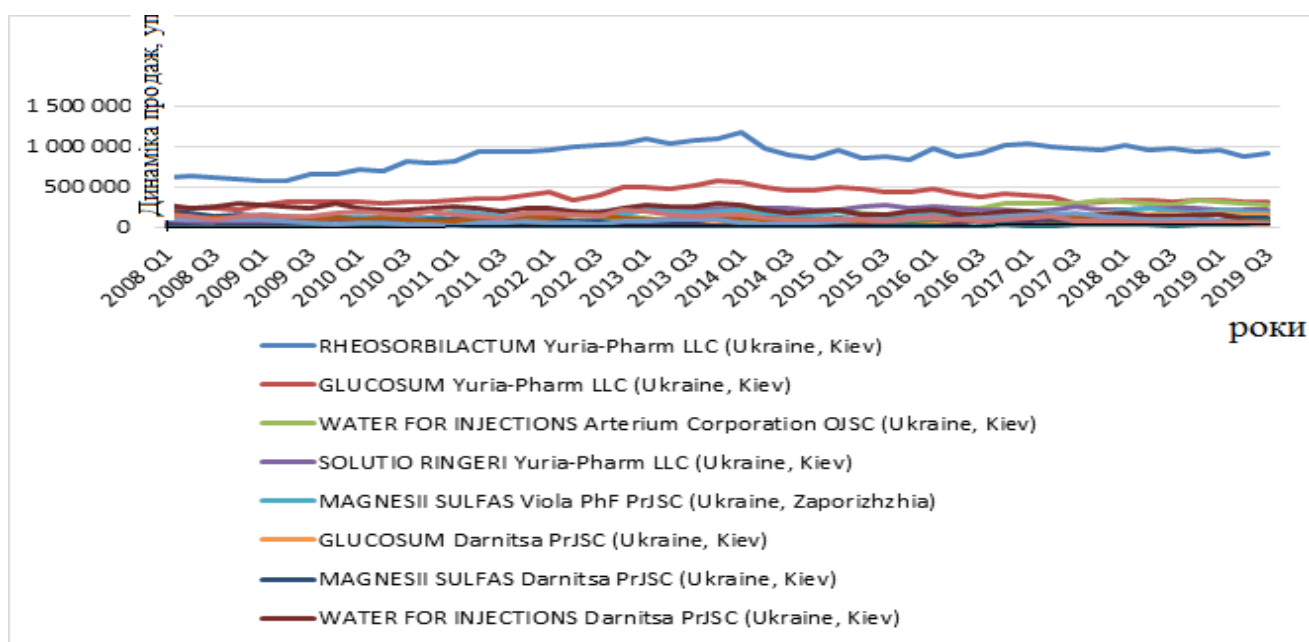


Рисунок 3.10 – Діаграма динаміки продаж інфузійних розчинів в упаковках

Близько 9 % продаж в упаковках займає група ЛЗ для місцевого застосування: розчини меновазину, фукорцину, левомеколь, пантестин, траумель та інші засоби з ранозагоювальною, знеболюючою, антисептичною дією (рис. 3.11).



Рисунок 3.11 – Діаграма динаміки продаж ЛЗ місцевої дії в упаковках

Близько 5,6 % займають група ЛЗ венотонічної дії, зокрема L-лізіну есцинат, флебодія, детралекс тощо (рис. 3.12).

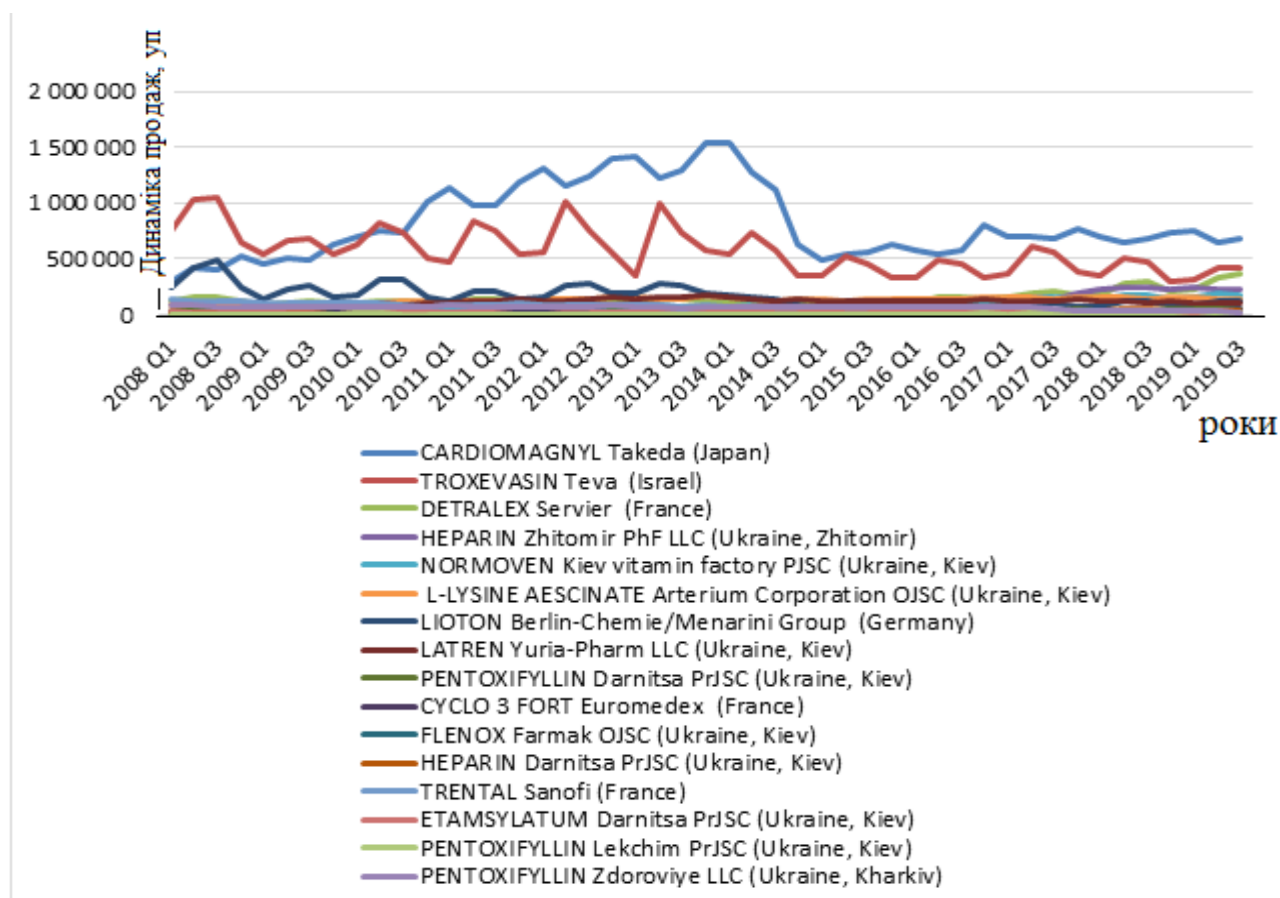


Рисунок 3.12 – Діаграма динаміки продаж ЛЗ венотоніків в упаковках

Таким чином, у лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепальних поранень в період 2014-2019 рр. застосовано близько 143 МНН, 900 торгових найменувань ЛЗ від 247 виробників.

Висновки до розділу 3

1. Маркетинговими дослідженнями доведено, що у 2019 р. внаслідок ринкової конкуренції та інших чинників кількість торгових назв ЛЗ зменшилась до 500. Вони поставляються 150 виробниками. Лідируючі позиції займають вітчизняні виробники.

2. Встановлено, що майже 20 % препаратів закупаються за кошти місцевих та державного бюджетів, решта реалізується в роздрібній мережі. Найбільшу частку мають антибіотики (насамперед цефалоспори 3 покоління, фторхінолони, похідні імідазоду тощо), НПЗЗ для перорального, парентерального та місцевого застосування (кеторолак, диклофенак, ібупрофен, німесулід тощо), анестетики (лідокаїн, новокаїн), місцеві антисептики (йод, брильянтовий зелений, хлоргексидин, декасан, мірамістин), інфузійні розчини (глюкоза, ізотонічний розчин натрію хлориду, реосорбілакт, розчин Рінгера тощо).

3. Визначено, що вагомому частку (навіть у роздрібному сегменті) займають засоби для наркозу, опіоїдні анальгетики, антикоагулянти, інгібітори протонної помпи, засоби для парентерального харчування, серратопіптедаза, актовегін та солкосерил, препарати кальцію, а також низка засобів для зовнішнього застосування – місцеві антибіотики, антисептики, гормони, ранозагоювальні засоби.

4. Проаналізовано продажі окремих терапевтичних груп та встановлено, що сегмент антибіотиків становить 15,6 % від загального об'єму продаж ринку. Лідируючі позиції займають цефтриаксони різних виробників (142 препарати різних виробників 1-4 поколінь).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

180. Власенко И.А., Тарасенко В.А., Пидлисний А.А., Давтян Л.Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на

фармацевтическом рынке Украины. *Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей "Рецепт"*. 2019, том 22, № 6. С. 924-937.

188. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Послідовність фармакоєкономічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран. *Topical issues of the development of modern science: Abstracts of the 5th International scientific and practical conference, Sofia, Bulgaria, 2020 January 15-17. Publishing House "Accent". 2020. P. 1020-1023.*

РОЗДІЛ 4

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА БЕНЗОКАЇНОМ

Широке застосування м'яких лікарських засобів у формі мазі, крему та гелю антимікробної, анестезуючої, ранозагоювальної дії обумовлено перебігом ранового процесу.

Основа, як носія активних речовин, сприяє виявленню терапевтичної дії препарату. Застосування поліетиленоксидних основ у складі лікарського засобу забезпечує високу осмотичну активність – до 300 – 400 %. Завдяки осмотичній активності поліетиленоксидна основа сприяє прояви антимікробної активності за рахунок зневоднення мікробних клітин. Крім того, дана основа потенціює антимікробну активність основної діючої речовини. Препарати на основі поліетиленоксидних основ застосовуються для лікування першої фази ранового процесу з великою кількістю ексудату [192].

При розробки аплікаційного ЛЗ для лікування ран першої та другої фази необхідно уникнути використання гідрофобних основ. Останні можуть створювати на поверхні рани парниковий ефект, отже і будуть сприяти розвитку патогенної мікрофлори.

Особливу увагу заслуговують дифільні основи (гідрофільно-ліпофільні), які забезпечують вивільнення АФІ та володіють помірним осмотичним ефектом. Крім того, згідно сучасних уяв про лікування ран, оптимальною є використання гідрофільно-ліпофільних основ оскільки вони за гідрофільно-ліпофільним балансом співпадають з раною, тканинами людини та ексудатами. До таких основ, відносяться прямі емульсії I роду масло/вода (м/в) та непрямі емульсії II роду в/м. Осмотичну активність таких основ можна врегулювати додаванням гідрофільно неводних розчинників (ГНР), розчинів полімерів. Крім того, дані допоміжні речовини забезпечують упруго-пластичні властивості (в'язкість, намащуваність, екструзія з туб, тощо) та механічну стабільність

системи у цілому [148, 149].

Емульсійні основи І роду (м/в) добре контактують з тканинами, легко абсорбують ексудат, не пересушують здорові тканини, не виявляють пошкоджуючої механічної дії, не порушують процес репарації та епітелізації [148]. Окрім того, емульсійні основи м/в проявляють охолоджуючу дію. Це має велике значення для лікування ранового процесу. Необхідно відмітити, що дані основи знашли широке застосування і в дерматологічній практиці у тому числі і завдяки охолоджувальну дію.

В емульсійних системах емульгатори також відповідають за процес вивільнення АФІ з основи [149]. Крім того, від них залежить стабільність емульсії та її структурно-механічні характеристики. В емульсійних основах за осмотичну активність відповідають розчини полімерів та ГНР. Завдяки полімерам можна отримати ЛЗ із врегульованими фармакокінетичними властивостями.

Отже, нами за оптимальну носу для м'якого ЛЗ для лікування ранового процесу з помірним осмотичним ефектом є гідрофільно-липофільна основа, що здатна забезпечити рівномірність розподілу і біологічну доступність основних діючих речовин [150, 151, 152, 153].

4.1. Обґрунтування складу основи

Стабільність та структурно-механічні властивості емульсій забезпечують емульгатори першого та другого роду [154, 155]. Для отримання стабільної системи необхідно використовувати комплекс емульгаторів (першого та другого роду), які можуть створювати певний гідрофільно-липофільний баланс. Створення оптимального гідрофільно-липофільного балансу буде забезпечити системі стабільність [194].

Дослідженнями вітчизняних вчених Гладуха Є.В., Давтян Л.Л., Тарасенко В.О. [156, 157] доведено, що стабільну емульсію можна отримати при постійній сумарній концентрації емульгаторів 8 % і вазелінового масла – 20 %.

Для отримання стабільної емульсії нами визначено число ГЛБ олійної фази, яка буде емульгована. Для цього обрано два емульгатори, що відносяться до гідрофільного та ліпофільного хімічному класу поверхнево активних речовин [149, 306]. Враховуючи доцільність розробки емульсії I роду (м/в), розрахунковий ГЛБ емульсії повинен бути в межах від 8 до 18. При цьому ГЛБ 8-13 відноситься до зволожуючих систем [306].

У дослідженнях нами буде обрано емульсію з ГЛБ 8-13, що обумовлено створенням ЛЗ зі зволожуючими властивостями. Лікарські засоби з такими властивостями будуть позитивно впливати на ушкоджені тканини та створювати вологе середовище для рани.

Одним із комбінованих емульгаторів є емульгатор № 1, що є комплексом гідрофільних і гідрофобних ПАР. Співвідношення гідрофільних і гідрофобних емульгаторів складає 7:3 відповідно. Виходячи з даної ідеї, нами розроблено модельні зразки емульсій із вмістом різних емульгаторів I роду у концентрації 5,6 % та другого роду – 2,4 %. Загальна кількість комплексу емульгаторів складає 8 %, а кількість масла вазелінового – 20 %.

Склад модельних емульсій, а також характеристика їх зовнішнього виду наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Склад і зовнішній вид зразків емульсій

№ зразка	Емульсія			
	Склад	Вміст, %	Зовнішній вид	Значення ГЛБ суміші
1	2	3	4	5
1	Масло вазелінове	20	емульсія білого кольору, відносно стабільна	8,39
	Полісорбат 80	5,6		
	Сахароза	2,4		

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
2	Масло вазелінове	20	емульсія сірого кольору, відносно стабільна	8,44
	Полісорбат 80	5,6		
	Емульгатор Т2	2,4		
3	Масло вазелінове	20	емульсія білого кольору, стабільна	8,36
	Стеаринова кислота	5,6		
	МСГ	2,4		
4	Масло вазелінове	20	емульсія сіро- кремового кольору, середньої стабільності	8,97
	Олеат натрію	5,6		
	МГД	2,4		
5	Масло вазелінове	20	емульсія сіро- кремового кольору, нестабільна	9,33
	Цетиловий спирт	7		
	Емульгатор Т2	2,4		
6	Масло вазелінове	20	емульсія кремового кольору, нестабільна	9,11
	Олеат натрію	5,6		
	ПЕГ 30	2,4		
7	Масло вазелінове	20	емульсія білого кольору, стабільна	8,36
	Емульсійний віск	5,6		
	МСГ	2,4		
8	Масло вазелінове	20	емульсія сіро- кремового кольору, відносно стабільна	8,45
	Емульсійний віск	5,6		
	ПЕГ 30	2,4		
9	Масло вазелінове	20	емульсія білого кольору, відносно стабільна	8,47
	Цетиловий спирт	5,6		
	МГД	2,4		
10	Масло вазелінове	20	емульсія кремового кольору, середньої стабільності	8,94
	Олеат натрію	5,6		
	Сорбитанолеат	2,4		

У результаті проведеного експериментального дослідження встановлено, що модельні зразки № 3 і 7 є стабільними емульсіями. Розрахункове значення ГЛБ даних зразків становить 8,36. Емульсія даних зразків є білого кольору, стабільна протягом всього терміну зберігання – три доби. Отже, отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок, що модельні зразки № 3 і № 7 відповідають вимогам, що були сформульовані нами: стабільність, розрахункове значення ГЛБ повинно входити в межі 8 – 13, що забезпечують зволожуючий ефект.

Для забезпечення комплаєнс хворому (гарна намащуваність) до складу емульсії нами введено диметикон, що має значення ГЛБ = 5. Його функція полягає у тому, що він має вологу утримуючі властивості та створює захисний бар'єр. Диметикон в технології ліків застосовується в концентрації від 0,01 до 5 %. Нами прийнято рішення диметикон ввести до складу емульсії складу № 3 і 7 у кількості 1 % (рис. 4.2).

Таблиця 4.2 – Склад і зовнішній вид зразків емульсій

№ зразка	Емульсія			
	Склад	Вміст, %	Зовнішній вид	Значення ГЛБ суміші
1	2	3	4	5
3	Масло вазелінове	20	емульсія білого кольору, стабільна	8,26
	Стеаринова кислота	5,6		
	МСГ	2,0		
	Диметикон	1,0		
7	Масло вазелінове	20	емульсія білого кольору, стабільна	8,26
	Емульсійний віск	5,6		
	МСГ	2,4		
	Диметикон	1,0		

Розрахункове значення ГЛБ даних систем становить 8,26 (табл. 4.2). Емульсія білого кольору, стабільна протягом терміну зберігання (3 діб).

З метою надання системі пластичності до складу емульсії нами введено ГНР, загальна кількість яких складало до 20 %. Неводні розчинники вводили до готової емульсії при температурі 40 ± 2 °С. Встановлення концентрації ГНР проведено методом “in vitro” – діалізу через напівпроникну мембрану при температурі 34 ± 1 °С (розділ 2).

За даними літератури [155, 160] помірна осмотична активність ЛЗ сприяє дегідратації в зоні ураження, що призводить до зменшення набряку і прискорює обмінні процеси в тканинах [161]. Як ГНР нами обрано гліцерин, ПЕО-400, ПГ. З метою обґрунтування кількісного вмісту ГНР до складу основи 3 і 7 введено модельовані суміші гліцерину, ПЕО-400 та ПГ в різних концентраціях: ПЕО-400 10 %, гліцерину 5 % і ПГ 5 % (зразок 1); ПЕО-400 5 %, гліцерину 10 % і ПГ 5 % (зразок 2); ПЕО-400 5 %, гліцерину 5 % і ПГ 10 % (зразок 3); ПЕО-400 7,5 %, гліцерину 7,5 % і ПГ 5 % (зразок 4); ПЕО-400 7,5 %, гліцерину 5 % і ПГ 7,5 % (зразок 5); ПЕО-400 5 %, гліцерину 7,5 % і ПГ 7,5 % (зразок 6).

Результати експериментального визначення осмотичної активності зразків наведені на рис. 4.1 та 4.2.

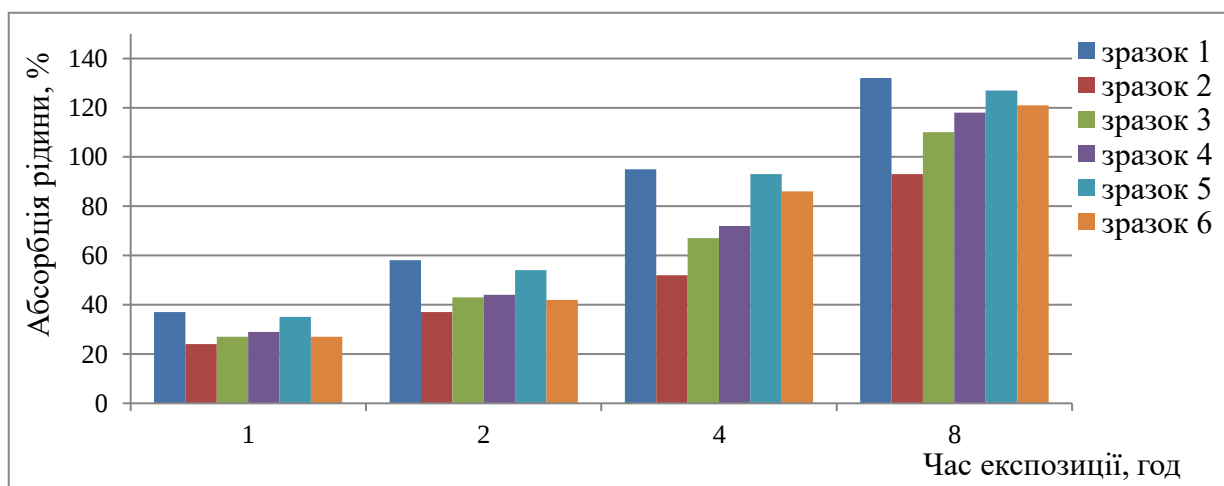


Рисунок 4.1 – Діаграми абсорбції рідини модельним зразком № 3 в залежності від концентрації ГНР

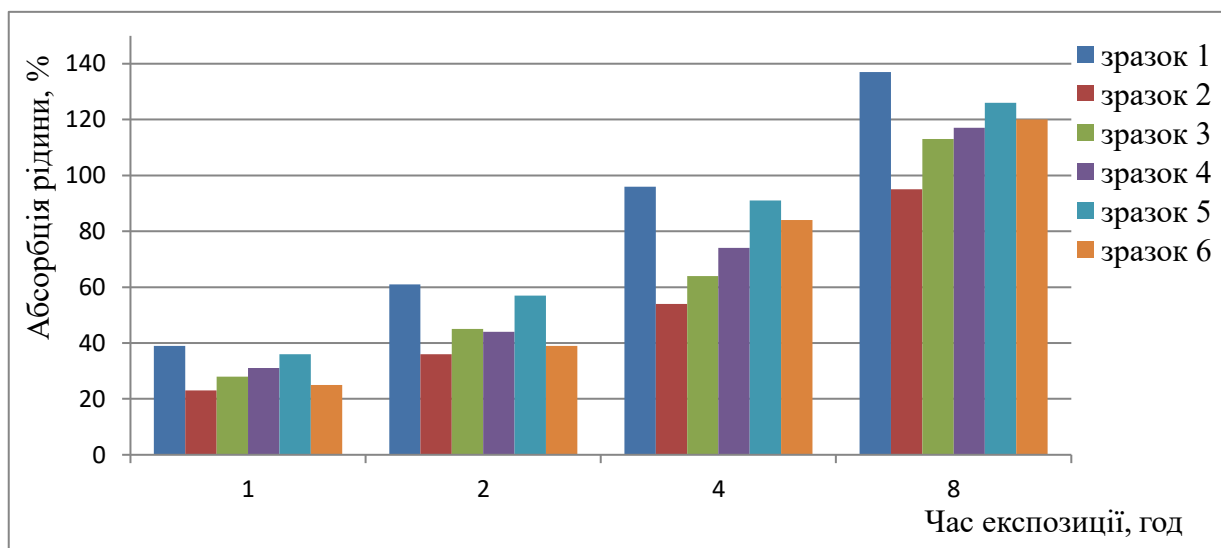


Рисунок 4.2 – Діаграми абсорбції рідини модельним зразком № 7 в залежності від концентрації ГНР

Аналіз отриманих результатів показав, що осмотична активність емульсійних основ № 3 і № 7 практично не відрізняються один від одного. Доведено, що найбільш відсоток осмотичної активності володіють зразки з вмістом ПЕО-400 10 % (зразок 1) та ПЕО-400 7,5 % (зразок 4) і ПГ 7,5 % (зразок 5). Показано, що з підвищенням концентрації ПЕО-400 у складі модельних емульсій спостерігається збільшення поглинання води. Тому, для подальших досліджень обрана концентрація ПЕО-400 10 %, ПГ і гліцерина – по 5 % відповідно. Крім того, гліцерин в концентрації до 5 % має вологоутримуючі властивості, а більше 5 % виявляє осмотичну активність.

Згідно даних літератури [162, 163] для підвищення структурно-механічних властивостей основи до її складу доцільно вводити розчин полімеру. Серед природних полімерів застосовується натрію альгінат, який використовується також і в харчовій промисловості як харчова добавка Е 401 і застосовується як загусник та стабілізатор. Має репаративну, протизапальну та гемостатичну дію, що особливо важливо для місцевого лікування ран.

З метою обґрунтування кількісного вмісту полімеру нами обрано модельні суміші натрію альгінату в різних концентраціях та проведені дослідження щодо їх реологічних властивостей.

Натрію альгінат до складу модельних зразків № 3 і № 7 введено у кількості від 0,5 % до 3 %. Крок збільшення концентрації складає 0,5 %. Склад основ з різною концентрацією натрію альгінату наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Концентрація натрію альгінату у складі основи

Полімер	Модельні зразки											
	3	7	3	7	3	7	3	7	3	7	3	7
Натрію альгінат	0,5	0,5	1,0	1,0	1,5	1,5	2,0	2,0	2,5	2,5	3,0	3,0

З метою встановлення оптимальної концентрації натрію альгінат нами проведені реологічні дослідження щодо визначення залежності напруги зсуву від співвідношення концентрацій натрію альгінату при швидкості зсуву $145,8 \text{ c}^{-1}$ та 243 c^{-1} .

Результати експериментальних досліджень з визначення реологічних властивостей зразка № 3 наведено на рис. 4.3, а зразка № 7 – рис. 4.4.

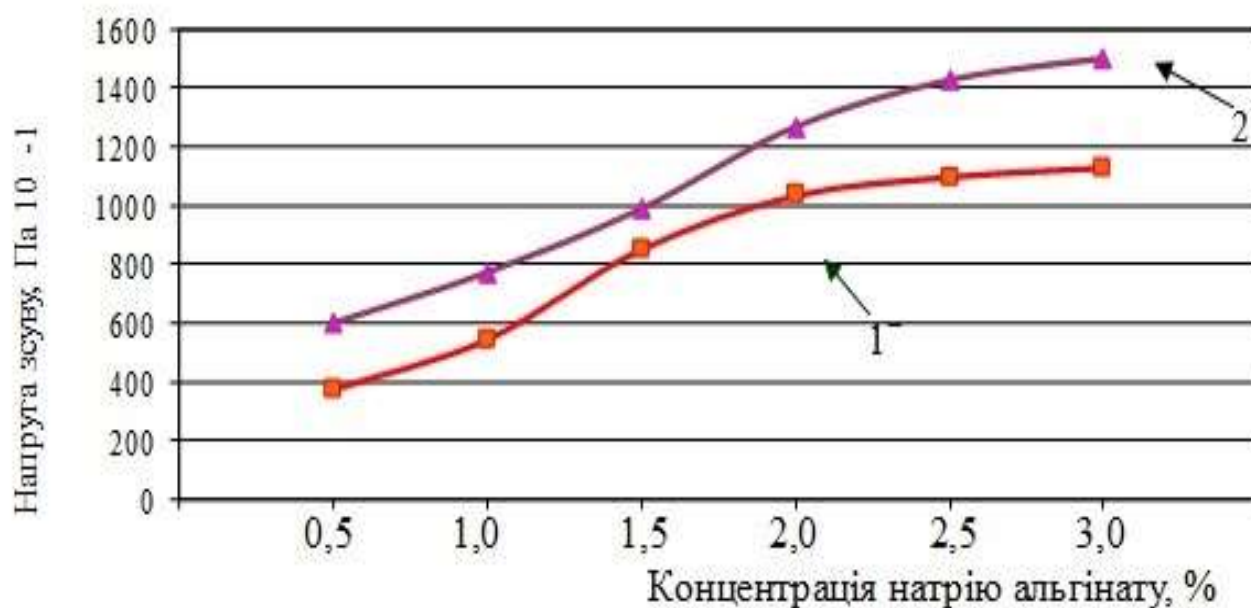


Рисунок 4.3 – Криві залежності напруги зсуву від співвідношення концентрацій натрію альгінату у складі зразка № 3 при швидкості зсуву $145,8 \text{ c}^{-1}$ (1) та 243 c^{-1} (2)

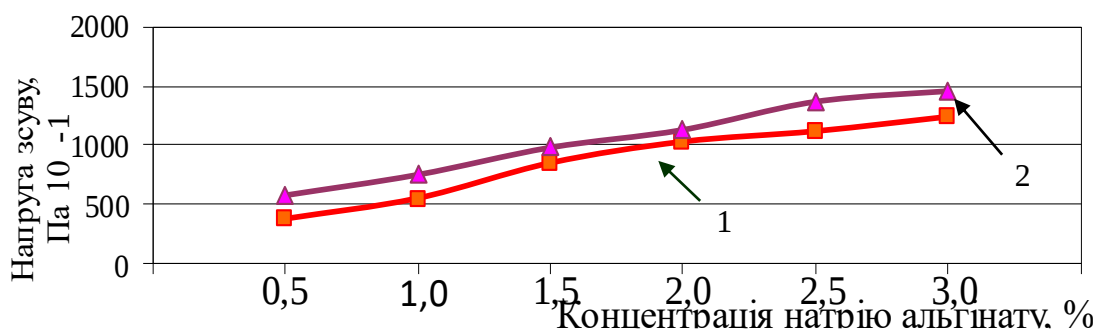


Рисунок 4.4 – Криві залежності напруги зсуву від співвідношення концентрацій натрію альгінату у складі зразка №7 при швидкості зсуву 145,8 с^{-1} (1) та 243 с^{-1} (2)

Вивчення залежності концентрації натрію альгінату від реологічних показників показало, що збільшення концентрації натрію альгінату у складі основи призводить до підвищення структурної в'язкості системи. Така залежність носить нелінійний характер. Максимальне значення напруги зсуву припадає на концентрацію натрію альгінату 2,5 %. Подальше збільшення концентрації натрію альгінату призводить до зменшення показника напруги зсуву. Тому для подальших досліджень нами за оптимальне значення концентрації прийнято є 2,5 %.

З метою підтвердження достовірності результатів даного експерименту нами проведені дослідження реологічних властивостей модельних зразків щодо залежності напруги зсуву від швидкості зсуву. Дані експериментальних досліджень наведено на рис. (рис. 4.5).

З рис. 4.5 видно, криві напруги зсуву в залежності від швидкості зсуву мають нелінійний характер, тобто систему можна охарактеризувати як систему з неньютонівським типом течії. Із збільшенням швидкості зсуву зростає і напруга зсуву. Подальше збільшення швидкості зсуву призводить до того, що криві плавно переходять майже у прямі лінії, тобто поступово структура системи руйнується. Система відновлює свою структуру при зменшенні напруги зсуву.

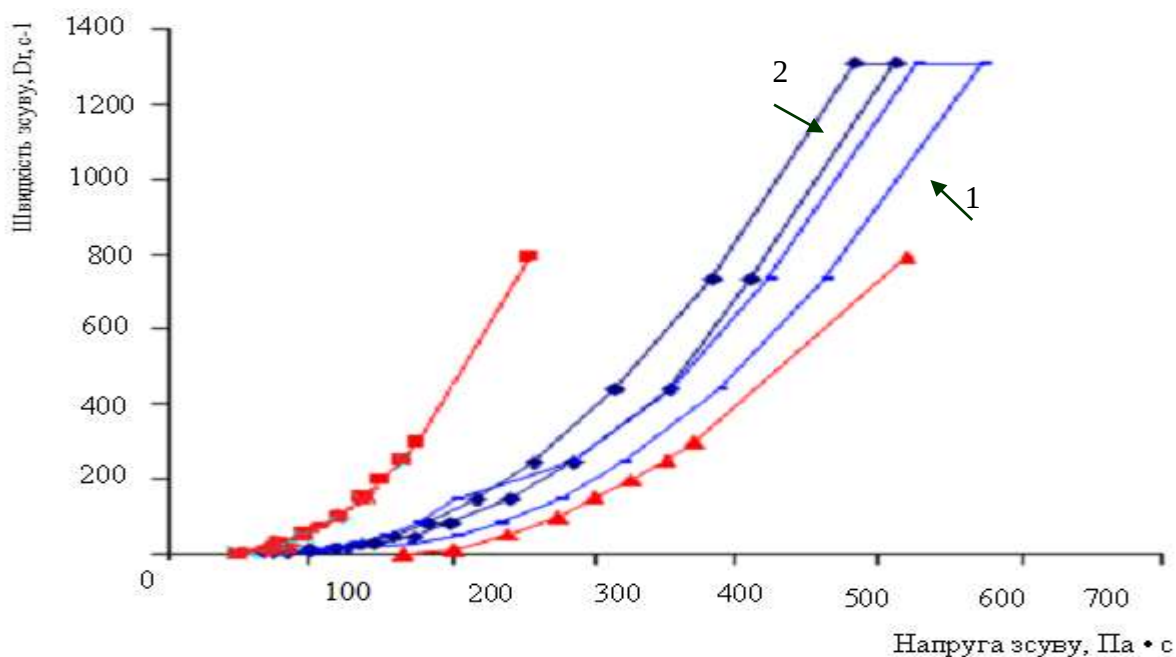


Рисунок 4.5 – Реограми плинучих модельних композицій 3 і 7: 1 – модельний зразок № 3; 2 – модельний зразок № 7

Із збільшенням швидкості зсуву з'являється прямопропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність основ № 3 і № 7 до в'язко-пластичних тіл. Отже утворюється петля гістерезису, що підтверджує про тиксотропність досліджуваних зразків.

Необхідно відмітити, що найбільшу в'язкість серед комбінацій емульгаторів має модельна основа № 7, яка містить емульгатори емульсійний віск та МСГ у співвідношенні 5,6 % і 2,4 % відповідно. Порівняльний аналіз реопараметрів реограм рис. 4.5 показує, що тиксотропність зразка № 7 вище за тиксотропності зразка № 3. Тобто зразок № 7 має більш виражені в'язко-пластичні властивості, ніж зразок № 3. Тому для подальших досліджень доцільно обрати зразок № 7.

З метою вибору оптимальної основи нами проведено дослідження щодо вивчення ефективної в'язкості, механічної стабільності основ № 3 і № 7.

Реопараметри зразків № 3 і № 7 наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Реологічні параметри основ № 3 і № 7 відносно оптимального
консистенції

Основа № 3			Основа № 7		
Dr, с ⁻¹	Напруга зсуву, Па	Ефективна в'язкість, Па·с	Dr, с ⁻¹	Напруга зсуву, Па	Ефективна в'язкість, Па·с
1	2	3	4	5	6
3	56,64	18,88	3	71,17	23,72
5,4	69,27	12,83	5,4	88,16	16,33
9	82,23	9,14	9	111,15	12,35
16,2	99,05	6,11	16,2	142,76	8,81
27	125,83	4,66	27	179,37	6,64
48,6	155,89	3,21	48,6	225,31	4,64
81	194,24	2,40	81	251,73	3,11
145,8	248,11	1,70	145,8	293,44	2,01
243	307,27	1,26	243	342,56	1,41
437,4	395,74	0,91	437,4	409,73	0,94
729	485,95	0,66	729	482,19	0,66
1312	578,23	0,44	1312	581,22	0,44
1312	523,27	0,40	1312	553,45	0,42
729	418,19	0,57	729	441,32	0,61
437,4	313, 24	0,71	437,4	380,19	0,87
243	214,77	0,88	243	318,13	1,31
145,8	166,63	1,42	145,8	173,45	1,19
81	119,11	1,47	81	149,69	1,85
48,6	97,23	2,00	48,6	111,53	2,29
27	83,15	3,07	27	98,22	3,64
16,2	72,37	4,47	16,2	81,45	5,03
9	62,31	6,92	9	74,67	8,30
5,4	55,46	10,27	5,4	71,42	13,23
3	47,61	15,87	3	64,02	21,34

Криві залежності ефективної в'язкості модельних зразків № 3 і № 7 від швидкості зсуву наведено на рис. 4.6.

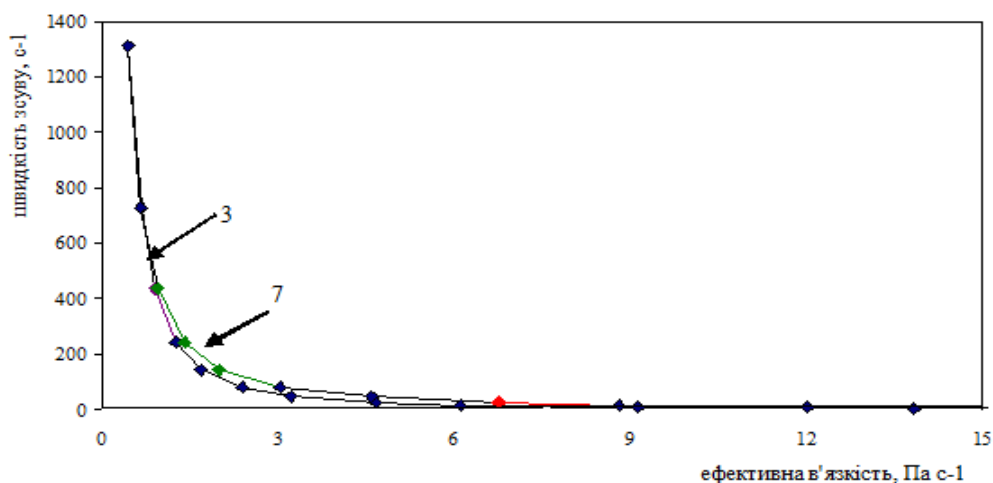


Рисунок 4.6 – Криві залежності ефективної в'язкості модельних зразків № 3 і № 7 від швидкості зсуву

Результати досліджень ефективної в'язкості основ № 3 і № 7 показують, що ефективна в'язкість модельних зразків суттєво не відрізняється між собою. Як видно з рис. 4.6, із підвищенням ступеня руйнування структури модельних зразків зменшується їх в'язкість. В області високих швидкостей зсуву зміна ефективної в'язкості описується прямолінійною залежністю. При збільшенні напруги зсуву від 33 с^{-1} до 1312 с^{-1} ефективна в'язкість зменшується від 18,88 Па с (зразок № 3) і 23,72 Па с (зразок № 7) до 0,44 Па с (для зразків № 3 і № 7). У подальшому при спадаючій напруги зсуву спостерігається поступове відновлення структури. Так, при швидкості зсуву від 1312 с^{-1} до 3 с^{-1} ефективна в'язкість збільшується і становить 0,40 Па с (зразок № 3) і 0,42 Па с (зразок № 7) до 15,87 Па с (зразок № 3) і 21,34 Па с (зразок № 7). При збільшенні швидкості зсуву до 1312 с^{-1} ефективна в'язкість зменшується до 0,44 Па с (для зразків № 3 і № 7). Тобто, модельні зразки є псевдопластичними рідинами, в'язкість зразків знижується при зростанні швидкості зсуву.

У подальшому нами проведена кількісна оцінка розрідження зразків при механічному впливі [164, 165]. Для цього виконували розрахунки при швидкості зсуву $3,0\text{-}5,4 \text{ с}^{-1}$, яка відповідає швидкості руху долоні по поверхні шкіри при намазуванні лікарським засобом та в діапазоні $27,0\text{-}145,8 \text{ с}^{-1}$, що відповідає швидкості технологічної обробки при її виготовленні (розд. 2).

Показники коефіцієнтів динамічного розрідження досліджуваних основ наведено в табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Коефіцієнти динамічного розрідження основ

№ основи	Коефіцієнт динамічного розрідження при швидкостях зсуву	
	3,0 – 5,4 с ⁻¹	27,0 – 145,8 с ⁻¹
3	22,34	96,46
7	22,16	59,52

Отримані результати коефіцієнтів динамічного розрідження свідчать про задовільний ступінь розрідження під час нанесення на шкіру зразків № 3 і № 7 ($K_{d1}=22,33\%$; $22,16\%$), а також при їх виготовленні ($K_{d2}=96,46\%$; $59,52\%$).

Наступною характеристикою реологічної властивості системи є механічна стабільність, яка характеризує руйнування, розжиження системи. Механічна стабільна система не повноцінно змінювати свої властивості ані в процесі роботи (деформації), ані при відпочинку.

Стабільність системи в умовах зберігання та застосування характеризує показник механічної стабільності системи. Тому нами проведені розрахунки механічної стабільності та індексу руйнування.

Механічну стабільність (МС) та індекс руйнування (K_p) розраховували за формулою, наведеною в розділі 2 [164, 165].

Встановлено, що індекс руйнування для досліджуваних модельних зразків складає $K_{p3}=4,32$; $K_{p7}=2,69$.

Значення МС ($MC_{(3)}=1,11$; $MC_{(7)}=1,04$; $K_{p3}=16,02$; $K_{p7}=4,03$) доводять, що в такій системі наявні переважно зворотні коагуляційні зв'язки, які після руйнування відновлюються [164]. Встановлено, що по МС досліджені зразки можна розташувати в такій послідовності: $7>3$. Отже, стабільним є зразок № 7, що у подальшому будемо використовувати при отриманні ЛЗ.

Таким чином, на підставі проведених структурно-механічних, фізико-механічних досліджень обґрунтовано склад емульсійної основи (крем) першого роду (г/100г):

Вазелінове масло	20,0 г
віск емульсійний	5,6 г
МСГ	2,4 г
диметикон	1,0 г
ПЕО-400	10 г
гліцерин	5,0 г
ПГ	5,0 г
натрію альгінат	2,5 г
вода очищена до	100,0 г

4.2 Визначення оптимальної концентрації цефазоліну методом “in vitro”

З метою вибору оптимальної концентрації цефазоліну у складі основи № 7 проведені [166, 167] мікробіологічні дослідження (розділ 2) [168]. При цьому нами до складу основи цефазоліну введено у кількості від 0,025 % до 0,1 %. Крок збільшення концентрації – 2 рази (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Концентрація АФІ в досліджуваних зразках

№ зразка	Основа	ЛФ	Концентрація, %
			Цефазолін
1	Суспензійно-емульсійна основа першого роду (м/в)	крем	0,025
2			0,05
3			0,1

Результати мікробіологічних досліджень щодо залежності антимікробної активності крему від концентрації цефазоліну наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9 – Зони пригнічення росту тест-мікроорганізмів (n = 5; P = 95 %)

№ зразка	Середнє статистичне значення діаметрів зон пригнічення росту тест-штамів (мм)	
	10 ⁷ КУО/мл у верхньому шарі поживного середовища	
	АГВ (E. coli)	СКА (K. pneumoniae)
1	19,1± 1,2	20,2± 1,3

Продовження таблиці 4.9

2	$20,5 \pm 0,6$	$21,5 \pm 2,1$
3	$24,4 \pm 1,3$	$24,5 \pm 1,1$
Препарат порівняння	$23,4 \pm 1,7$	$24,2 \pm 1,4$
Основа крему	відсутні зони	

Аналіз отриманих даних показав, що антимікробна активність зразків залежить від концентрації антимікробного агента. Так, при збільшенні концентрації цефазоліну від 0,025 до 0,1 % спостерігається поступове, але незначного збільшення зон пригнічення росту тест-культур навколо лунків. При концентрації цефазоліну 0,025 % діаметр зон пригнічення складає $19,1 \pm 1,2$ мм для *E. coli* $20,2 \pm 1,3$ мм для *K. pneumoniae* (зразок 1). Збільшення концентрації цефазоліну в 2 рази (від 0,025 до 0,05 %) призводить до збільшення зон пригнічення росту в 1,1 рази для *E. coli* і *K. pneumoniae*. При цьому, зони пригнічення змінюються від $19,1 \pm 1,2$ мм до $20,5 \pm 0,6$ мм для *E. coli* та від $20,2 \pm 1,3$ мм до $24,5 \pm 1,1$ мм для *K. pneumoniae*. Подальше збільшення концентрації цефазоліну від 0,05 до 0,1 % призводить до значного збільшення антимікробної активності ЛЗ. При цьому, діаметри зон затримки росту складають $24,4 \pm 1,3$ мм для *E. coli* та $24,5 \pm 1,1$ мм для *K. pneumoniae*. Тому, нами обрана концентрація цефазоліну у кількості 0,1 % у складі крему [181].

Необхідно відмітити, що цефазолін у концентрації 0,1 % виявляє значно більшу антимікробну активність до *E. coli* ніж препарат порівняння. Так, зона пригнічення росту тест-культур складає $23,4 \pm 1,7$ мм для *E. coli* та $24,2 \pm 1,4$ мм для *K. pneumoniae*, що відповідає зонам пригнічення зразків із концентрацією цефазоліну 0,1 %. Результати вивчення впливу основи на антимікробну активність ЛЗ (табл. 4.9) показали, що крем плацебо не проявляє антимікробної активності.

4.3 Визначення оптимальної концентрації бензокаїну методом “in vivo” в залежності від способу введення до основи

Ефективну концентрацію бензокаїну визначали на моделі анестезії ока кроля за методикою, що наведена в розділі 2.

Метою дослідження стало визначення швидкості та терміну існування місцевої анестезії, регулюючи концентрацію бензокаїну у складі крему від 1 до 10 %: 1 % (зразок 1); 2,5 % (зразок 2); 5 % (зразок 3); 7,5 % (зразок 4); 10 % (зразок 5); Результати дослідження наведено на рис. 4.7.

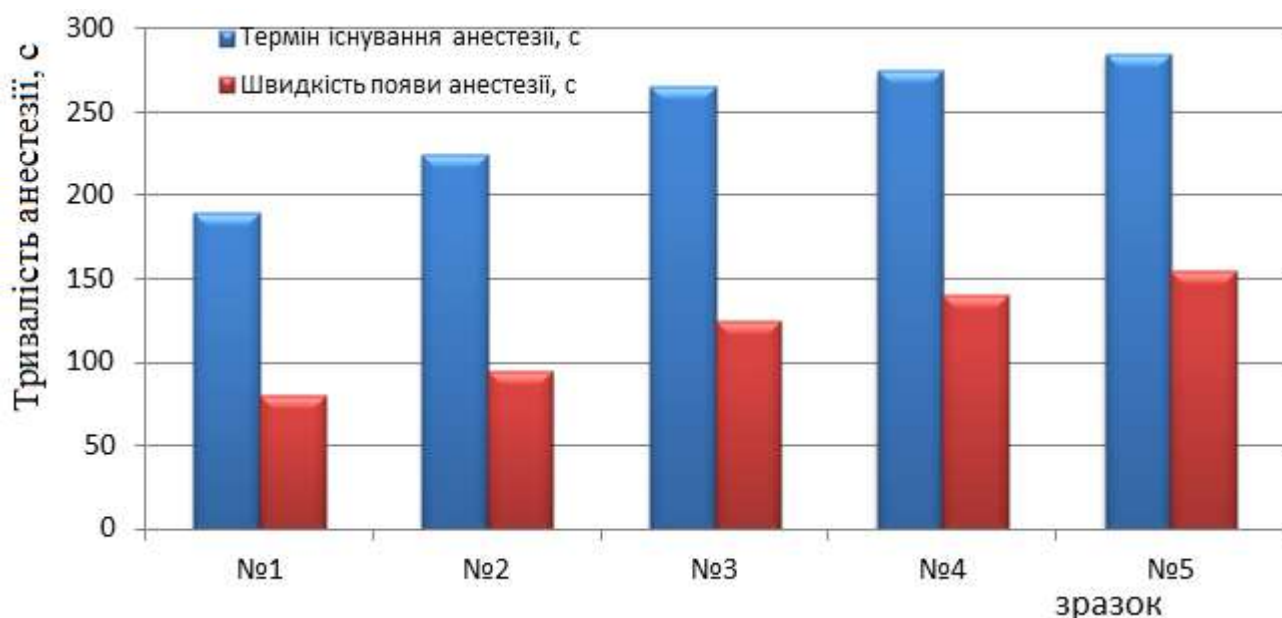


Рисунок 4.7 – Діаграми анестезуючої активності модельних зразків із бензокаїном

Аналіз отриманих даних рис. 4.7 показує, що тривалість анестезуючої активності залежить від концентрації бензокаїну. Так, збільшення концентрації бензокаїну від 1 % до 5 % у складі крему призводить до підвищення швидкості появи анестезуючої активності з 82 с до 131 с та тривалості її дії з 194 с до 271 с. Максимальне значення даних показників спостерігається при досягненні концентрації бензокаїну до 5 %. Подальше підвищення концентрації бензокаїну

з 5 % до 10 % не призводить до суттєвого збільшення анестезуючої активності модельних зразків.

Тому концентрація бензокаїну у кількості 5 % є оптимальною для наших подальших досліджень. У даному експерименті бензокаїн до складу основи був введений у формі суспензії з ПЕГ-400 із додаванням ПГ і гліцерину.

Для встановлення впливу способу введення бензокаїна до складу основи нами він був введений у формі суспензії з гліцерином (зразок 2) з додаванням ПГ та ПЕО-400; суспензії з маслом вазеліновим (зразок 3), суспензії з розчином альгінату натрію (зразок 4) у концентрації 5 %. Для порівняння наведені також дані зразка (рис. 4.7), де бензокаїн до складу основи був введений у формі суспензії з ПЕГ-400 із додаванням ПГ і гліцерину (зразок 1).

Результати досліджень відносно порівняльної оцінки анестезуючої активності модельних зразків наведено на рис. 4.8.

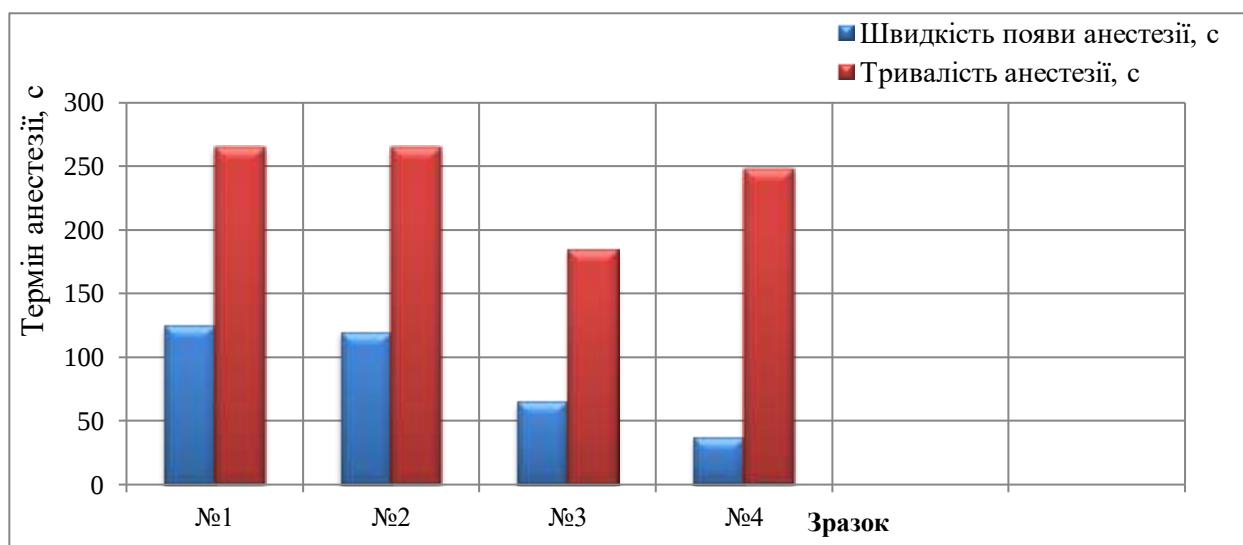


Рисунок 4.8 – Діаграми анестезуючої активності модельних зразків з бензокаїном

Порівняльний аналіз діаграм анестезуючої активності модельних зразків від способу введення бензокаїну показав доцільність введення його до складу основи у формі суспензії з ПЕГ-400 із додаванням ПГ і гліцерину (зразок 1) або у формі суспензії з гліцерином із додаванням ПГ та ПЕО-400 (зразок 2). Необхідно відмітити, що анестезуюча активність модельного зразка № 1 і № 2

практично не відрізняються між собою. Тому до складу основи бензокаїн можна ввести як за способом 1, так і за способом 2. У даному випадку спосіб введення бензокаїну буде залежити від технологічного процесу.

4.4 Визначення оптимальної концентрації декаметоксину методом “in vitro” в залежності від способу введення до основи

Визначення оптимальної концентрації декаметоксину (метод “in vitro”) в залежності від способу введення до основи проводили за методикою, наведеною в розділі 2. До складу основи декаметоксин введено у концентрації 0,025 %; 0,05 %; 0,1 % та 0,2 % у формі суспензії з ПЕО-400. Крок збільшення концентрації складала в 2 рази.

Результати досліджень наведено на рис. 4.9.

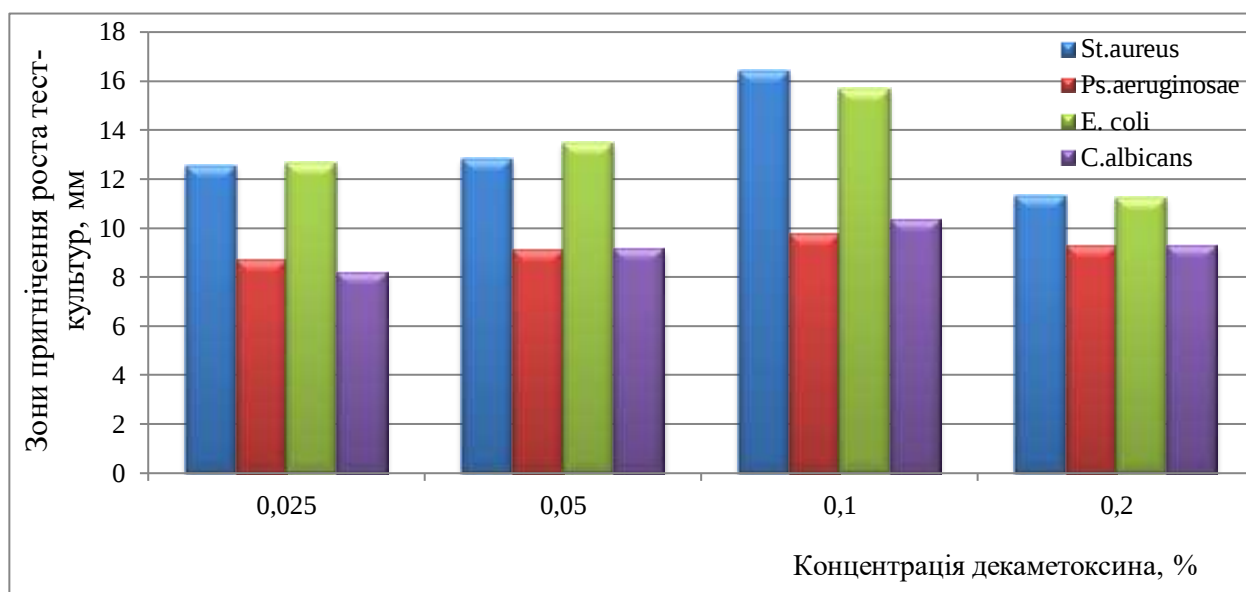


Рисунок 4.9 – Діаграми залежності антимікробної активності зразків від концентрації декаметоксину (суспензія з ПЕО-400)

Дослідженнями встановлено, що оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 %.

Наступним етапом наших досліджень став вивчення залежності способу введення активних речовин (цефазолін, бензокаїн, декаметоксин) на

антимікробну активність модельних зразків. При цьому бензокаїн введено до основи у формі суспензії з ПЕО-400, декаметоксин – у формі суспензії з ПГ, цефазолін – у формі суспензії з маслом вазеліновим (спосіб 1); цефазолін введений у формі розчину у воді, бензокаїн – суспензії з ПЕО-400, декаметоксин – у формі розчину у воді (спосіб 2); цефазолін і бензокаїн введені у формі суспензії з ПЕО-400, декаметоксин – у формі розчину у воді для приготування розчину альгілату натрію (спосіб 3); цефазолін введений у формі суспензії з ПГ, бензокаїн – суспензії з ПЕО-400, декаметоксин – у формі суспензії з маслом вазеліновим (спосіб 4) (рис. 4.10).

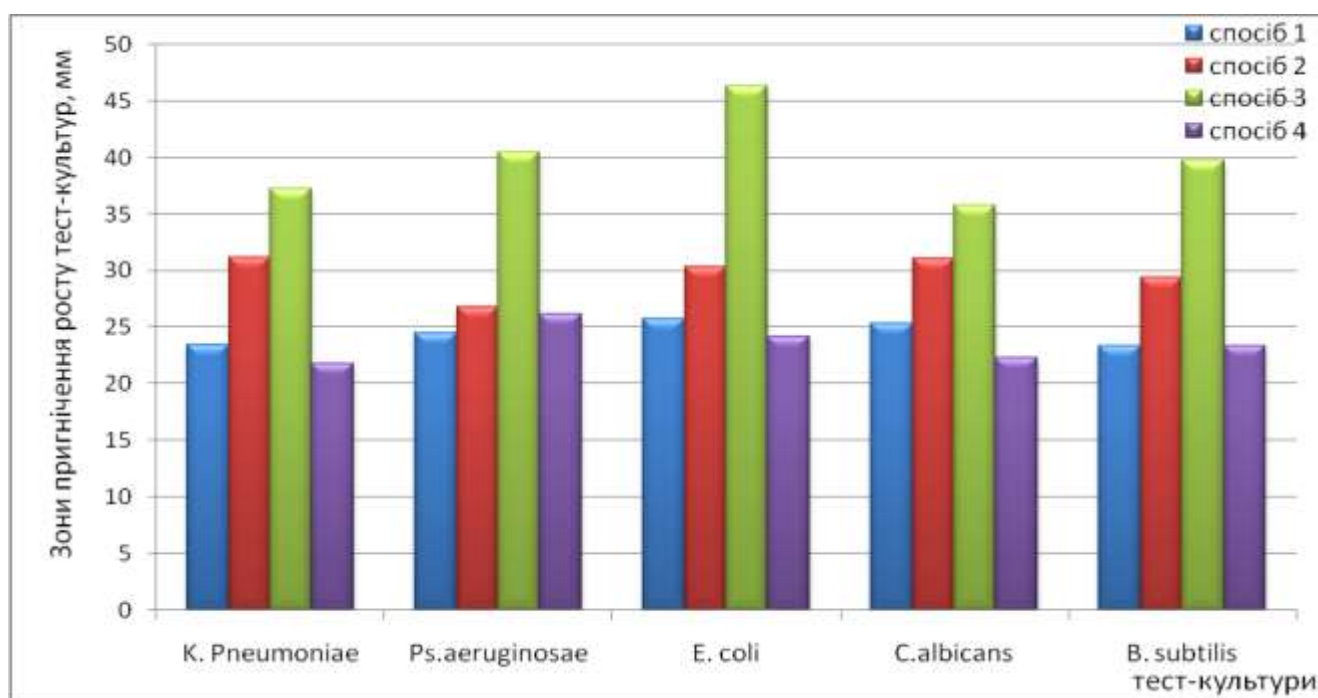


Рисунок 4.10 – Діаграми залежності антимікробної активності зразків від способу введення АФІ

Виходячи з отриманих експериментальних даних (рис. 4.10) можна стверджувати, що оптимальним є введення АФІ до складу основи за способом 3. При цьому цефазолін і бензокаїн введені до складу основи у формі суспензії з ПЕО-400, декаметоксин розчинений у мінімальній кількості води для виготовлення розчину альгілату натрію. Гідрофільна фаза введена до ліпофільної (сплав емульгаторів із маслом вазеліновим). Додано диметикон та ПГ з гліцерином. Така технологія виготовлення забезпечує високі показники

антимікробної активності зразка.

Вплив фармацевтичних факторів на технологію крему. Якість, стабільність та терапевтична ефективність препарату залежить від технології виготовлення ЛЗ, зокрема біофармацевтичних факторів (спосіб введення діючих речовин, температурний режим ведення технологічного процесу тощо).

Найважливішим із фармацевтичних факторів, що впливає на технологію ЛЗ, є температурний режим. З метою визначення оптимальної технології виготовлення крему нами досліджені наступні методи отримання емульсій: гарячий/гарячий, гарячий/гарячий/холодний, гарячий/холодний [169].

Стандартним способом отримання емульсій є метод гарячий/гарячий. Олійну фазу (масло вазелінове, емульсійний віск, МСГ) нагрівали до 75 ± 2 °С, повністю розплавляли її і об'єднували з водною фазою при температурі 75 ± 2 °С.

При отриманні емульсій методом гарячий/гарячий/холодний в гарячу олійну фазу додавали 1/3 водної фази при температурі 80 ± 2 °С і гомогенізували протягом 5 хв., решту водної фази при кімнатній температурі додавали порціями. Застосування ненагрітої водної фази дає можливість значно скоротити процес охолодження. Однак, при цьому необхідно звертати увагу на додавання водної фази порціями, щоб запобігти швидкому охолодженню, що може призвести до небажаної кристалізації жирових компонентів [170].

При методі гарячий/холодний водна фаза на момент об'єднання з олійною має кімнатну температуру і додається одночасно у повному обсязі.

У зв'язку з тим, що цефазолін та бензокаїн до складу основи введено у формі суспензії, якість ЛЗ оцінювали за розміром часток. Результати досліджень наведені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11 – Розмір часток АФІ в ЛЗ

№ з/п	Метод	Діаметр часток, мкм		
		90–110	70-90	до 70
		Вміст часток, %		
1	гарячий/гарячий	32	41	33
2	гарячий/гарячий/холодний	64	42	0
3	гарячий/холодний	22	31	54

Як видно з даних табл. 4.11 найменший розмір часток мають цефазолін та бензокаїн при отриманні крему методом гарячий/холодний.

Отже, на основі проведених фармако-технологічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень розроблено склад МЛЗ у формі крему, який наведено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12 – Склад розробленого МЛЗ у формі крему

№ з/п	Склад	мг/ г
1	цефазолін	1
2	декаметоксин	1
3	бензокаїн	50
4	вазелінове масло	200
5	віск емульсійний	56
6	МСГ	24
7	диметикон	100
8	ПЕО-400	100
9	гліцерин	50
10	ПГ	50
11	натрію альгінат	25
12	вода очищена до	1000

Наукова новизна розробленого ЛЗ захищена патентом України на корисну модель: № 142340 “Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій” [186] (Додаток А).

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення біофармацевтичних та фізико-хімічних властивостей препарату, що надасть можливість встановити специфікаційні характеристики розробленого МЛЗ.

Висновки до розділу 4

1. На підставі структурно-механічних та комплексу біофармацевтичних досліджень розроблено склад антимікробного крему з протизапальною та анестезуючою дією, до складу якого входить 0,1 % цефазоліну, 0,1 % декаметоксину та 5,0 % бензокаїну.

2. У результаті проведених реологічних, фізико-механічних досліджень обґрунтовано склад емульсійної основи (крем) першого роду, осмотичні властивості якої сприяють усуненню гнійного виділення. На основі вивчення осмотичних властивостей ГНР обрана оптимальна концентрація ПЕО-400 10 %, ПГ і гліцерина – по 5 % відповідно.

3. Структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано введення емульгаторів першого та другого роду – воску емульсійного та МСГ у концентрації 5,6 % та 2,4 % відповідно при сталій концентрації масла вазелінового – 20,0 %.

4. Реологічними дослідженнями обґрунтовано введення до складу основи крему розчину полімеру – натрію альгінату у кількості 2,5 % та диметикону у концентрації 1 %.

5. Біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовано спосіб введення АФІ до складу основи: цефазолін та бензокаїн – у формі суспензії з ПЕГ-400; декаметоксин – у формі розчину у воді очищеній.

6. Досліджено вплив технологічних факторів на антимікробну активність крему та встановлено, що оптимальним для виготовлення крему є гарячий/холодний метод.

7. Наукова новизна розробленого ЛЗ захищена патентом України на корисну модель: № 142340 “Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій”.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

181. Pidlisnyy O. Determination of optimum concentration of cefazolin in the ointment for the treatment of wounds. *Norwegian journal of development of the international science*. 2019. № 36. P 49-51.

186. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій: пат 142340 Україна, № U202000232; заявл. 15.01.2020; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10

192. Shmatenko O., Solomenniy A., Pidlisniy O. Basic directions of development of the pharmaceutical composition for treatment of the ras. *Eurasian scientific congress: abstracts of the 4th International scientific and practical conference*. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2020. April 19-21 Pp 101-104.

194. Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М., Притула Р.Л. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук : матеріали II науково-практичної конференції*, м. Полтава. 2020, 22-23 трав. Херсон : Видавництво «Молодий вчений, 2020. Ч. 2. С 110-113.

РОЗДІЛ 5

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА БЕНЗОКАЇНОМ

5.1 Вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей крему з цефазоліном, декамекситином та бензокаїном

Показники структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей ЛЗ є основою стабільності препарату протягом терміну зберігання та гарантією його терапевтичної ефективності.

Вивчення структурно-механічних властивостей крему проводили за методикою, наведеною у розділі 2.

Результатом дослідження стало побудова обмежених реограм плинну крему (рис. 5.1).

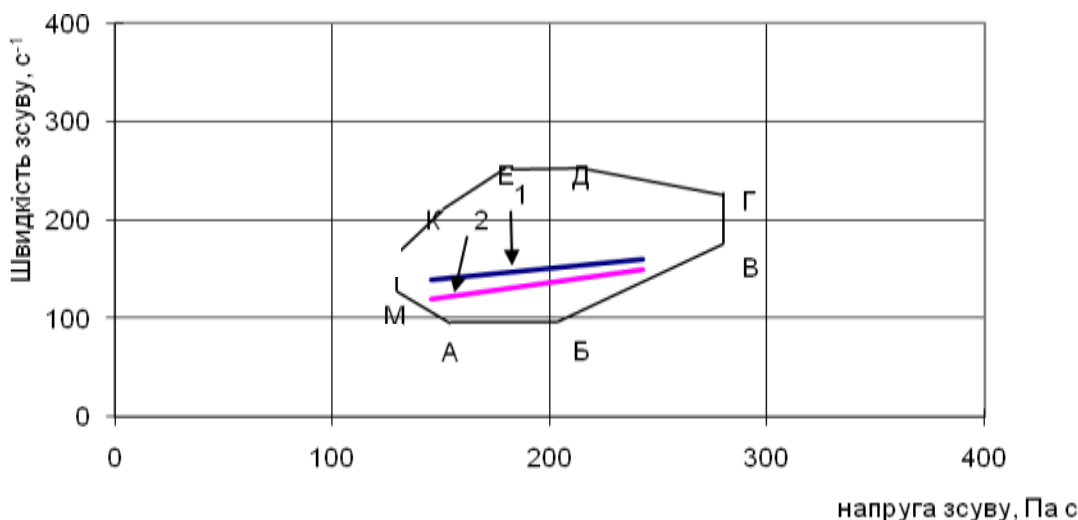


Рисунок 5.1 –Реограма плинну крему при температурі 34 °C:

1 – через 2-3 с; 2 – через 15 с

З рис. 5.1 видно, що криві плинності входять в межі реологічного оптимуму. Тобто намащуваність препарату є задовільною.

За величиною напруги зсуву оцінювали екструзійну здатність препарату. Дослідження проводили в діапазоні дотичних напруг при швидкостях зсуву від 3,0 до 1312,0 с^{-1} та будували реограми плинину (рис. 5.2).

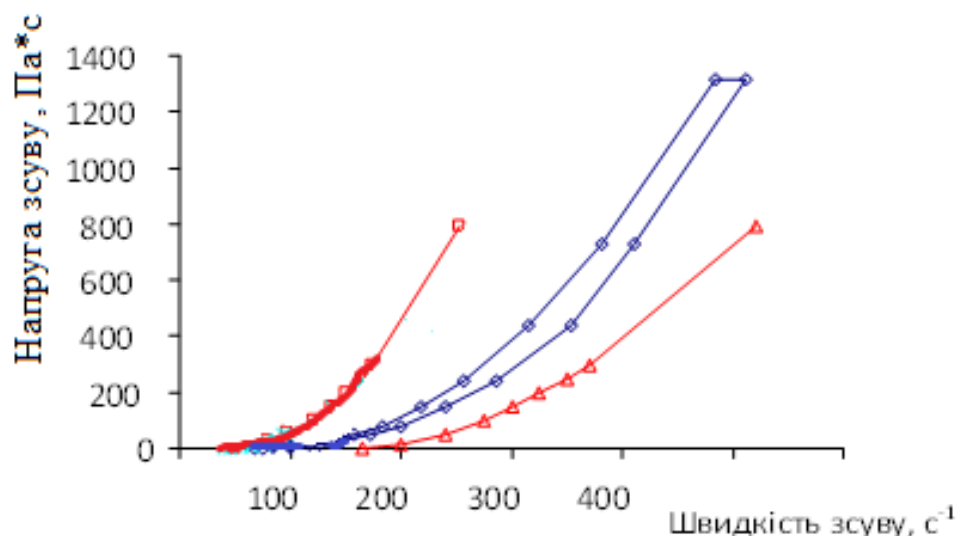


Рисунок 5.2 – Діаграма залежності напруги зсуву від швидкості зсуву

Аналіз даних рис. 5.2 показав, що опрацьований зразок має задовільну консистенцію. Плин починається після деякої прикладеної напруги. Доведено, що у період спадаючої напруги в'язкість зразка відновлюється. Тобто препарат володіє пластично-в'язкими властивостями. На реограмах криві утворюють “петлю гістерезису”, що підтверджує про тиксотропність досліджуваного зразка.

Графік залежності в'язкості від швидкості зсуву наведено на рис. 5.3.

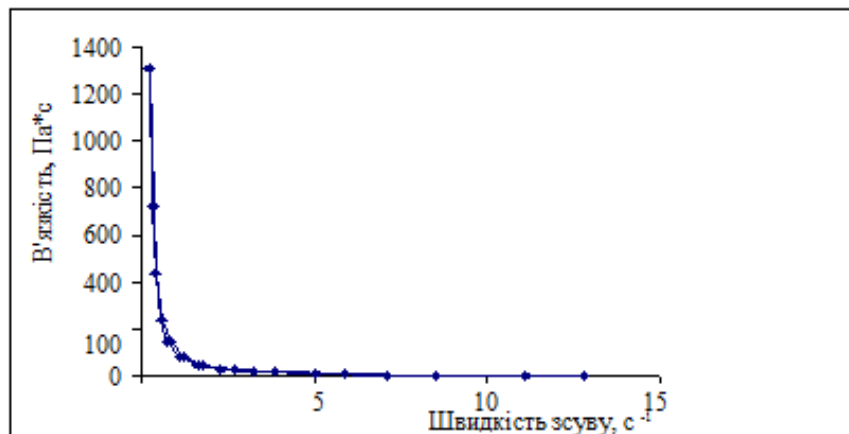


Рисунок 5.3 – Залежність в'язкості розробленого крему від швидкості зсуву

На рис. 5.3 показано, що підвищення швидкості зсуву приводить до зменшення в'язкості. Досягаючи до високих швидкостей зсуву в'язкість практично не змінюється. Лінія переходить у пряму.

Таким чином, на основі експериментальних даних встановлено, що досліджуваний зразок препарату має тиксотропність, спроможність розріджуватись при нанесенні на шкіру, добре намащуватись та здатний до екструзії із туб. Крім того, консистенція випробуваного зразка є задовільною [182].

Вивчення фізико-хімічних показників розробленого ЛЗ проведені на зразках безпосередньо як після виготовлення, так і протягом 27 міс. Зберігання [183].

Осмотична активність крему. Осмотичну активність розробленого МЛЗ досліджували методом діалізу через напівпроникну мембрану (розділ 2). Як середовище для діалізу використовували воду. Осмотичну активність МЛЗ досліджували на зразках композицій з АФІ та без них (рис. 5.4).

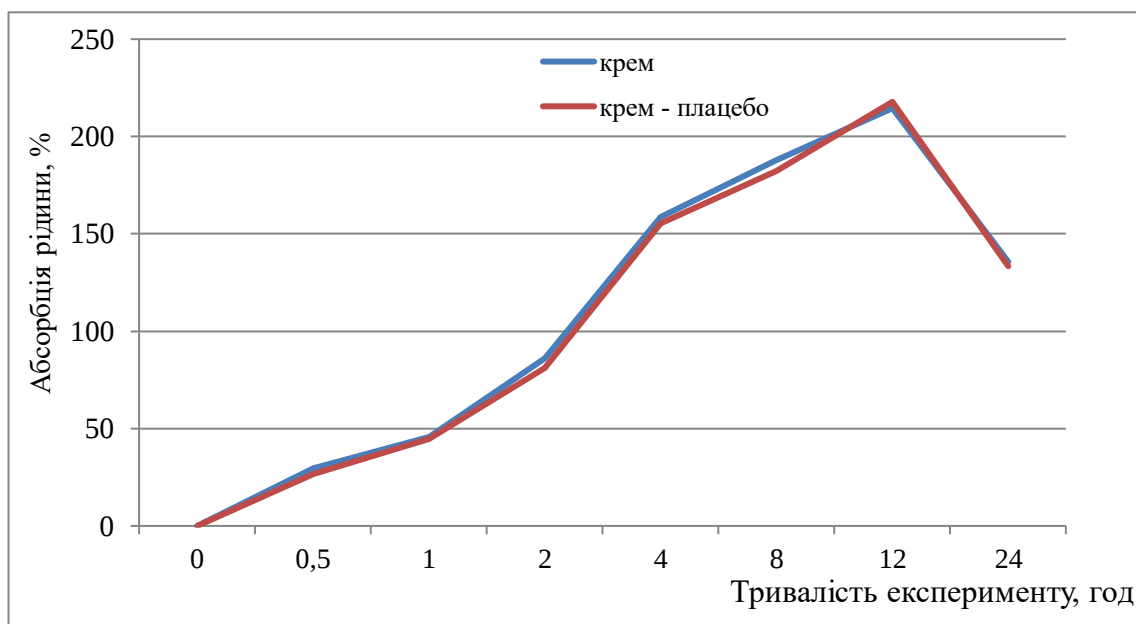


Рисунок 5.4 – Криві осмотичної активності препарату та основи

Аналіз даних рис. 5.4 показав, що максимальне значення осмотичної активності припадає на 12 год експерименту. Після 12 год поступово

знижується адсорбційна активність зразка, що продовжується до 24 год. і становить $135,65 \pm 2,6$ % (препарат) та $133,44 \pm 3,7$ % (плацебо). Такий відсоток осмотичної активності обумовлена ПГ, ПЕО-400, гліцерин, що входять до складу препарату, а також і емульгаторами. Крім того, на осмотичну активність впливає альгінат натрію (полімер), що входить до складу основи [155].

Порівняльний аналіз результатів дослідження крему та його плацебо показав, що АФІ не впливають на осмотичну активність зразка.

Кисотно-лужний баланс вивчали у 5 % водних розчинах ЛЗ, який визначали потенціометричним методом (розділ 2) безпосередньо після виготовлення [174] й у процесі зберігання протягом 27 міс. (табл. 5.1).

Скринінг даних табл. 5.1 показав, що значення рН досліджуваних зразків ЛЗ лежать у межах від 5,5 до 6,5 і відповідають рН шкіри. Також встановлено, що АФІ істотно не впливають на кислотно-лужний баланс розробленого ЛЗ.

Таблиця 5.1 – Значення рН крему та його плацебо (n = 5; P = 95 %)

Серія	рН	
	Крем	Крем-плацебо
	Безпосередньо після виготовлення	
060217	$5,72 \pm 0,03$	$5,62 \pm 0,01$
090217	$5,89 \pm 0,02$	$5,67 \pm 0,03$
130217	$5,79 \pm 0,04$	$5,64 \pm 0,04$
150217	$5,84 \pm 0,01$	$5,67 \pm 0,02$
170217	$5,88 \pm 0,02$	$5,82 \pm 0,03$
	Після зберігання протягом 27 міс. при температурі 2-8 °C	
060217	$5,81 \pm 0,01$	$5,82 \pm 0,03$
090217	$5,84 \pm 0,03$	$5,91 \pm 0,02$
130217	$5,92 \pm 0,02$	$5,79 \pm 0,01$
150217	$5,55 \pm 0,05$	$5,71 \pm 0,03$
170217	$5,93 \pm 0,01$	$5,73 \pm 0,02$
	Після зберігання протягом 27 міс. при температурі 18-25 °C	
060217	$5,75 \pm 0,03$	$5,75 \pm 0,04$
090217	$5,76 \pm 0,01$	$5,82 \pm 0,03$
130217	$5,65 \pm 0,04$	$5,86 \pm 0,02$
150217	$5,88 \pm 0,05$	$5,88 \pm 0,04$
170217	$5,86 \pm 0,02$	$5,91 \pm 0,03$

Визначення однорідності крему проводили за методикою, що описана в розділі 2. Дослідження проведені на 5 серіях препарату при двох температурах зберігання протягом 27 міс.

Аналіз експериментальних даних показав, що всі зразки є однорідними.

Термо- та колоїдна стабільність крему. У зв'язку з тим, що препарат є гідрофільно-ліпофільною, нами проведені дослідження термо- та колоїдної стабільності при зберіганні за методиками, що наведено в розділі 2.

Дослідження проведені безпосередньо після виготовлення препарату, а також у процесі зберігання протягом 27 міс. Результатом дослідження стало відсутність розшарування зразків, тобто вони є стабільними.

Визначення типу емульсій (розділ 2) показало, що розроблений крем відноситься до емульсії типу м/в.

Маса вмісту контейнеру (розділ 2) складає 28,8-31,2 г.

Результати визначення герметичності контейнеру (розділ 2) показали, що всі зразки є задовільними, підтікань не спостерігалось.

Результати дослідження фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей були використані для встановлення специфікаційних характеристик крему (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Фізико-хімічні властивості препарату

№ з/п	Назва розділу	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3	4
1	Опис	Крем білого кольору, однорідної консистенції, без запаху. Не повинен мати ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування)	Візуально
2	Однорідність	Маса однорідна	ДФУ I, с. 507, доповнення 1
3	pH	Від 5,5 до 6,5	ДФУ I, 2.2.3
4	Маса вмісту упаковки	Маса вмісту контейнера 28,8 - 31,2 г (± 4 % граничні межі)	ОСТ 64-492-85

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
5	Мікробіологічна чистота	не більше 10^2 бактерій, в тому числі дріжджових та плісневих грибів (сумарно) в 1 г препарату; не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus	ДФУ 1, 2.6.12, N, 2.6.13, N. Категорія 2 (5.1.4, N)
6	Ідентифікація		
7	Цефазолін Бензокаїн Декаметоксин	Час утримання піків стандартного зразка для цефазоліну (4,97 хв), бензокаїну (5,2 хв) та декаметоксину (18,4 хв) має збігатися з часом утримання піків досліджуваних зразків з точністю $\pm 2\%$.	Метод ВЕРХ
8	Кількісне визначення		
9	Цефазолін Бензокаїн Декаметоксин	0,45-0,55 мг/1г 45-55 мг/1 г 0,90-1,10 мг/1 г	Метод ВЕРХ ДФУ I, 2.2.29
10	Герметичність упаковки	герметична	ДФУ I, с. 507, доповнення 2
11	Упакування	Туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям	ТУ У 28.7-25463020006-2003
12	Термін і умови зберігання	2 роки при температурі 2 - 25 °С	

Наступним етапом наших досліджень було вивчення стабільності розробленого МЛЗ при зберіганні відповідно до розроблених специфікаційних характеристик.

5.2 Вивчення стабільності та встановлення терміну придатності розробленого лікарського засобу

Для визначення терміну придатності різні серії препарату в тубах по 20 г (з внутрішнім лаковим покриттям за ТУ У 28.7-25463020006-2003) зберігали протягом 27 міс. при температурі 2 - 8 °С та 15 - 25 °С.

Після приготування, а потім і через кожні 3 міс. (протягом 2,5 років) зберігання стабільність розробленого препарату оцінювали за показниками, що наведено в табл. 5.2).

Результати експериментального дослідження стабільності розробленого препарату при температурі 2 - 8 °C приведено у додатку Р, а при температурі 15 - 25 °C – в табл. 5.5.

Результати вивчення стабільності препарату інших досліджуваних серій (060217; 090217; 130217; 150217) були ідентичними.

Проведено також дослідження щодо визначення антимікробної активності (табл. 5.3) та мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ протягом терміну зберігання за різних умов зберігання.

Таблиця 5.3 – Результати антимікробної активності ЛЗ при зберіганні (n = 5; P = 95 %)

Крем	Зони затримки росту тест-культур (мм)				
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ps. Aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Серія 060217	Безпосередно після виготовлення				
	37,2±2,5	38,2±2,1	40,4±2,3	41,7±2,1	35,4±1,4
Температура	Зберігання протягом 27 міс. зберігання				
2 – 8 °C	37,4±1,3	38,6±1,7	40,7±1,2	41,5±1,6	35,6±2,3
15 – 25 °C	37,2±1,1	38,5±1,9	40,4 ± 1,6	41,8±1,1	35,6±1,4

Результати періодичного контролю мікробіологічної чистоти ЛЗ у процесі зберігання показав, що протягом 27 міс зберігання показники відповідають вимогам ДФУ. Відсутні бактерій родин Enterobacteriaceae, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*.

Таблиця 5.5 – Результати стабільності ЛЗ у формі крему при температурі + 15 – + 25 °С серія 060217 (n = 5; P = 95 %)

Термін зберігання, міс.	Опис	Ідентифікація			Основа	Однорідність	рН	Розмір часток, мкм	Маса вмісту губи, г	Кількісне визначення, мг/г		
		Цефазолін	Бензокаїн	Декаметоксин						Цефазолін	Бензокаїн	Декаметоксин
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Специфікація	Білого кольору, однорідної консистенції, без запаху	Час утримання піків стандартного зразка для цефазоліну (4,97 хв), бензокаїну (5,2 хв) та декаметоксину (18,4 хв) має збігатися з часом утримання піків досліджуваних зразків з точністю $\pm 2\%$.			Має розчинятися у воді з утворенням опалесцюючого розчину	Має бути однорідною, без видимих часток або ознак нестабільності	5,5-6,5	90-110	28,8-31,2	0,45-0,55	45-55	0,98-1,10
Безпосередньо після виготовлення	Білого кольору, однорідної консистенції, без запаху	Час утримання піків стандартного зразка для цефазоліну (4,97 хв), бензокаїну (5,2 хв) та декаметоксину (18,4 хв) має збігатися з часом утримання піків досліджуваних зразків з точністю $\pm 2\%$.			Має розчинятися у воді з утворенням опалесцюючого розчину	Має бути однорідною, без видимих часток або ознак нестабільності	5,57 $\pm$ 1,2	Відповідає	Відповідає	0,463 $\pm$ 0,01	46,2 $\pm$ 1, 1	0,97 $\pm$ 0,01
3	Відповідає	Відповідає			Витр.	Витр.	5,52 $\pm$ 1,1	Відповідає	Відповідає	0,461 $\pm$ 0,01	46,1 $\pm$ 1,2	0,98 $\pm$ 0,02
6	Відповідає	Відповідає			Витр.	Витр.	5,54 $\pm$ 1,1	«»	«»	0,457 $\pm$ 0,03	45,8 $\pm$ 0,7	0,95 $\pm$ 0,04
12	Відповідає	Відповідає			Витр.	Витр.	5,5 $\pm$ 1,3	«»	«»	0,452 $\pm$ 0,02	45,5 $\pm$ 1,1	0,97 $\pm$ 0,03
24	Відповідає	Відповідає			Витр.	Витр.	5,55 $\pm$ 1,5	«»	«»	0,456 $\pm$ 0,04	46,2 $\pm$ 1,2	0,95 $\pm$ 0,01
27	Відповідає	Відповідає			Витр.	Витр.	5,55 $\pm$ 1,2	«»	«»	0,455 $\pm$ 0,01	45,7 $\pm$ 1,1	0,96 $\pm$ 0,02

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що зразки препарату при двох температурних режимах за встановленими специфікаційними показниками протягом 27 міс відповідають вимогам, що були нами розроблені. Препарат зберігає антимікробну активність протягом терміну зберігання, мікробіологічна чистота препарату відповідає вимогам ДФУ.

Таким чином, розроблений препарат можна зберігати у тубах алюмінієвих при температурі 2 – 25 °С протягом двох років.

5.3 Технологія виробництва (виготовлення) розробленого крему

При розробці лікарського засобу одним із головних задач є обґрунтування вибору температурного режиму технологічного процесу [171]. Для даною метою нами проведено *термогравіметричні дослідження* лікарського засобу згідно методикою, що наведено в розділ 2 (рис. 5.5).

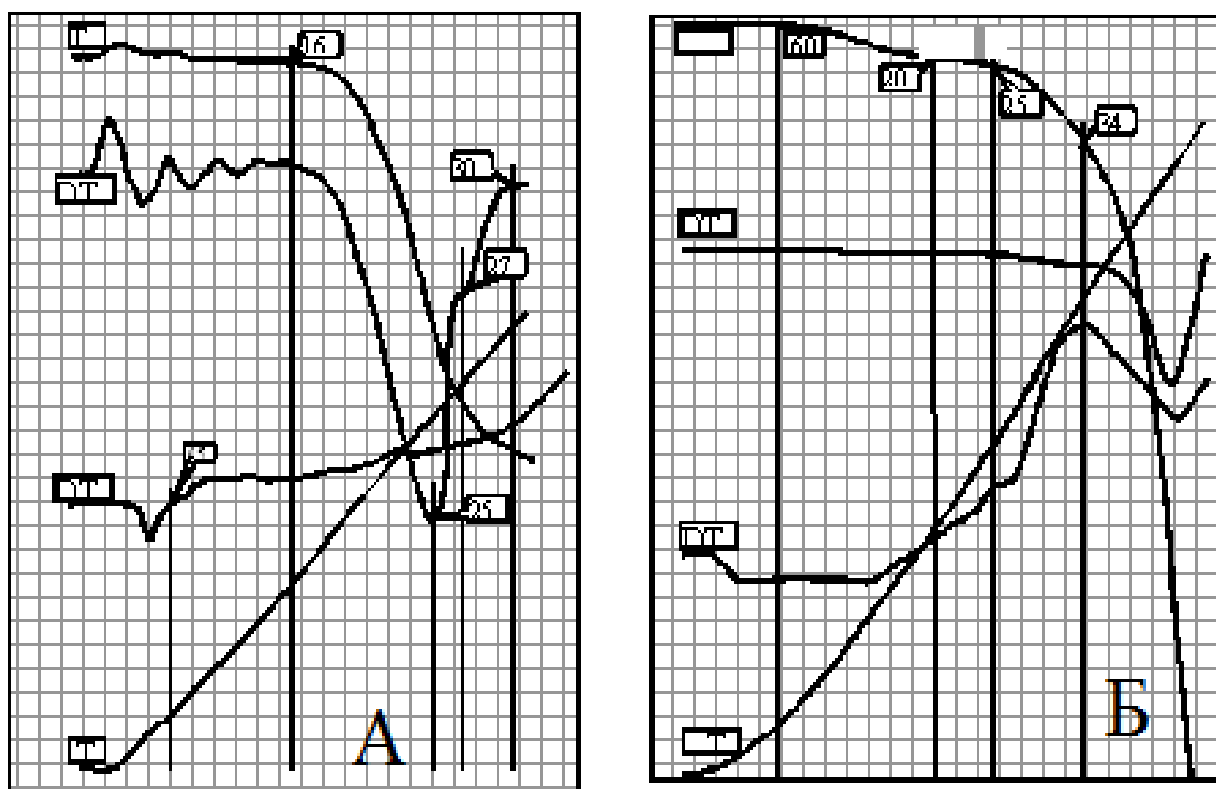


Рисунок 5.5 – Дериватограма основи (А); крему (Б)

Аналіз результатів дослідження показав, що відсутня хімічна взаємодія між АФІ та допоміжними речовинами. При температурі до 90 °С не відбуваються будь-які зміни у зразках. Тобто, технологічний процес можна вести при температурному режимі до 90 °С.

Виходячи з проведених досліджень нами розроблено блок-схему виробництва крему, що наведено на рис. 5.6.

Технологія виробництва складається з декількох взаємопов'язаних стадій, зокрема підготовки сировини, отримання суспензії, приготування основи, введення концентрату в основу, гомогенізація, відважування, пакування, фасування, пакування у вторинну упаковку, аналітична документація [171].

Стадія 1. Підготовка сировини. АФІ, допоміжні речовини, матеріали проходять вхідний контроль.

Стадія 2. Приготування розчину декаметоксину та альгінату натрію. Субстанцію декаметоксину відважують. Відважують необхідну кількість води очищеної. Перемішують до повного розчинення декаметоксину. Окремо відважують субстанцію альгінат натрію, переносять до розчину декаметоксину і залишають до набухання і повного розчинення (30 хв). Перемішують до однорідності.

Стадія 3. Отримання суспензії цефазоліну та бензокаїну в ПЕО-400. Субстанцію цефазоліну та бензокаїну відважують у збірнику на терезах та додають відважену кількість ПЕО-400. Перемішують протягом 12-15 хв. до отримання гомогенної маси. Після чого до стадії 3 додають розчин із стадії 2. Перемішують до отримання гомогенної маси.

Паралельно з проведенням стадії 2 та стадії 3 проводять стадію 4 “Приготування мажевої основи”.

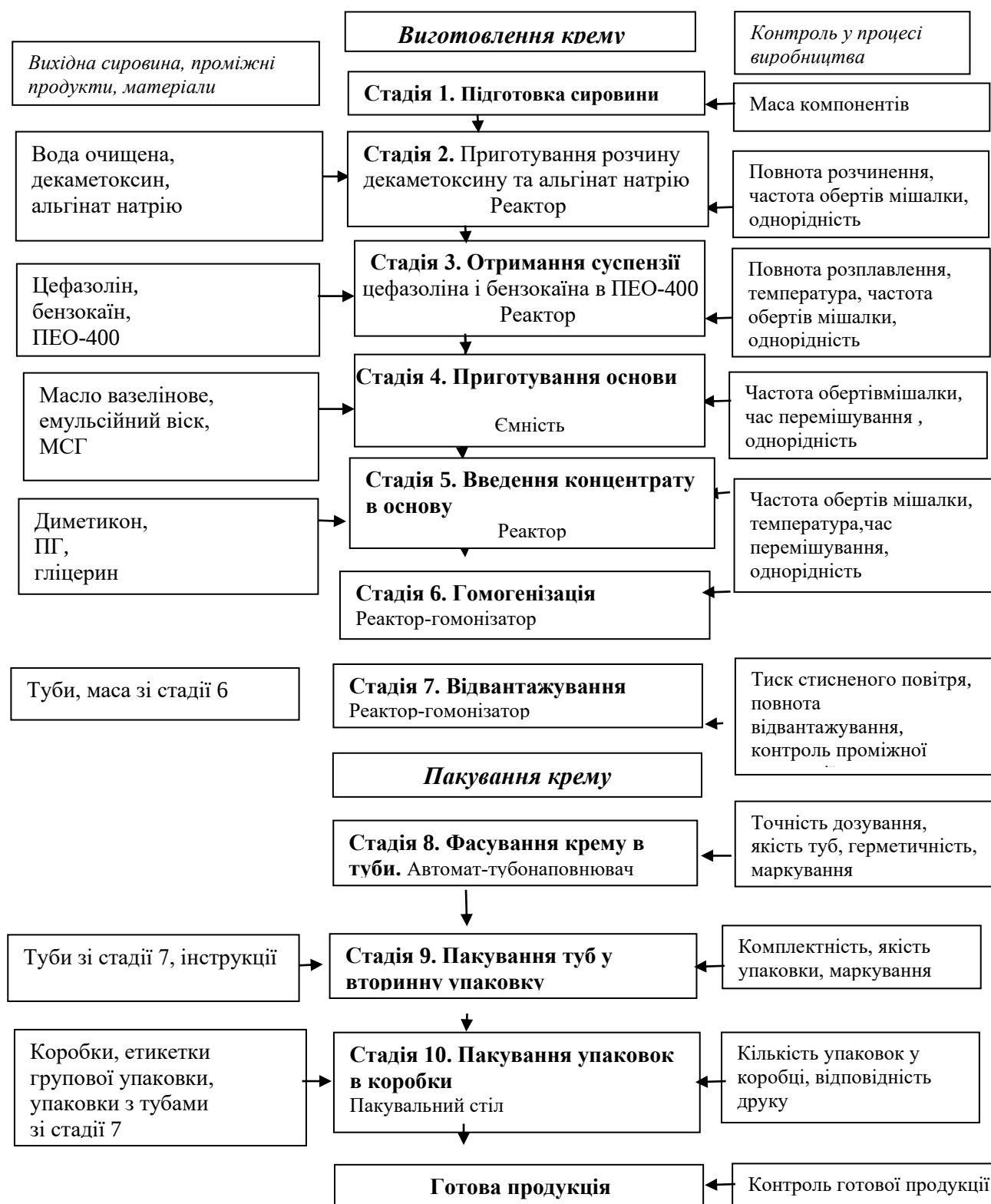


Рисунок 5.6 – Блок схема технологічного процесу препарату

Стадія 4. Приготування основи. Необхідну кількість масла вазелінового, емульсійного воску та МСГ завантажують в реактор з паровою рубашкою і при перемішуванні підігрівають суміш до 50 °С. Процес ведуть до

повного розплавлення емульсійного воску та МСГ. Перемішують протягом 2-3 хв до однорідної маси

Стадія 5. Введення концентратів в основу. Відважену кількість диметикону, ПГ та гліцерину додають до стадії 5. Отриману суміш перемішують до отримання однорідної, гомогенної маси.

Стадія 6. Гомогенізація. Препарат гомогенізують. Після отримання однорідної маси профільтровують крізь капроновий фільтр (стадія 7. відвантажування) та передають на стадії фасування та пакування.

Стадія 8. Фасування крему в туби. Перед початком процесу фасування перевіряють установлений номер серії та термін придатності тубонаповнюючої лінії. Фасування ведуть при температурі препарату $35\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Стадія 9. Пакування туб у пачки. Після стадії фасування препарат фасують в туби і передаються на пакування. На даній стадії формуються пачки та вкладають в нех туби та інструкції.

Стадія 10. Пакування пачок у коробки. Пакування пачок у коробки ведеться на пакувальному столі. У коробку укладаються пачки з препаратом та інструкцією, на коробку наклеюється групова етикетка.

Після проходження усіх стадій виробництва препарат передається на карантинний склад, де він зберігається до моменту отримання на нього відповідних документів із контролю якості [177].

Технологія виробництва крему апробована в умовах виробництва ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” (акт впровадження від 15.06.2020 р.), Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво крему та МКЯ (Додаток Б1, Б2).

Для впровадження технології крему в аптечну практику розроблена Технологічна інструкція виготовлення крему в умовах аптек (Додаток Г1, Г2, Г3).

5.4 Фармакокінетичні дослідження лікарського засобу з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином методом “in vitro”

Фармакокінетичні дослідження пов'язані з процесом смоктування препарату, швидкості вивільнення активних речовин з лікарської форми тощо [172, 173]. Для встановлення фармакокінетичних параметрів розробленого препарату нами використано метод “in vitro” - діаліз через напівпроникнену мембрану [173].

Визначення кінетичних параметрів крему проводили за методикою (розд. 2). Результати експериментальних досліджень наведено в рис. 5.7 у формі графічної залежності вивільнення АФІ від часу в логарифмічному масштабі.

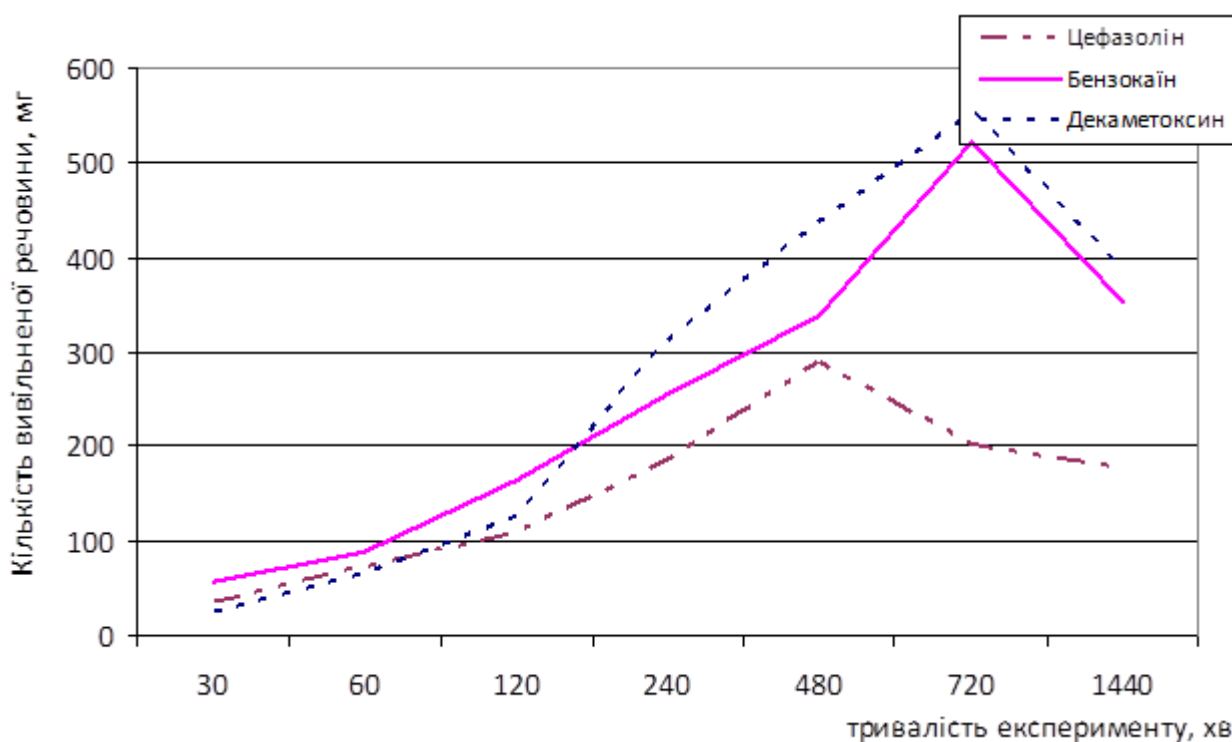


Рисунок 5.7 – Кількість вивільнених АФІ із ЛЗ в залежності від часу

Отримані дані показують, що вивільнення АФІ із препарату проходить за рівнянням першого порядку.

На основі даних рис. 5.7 нами розраховано швидкість реакції вивільнення АФІ за формулою (5.1).

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (5.1)$$

де: K_B – швидкість реакції вивільнення ЛР, сек⁻¹;

$C_{(1)}$; $C_{(2)}$ – концентрація вивільненої речовини за час t_1 , t_2 і t_2 , t_3 ;

t_1 , t_2 – час, сек.

$k_{1ц} = 1,8 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$	$k_{16} = 0,1 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$	$K_{3д} = 2,1 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$
$K_{2ц} = 3,7 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{26} = 9,2 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{3д} = 8,7 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$
$K_{3ц} = 3,6 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{36} = 1,7 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{3д} = 4,9 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$
$K_{4ц} = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{46} = 9,4 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$	$K_{4д} = 9,2 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$
$K_{5ц} = 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$	$K_{56} = 1,2 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$	$K_{5д} = 4,7 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$
$K_{6ц} = 1,3 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$	$K_{66} = 3,9 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$	$K_{6д} = 3,5 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$

Після встановлення швидкості реакції вивільнення АФІ розраховували константу швидкості за формулою (5.2).

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (5.2)$$

де: k – константа швидкості реакції;

t – сек;

C_0 – початкова концентрація (%) лікарської речовини;

C – концентрація (%) вивільненої лікарської речовини через час t .

Для цефазоліну, бензокаїну та декаметоксину параметр константи швидкості вивільнення із розроблених ЛЗ у часі має наступні відповідні значення:

$k_{1ц} = 1,6 \cdot 10^{-2}$	$k_{16} = 1,3 \cdot 10^{-1}$	$K_{3д} = 5,1 \cdot 10^{-2}$
$K_{2ц} = 4,5 \cdot 10^{-3}$	$K_{26} = 3,8 \cdot 10^{-1}$	$K_{4д} = 1,2 \cdot 10^{-2}$
$K_{3ц} = 3,3 \cdot 10^{-4}$	$K_{36} = 8,5 \cdot 10^{-2}$	$K_{3д} = 2,4 \cdot 10^{-3}$
$K_{4ц} = 4,2 \cdot 10^{-4}$	$K_{46} = 3,4 \cdot 10^{-2}$	$K_{4д} = 4,4 \cdot 10^{-4}$
$K_{5ц} = 1,4 \cdot 10^{-4}$	$K_{56} = 1,3 \cdot 10^{-2}$	$K_{5д} = 1,3 \cdot 10^{-4}$
$K_{6ц} = 1,2 \cdot 10^{-4}$	$K_{66} = 5,2 \cdot 10^{-3}$	$K_{6д} = 9,2 \cdot 10^{-5}$

Розрахунками доведено, що константа швидкості вивільнення для цефазоліну зменшується від $1,6 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ до $1,2 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$, для бензокаїну – від $1,3 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1}$ до $5,2 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1}$ і для декаметоксину – від $5,1 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ до $9,2 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується і для всіх АФІ. Така

закономірність пояснюється, на наш погляд, способом введення АФІ до складу основи й з самою основою – гідрофільно-липофільна основа. Спочатку йде повільне вивільнення АФІ, а з часом система розріджується і відповідно збільшується вивільнення АФІ з ЛФ.

Другою характеристикою швидкості вивільнення речовин є період напіввивільнення $t_{1/2}$. Це час, за який концентрація речовини, що вивільняється, зменшується на 50 %.

Період напіввивільнення препарату визначали за формулою (5.3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad (5.3)$$

де: $t_{1/2}$ – період напіввивільнення;

k – константа швидкості.

Для АФІ період напіввивільнення складає:

$t_{1/2\ 1ц} = 39\ c$	$t_{1/2\ 1б} = 0,62\ c$	$t_{1/2\ 3д} = 11\ c$
$t_{1/2\ 2ц} = 152\ c$	$t_{1/2\ 2б} = 2\ c$	$t_{1/2\ 4д} = 66\ c$
$t_{1/2\ 3ц} = 2237\ c$	$t_{1/2\ 3б} = 8\ c$	$t_{1/2\ 3д} = 299\ c$
$t_{1/2\ 4ц} = 1693\ c$	$t_{1/2\ 4б} = 23\ c$	$t_{1/2\ 4д} = 1424\ c$
$t_{1/2\ 5ц} = 5331\ c$	$t_{1/2\ 5б} = 632\ c$	$t_{1/2\ 5д} = 4071\ c$
$t_{1/2\ 6ц} = 5331\ c$	$t_{1/2\ 6б} = 138\ c$	$t_{1/2\ 6д} = 7291\ c$

Розрахунки показали, що період напіввивільнення при температурі 310 К для цефазоліну зростає від 39 с до 5331 с, для бензокаїну – від 0,62 с до 138 с і для декаметоксину – від 11 с до 7291 с. Отримані результати свідчать про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації.

Кінетичні дані, що характеризують процеси вивільнення АФІ з крему, наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Кінетичні параметри вивільнення АФІ із крему в дослідях “in vitro”

Кінетичні параметри	Вивільнення АФІ, с						
	1800	3600	7200	14400	28800	43200	
цефазолін							
к-константа швидкості процесу вивільнення, с^{-1}	$1,8 \cdot 10^{-2}$	$3,7 \cdot 10^{-3}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	
$t_{1/2}$ -період напіввивільнення, с	39	152	2237	1693	5331	5331	
бензокаїн							
к-константа швидкості процесу вивільнення, с^{-1}	$1,6 \cdot 10^{-1}$	$4,5 \cdot 10^{-1}$	$3,3 \cdot 10^{-2}$	$4,2 \cdot 10^{-2}$	$1,4 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$	
$t_{1/2}$ -період напіввивільнення, с	0,62	2	8	23	632	138	
декаметоксин							
к-константа швидкості процесу вивільнення, 10^{-3}с^{-1}	$5,2 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$9,2 \cdot 10^{-5}$	
$t_{1/2}$ -період напіввивільнення, с	11	66	299	1414	4071	7291	

Отже, нами встановлені розрахункові параметри кінетики вивільнення АФІ із лікарського засобу. Показано, що кінетичні процеси вивільнення АФІ з ЛЗ проходять за рівнянням першого порядку; спочатку зменшується вивільнення АФІ з ЛЗ, потім з часом збільшується, що пов'язано з роздріженням системи; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення [185].

Окремі фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу ряду закладів вищої освіти України (Додатки Ж.1 – Ж.6).

Висновки до розділу 5

1. Визначені фізико-хімічні показники розробленої МЛФ, які дозволили встановити її специфікаційні характеристики: кислотно-лужний баланс ($\text{pH} = 5,5 - 6,5$); осмотичну активність ($135,65 \pm 2,6 \%$), кількісний вміст цефазоліну становить 0,49 мг при нормі 0,45-0,55 мг/1г препарату; декаметоксину – 0,970 мг при нормі 0,90-1,10 мг/1г препарату; бензокаїну – 49,15 мг при нормі 45-55 мг/1г препарату.

2. Визначені структурно-механічні властивості розробленого крему. Доведено, що консистенція розробленого МЛЗ є задовільною, оскільки криві напруги зсуву повністю вкладаються в діапазон реологічного оптимуму для гідрофільних мазей. Обмежені реограми плинності крему розташовуються в зоні реологічного оптимуму, що підтверджує її задовільну намашуваність.

3. Встановлено, що запропонований МЛЗ є термо- та колоїдно стабільними, що забезпечує стабільність системи протягом всього терміну зберігання.

4. Експериментально встановлено термін придатності крему з цефазоліном, декаметоксоном та бензокаїном (2 роки при температурі $2 - 25^\circ\text{C}$).

5. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що антимікробна активність крему не змінюється протягом терміну зберігання, за показниками мікробіологічної чистоти розроблений МЛЗ відповідає вимогам ДФУ.

6. На підставі термогравіметричного аналізу обґрунтована оптимальна температура введення компонентів крему. Досліджені хімічні та фізичні перетворення під впливом тепла АФІ та допоміжних речовин у складі крему. Встановлена відсутність взаємодії лікарських і допоміжних речовин у кремі.

7. Визначено кінетичні параметри опрацьованого крему: константу швидкості реакції вивільнення активних речовин і період напіввивільнення, відсоток вивільнення АФІ від часу. Доведено, що кінетичні процеси вивільнення АФІ з МЛЗ проходять за рівнянням першого порядку; з часом

вивільнення АФІ із ЛЗ зменшується; швидкість процесу елімінації зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

8. Технологія одержання комбінованого крему апробована як в умовах аптек, так і у промисловому виробництві ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”. Розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту та МКЯ. Розроблено технологічні інструкція виготовлення крему в умовах аптеки, що апробовано в умовах аптек КП “Бориспільська центральна аптека № 24”; КП “Яготинська центральна районна аптека № 20”; фармацевтичного центру НВМКЦ “ГВКГ”.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

177. Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Козіко Н.О., Соломенний А.М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства*. 2019. Том 8. № 5. С. 186-192

182. Tarasenko V.O., Davtian L.L., Solomenniy A.M., Pidlisniy O.V., Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anaesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. № 4. P. 37-39.

183. V. Tarasenko, O. Pidlisnyy et al. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (1). P 92-99.

185. Tarasenko V., Pidlisniy O.. Biopharmaceutical aspects of technology of soft medicinal forms. *Conceptual options for the development of medical science and education : collective monograph*. Riga. 2020. Pp 568-591.

РОЗДІЛ 6

ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ІЗ ЦЕФАЗОЛІНОМ, БЕНЗОКАІНОМ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ

6.1 Вивчення лікарського засобу за показником “мікробіологічна чистота”

Згідно ДФУ [136] лікарський засіб у процесі зберігання повинен відповідати показнику “мікробіологічна чистота”. Від даного показника залежить у тому числі і стабільність препарату.

Тому актуальною є проведення мікробіологічних досліджень за показником “мікробіологічна чистота”.

З метою випробування мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ визначали кількість живих анаеробів (бактерії і гриби), а також присутність патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів: *St.aureus*, *Ps.aeruginosa*, види роду *Clostridium*, родини *Enterobacteriaceae*.

Мікробіологічні дослідження проведені на базі кафедри імунології і мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти під керівництвом проф. С. В. Бірюкової та доц. Ю. В. Войда.

Дослідження показника “мікробіологічна чистота” проведено безпосередньо після виготовлення ЛЗ, а також у процесі їх зберігання: при наступних температурних режимах: від 2 до 8 °С і від 15 до 25 °С. Дослідження проведені на серіях препарату, що були витримані протягом 27 міс. У зв’язку з тим, що до складу лікарського засобу входить АФІ антимікробної дії, нами на першому етапі дослідження була проведена нейтралізація антимікробної дії препарату. Нами використані такі нейтралізуючі агенти як твін-80, лецитин яєчний 0,3 %, гістидину гідрохлорид 0,1 %.

Перевірка придатності методики проводили на музейних штамах тест-культур та поживних середовищах, що наведені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1 – Поживні середовища відносно тест- культур

Тест-мікроорганізм	Поживне середовище
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702	Поживне середовище № 1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8539	Поживне середовище № 1 (густе), № 3 (рідке), № 4 (густе)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Поживне середовище № 1 (густе), № 10 (рідке), № 8 (рідке)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Поживне середовище № 8 (рідке), № 9 (густе)
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 144	Поживне середовище № 3 (рідке), № 5 (густе), № 12 (густе), № 13 (густе)
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Поживне середовище № 2
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	Поживне середовище № 2

Тестування проводили на робочих суспензіях мікроорганізмів – 10^2 КУО в 1 мл та використовували наступні розчини розведень:

1. Фосфатний буферний розчин (ФБР) із пептоном та NaCl pH 7,0 – для одержання емульсії.
2. Рідке поживне середовище № 15 – для виявлення індолу [136].

Перед проведенням досліджень нами перевірено ростові властивості поживних середовищ та контрольовано їх стерильність.

Дослідження нами проведені методом прямого висівання на поживне середовище.

Перевірка придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів [136]. Для проведення даної методики розроблений лікарський засіб (5 зразків) розводили (співвідношення 1:10) у ФБР з pH 7,0 із вмістом твіну-80 (4 %), натрію хлоридом і пептоном. У кожний зразок додавали суспензії монокультур 10^2 КУО/мл.

Контрольні зразки препарату готували шляхом розведення (1:10) ФБР із твіном-80 (4 %) з pH 7,0, що було підігріто до 40 - 45 °C. У чашки Петрі переносили по 1 мл досліджуваній та контрольний зразок з вмістом суспензії *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 8539, *St.* ATCC 6538, заливали густим

поживним середовищем № 1. Поживне середовище № 1 попередньо розплавляли на водяній бані при температурі 42 - 45 °С.

Аналогічні дослідження проводили з досліджуваним та контрольним зразками, що містили суспензії грибів *C. albicans* ATCC 885-653 та *Asp. niger* ATCC 16404. По 1 мл зразка переносили у чашки Петрі та заливали густим поживним середовищем №2, що попередньо було розплавлено на водяній бані при температурі 42-45 °С.

В табл. 6.2. представлені результати перевірки придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання КУО.

Таблиця 6.2 – Придатність методики визначення загального числа бактерій та грибів методом прямого висівання

Назва зразка	Середнє число КУО в перерахунку на 10 мл зразка				
	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>E. coli</i> ATCC 8539	<i>St. aureus</i> ATCC 6538	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	<i>Asp. niger</i> ATCC 16404
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ 1:10	0	0	0	35	61
Контрольна суспензія без препарату	98	80	48	39	66

Аналіз даних показав, що досліджувані ЛЗ в розведенні 1:10 мають антимікробну активність до тест-культур *E. coli*, *B. cereus*, *St. aureus* на поживному середовищі № 1. До мікроорганізмів *C. Albicansta* *Asp. niger* (поживне середовище № 2) – антимікробну активність не виявлено.

З метою усунення антимікробної активності нами проведені дослідження методом розведення з використанням комплексів різних інактиваторів, що наведені в табл. 6.3.

Аналіз отриманих даних (табл. 6.3) показав, що розроблений ЛЗ у розведеннях 1:10; 1:100 та 1:200 зберігає антимікробну активність у присутності використаних комплексів інактиваторів. Антимікробна активність

лікарського засобу усувається шляхом розведення препарату 1:500. Однак дане розведення не може бути використаним для мікробіологічного контролю, тому що розроблений ЛЗ згідно ДФУ (розділ 5.1.4 N) нормується як препарат, що належить до категорії 2 – загальна кількість бактерій та грибів не повинна перевищувати 10^2 .

Таблиця 6.3 – Комплекс інактиваторів [168]

№ з/п	Інактиватор	Склад інактиваторів
1	Інактиватор № 1	Твін-80 (4 %) + лецитин (0,3 %) + гістидину гідрохлорид (0,1 %)
2	Інактиватор № 2	Твін-80 (4 %) + лецитин (0,3 %) + гістидину гідрохлорид (0,1 %) + новокаїн (0,1 %)
3	Інактиватор № 3	Твін-80 (4 %) + лецитин (0,3 %) + гістидину гідрохлорид (0,1 %) + сапонін (3 %) + цистеїн (0,1 %)
4	Інактиватор № 4	Твін-80 (4 %) + лецитин (0,3 %) + гістидину гідрохлорид (0,1%) + сапонін (3 %) + цистеїн (0,1 %) + новокаїн (0,1 %)

На наступному етапі дослідження нами вивчено вплив комплексу інактиваторів на антимікробну активність ЛЗ. Результати дослідження представлені в табл. 6.4.

Таблиця 6.4 – Вплив комплексу інактиваторів на антимікробну дію досліджуваних ЛЗ

Інактиватор	Розведення препарату	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>
1	2	3	4	5
№ 1	1:10	0	0	0
	1:100	0	0	0
	1:200	0	0	0
	1:500	99	72	32
Контрольна суспензія мікроорганізмів	1:10	101	67	62
	1:100	94	63	61
	1:200	90	71	34
	1:500	115	78	40
№ 2	1:10	0	0	0
	1:100	0	0	0

Продовження таблиці 6.4

1	2	3	4	5
	1:200	0	0	0
	1:500	104	66	51
Контрольна суспензія мікроорганізмів	1:10	118	73	54
	1:100	118	73	54
	1:200	110	71	53
	1:500	113	65	55
№ 3	1:10	0	0	0
	1:100	0	0	0
	1:200	0	0	0
	1:500	93	86	32
Контрольна суспензія мікроорганізмів	1:10	114	78	54
	1:100	116	77	52
	1:200	110	85	39
	1:500	112	82	31
№ 4	1:10	0	0	0
	1:100	0	0	0
	1:200	0	0	0
	1:500	83	65	43
Контрольна суспензія	1:10	110	74	56
	1:100	110	73	54
	1:200	94	82	50
	1:500	91	81	52

Результати проведених мікробіологічними дослідженнями нами обґрунтовано вибір методу мембранного фільтрування для визначення загального числа бактерій.

Для цього 10 г досліджуваного препарату вносили у стерильну мірну колбу, доводили об'єм стерильним ФБР з натрію хлоридом пептоном та комплексом інактиваторів № 1 (підігрітим до 40-45 °С) з рН 7,0 до 100 мл,. Струшували (механічно) до утворення однорідної емульсії (зразок А).

Потім 10 мл зразка А переносили у стерильну мірну колбу, доводили об'єм стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1 (підігрітим до 40-45 °С) до 100 мл, енергійно струшували (зразок Б).

10 мл зразка Б (підігрітий на водяній бані до 40 - 45 °С) негайно фільтрували через мембранний фільтр з гідрофобним краєм (фірма Millipore) і відмивали 9×100 мл ФБР з твіну-80 (4 %), який попередньо підігріли до температури 40-45 °С.

Одержані результати наведені в табл. 6.5.

Таблиця 6.5 – Перевірка придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту методом мембранного фільтрування

Поживне середовище	B. cereus		E. coli		St. aureus	
№1	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль
	52	66	64	69	83	97

Аналіз даних табл. 6.5 показав, що при використанні методики мембранного фільтрування для визначення загального числа бактерій у присутності та відсутності розробленого ЛЗ отримано ідентичні результати. Отже, отримані результати свідчать про придатність методу мембранного фільтрування для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій у випробовуваному ЛЗ.

II. Перевірка придатності методики при випробуванні на окремі види мікроорганізмів [136] проводили шляхом приготування суспензії монокультур St. aureus ATCC 6538, Ps. aeruginosa ATCC 9027, E. coli ATCC 8539, S. typhimurium ATCC 144 (1000 КУО/мл). Потім відбирали рівні об'єми суспензії монокультур і використовували як інокулят 0,4 мл змішаної культури (10^2 КУО кожного тест-штаму мікроорганізму). Для розробки методики нами використано різні комплекси інактиваторів та використано метод розведення.

Результати перевірки придатності методики методом прямого висівання на рідке поживне середовище № 3 наведені в табл. 6.6. При прямому посіві на поживне середовище № 3 випробовуваний препарат проявляє антимікробну активність до E. coli та S. typhimurium у розведенні 1:1000.

Таблиця 6.6 – Придатність методики висівання на рідке поживне середовище № 3

Розведення препарату	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
		Дослід	Контроль	
1:100	E. coli	-	+	74
	S. typhimurium	-	+	88
1:500	E. coli	-	+	74
	S. typhimurium	-	+	88
1:1000	E. coli	-	+	74
	S. typhimurium	-	+	88

Для проведення дослідження 10 г досліджуваного ЛЗ поміщали в мірний циліндр і доводили об'єм до 100 мл стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів з рН 7,0 (підігрітим до 40-45 °С) – зразок В. 10 мл отриманої емульсії (1:10) переносили в 100 мл поживного середовища № 3. До поживного середовища № 3 вносили комплекси інактиваторів № 1, № 2, № 3 та № 4 (відповідно). 10 мл зразка В переносили у стерильний мірний флакон, доводили об'єм до 50 мл стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів (підігрітим до 40-45 °С) з рН 7,0 й отримали зразок Г (розведення 1:50). Енергійно перемішували і переносили 50 мл емульсії випробовуваного препарату до 500 мл поживного середовища № 3 з комплексом інактиваторів.

Результати перевірки придатності методики наведені в табл. 6.7.

Таблиця 6.7 – Придатність методики висіву на рідке поживне середовище №3 з використанням інактиваторів

Розведення препарату	Комплекс інактиваторів	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
			Дослід	Контроль	
1:10	№1	E. coli	-	+	74
		S. typhimurium			91
	№2	E.coli			74
		S. typhimurium			91
	№3	E. coli			74
		Salmonellatyphimurium			91
	№4	E. coli			74

Продовження таблиці 6.7

		<i>S. typhimurium</i>	-	+	91
1:50	№1	<i>E. coli</i>	+	+	83
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	95
	№2	<i>E. coli</i>	+	+	83
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	95
	№3	<i>E. coli</i>	+	+	83
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	95
	№4	<i>E. coli</i>	+	+	83
		<i>S. typhimurium</i>	+	+	95

Аналіз отриманих результатів (табл. 6.7) встановив, що при розведенні препарату в співвідношенні 1:50 з використанням інактиваторів для розведення препарату у складі поживного середовища № 3 усувається антимікробна активність досліджуваного препарату на поживному середовищі № 3. Наявність росту тест-мікроорганізмів на рідкому та густому поживних середовищах, як у присутності препарату, так і без препарату (контроль) доводять, що розроблена методика є придатною. Про придатність методики свідчить той факт, що для кожного з тест-культур у присутності зразка отримані позитивні результати ідентифікаційних тестів.

У подальшому вивчено антимікробну дію до тест-культур *St. aureus* (розведення 1:1000) та до *Ps. aeruginosa* (розведення 1:100) на поживному середовищі № 8. Встановлено, що випробовуваний препарат виявляє антимікробну активність до даних мікроорганізмів. Тому для розробки методики використано різні комплекси інактиваторів.

Результати перевірки придатності методики (наведено в табл. 6.8).

Пробопідготовка препарату проведена аналогічно з розділом по посіву на поживне середовище № 3.

Таблиця 6.8 – Придатність методики висівання на поживне середовище № 8

Розведення препарату	Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
		Дослід	Контроль	
1:100	<i>St. aureus</i>	-	+	64

Продовження таблиці 6.8

	<i>Ps. aeruginosa</i>	-	+	55
1:500	<i>St. aureus</i>	-	+	64
	<i>Ps. aeruginosa</i>	-	+	52
1:1000	<i>St. aureus</i>	-	+	64
	<i>Ps. aeruginosa</i>	-	+	52

Результати, представлені в табл. 6.8, свідчать, що при застосуванні комплексів інактиваторів (табл. 6.3) для розведення препарату та при введенні їх до складу поживного середовища № 8 не усувається антимікробна активність зразка до тест-культур *S. aureus*.

У подальшому використано метод мембранного фільтрування. Експериментально встановлено, що препарат у розведенні 1:100 практично можна профільтрувати в об'ємі 50 мл.

Результати перевірки придатності методики висівання прямим методом на поживне середовище № 8 з використанням інактиваторів наведені в табл. 6.9.

Таблиця 6.9 – Придатність методики висівання на густе поживне середовище № 8 з використанням інактиваторів

Розведення препарату	Комплекс інактиваторів	Тест-культури	Наявність росту на середовищах		КУО
			Дослід	Контроль	
1:10	№1	<i>St. aureus</i>	-		68
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		91
	№2	<i>St. aureus</i>	-		68
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		91
	№3	<i>St. aureus</i>	-		68
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		91
	№4	<i>St. aureus</i>	-		68
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		91
1:50	№1	<i>St. aureus</i>	-		41
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		45
	№2	<i>St. aureus</i>	-		41
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		45
	№3	<i>St. aureus</i>	-		41
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		45
	№4	<i>St. aureus</i>	-		41
		<i>Ps. aeruginosa</i>	+		45

Для підготовки проби 10 г препарату переносили у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 100 мл підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1 (твін-80 4 % + лецитин 0,3 % + гістидину гідрохлорид 0,1 %). Енергійно перемішували до утворення гомогенної емульсії.

10 мл емульсії (1:10) переносили у стерильний мірний флакон і доводили об'єм до 100 мл підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1.

Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту методом мембранного фільтрування на поживне середовище № 8 наведені в табл. 6.10.

Таблиця 6.10 – Придатність методики методом мембранного фільтрування на поживне середовище № 8

Тест-штами	Наявність росту на середовищах		КУО
	Дослід	Контроль	
		8	
<i>St. aureus</i>	+	+	80
<i>Ps. aeruginosa</i>	+	+	84

2 проби по 50 мл негайно фільтрували через 2 мембранні фільтри. Кожний фільтр відмивали 5×100 мл підігрітим до 40-45 °С ФБР з твіну-80 (4 %).

2 фільтри (загальна кількість препарату 1 г) вносили в 100 мл поживного середовища № 8, яке містило комплекс інактиваторів № 1.

Результати, представлені в табл. 6.10, підтвердили придатність методики випробування препарату на тест-культур *St. aureus* *Ps. aeruginosa* методом мембранного фільтрування – спостерігався ріст тест-штамів у присутності та у відсутності випробовуваного зразка на поживному середовищі № 8 та відповідних густих поживних середовищах.

Отримані позитивні результати ідентифікаційних тестів у присутності та відсутності випробовуваного зразка підтвердили придатність методики для кожного з тест-мікроорганізмів.

Наступним етапом наших досліджень стало проведення випробування розробленого ЛЗ, згідно розроблених методик, за показником “мікробіологічна чистота”, які були витримані в різних умовах зберігання.

Для визначення загального числа аеробних бактерій препарат у кількості 10 г переносили у стерильну мірну колбу, доводили об’єм до 100 мл підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з пептоном, натрію хлоридом та комплексом інактиваторів (твін-80 4 % + лецитин яєчний 0,3 % + гістидину гідрохлорид 0,1 % з рН 7,0. Механічно струшували до утворення однорідної емульсії (зразок А).

10 мл зразка А переносили у стерильну мірну колбу і доводили об’єм до 100 мл (підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР із пептоном, натрію хлоридом та комплексом інактиваторів рН 7,0). Енергійно перемішували до однорідності маси. Отримали зразок Б.

2 проби по 10 мл зразка Б фільтрували (негайно) через мембранні фільтри (фірма Millipore) з розміром пор $0,45 \pm 0,02$ мкм та діаметром 47 мм. Кожний фільтр відмивали 9 разів по 100 мл ФБР з твін-80 (4 %), який попередньо підігрівали до 40-45 °С.

Для визначення загального числа грибів 10 г препарату переносили у стерильну мірну колбу, доводили об’єм підігрітим до 40-45 °С ФБР з твіну-80 (4 %), рН 7,0 до 100 мл. Із проби в розведенні 1:10 відбирали двічі по 1 мл і переносили у 2 чашки Петрі. Чашки заливали 15 - 20 мл розплавленим при 40-45 °С густим поживним середовищем № 2.

Для проведення випробування на наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій 10 г препарату поміщали в мірну колбу і доводили об’єм до 100 мл підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів рН 7,0 (зразок В). До

поживного середовища № 3 вносили комплекс інактиваторів (твін-80 4 % + лецитин 0,3 % + гістидину гідрохлорид 0,1 %).

10 мл випробуваного зразка В переносили у стерильну мірну колбу, доводили об'єм до 50 мл підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів рН 7,0. Отримали зразок Г (розведення 1:50). Енергійно перемішували і переносили 50 мл емульсії випробуваного препарату до 500 мл поживного середовища № 3 з комплексом інактиваторів.

Для випробування на наявність *St. aureus* та *Ps. aeruginosa* 10 г препарату переносили у стерильний мірний флакон і доводили об'єм до 100 мл стерильним підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів (твін-80 (4 %) + лецитин (0,3 %) + гістидину гідрохлорид (0,1 %)). Енергійно перемішували до утворення гомогенної емульсії.

10 мл емульсії (1:10) переносили у стерильний мірний флакон і доводили об'єм до 100 мл підігрітим до 40-45 °С стерильним ФБР з натрію хлоридом, пептоном та комплексом інактиваторів № 1.

2 проби по 50 мл випробуваного зразка переносили на два мембранні фільтри і негайно фільтрували. Після закінчення фільтрування відмивали кожний мембранний фільтр п'ятьма порціями, по 100 мл кожна, підігрітим до 40-45 °С ФБР з твіну-80 (4 %). Два мембранні фільтри (загальна кількість препарату 1 г) поміщали в 100 мл поживного середовища № 8, яке містило комплекс інактиваторів (твін-80 (4 %) + лецитин (0,3 %) + гістидину гідрохлорид (0,1 %)).

Результати дослідження показника „мікробіологічна чистота” наведено в табл. 6.11.

Таблиця 6.11 – Результати дослідження ЛЗ за показником „мікробіологічна чистота”

Умови та термін зберігання	Сумарна кількість бактерій і грибів
Безпосередньо після виготовлення	менше 10^2
Зберігання 27 міс у природніх умовах	
при 15-25 °С	менше 10^2
при 2-8 °С	менше 10^2

Нормування мікробіологічної чистоти розробленого ЛЗ встановлено відповідно до розділу 5.14 ДФУ [136], як для готових лікарських засобів (категорії 2).

Як видно з табл. 6.11, загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів в 1 г кожного зразка: менше 10^2 бактерій і грибів сумарно. У досліджених зразках не виявлено *Ps. aeruginosa* та *St. aureus* і представників родини *E. coli*.

Таким чином, розроблена методика випробування (бактерії – методом мембранного фільтрування, гриби – методом прямого висівання) показника „мікробіологічна чистота” для ЛЗ у формі крему.

Проведені дослідження розробленого ЛЗ встановили їх відповідність вимогам ДФУ [136] за показником “мікробіологічна чистота”.

6.2 Обговорення фармакологічних досліджень розробленого лікарського засобу

Гостра токсичність. Визначення гострої токсичності (LD_{50}) при внутрішньо-шлунковому введенні проводили на 20 білих нелінійних щурах масою 180-220 г. Експериментальні тварини були розділені на 4 групи по 5 тварин у кожній групі. Перша група – контрольна (інтактна).

Тваринам внутрішньо-шлунковому вводили розроблений крем у дозах 2500, 5000 мг/кг. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб. Для визначення критеріїв оцінки гострої токсичності препарату при внутрішньо-шлунковому використанні відмічали кількість тварин, що загинули, їх загальний стан, функціональний стан і стан шкіри.

Встановлено, що протягом 14-ти денного спостерігання за експериментальними щурами не спостерігалась загибель тварин. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від тварин контрольної групи. Усі тварини мали нормальний апетит, шкіра була нормального кольору. Змін температури тіла і тургор тканин не спостерігався. У всіх тварин зберігалася рефлекторна збуджуваність, змін у сечеспусканні та дефекації не спостерігалось. Шерстяний покрив гладкий. Загальна поведінка тварин експериментальних груп не відрізнялася від поведінки тварин контрольної групи [3]. Отримані результати дослідження наведено у табл. 6.12.

Таблиця 6.12 – Вивчення гострої токсичності (ЛД₅₀) препарату при епікутанному використанні у щурів (n=5, P=0,05)

№ групи	Досліджувані дози, мг/кг	Кількість тварин загинули/вижили
1 інтактні	-	0/5
2 дослідна	2500	0/5
3 дослідна	3000	0/5
4 дослідна	5000	0/5

Таким чином отримані результати досліджень свідчать про те, що розроблений лікарський засіб не виявляє токсичної дії на тварин при внутрішньо-шлунковому введенні.

ЛД₅₀ при внутрішньо-шлунковому введенні препарату встановити не вдалось, тому що об'єм препарату перевищував допустимий рівень. Отже, отримані результати, можна зробити висновок, що досліджуваний препарат належить до відносно нетоксичних речовин (V клас токсичності) [175].

Визначення токсичності крему в субхронічному досліді. Хронічну токсичність крему вивчали при тривалому застосуванні.

Дослідження шкірно-резорбтивної дії крему проводили на 24-х білих безпорідних щурах: 12-ти самцях і 12-ти самках. Для експерименту сформували 4 групи (по 6 тварин): дві – контрольні, дві – отримували

досліджуваний препарат. Крем у кількості 0,5 г/тварину наносили на вистрижену ділянку шкіри 2×2 см, що складає 5 % від площі шкірних покривів тварин. Доза препарату обумовлена тим, що є достатньою для зазначеної площі, й окрім того, мінімальною, яка не викликає токсичного ефекту. Контрольним тваринам аналогічним чином на оброблену ділянку шкіри наносили основу крему. Тривалість дослідження складала 1 міс., що обумовлено вимогами ДФУ до вивчення нових ЛЗ. Препарат наносили тваринам щодня протягом усього періоду досліджень.

Протягом усього періоду експерименту тварини всіх груп знаходились в однакових умовах на повноцінному раціоні відповідно до встановлених норм. Порівняльний аналіз зовнішнього вигляду, поведінки і відношенням до їжі піддослідних тварин не відрізнялися від даних показників контрольних груп. Змін поведінки тварин не відмічено. Ознак запалення, тріщин, себореї не відмічено.

Вибір показників для оцінки загальнотоксичної дії крему на організм у хронічному експерименті проводили за наступними показниками: ступінь ушкоджуючої дії препарату при його тривалому надходженні до організму тварин з подальшим виявленням чутливих до препарату органів і систем.

Резорбтивну дію препарату оцінювали за показниками периферичної крові, функціонального стану печінки і нирок, коефіцієнтів маси внутрішніх органів, стану центральної нервової і серцево-судинної систем. Усі показники були проаналізовані в динаміці: початок експерименту і кінець експерименту (через 1 міс. від початку нанесення препарату).

Аналіз отриманих даних показує, що препарат не викликає змін показників, що вивчалися (табл. 6.13, 6.14).

Таблиця 6.13 – Динаміка зміни маси тіла при 14-ти добовому нанесенні крему на шкіру білих щурів (n = 5; P = 95 %)

Група	Початкова маса тіла тварин, г	Період досліджень	
		7 доба	14 доба
Контроль	220,2 $\pm$ 5,13	232,1 $\pm$ 3,12	251,5 $\pm$ 3,07
Дослід	180,9 $\pm$ 3,14	250,7 $\pm$ 3,70	261,3 $\pm$ 7,53

Таблиця 6.14 – Абсолютна маса внутрішніх органів (г/кг) після 14-ти добового нанесення крему на шкіру білих щурів (n = 5; P = 95 %)

Орган	Абсолютна маса (середні показники), г/мг	
	Крем	
	Контроль	Дослід
Печінка	11,21 $\pm$ 1,13	10,65 $\pm$ 1,21
Легені	1,31 $\pm$ 0,71	1,34 $\pm$ 0,11
Селезінка	1,36 $\pm$ 0,21	1,25 $\pm$ 0,19
Серце	0,94 $\pm$ 0,32	0,84 $\pm$ 0,13
Мозок	1,62 $\pm$ 0,27	1,61 $\pm$ 0,37
Гонади	2,97 $\pm$ 0,16	2,95 $\pm$ 0,27
Наднирки	0,035 $\pm$ 0,01	0,039 $\pm$ 0,01
Нирки	1,90 $\pm$ 0,02	1,86 $\pm$ 0,03
Тімус	0,39 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,03

Показники морфологічного стану крові білих щурів після 14-ти добового нанесення крему на шкіру наведено в табл. 6.15.

Таблиця 6.15 – Показники морфологічного стану крові після 14-ти добового нанесення крему на шкіру білих щурів (n = 5; P = 95 %)

Назва показників	Крем	
	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	12,1 $\pm$ 0,14	11,8 $\pm$ 1,17
Еритроцити, 10^{12} /л	9,6 $\pm$ 0,32	9,8 $\pm$ 0,37
Лейкоцити 10^9 /л	29,1 $\pm$ 2,03	30,1 $\pm$ 2,51
Сегментоядерні нейтрофіли	18,1 $\pm$ 1,17	18,4 $\pm$ 3,14
Лімфоцити	71,4 $\pm$ 3,12	71,6 $\pm$ 2,12
Моноцити	7,57 $\pm$ 1,15	6,7 $\pm$ 1,03
Еозинофіли	3,1 $\pm$ 0,40	3,4 $\pm$ 0,52

Дослідження подразнюючих властивостей препарату при одноразовому нанесенні на шкіру проводились на тваринах: білих щурах (масою 200 - 220 г) та кролях (вагою 2,0 - 2,5 кг).

У результаті експерименту встановлено, що при одноразовому нанесенні на шкіру тварин (щурі, кролі) препарату не спостерігається симптоми подразнення. Також при багаторазовому нанесенні на шкіру тварин не виявлено подразнюючої дії препарату.

Таким чином, доведено, що при одноразовому нанесенні препарату на шкіру тварин не викликає місцево-подразнюючої дії.

Експеримент по визначенню подразнюючої дії препарату на слизову оболонку очей проводили на кролях (крім альбіносів).

У нативної формі препарат наносили на слизову оболонку ока кроля (50 мг у вигляді робочого 20 % розчину). Доведено відсутність симптомів подразнення слизової оболонки ока упродовж усього періоду експерименту. Тобто препарат не володіє подразнюючими властивостями крему при контакті з слизовими оболонками ока.

Таким чином встановлено відсутність резорбтивно-токсичної дії препарату і при епікутанному надходженні в організм.

Вивчення місцевоанестезуючого ефекту препарату. Дослідження місцевоанестезуючого ефекту проводили на моделі анестезії ока кроля. Дослід проводили на 10 кролях-самцях. Як препарат порівняння використовували мазь виробництва ФФ Дарниця “Левосин” з вмістом тримекаїну в кількості 3,0 г /100 г.

Тварини були розподілені на 2 групи, в кожній групі по 5 кролів. Тваринам 1-ої групи за нижню повіку закладали по 0,1 г препарату. Тваринам 2-ої групи закладали таку ж кількість препарату “Левосин”. Потім через 30 сек після початку експерименту подразнювали кон’юнктиву (проводили кінським волосом по поверхні ока від зовнішнього кута в напрямку зіниці). Подразнення повторювали через кожні 10 сек. Швидкість появи місцевої анестезії визначали за часом від закладання досліджуваного зразка до зникнення реакції при

подразненні ока. Тривалість дії анестезуючої речовини визначали за часом відновлення реакції ока на подразнення [152]. Отримані результати наведені в табл. 6.16.

Таблиця 6.16 – Вплив крему на анестезію ока кроля ($n = 5$; $P = 95 \%$)

Об'єкт дослідження	Швидкість появи місцевої анестезії, сек	Тривалість анестезії, сек
Крем	171±21	322±21
Мазь “Левосин”	152±17	269±18

Аналіз даних, наведених у табл. 6.16 показав перевага розробленого препарату (швидкий і тривалий місцево-анестезуючий ефект) перед препаратом порівняння.

Узагальнюючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок: крем за токсикологічними властивостями відноситься до 5 класу небезпеки (безпечні сполуки), не проявляє резорбтивно-токсичної та подразнюючої дії на організм тварин. Сенсibiliзуючі властивості відсутні [195].

Висновки до розділу 6

1. Встановлено показник “мікробіологічна чистота” для розробленого крему, що містить цефазолін, декамтоксин та бензокаїн. Доведено, що для визначення бактерій оптимальним є метод мембранного фільтрування, а для грибів - метод прямого висівання.

2. Встановлено, що в розробленому ЛЗ загальне число життєздатних аеробних бактерій не перевищує 10^2 мікроорганізмів в 1 г бактерій та грибів сумарно; не виявлено St., Ps. та представників ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій, що відповідає вимогам ДФУ.

3. Вивчена токсикологічна характеристика опрацьованого крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном в “гострому” дослідженні на теплокровних тваринах. Середньо-смертельну дозу (LD_{50}) при внутрішньо-

шлунковому введенні встановити не вдалось, оскільки об'єм перевищив допустимий рівень.

4. Встановлено, що за показником “середньосмертельна доза при надходженні до шлунку” лікарський засіб відносяться до відносно нетоксичних речовин (V клас токсичності).

5. Результати проведених фармакологічних досліджень свідчать про відсутність резорбтивно-токсичного впливу, сенсibiliзуючих властивостей та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви.

6. Патоморфологічні дослідження органів тварин при вивченні гострої токсичності ЛЗ показали, що ЛЗ розроблений крем із цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном не викликає патологічних змін у внутрішніх органах. Із позицій токсикології даний ЛЗ є безпечними.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях

195. Шматенко О.П., Підлісний О.В., Притула Р.Л. Розробка м'якої лікарської форми з антимікробними, протизапальними та анестезуючими властивостями для потреб медичної служби Збройних Сил України. *Наукова конференція молодих вчених* : зб. тез. доп., м. Київ. 2020. 25-27 трав. Київ. 2020. С. 64.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнені та експериментально обґрунтовані наукові підходи до створення сучасних ранозагоювальних м'яких лікарських засобів у формі крему з антибактеріальною, протизапальною та анестезуючою дією для потреб медичної служби ЗС України.

1. Надана аналітична оцінка структури захворювань, основних видів поранень і травм серед військовослужбовців показали, що у сучасних локальних воєнних конфліктах частота ізольованих поранень сягає 60-65 %, множинних – 10-13 %, поєднаних – 20-22 %, комбінованих – 2-3 %, інфекційні ускладнення трапляються у 25-35 % поранених відповідно.

З урахуванням етіопатології ранового процесу, мікробіології гнійної рани і комплексу показників оцінки ефективності місцевого лікування ранового процесу узагальнено концепцію та методологію щодо системної терапії ран та зазначено, що препаратами вибору є МЛЗ, які б включали у своєму складі високоефективні АФІ протизапальної, антимікробної і знеболюючої дії.

2. Маркетинговими дослідженнями встановлено, що найбільш призначуваними ЛЗ є антибіотики (цефалоспорини та фторхінолони) та складають 83,59 %. Сегмент ЛЗ, що застосовуються для лікування відкритих ран та вогнепальних поранень станом на 2018 р. представлено 267 виробниками, при цьому 22 виробники забезпечують 85 % потреб сегмента в упаковках.

Визначено, що у лікуванні ран, у тому числі, внаслідок вогнепальних поранень у період 2014-2019 рр. застосовано близько 143 МНН, 900 торгових найменувань ЛЗ від 247 виробників.

3. Комплексними фармако-технологічними, фізико-механічними та фізико-хімічними дослідженнями науково обґрунтовано склад та раціональну технологію антимікробного крему з протизапальною та анестезуючою дією із використанням цефазоліну (1 мг), декаметоксину (1 мг) та бензокаїну (50 мг), яка передбачає певний температурний режим приготування, порядок введення

АФІ та допоміжних речовин до водної та масляної фаз, частоту та тривалість перемішування:

- обґрунтовано оптимальний носій для крему – емульсійну основу суміші комплексу емульгаторів I та II роду: віск емульсійний – 5,6 %, МСГ – 2,4 % при сталій концентрації масла вазелінового 20,0 %.

- структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано введення до складу основи крему розчину полімеру – натрію альгінат у кількості 2,5 %. Для забезпечення гарної намащуваності до складу емульсії введено диметикон -1%.

- біофармацевтичними дослідженнями (метод “in vitro”) встановлено оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи: цефазолін і бензокаїн введені до складу основи у формі суспензії з ПЕО-400, декаметоксин розчинений у мінімальній кількості води для виготовлення розчину альгінату натрію. Гідрофільна фаза введена до ліпофільної (сплав емульгаторів із маслом вазеліновим). Температурний режим ведення технологічного процесу – до 90 °С., що підтверджено термогравіметричними дослідженнями.

Досліджено вплив фармацевтичних факторів на антимікробну активність крему та встановлено, що оптимальний метод приготування крему є гарячий/холодний.

Визначені фізико-хімічні показники розробленого крему, які дозволили встановити методи контролю якості: однорідність, термо- та колоїдну стабільність; кислотно-лужний баланс (5,5–6,5); герметичність та масу вмісту контейнера (28,0 до 32,0 г).

Проведені реологічні дослідження розробленого препарату підтвердили його відповідність поставленим вимогам.

4. На підставі комплексу фармако-технологічних, фізико-механічних, фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень розроблено промислову технологію та відповідну документацію на запропонований ЛЗ (технологічні інструкції / протоколи виготовлення серій, виробничу рецептуру). Технологію розробленого крему апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” та в умовах аптеки КП “Бориспільська

центральна аптека № 24”, КП “Яготинська центральна районна аптека № 20”; фармацевтичний центр НВМКЦ “ГВКГ”.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес ряду ВНЗ України та до використання в роботі відділів медичного постачання ВМКЦ ЗС України та ДПС України.

5. Експериментально доведена стабільність опрацьованого МЛЗ при зберіганні, що дозволило встановити його термін придатності: 2 роки при температурі 2 - 25 °С в алюмінієвих тубах.

6. Фармакокінетичними дослідженнями “in vitro” встановлена закономірність вивільнення АФІ, що входять до складу крему: константа швидкості процесу вивільнення для цефазоліну зменшується з $1,8 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ до $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, для бензокаїну – з $1,6 \cdot 10^{-1} \text{ с}^{-1}$ до $1,2 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, для декаметоксину – з $5,2 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ до $9,2 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. Швидкість процесу вивільнення АФІ спочатку йде повільно, а далі – прискорюється при збільшенні періоду напіввивільнення, що вказує на пролонгований ефект розробленого крему. Величини показника періоду напіввивільнення АФІ склали для цефазоліну збільшується від 39 с до 5331 с, бензокаїну – від 0,62 с до 138 с, декаметоксину – від 11 с до 7291 с.

7. Фармакологічними дослідженнями встановлена нешкідливість розробленого МЛЗ, що підтверджено результатами вивчення місцевоподразнюючої, алергізуючої дії та гострої токсичності на лабораторних тваринах.

Встановлено відсутність резорбтивно-токсичного впливу, сенсibiliзуючих властивостей та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви, патологічні зміни у внутрішніх органах відсутні. З позицій токсикології даний ЛЗ є безпечними.

Випробування опрацьованого крему за показником “мікробіологічна чистота” встановили його відповідність нормам ДФУ 1.4 (2.6.12, 2.6.13) як для ГЛЗ: в 1 г МЛЗ загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМК) менше 10^2 бактерій і грибів (ТУМС) сумарно. *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* і представники родини *Escherichia coli* відсутні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии : руководство для врачей. Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2007. С. 46-77.
2. Маслов В.И. Хирургия. Москва : Академия, 2012. 288 с.
3. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. Ростов-на-Дону : Феникс, 2006. 427 с.
4. Заруцкий Я.Л. Хирургическая инфекция. Київ : Феникс, 2009. 296 с.
5. Шабловская Т.А. Панченков Д.Н. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013. Т. VI, № 4. С. 498-507.
6. Шапринський В.О., Скальський С.С., Паламарчук С.В., Шапринський Є.В. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2015. № 3. С. 70-73.
7. Esposito S., Noviello S., Leone S. The epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infection. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 2. P. 109-115.
8. Rolstadt B., Ovington L. Principles of wound management. *Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts*. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 2007. P. 391-425.
9. Огляд наукових публікацій, присвячених дослідженню проблемних питань організації медичного забезпечення військ у зоні АТО / А.М. Галушка та ін. *Військова медицина України*. 2018. Т.18, №2. С.12-24.
10. Булах О.Ю. Дослідження санітарних втрат Збройних Сил України та напрямків оптимізації медичного забезпечення в ході АТО. *Збірник наук. праць НВМКЦ «ГВКГ»*. Київ, 2015. Вип. 22. С. 15-25.
11. Заруцький Я.Л. Ткаченко А.Є. Особливості надання хірургічної допомоги під час АТО. *Військова медицина України*. 2015. Т. 15, № 1. С. 35-40.

12. Воєнно-польова хірургія / за ред. Я.Л. Заруцького, В.Я. Білого. Київ : Фенікс, 2018. 552 с.
13. Кузин М.И. Общие принципы лечения гнойных ран : метод. рекомендации. Москва, 1985. 31 с.
14. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Москва, 2009. 92 с.
15. Даценко Б.М. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции. *Клінічна хірургія*. 2007. № 11-12. С. 19-20.
16. Даценко Б.М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. Проблемы лекарственной терапии. Київ : Здоров'я, 1995. 344 с.
17. Кондратенко П.Г. Соболев В.В. Хирургическая инфекция. Практическое руководство. Донецк : «Новий світ», 2007. 511 с.
18. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич и др. *Хирургия*. 2011. № 5. С. 72-77.
19. Acute wounds: an overview of the physiological healing process / E.A. Baker et al. *Nurs Times*. 2004. Vol. 27, № 2. P. 50-53.
20. Даценко Б.М., Белов С.Г., Тамм Т.И. Гнойная рана Київ : Здоров'я, 1985. 136 с.
21. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Б.М. Костюченко и др.; под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. [2-е изд.] Москва : Медицина, 1990. 592с.
22. Krasner D. Wound Care: how to use the Red-Yellow-Black system. *Am. J. Nursing*. 1995. Vol. 95, № 5. P. 44-47.
23. Is the red-yellow-black scheme suitable to classify donor site wounds? An inter-observer analysis / A.M Eskes et al. *Burns*. 2011. Vol. 37, № 5. P. 822-828.
24. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. Москва : БИНОМ, 2008. 240 с.
25. Efron P.A. Moldawer L.L. Cytokines and wound healing: the role of cytokine and anticytokine therapy in the repair response. *J Burn Care Rehabil*. 2004. Vol. 25, № 2. P. 149-160.

26. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007. Vol. 127, № 3. P. 514-525.
27. Eming S.A., Brachvogel B., Odorisio T. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem.* 2007. Vol. 42, № 3. P. 115-170.
28. Тамм Т.И., Белов С.Г. Критерии оценки течения гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях и полостях. *Клініч. хірургія.* 2003. № 11. С. 59-60.
29. Іващенко Д.М. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія», Полтава, 2017. 24 с.
30. Даценко Б.М., Тамм Т.И. Патофизиология и морфология гнойной раны. *Клінічна хірургія.* 2003. № 11. С. 46-47.
31. Даценко Б.М. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии. *Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2007. Т. 7, Вип. 1-2 (17-18). С. 212-214.
32. Grey J.E., Enoch S., Harding K.G. Wound. *BMJ.* 2006. Vol. 32, № 75. P. 285-288.
33. Оценка микроциркуляции гнойных ран / Дуванский В.А. и др. *Лазерная медицина.* 2016. Т. 20. № 3. С. 102.
34. Хирургические инфекции: практическое руководство / Сидоренко В.С. и др.; под.ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. Москва : Литтерра, 2006. 736 с.
35. Broughton G., Janis J.E., Attinger C.E. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006. Vol. 117, № 7. P. 1-32.
36. Vanwijck R. Surgical biology of wound healing. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2001. Vol. 156, № 3-4. P. 175-184.

37. Chen L., Mehta N.D., Zhao Y. Absence of CD4 or CD8 lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing. *Exp Dermatol*. 2014. Vol. 23, № 3. P. 189-194.

38. Возможность репарации мягких тканей в условиях экспериментальной гнойной раны / С.В.Белова и др. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016. Т. 79, № 7. С. 35-38.

39. Wound healing: the role of growth factors / A.T. Grazul-Bilska et al. *Drugs Today (Barc)*. 2003. Vol. 39, № 10. P. 787-800.

40. Xue M., Jackson C.J. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015. Vol. 4, № 3. P. 119-136.

41. Cha J., Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007. Vol. 25, № 1. P. 73-78.

42. Kachgal S., Mace K.A., Boudreau N.J. The dual roles of homeobox genes in vascularization and wound healing. *Cell Adh Migr*. 2012. Vol. 6, № 6. P. 457-470.

43. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. *Consilium medicum. Хирургия*. 2007. Т. 9, № 1. С. 9-16.

44. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия*. 2011. № 4. С. 51-59.

45. Сажин В.П., Авдовенко А.Л., Бодрова Н.Г. Ранняя диагностика внутрибольничной инфекции на основе мониторинга раневой микрофлоры в отделении гнойной хирургии. *Хирургия*. 2007. № 10. С. 30-34.

46. Волков А.О., Большакова Г.М. Мікрофлора гнійних ран та сучасні підступи щодо застосування антисептиків в хірургічній практиці *Annals of Mechnikov Institute*. 2009. № 2. С. 19-23.

47. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов : рук. для врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.

48. Воєнно-польова хірургія : підручник за ред. Я.Л. Заруцького, В.М. Запорожана. Одеса : ОНМедУ, 2016. 416 с.
49. Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update (endorsed by the Infection Diseases Society of America and the Surgical Infection Society) / D.R. Hospenthal et al. *J Trauma*. 2011. Vol. 71 (2). P. 210-264.
50. Bolton L. Operational definition of moist wound healing. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007. Vol. 34. P. 23-32.
51. Bryan J. Moist wound healing: a concept that changed our practice. *J. Wound Care*. 2004. Vol. 13. P. 227-235.
52. Steed D.I., Donohoe D., Webster M.W., Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J. Am. Coll. Surg*. 1996. Vol. 183. P. 61-65.
53. Brown D.L., Kao W.W., Greenhalgh D.G. Apoptosis down-regulates inflammation under the advancing epithelial wound edge. *Surgery*. 1997. Vol. 121. P. 372-380.
54. Collier M. Wound bed preparation: theory to practice. *Nurse Stand*. 2003. Vol. 17. P. 45-52.
55. Falanga V. Introducing the concept of wound bed preparation. *Int. Forum Wound Care*. 2001. Vol. 16. P. 1-4.
56. Третьяков А.А., Петров С.В., Неверов А.Н., Щетинин А.Ф. Лечение гнойных ран. *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 6. С. 680-687.
57. Нурмаков Д.А. Лечение гнойных ран (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2016. Т. 1, № 3. С. 134-137.
58. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия*. 2011. Т. 13, № 3. С. 214-222.
59. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *РМЖ «Хирургия»*. 2013. № 5. С. 282-289.

60. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Рябов А.Л., Кулабухов В.В. Современные возможности комплексного лечения гнойных ран. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2009. Т. 4, № 2. С. 9-12.
61. Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. Современные раневые покрытия. Часть I. *Вестник хирургии*. 2009. Т. 168, № 3. С. 98-101.
62. Jones V., Grey J.E., Harding K.G. ABC of wound healing. Wound dressings. *BMJ*. 2006. Vol. 332. P. 777-780.
63. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю.С. Винник и др. *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 5. С. 552-558.
64. Anghel I. Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonal biofilm development. *Nanoscale Research Letters*. 2012. Vol. 7., P. 690.
65. Peinemann F., Sauerland S. Negative-Pressure Wound Therapy. Systematic Review of randomized Controlled Trials. *Deutsches Arzteblatt International*. 2011. Vol 108 (220). P. 381-389.
66. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В.Н. Оболенский и др. *РМЖ «Хирургия»*. 2010. Т. 18, № 17. С. 1064-1072.
67. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / В.Н. Оболенский и др. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012. № 12. С. 50-55.
68. Ивануса С.Я., Зубарев П.Н., Рисман Б.В., Литвинов О.А. Современные принципы лечения гнойных ран : учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия». Санкт-Петербург : «Онли-Пресс», 2017. 36 с.
69. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. Київ : Морион, 2013. 2360 с.
70. Родин А.В., Привольнев В.В., Савкин В.А. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-

хирурга. *Абдоминальная хирургия. Стационарозамещающие технологии.* 2017. Т. 67-68, № 3-4. С. 43-48.

71. Povidone-iodine in wound healing: A review of current concepts and practices / P.L. Bigliardi et al. *Int. J. Surg.* 2017. Vol. 44. P. 260-268.

72. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. Проф. Б.Р. Гельфанда и др. Москва : «Издательство МАИ», 2015. 109 с.

73. Девятов В.А. Применение в хирургии электрохимически активированных водных растворов и лекарственных средств на их основе. *Врач.* 2000. № 5. С. 30-31.

74. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy / P.M.Vogt et al. *Wound Repair Regen.* 2001. Vol. 9, № 2. P. 116-122.

75. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями / И.А. Чекмарева и др. *Хирургия.* 2014. № 1. С. 54-58.

76. Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017. Т. 19, № 2. С. 131-138.

77. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых и др. *Новости хирургии.* 2015. Т. 23, № 2. С. 138-144.

78. Кубышкин В.А., Хлебников Е.П. Антибиотикопрофилактика инфекции области хирургического вмешательства в плановой абдоминальной хирургии. *РМЖ. Урология. Хирургия.* 2003. Т. 11, № 24. С. 43-48.

79. Коженков В.С., Кудієвський А.В., Пшец В.М., Резніченко Ю.Г. Застосування цефалоспоринів третього покоління з метою профілактики та терапії гнійних ускладнень в травматології та ортопедії. *Запорізький медичний журнал.* 2004. Т. 25, № 4. С. 27-30.

80. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой. *Consilium medicum*. 2005. Т. 7, № 4. С. 18-20.

81. Привольнев В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. Проф. Б.М. Костюченка*. 2015. Т. 2, № 1. С. 13-18.

82. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012. Т. 14, № 2. С. 118-132.

83. Neely A.N., Gardner J., Durkee P. Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? *J. Burn. Care Res*. 2009. Vol. 30, № 1. P. 19-29.

84. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В., Митиш В.А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. 2016. Т. 3, № 1. С. 19-24.

85. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая волна, 2013. 1216 с.

86. Використання бактеріофагів у комплексі лікування хронічних ран / О.В. Лігоненко та ін. *Клінічна хірургія*. 2011. № 11. С. 29.

87. Обзор местных медикаментозных средств, применяемых в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б.Г. Стеценко и др. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*. 2018. Т. 5, № 1. С. 10-15.

88. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов. *Иммунология*. 2004. № 4. С. 247-251.

89. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция. *Иммунология*. 2005. № 1. С. 4-7.

90. Григорян А.Ю., Мишина Е.С., Горохова А.С. Местное лечение гнойных ран медикаментозной комбинацией на основе полиэтиленоксида.

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 2 (ч. 1). С. 20-23.

91. Яремчук А.А. Технология получения и стандартизация комбинированной мази с бензалкония хлоридом, левомицетином и декспантенолом : автореф. дис. канд. фарм. н. 14.04.01 «Технология получения лекарств, фарм. химия, фармакогнозия. Орг. фармац. дела», Витебск, 2013. 23 с.

92. Переваги складу та активності нової комбінованої мазі з етонієм у лікуванні ранового процесу / Л.Б. Іванчик та ін. *Врачебное дело.* 2019. № 1-2. С. 126-133.

93. Jonson S.M., Saint John B.E., Dine A.P. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surgical Infections.* 2008. Vol. 9, № 2. P. 205-213.

94. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля / А.Ю. Григорьян и др. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация.* 2011. Т. 111, № 16. Выпуск 15. С. 205-211.

95. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье : ЗГМУ, 2005. 160 с.

96. Гринь И.В., Миронченко С.И., Гринь В.В. Влияние мази тиотриазолина с наночастицами серебра на заживление термического ожога у крыс. *Междунар. студ. научный вестник.* 2014. № 2. URL: <http://www.eduherald.ru/article/viewd/11847>.

97. Измайлов С.Г., Жариков А.Ю., Бесчастнов В.В., Ботяков А.А. Экспериментальное обоснование применения мазей на водорастворимой основе, содержащих ксимедон, в лечении гнойных ран мягких тканей. Материалы IV Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием, Ярославль, 14-15 мая 2007. Ярославль, 2007. С.119 – 121.

98. Безрукавий Є.А. Розробка складу, технології та дослідження мазі для застосування на стадії репарації ран : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня

канд. фармацевт. наук : 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація», Харків, 2007. 21 с.

99. Ахмед Имад Махмуд. Разработка составов, технологии и исследования мазей с эритромицином эстолатом для лечения местных гнойно-воспалительных процессов : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук. 15.00.01 «Технология получения лекарств. Орг. фармацевт. дела», Курск, 2003. 21 с.

100. Пат. на корисну модель № 53420 Україна, МПК (2006) А 61 К 36/49, А 61 К 129/00, А 61 К 31/08. Спосіб одержання засобу з протизапальною, мембраностабілізуючою та антимікробною активністю / Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В., Яковлева Л.В., Ткачова О.В. ; заявник та патентовласник НФаУ. №U201002924 ; заявл. 15.03.10; опубл. 11.10.2010. Бюл. 19. 4 с.

101. Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В. Вибір та обґрунтування складу нової мазі на основі густого екстракту кори дуба. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 47-49.

102. Дикий І.Л. Мікробіологічне обґрунтування придатності хлорофіліпту для створення м'якої лікарської форми антиінфекційного призначення. *Вісник фармації*. 2005. № 4. С. 73-76.

103. Физико-химические показатели кедрового и льняного масел и создание лекарственных форм на их основе / Т.А. Байтукалов и др. *Вестник РУДН, серия Медицина. Специальность Фармация*. 2004. № 4. С. 253-256.

104. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

105. М'які лікарські засоби. *Технологія ліків промислового виробництва*. Ч. 2 / В.І. Чуєшов та ін. Харків : НФаУ «Оригінал», 2013. С. 205-262.

106. Шостак Т.А., Білоус С.Б., Гудзь Н.І., Калинюк Т.Г. Порівняльний аналіз фармакопей провідних країн світу щодо класифікації м'яких лікарських

засобів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. № 3-4. С. 136-139.

107. Яковлева Л.В., Ткачева О.В., Бутко Ч.О., Ларяновська Ю.Б. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран : метод. рекомендації. Харків : Вид-во НФаУ, 2013. 52 с.

108. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / за ред. проф. І.М. Перцева. Вінниця : Нова книга, 2007. 728 с.

109. Біофармація: підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. IV рівня акредитац. / О.І. Тихонов та ін. ; за ред. О.І. Тихонова. Харків : НФаУ «Золоті сторінки», 2010. 238 с.

110. Білоус С.Б., Калинюк Т.Г., Гудзь Н.І. Актуальні питання фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування. *Фармацевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 16-26.

111. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : под ред. проф. И.М. Перцева. Харків : Издат. НФаУ : «Золотые страницы», 2003. 288 с.

112. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasburg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 2014. 3656 p.

113. The United States Pharmacopoeia. 37th ed., The National Formulary 32, 2014. 5230 p.

114. Recent advances in novel topical drug delivery system / D.Bhowmik et al. *The Pharma innovation*. 2012. Vol. 1, N 9. P. 12-31.

115. Кочергин Н.Г., Петрунин Д.Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии. *Український журнал дерматологи, венерології, косметології*. 2012. Т. 47, № 4. С. 59-67.

116. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, линиментов, кремов) (обзор) / О.А. Семкина и др. *Хим.-фармац. журн*. 2005. Т. 39, № 8. С. 45-48.

117. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч.

посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закладів / І.М. Перцев та ін. Харків: Золоті сторінки, 2010. 598 с.

118. Перцев И.М., Беркало Н.Н., Гудоров С.А., Постольник В.В. Значение осмотических свойств мазей при их использовании в медицинской практике. *Вісник фармації*. 2002. Т. 30, № 2. С.7.

119. Давтян Л.Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія. *Фармацевтичний журнал*. 2003. № 3. С.74-77.

120. Слюсар О.И. Разработка составов и технологии мягких лекарственных форм ранозаживляющего действия с левомицетином и метилурацилом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : 15.00.01 «Технология получения лекарств. Орг. фармац. дела», Москва, 2002. 23 с.

121. Верниковский В.В. Биофармацевтические исследования по разработке ранеоочищающих мазей с протеолитическими ферментами. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск: Фармакология*, 2006. С. 31-33.

122. Безрукавий Є.А., Гладух Є.В. Вивчення осмотичної активності мазевих основ для третьої фази ранового процесу. *Фармацевтичний журнал*. 2006. № 2. С. 70-73.

123. 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. Т. 11, № 1 (26). С. 69-73.

124. Хишова О.М., Бычкова Т.В., Яремчук А.А. Вспомогательные вещества в производстве мазей. *Вісник фармації*. 2009. Вип. 46, № 4. С. 97-104.

125. Гладух Є.В., Безрукавий Є.А., Шмирьова Ю.В. Розробка технології виробництва м'якої лікарської форми для лікування ран у другій та третій фазах ранового процесу. *Український біофармацевтичний журнал*. 2011. Т.17, № 6. С. 48-52.

126. Фармацевтичні аспекти вагінальних лікарських засобів антимікробної дії : монографія / Дроздова А.О. та ін. Київ : «Освіта України», 2015. 160 с.
127. Emergency War Surgery. Fourth United States Revision. San-Antonio, 2013.
128. Бактериальный контроль при тяжелой огнестрельной травме. И.А. Йовенко и др. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 2 (65). С. 171-175.
129. Leekha S., Terrell C., Edson R. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011. Vol. 86 (2). P. 156-167.
130. Державна Фармакопея України : 2-е вид. Доповнення 3. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
131. Державна Фармакопея України : 2-е вид. Доповнення 3. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
132. ДФУ : 2-е вид. Доповнення 3. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
133. European Pharmacopoeia : European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 6th ed. Strasbourg, 2009. 3308 p.
134. Баранова І.І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01. Харків, 2011. 304 с.
135. Державна фармакопея України : 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2004. Доп. 1. 520с.
136. Державна фармакопея України : 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.
137. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідковий посібник / Ф. Жогло та ін. Львів : Центр Європи, 1996. 95 с.

138. Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халаева Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. Харьков : Издательство НФаУ „Золотые страницы”, 2003. 288 с.
139. European Pharmacopoeia. 4-th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2003. 2416 p.
140. The United states Pharmacopeia XXI. The National Formulary XVI. 1985. 1683 p.
141. The United Stite Pharmacopeia XXV ed. The National Formulary 25. 2007. 2569 p.
142. Пуляев Д.С., Ковалевська І.В., Чуєшов В.І. Термогравіметричне дослідження нового лікарського засобу з метою вибору температурних режимів технологічного процесу. *Запорозж. мед. журнал.* 2010. № 2. С. 118-122.
143. Sublimation and vapour pressure estimation of l-leucine using thermogravimetric analysis / A. Lahdea et al. *Thermochim. Acta.* 2009. Vol. 482, N 1/2. P. 17-20.
144. Thermal analysis of the dehydrated form of a diclofenac salt / A. Finia, P. J. Sanchez-Sotob, M. J. Fernandez-Hervasc, M. A. Holgado. *Int. J. Pharm.* 1998. Vol. 165. N 1. P. 79-85.
145. Patent N US 5599553. IPC A61 K 6/00. Local drug delivery film for periodontal treatment / Chong P. Chung. Published Feb. 4, 1997. USA.
146. Тарасенко В.О., Давтян Л.Л. Визначення фармакокінетичних параметрів гелю на основі цефтриаксону та німесуліді методом *in vitro*. *Запорозж. мед. журнал.* 2008. № 5. С. 139-141.
147. Study of Kinetic rates of Medical product with Antimicrobic action by In Vitro method / Y. Polischuk, A. Drozdova, L. Davtyan, Z. Maletska. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, July-September 2013. № 5 (3). P. 229-234.
148. Дослідження реологічних властивостей вагінального крему з ефірною олією чебрецю / Н.В. Мельникова та інш. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2010. № 4. XXIII. С. 46-47.

149. Методическое и аналитическое обеспечение исследований по садоводству / под ред. Э.В. Макаровой. Краснодар : ГНУ СКЗНИИСиВ, 2010. 300 с.
150. Державна фармакопея України : 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.
151. Елисеев А.А., Лукашин А.В. Функциональные наноматериалы / под ред. Ю.Д. Третьякова. Москва : Физматлит, 2010. 456 с.
152. Зилфикаров И. Н. Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L. сем. Myrtaceae). *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорская ГФА*. Пятигорск, 2007. Вып. 62. С. 57-59.
153. Куцевляк В.Ф., Любченко О.В. Чувствительность к антибактериальным препаратам микробной флоры парадонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом по результатам бактериологических исследований. *Современная стоматология*. 2005. № 1. С. 58-60.
154. Гладух Є.В., Стрілець О.П. Вивчення протимікробної активності мазі альтанової. *Фармац. журнал*. 2002. № 5. С. 90-93.
155. Гладух Є.В. Вивчення осмотичної активності емульсій першого роду. *Вісник фармації*. 2002. № 4 (32). С. 38-41.
156. Вивчення структурно-механічних властивостей поліетиленоксидних основ і мазі з гентаміцину сульфатом і димексидом / О.А. Рубан та інш. *Вісник фармації*. 1997. № 2 (16). С. 26-29.
157. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В.Й. Скорохода та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 62-64.
158. Выбор эмульгатора и характеристика эмульгирующих свойств ПАВ. URL: <http://www.xumuk.ru/colloidchem/191.html>.
159. Эмульгаторы. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki>.
160. Губин Ю.И., Александров А.Н. Наукові розробки лікарських препаратів : матеріали наукової сесії Відділення хімії НАН України, присвяченої 80-річчю НАН України. Харків : “Основа”, 1998 р. С. 453-455.

161. Давтян Л.Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія. *Фармац. журн.* 2003. № 3. С. 74-77.
162. Сборник трудов по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Часть I. Сб. научных работ. Москва : Силма, 2002. 44 с.
163. Сборник трудов по применению энтеросорбента Энтеросгель в медицине. Часть V. Сб. научных работ. Москва : Силма. 2002. 80 с.
164. Малкин А.Я., Исаев А.И.. Реология: концепции, методы, приложения : [авториз. пер. с англ.]. Санкт-Петербург : Профессия, 2007. 557 с.
165. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии: [пер. с англ.]. Москва : КолосС, 2003. 311 с.
166. Тарасенко В.А., Давтян Л.Л., Середа П.И. Обоснование концентрации действующих веществ в составе мягких лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний пародонта. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорской гос. фарм. академии.* Пятигорск, 2008. Вып. 63. С. 499-501.
167. Тарасенко В.О., Давтян Л.Л., Середа П.І. Визначення концентрації діючих речовин у м'яких лікарських засобах для лікування запальних захворювань пародонту. *Ліки людині. Сучасні проблеми створення і апробації лікарських засобів* : матеріали XXV ювіл. наук.-практ. конф. з міжн. участю, 19 бер. 2008 р. Харків : Видавництво НФаУ, 2008. С. 367-371.
168. Бірюкова С.В., Тарасенко В.О., Колокова О.Б., Давтян Л.Л. Вивчення антимікробної активності крему та гелю на основі цефтриаксону та німесулід. *Фармацевтичний часопис.* 2009. № 1 (9). С. 52-56.
169. Косметические кремы и эмульсии / Г. Кутц и др. Москва : Косметика и медицина. 2004. С. 162-184.
170. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії : навч. посіб. / Л.Л. Давтян та ін. ; під. ред. проф. Р.С. Коритнюк. Київ : Основа, 2005. 90 с.
171. Технологія ліків промислового виробництва (т. 2 з 2-х). / В.І. Чуєшов та ін. Харків : НфаУ ; Золоті сторінки, 2013. 638 с

172. Давтян Л.Л., Тарасенко В.О. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин. *Фармац. журн.* 2010. № 1. С. 62-66.

173. Тарасенко В.О., Давтян Л.Л. Визначення фармакокінетичних параметрів гелю на основі цефтриаксону та німесулідів методом *in vitro*. *Запорожський мед. журн.* 2008. № 5. С. 139-141.

174. Тарасенко В.О. Визначення фізико-хімічних показників стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонту. *Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2009. Вип. 18. Кн. 3. С. 174-177.

175. Сидоров К. К. Введение веществ в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. Москва, 1976. 87 с.

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

177. Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Козіко Н.О., Соломенний А.М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства.* 2019. Том 8. № 5. С. 186-192.

178. Тарасенко В.О., Кучмістова О.Ф., Соломенний А.М., Підлісний О.В. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України.* 2019. № 4. С 111-117.

179. Підлісний О.В. Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Здоров'я суспільства.* 2020. Том 9. № 2. С. 46-51.

180. Власенко И.А., Тарасенко В.А., Пидлисний А.А., Давтян Л.Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецент.* 2019, том 22, № 6. С. 924-937.
181. Pidlisnyy O. Determination of optimum concentration of cefazolin in the ointment for the treatment of wounds. *Norwegian journal of development of the international science.* 2019. № 36. P 49-51.
182. Tarasenko V.O., Davtian L.L., Solomenniy A.M., Pidlisniy O.V. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anaesthetic effects. *Annali d'Italia.* 2020. № 4. P. 37-39.
183. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, A. Pidlisnyy et al. *Archives of Pharmacy Practice.* 2020. № 11 (1). P 92-99.
184. Theoretical Basis of creation of soft medicinal products of local application V. Tarasenko, A. Solomenyy, O. Pidlisnyy, A. Koval, V. Vashuk, A. Shmatenko, L. Davtian, N. Tachtaulova, I. Sakhandia, N. Koziko, M. Shymeiko *Archives of Pharmacy Practice.* 2020. № 11 (2) P.130-6.
185. Tarasenko V., Pidlisniy O. Biopharmaceutical aspects of technology of soft medicinal forms. *Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph.* Riga. 2020. P 568-591.
186. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій: пат 142340 Україна, № U202000232; заявл. 15.01.2020; опубл. 15.05.2020, Бюл. № 10
187. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран / О.П. Шматенко, О.В. Підлісний та ін. *Український журнал військової медицини.* 2020. Т. 1 № 1. С. 50-63.
188. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Послідовність фармакоекономічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран. *Topical issues of the development of modern science: Abstracts of the 5th International scientific and practical conference, Sofia, Bulgaria, 2020 January 15-17. Publishing House "Accent".* 2020. P. 1020-1023.

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

190. Pidlisniy O.V., Davtian L.L., Shmatenko O.P., Theoretical basis of creating emulsion medicines for treatment of wound processes. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств : сборник материалов факультетских чтений школы фармации проводимых в рамках международной научно-практической конференции “Дни университета-2019: Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции”*. Алматы, 5-6 декабря 2019. С.94-95.

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

192. Shmatenko O., Solomenniy A., Pidlisniy O. Basic directions of development of the pharmaceutical composition for treatment of the ras. *Eurasian scientific congress: abstracts of the 4th International scientific and practical conference*. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2020. April 19-21 Pp 101-104.

193. Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики : мат. міжнародної науково-практичної конференції*, м. Одеса. 2020. 15-16 трав. Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2020. С 23-29.

194. Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М., Притула Р.Л. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук : матеріали II науково-практичної конференції*, м. Полтава. 2020, 22-23 трав. Херсон : Видавництво «Молодий вчений, 2020. Ч. 2. С 110-113.

195. Шматенко О.П., Підлісний О.В., Притула Р.Л. Розробка м'якої лікарської форми з антимікробними, протизапальними та анестезуючими властивостями для потреб медичної служби Збройних Сил України. *Наукова конференція молодих вчених : зб. тез. доп.*, м. Київ. 2020. 25-27 трав. Київ. 2020. С. 64.

ДОДАТКИ

Додаток А



Продовження додатку А

(11) 142340

(19) UA

(51) МПК (2020.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 23/00

A61P 29/00

(21) Номер заявки: u 2020 00232

(22) Дата подання заявки: 15.01.2020

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2020

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.05.2020, Бюл. № 10

(72) Винахідники:

Давтян Лена Левонівна, UA,

Шматенко Олександр

Петрович, UA,

Підлісний Олексій

Вікторович, UA,

Тарасенко Вікторія

Олександрівна, UA,

Соломенний Андрій

Миколайович, UA,

Козіко Наталія

Олександрівна, UA

(73) Власники:

Давтян Лена Левонівна,

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ,

04112, UA,

Шматенко Олександр

Петрович,

вул. Московська, 45/1, офіс 33,

м. Київ, 01015, UA,

Підлісний Олексій

Вікторович,

вул. Академіка Вільямса, 11,

корпус 1, кв. 6, м. Київ, 03189,

UA,

Тарасенко Вікторія

Олександрівна,

вул. Г. Ващенко, 3, кв. 140, м.

Київ, 02140, UA,

Соломенний Андрій

Миколайович,

вул. Московська, 45/1, офіс 33,

м. Київ, 01015, UA,

Козіко Наталія

Олександрівна,

вул. Г. Ващенко, 3, кв. 140, м.

Київ, 02140, UA

(54) Назва корисної моделі:

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КРЕМУ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИМІКРОБНОЇ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ

(57) Формула корисної моделі:

Продовження додатку А

(11) 142340

Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для місцевого лікування ран, що містить бензокаїн та очищену воду, який відрізняється тим, що додатково містить цефазолін, декаметоксин, диметикон, пропіленгліколь (ПГ), натрію альгінат, моностеарат гліцерину (MSG), гліцерин, емульгатор № 1 (ПЕО-400), емульсійний віск, вазелінове масло, при наступному співвідношенні компонентів, мас. г:

цефазолін	0,1
декаметоксин	0,1
бензокаїн	5,0
олія вазелінова	20,0
віск емульсійний	5,6
MSG	2,4
диметикон	10,0
ПЕО-400	10,0
гліцерин	5,0
ПГ	5,0
натрію альгінат	2,5
вода очищена	решта до 100.

Додаток Б1



УКРАЇНА, м. КИЇВ
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

УЗГОДЖЕНО:

Начальник Української військово-медичної академії
проф. В. Л. Савицький

« 15 » « 06 » 2020 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ:**

Генеральний директор
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

« 15 » « 06 » 2020 р.

ПРОЕКТ**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ**

виробництво

Крем з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном, крем

по 30 г у тубі та пачці

Чинний разом з Досьє виробничої дільниці

ДВД 64-23518596-01

Регламент є власністю ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» і не може бути повністю чи частково відтворений, тиражований, розповсюджений без дозволу ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Додаток Б2

ПРОЕКТ**ЗАТВЕРДЖЕНО****Наказ Міністерства охорони
здоров'я України**

№ _____

**Реєстраційне посвідчення
№ _____**

Заявник, країна: Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр
«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

Виробник, країна: Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий
центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**Крем з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном****Крем****по 30 г у тубі та пачці**

Продовження додатку Б2

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25⁰С, в захищеному від світла місці.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Генеральний директор
ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"



Ю. М. Здаревська

Додаток В1

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного
військово-медичного клінічного
центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А. КАЗМІРЧУК

« 26 » 2020 р.

АКТ**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи ад'юнкта кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

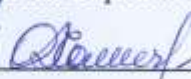
Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб у формі крему відповідає показникам якості.

Начальник фармацевтичного центру
Національного військово-медичного
клінічного центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
полковник медичної служби



Р. ПРИГУЛА

Додаток В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Комунального
підприємства "Бориспільська
центральна аптека № 24"
(Київська обл. м. Бориспіль)
Хомич О.О. 

« 17 » 02 2020 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)

Результати дисертаційної роботи ад'юнкта кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб у формі крему відповідає показникам якості.

Директор



О.О. Хомич

Додаток В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"

(Київська обл. м. Яготин)

Шанайда К. М.

« 20 » 02 2020 р.

АКТ**АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи ад'юнкта кафедри військової фармації Української військово-медичної академії на тему: «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України» були використані при опрацюванні технології виробництва лікарського засобу згідно розроблених проектів технологічного регламенту та методик контролю якості.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб у формі крему відповідає показникам якості.

Директор К. М. Шанайда



Додаток Г1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного
військово-медичного клінічного
центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

А. КАЗМІРЧУК



« 12 » 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу у
формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та
анестезуючої дії

Склад:

цефазолін	0,1
декаметоксин	0,1
бензокаїн	5,0
вазелінове масло	20,0
віск емульсійний	5,6
МСГ	2,4
диметикон	10,0
ПЕО-400	10,0
Гліцерин	5,0
ПГ	5,0
натрію альгінат	2,5
вода очищена до	100

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих
нормативних документах.

Розробники: Кафедра військової фармації

Українська військово-медична академія

Професор, д. фарм. н. – Шматенко Олександр Петрович

ад'юнкт – Підлісний Олексій Вікторович

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження додатку Г1

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/-20
Від 0,1 до 0,2	+/-15
Від 0,2 до 0,3	+/-12
Від 0,3 до 0,5	+/-10
Від 0,5 до 0,8	+/-8
Від 0,8 до 1,0	+/-7
Від 1,0 до 2,0	+/-6
Від 2,0 до 10,0	+/-5
Понад 10,0	+/-3

Відхилення, допустимі в загальній масі сиропу	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/-15
Від 5 до 10	+/-10
Від 10 до 20	+/-8
Від 20 до 30	+/-7
Від 30 до 50	+/-5
Від 50 до 100	+/-3
Понад 100	+/-2

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор

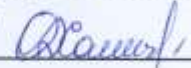
Ад'юнкт

О. Шматенко

О. Підлісний



Додаток Г2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Комунального підприємства "Бориспільська центральна аптека № 24"
 (Київська обл. м. Бориспіль)
 Хомич О.О. 
 « 11 » 02 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу у
 формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та
 анестезуючої дії

Склад:

цефазолін	0,1
декаметоксин	0,1
бензокаїн	5,0
вазелінове масло	20,0
віск емульсійний	5,6
МСГ	2,4
диметикон	10,0
ПЕО-400	10,0
Гліцерин	5,0
ПГ	5,0
натрію альгінат	2,5
вода очищена до	100

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра військової фармації

Українська військово-медична академія

Професор, д. фарм. н. – Шматенко Олександр Петрович

ад'юнкт – Підлісний Олексій Вікторович

Інтелектуальна власність розробників
захищена Патентом України на корисну модель

Продовження додатку Г2

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/-20
Від 0,1 до 0,2	+/-15
Від 0,2 до 0,3	+/-12
Від 0,3 до 0,5	+/-10
Від 0,5 до 0,8	+/-8
Від 0,8 до 1,0	+/-7
Від 1,0 до 2,0	+/-6
Від 2,0 до 10,0	+/-5
Понад 10,0	+/-3

Відхилення, допустимі в загальній масі сиропу	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/-15
Від 5 до 10	+/-10
Від 10 до 20	+/-8
Від 20 до 30	+/-7
Від 30 до 50	+/-5
Від 50 до 100	+/-3
Понад 100	+/-2

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор

Ад'юнкт

О.П. Шматенко

О.В. Підлісний



Додаток ГЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального підприємства "Яготинська центральна районна аптека № 20"

(Київська обл. м. Яготин)

Шанайда К. М.

« 20 » 02 2020 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії

Склад:

цефазолін	0,1
декаметоксин	0,1
бензокаїн	5,0
вазелінове масло	20,0
віск емульсійний	5,6
МСГ	2,4
диметикон	10,0
ПЕО-400	10,0
Гліцерин	5,0
ПГ	5,0
натрію альгінат	2,5
вода очищена до	100

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: Кафедра військової фармації
Українська військово-медична академія

Професор, д.фарм.н. – Шматенко Олександр Петрович
ад'юнк-Підлісний Олексій Вікторович

Інтелектуальна власність розробників захищена Патентом України на корисну модель

Продовження додатку ГЗ

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі крему.

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах, при виготовленні масовим способом	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 0,1	+/-20
Від 0,1 до 0,2	+/-15
Від 0,2 до 0,3	+/-12
Від 0,3 до 0,5	+/-10
Від 0,5 до 0,8	+/-8
Від 0,8 до 1,0	+/-7
Від 1,0 до 2,0	+/-6
Від 2,0 до 10,0	+/-5
Понад 10,0	+/-3

Відхилення, допустимі в загальній масі сиропу	
Протисана маса, г	Відхилення, %
До 5	+/-15
Від 5 до 10	+/-10
Від 10 до 20	+/-8
Від 20 до 30	+/-7
Від 30 до 50	+/-5
Від 50 до 100	+/-3
Понад 100	+/-2

6. Фасування закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для провізорів, фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фарм. наук, професор

О.П. Шматенко

Ад'юнкт О.В. Підлісний

Додаток Д

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПЕДІАТРИЧНОЇ ОСВІТИ
імені П. П. ШУПІКА



ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ
М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ІНФІКОВАНИХ РАН
(методичні рекомендації)

Київ – 2019

Додаток Е

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Ю. М. Здаревська

« 15 » « 06 » 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Запропонована технологія повністю відтворюється у промислових умовах. Одержаний лікарський засіб у вигляді крему відповідає показникам якості згідно проекту МКЯ. Результати дисертаційної роботи ад'юнкта кафедри військової фармації Української військово-медичної академії Підлісного О. В. на тему «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних сил України» були використані при опрацюванні технології лікарського засобу у вигляді м'яких лікарських засобів.

Розроблена технологія крему апробована в умовах промислового виробництва згідно проектів технологічного регламенту.

Відтворюваність технології доведена в процесі виробництва дослідно-промислових серій.

Розроблені методики контролю якості продемонстрували відтворюваність в умовах лабораторії відділу контролю якості.

Одержані результати відповідають вимогам розробки лікарських засобів та будуть враховані в плануванні розробки та реєстрації нових препаратів підприємства.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з науки
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

 С. О. Фесенко

Додаток Ж1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»

генерал-майор медичної служби
А.П. КАЗМІРЧУК
« 02 » 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Загальні пропозиції дисертаційних досліджень Підлісного Олексія Вікторовича за темою: *«Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїнам для потреб медичної служби Збройних сил України»* впроваджені до використання у повсякденну діяльність фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

Відповідальний за впровадження:

Начальника фармацевтичного центру
Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
полковник медичної служби

Р.Л. ПРИТУЛА

Додаток Ж2



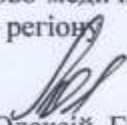
ЗАТВЕРДЖУЮ
Начальник Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону
полковник медичної служби
Роман КАЛЬЧУК
« 06 » 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Загальні пропозиції дисертаційних досліджень ПІДЛІСНОГО Олексія Вікторовича за темою: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА БЕНЗОКАІНОМ ДЛЯ ПОТРЕБ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ»** впроваджені до використання в роботі відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону
з медичного постачання
полковник медичної служби


Олексій ГОЛЮК

« 06 » 02 2020 року

Додаток ЖЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центрального клінічного госпіталю) Державної прикордонної служби України, помічник медичної служби
 Володимир ЛЮПАЙЧУК
 «13» _____ 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Загальні пропозиції дисертаційних досліджень Підлісного Олексія Вікторовича за темою: «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з нефазоліном, декаметоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних сил України» впроваджені до використання у повсякденну діяльність відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центрального клінічного госпіталю) Державної прикордонної служби України.

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника Головного центру –
 начальник відділу медичного постачання
 Головного військово-медичного
 клінічного центру Державної прикордонної
 служби України
 капітан медичної служби Потапів ІГОР
 «13» _____ 2020 року

Додаток Ж4

ЗАТВЕРДЖУЮ
Начальник Української військово-
медичної академії,
доктор медичних наук, професор
В. САВИЦЬКИЙ
«05» _____ 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Загальні пропозиції дисертаційних досліджень Підлісного Олексія Вікторовича за темою: *«Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних сил України»* впроваджені до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії
доктор фармацевтичних наук, професор
О. ШМАТЕНКО

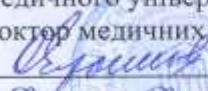
«05» _____ 2020 року

Додаток Ж5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор за науково-педагогічної
роботи Донецького національного
медичного університету

доктор медичних наук, професор

 О.С. Чернишова

« 02 » 07 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Загальні пропозиції дисертаційних досліджень ПІДПИСНОГО Олексія Вікторовича за темою: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ З ЦЕФАЗОЛІНОМ, ДЕКАМЕТОКСИНОМ ТА БЕНЗОКАЇНОМ ДЛЯ ПОТРЕБ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ»** впроваджені до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор В.М. Хоменко

« 02 » 07 2020 року

Додаток К1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

«03» 02 2020 року
А.П. ЖАЗМІРЧУК

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
4. *Джерела інформації:* Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран: метод. рек. Київ, : Вид-во УВМА, 2019. 30 с..
5. *Рекомендовано впровадити* до використання у повсякденну діяльність фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».
6. *Термін впровадження:* «10» 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальника фармацевтичного центру
Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
полковник медичної служби

«03» 02 2020 року
Р.Л. ПРИТУЛА

Додаток К2



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Південного регіону
 полковник медичної служби
 Роман КАЛЬЧУК
 «02» 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
4. **Джерела інформації:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран: метод. рек. Київ. : Вид-во УВМА, 2019. 30 с.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в роботі відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.
6. **Термін впровадження:** «15» 02 2020 року.
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:**

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного
 клінічного центру Південного регіону
 з медичного постачання
 полковник медичної служби

Олексій ГОЛЮК

«06» 02 2020 року

Додаток КЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України полковник медичної служби
 Володимир ЛОПАЙЧУК
 « 15 » 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
4. *Джерела інформації:* Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран; метод. рек. Київ, : Вид-во УВМА, 2019. 30 с.
5. *Рекомендовано впровадити* до використання у повсякденну діяльність відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України.
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

8. *Зауваження пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника Головного центру –
 начальник відділу медичного постачання
 Головного військово-медичного
 клінічного центру Державної прикордонної
 служби України
 капітан медичної служби Наталія КОВАЛЬ

« 15 » 02 2020 року

Додаток К4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Української військово-медичної академії,
 доктор медичних наук, професор
 В. САВИЦЬКИЙ
 « 05 » 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
4. *Джерела інформації:* Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран: метод. рек. Київ. : Вид-во УВМА, 2019. 30 с.
5. *Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.*
6. *Термін впровадження:* « 10 » 03 2020 року.
7. *Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:*

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
 Української військово-медичної академії
 доктор фармацевтичних наук, професор

« 05 » 03 2020 року О. ШМАТЕНКО

Додаток К5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор за науково-педагогічної роботи
Донецького національного медичного
університету

доктор медичних наук, професор

 О.С. Чернишова

« 05 » 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
4. **Джерела інформації:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран: метод. рек. Київ. : Вид-во УВМА, 2019, 30 с.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 14 » 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор

В.М. Хоменко

« 02 » 2020 року

Додаток К6



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Національного фармацевтичного
університету,
доктор фармацевтичних наук, доцент
А.І. Федосов
2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
4. **Джерела інформації:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран: метод. рек. Київ. : Вид-во УВМА, 2019. 30 с
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
6. **Термін впровадження:** «10» 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

8. **Зауваження, пропозицій:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, доцент

О.С. Кухтенко

«10» 03 2020 року

Додаток К7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

В. А. Візір

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

9. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран».
10. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
11. **Автори:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В.
12. **Джерела інформації:** Давтян Л.Л., Шматенко О.П., Підлісний О.В. Технологічні та біофармацевтичні аспекти розробки м'яких лікарських засобів для лікування інфікованих ран: метод. рек. Київ.: Вид-во УВМА, 2019. 30 с.
13. **Впроваджено:** у лекційний курс біофармації кафедри технології ліків Запорізького Державного Медичного Університету.
14. **Термін впровадження:** 22 Серпня 2020 року.
15. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Матеріали методичних рекомендацій дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям з пораненнями та травмами різної локалізації, в наслідок яких відбулося інфікування рани.		

16. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано поширити в вищих навчальних закладах Міністерства охорони здоров'я України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології ліків
Запорізького державного медичного
університету, доктор фармацев-
тичних наук, професор

В.В.Гладишев

Додаток Л1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

А.П. КАЗМІРЧУК
« 01 » 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С. 924-937
5. *Рекомендовано впровадити* до використання у повсякденну діяльність фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджують
Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних сил України		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальника фармацевтичного центру
Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
полковник медичної служби

Р.Л. ПРИТУЛА
« 03 » 02 2020 року

Додаток Л2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Південного регіону
 полковник медичної служби
 Роман КАЛЬЧУК
 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С. 924-937
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в роботі відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.
6. **Термін впровадження:** « 15 » 02 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник начальника Військово-медичного
 клінічного центру Південного регіону
 з медичного постачання
 полковник медичної служби
 Олексій ГОЛЮК
 « 04 » 02 2020 року

Додаток ЛЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України полковник медичної служби

« 12 »

2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22. №6. С. 924-937
5. *Рекомендовано впровадити до використання у повсякденну діяльність відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України.*
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації.

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначати ступінь задоволення потреб в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних сил України		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.*Відповідальний за впровадження:*

Помічник начальника Головного центру —
начальник відділу медичного постачання
Головного військово-медичного
клінічного центру Державної прикордонної
служби України

капітан медичної служби *Наталя КОВАЛЬ*
« 12 » 02 2020 року

Додаток Л4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

В. САВИЦЬКИЙ

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. *Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.*
6. *Термін впровадження:* «10» 2020 року.
7. *Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:*

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії

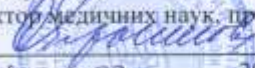
доктор фармацевтичних наук, професор

О. ШМАТЕНКО

«05» 2020 року

Додаток Л5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор за науково-педагогічної роботи
Донецького національного медичного
університетудоктор медичних наук, професор
 О.С. Чернишова
« 05 » 03 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 04 » 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України		

- 8 **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор 

В.М. Хоменко

« 05 » 03 2020 року

Додаток Л6



ЗАТВЕРДЖУЮ

Теріший проректор з науково-педагогічної роботи,
 Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, доцент
 А.І. Федосов
 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика проведення маркетингових досліджень лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Орлова Н.М., Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції об'єднаних сил. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П.Л. Шутка*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 436-447.
 - 4.2. Власенко І.А., Тарасенко В.А., Підлісний А.В., Давтян Л.Л. Маркетинговий аудит дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. *Рецепт*. 2019. Том 22, №6. С 924-937
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 16 » 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі внаслідок вогнепального поранення, дозволяє встановити перелік препаратів, які зареєстровані на території України, та визначити ступінь задоволення потреби в даних препаратах в умовах медичної служби Збройних Сил України		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, доцент

О.С. Кухтенко

« 16 » 03 2020 року

Додаток М1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
А.П. КАЗМІРЧУК
«02» 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика і технологія розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. 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*. Київ, 2019. Том 8, № 5. С. 186-192
 - 4.2. Патент України на корисну модель № 142340 від 20.05.2020. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій.
5. *Рекомендовано впровадити до використання у повсякденну діяльність фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».*
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Методика і технологія розробки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям із пораненнями та травмами м'яких тканин.		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальника фармацевтичного центру
Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
полковник медичної служби



Р.Л. ПРИТУЛА

Додаток М2



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Південного регіону
 полковник медичної служби
 Роман КАЛЬЧУК
 «06» 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Методика і технологія розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. 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*. Київ. 2019. Том 8, № 5. С. 186-192
 - 4.2. Патент України на корисну модель № 142340 від 20.05.2020. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій.
5. **Термін впровадження:** «15» 02 2020 року.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Методика і технологія розробки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям із пораненнями та травмами м'яких тканин.		

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник начальника Військово-медичного
 клінічного центру Південного регіону
 з медичного постачання
 полковник медичної служби

«06» 02 2020 року
 Олексій ГОЛЮК

Додаток МЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України на керівних медичних службах
Володимир ЛОНАЙЧУК

« 13 »

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження*: методика і технологія розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксеном та бензокаїном.
2. *Ким запропоновано*: кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори*: Шматенко О.П., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М.
4. *Джерела інформації*:
 - 4.1. Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Козіко П.О., Соломенний А.М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення зрему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Збірник наукових праць Української військово-медичної академії*. Київ, 2019. Том 8, № 5. С. 136-139.
 - 4.2. Патент України на корисну модель № 142340 від 20.05.2020. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії.
5. *Рекомендовано впровадити до використання у повсякденну діяльність відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України*.
6. *Термін впровадження*: « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що вміщені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробників	установа, що затверджує
Методика і технологія розробки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям із пораненнями та травмами м'яких тканин.		

8. *Зуваження, пропозиції*: немає.

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника Головного центру –
начальник відділу медичного постачання
Головного військово-медичного
клінічного центру Державної прикордонної
служби України
Ірина КОВАЛЬ
« 13 » 02 2020 року

Додаток М4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

В. САВИЦЬКИЙ

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* Методика і технологія розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксинам та бензокаїном.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. 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*. Київ. 2019. Том 8, № 5. С. 186-192
 - 4.2. Патент України на корисну модель № 142340 від 20.05.2020. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій.
5. *Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.*
6. *Термін впровадження:* «10» 03 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Методика і технологія розробки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям із пораненнями та травмами м'яких тканин.		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії

доктор фармацевтичних наук, професор

О. ШМАТЕНКО

«05» 03 2020 року

Додаток М5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор за науково-педагогічної роботи
Донецького національного медичного
університету

доктор медичних наук, професор

О.С.Чернишова

« 09 » 03 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Методика і технологія розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном.
- Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
- Автори:** Шматенко О.П., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М.
- Джерела інформації:**
 - 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*. Київ, 2019. Том 8, № 5. С. 186-192
 - Патент України на корисну модель № 142340 від 20.05.2020. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій.
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.
- Термін впровадження:** « 14 » 03 2020 року.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Методика і технологія розробки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям із пораненнями та травмами м'яких тканин.		

- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор

В.М. Хоменко

« 09 » 03 2020 року

Додаток М6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, доцент
А.І. Федосов
2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Методика і технологія розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Шматенко О.П., Підлісний О.В., Тарасенко В.О., Соломенний А.М.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. 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*. Київ. 2019. Том 8, № 5. С. 186-192
 - 4.2. Патент України на корисну модель № 142340 від 20.05.2020. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій.
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 20 » 07 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Методика і технологія розробки лікарського засобу у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги військовослужбовцям із пораненнями та травмами м'яких тканин.		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, доцент

О.С. Кухтенко

« 16 » 07 2020 року



Додаток Н1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

« 02 » 2020 року А.І. КАЗМІРЧУК



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксидом та бензокаїном.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Соломенний А.М.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. V. Tarasenko, A. Pidlisniy, A. Solomennyy, V. Vashuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhandia, M. Naumova. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. Archives of Pharmacy Practice. 2020. 11(1). P 92-99.
 - 4.2. Tarasenko V. Solomennyy A., Pidlisniy A., Koval A., Vashuk V., Davtian L., and et al. Theoretical Basis of Creation of soft Medicinal Products of local Application. Arch Pharma Pract 2020; 11(2):130-136
5. фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 2020 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Розробка методики біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксидом та бензокаїном дозволить підвищити його терапевтичну ефективність, механічну стабільність та споживчі властивості		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальника фармацевтичного центру
Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
полковник медичної служби

Р.Л. ПРИТУЛА



Додаток Н2



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Південного регіону
 полковник медичної служби
 Роман КАЛЬЧУК
 «06» 02 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Соломенний А.М.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. V. Tarasenko, A. Pidlisniy, A. Solomennyy, V. Vashuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhand, M. Naumova. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. Archives of Pharmacy Practice. 2020. 11(1). P 92-99.
 - 4.2. Tarasenko V. Solomennyy A., Pidlisniy A., Koval A., Vashuk V., Davtian L., and et al. Theoretical Basis of Creation of soft Medicinal Products of local Application. Arch Pharma Pract 2020; 11(2):130-136
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в роботі відділу медичного постачання Військово-медичного клінічного центру Південного регіону.
6. **Термін впровадження:** «15» 02 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що затверджує
Розробка методики біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном дозволить підвищити його терапевтичну ефективність, механічну стабільність та споживчі властивості		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник начальника Військово-медичного
 клінічного центру Південного регіону
 з медичного постачання
 полковник медичної служби

«06» 02 2020 року Олексій ГОЛЮК

Додаток НЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України закордонної медичної служби

Володимир ЛОНАЙЧУК

« 13 »

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксеном та бензокаїном.
2. Ким запропоновано: кафедраю військової фармації Української військово-медичної академії.
3. Автори: Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Соломенний А.М.
4. Джерела інформації:
 - 4.1. V. Tarasenko, A. Pidlisniy, A. Solomennyy, V. Vashuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhinda, M. Naumova, Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action, Archives of Pharmacy Practice, 2020, 11(1), P 92-99.
 - 4.2. Tarasenko V, Solomennyy A., Pidlisniy A., Koval A., Vashuk V., Davtian L., and et al. Theoretical Basis of Creation of soft Medicinal Products of local Application, Arch Pharma Pract 2020; 11(2);130-136
5. Рекомендовано впровадити до використання у повсякденну діяльність відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України.
6. Термін впровадження: « 20 » 02 2020 року.
7. Ефективність впровадження відносно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Устаткован, що затверджує
Розробка методики біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксеном та бензокаїном дозволить підвищити його терапевтичну ефективність, механічну стабільність та споживчі властивості		

8. Звернення, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Помічник начальника Головного центру – начальник відділу медичного постачання Головного військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України

капітан медичної служби  Катерина КОВАЛІЧ

« 13 » 02 2020 року

Додаток Н4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,

доктор медичних наук, професор

В. САВИЦЬКИЙ

«05» 03 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном.
2. *Ким запропоновано:* кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. *Автори:* Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Соломенний А.М.
4. *Джерела інформації:*
 - 4.1. V. Tarasenko, A. Pidlisniy, A. Solomennyy, V. Vashuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhand, M. Naumova. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. Archives of Pharmacy Practice. 2020, 11(1). P 92-99.
 - 4.2. Tarasenko V. Solomennyy A., Pidlisniy A., Koval A., Vashuk V., Davtian L., and et al. Theoretical Basis of Creation of soft Medicinal Products of local Application. Arch Pharma Pract 2020; 11(2):130-136
5. *Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.*
6. *Термін впровадження:* «05» 03 2020 року.
7. *Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:*

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Розробка методики біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном дозволить підвищити його терапевтичну ефективність, механічну стабільність та споживчі властивості		

8. *Зауваження, пропозиції:* немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії

доктор фармацевтичних наук, професор

О. ШМАТЕНКО

«05» 03 2020 року

Додаток Н5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор за науково-педагогічної роботи
Донецького національного медичного
університету

доктор медичних наук, професор

 О.С.Чернишова

« 08 » 03 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Соломенний А.М.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. V. Tarasenko, A. Pidlisniy, A. Solomennyy, V. Vashuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhandia, M. Naumova. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. Archives of Pharmacy Practice. 2020. 11(1). P 92-99.
 - 4.2. Tarasenko V. Solomennyy A., Pidlisniy A., Koval A., Vashuk V., Davtian L., and et al. Theoretical Basis of Creation of soft Medicinal Products of local Application. Arch Pharma Pract 2020; 11(2):130-136
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 08 » 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджує
Розробка методики біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном дозволить підвищити його терапевтичну ефективність, механічну стабільність та споживчі властивості.		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького національного медичного університету
д. фарм. н., професор В.М. Хоменко
« 08 » 03 2020 року

Додаток Н6

ЗАТВЕРДЖУЮ



Перший проректор з науково-педагогічної роботи,
Национального фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, доцент
А.І. Федосов
2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном.
2. **Ким запропоновано:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
3. **Автори:** Тарасенко В.О., Підлісний О.В., Соломенний А.М.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. V. Tarasenko, A. Pidlisnyy, A. Solomennyy, V. Vashuk, L. Davtian, N. Goncharenko, I. Sakhandia, M. Naumova. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. Archives of Pharmacy Practice. 2020, 11(1). P 92-99.
 - 4.2. Tarasenko V. Solomennyy A., Pidlisnyy A., Koval A., Vashuk V., Davtian L., and et al. Theoretical Basis of Creation of soft Medicinal Products of local Application. Arch Pharma Pract 2020; 11(2):130-136
5. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.
6. **Термін впровадження:** « 20 » 03 2020 року.
7. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджують
Розробка методики біофармацевтичного та фізико-хімічного дослідження м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бетаметоксином та бензокаїном дозволить підвищити його терапевтичну ефективність, механічну стабільність та споживчі властивості		

8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів
Национального фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, доцент

О.С. Кухтенко

« 16 » 03 2020 року

Додаток П



Начальник Української військово-медичної академії
доктор медичних наук професор
полковник медичної служби

« 10 » 20 20 року В.Л. САВИЦЬКИЙ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* науково-дослідна робота «Фармакоекономічне обґрунтування формулярних переліків лікарських засобів для забезпечення хірургічних підрозділів медичних закладів Збройних Сил України», шифр «Формуляр», номер державної реєстрації 0114U003806.
2. *Ким запроваджено:* кафедра військової фармації Української військово-медичної академії, 04655, м. Київ-55, вул. Мельникова 24.
3. *Автори:* Шматенко О.П., Плешкова О.В., Соломенний А.М. Белозьорова О.В., Підлісний О.В., Гринчук І.Г., Притула Р.Л., Галан О.В., Базунова Н.В., Дроздова А.О., Добровольний О.О., Білоус М.В., Тарасенко В.О., Дроздов Д.В., Осьодло В.В., Качанюк В.В., Вороненко Д.В.
4. *Джерела інформації:* Фармакоекономічне обґрунтування формулярних переліків лікарських засобів для забезпечення хірургічних підрозділів медичних закладів Збройних Сил України : звіт про науково-дослідну роботу (остаточний) / Шматенко О.П., Плешкова О.В., Соломенний А.М. Белозьорова О.В., Підлісний О.В., Гринчук І.Г., Притула Р.Л., Галан О.В., Базунова Н.В., Дроздова А.О., Добровольний О.О., Білоус М.В., Тарасенко В.О., Дроздов Д.В., Осьодло В.В., Качанюк В.В., Вороненко Д.В. – К. – 2018. – 125 с.
5. *Рекомендовано впровадити* до використання в навчальному процесі та науковій діяльності кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. *Термін впровадження:* « 10 » 02 20 року.
7. *Ефективність впровадження* відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

Показники	За даними	
	розробників	Установи, що затверджують
Матеріали звіту про науково-дослідну роботу використовуються як додаткова інформація при вивченні дисципліни «Організація забезпечення медичною технікою та майном в мирний час»		

8. *Зауваження, пропозиції.* немає.

« 10 » 02 20 р.

Відповідальний за впровадження:
Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії
доктор фармацевтичних наук професор
полковник медичної служби

О.П. ШМАТЕНКО

Додаток Р

Результати вивчення стабільності ЛЗ у формі крему при температурі + 2 – + 8 °С Серія 060217 (n = 5; P = 95 %)

Термін зберігання, міс	Опис	Ідентифікація			основа	Однорідність	рН	Розмір часток, мкм	Маса вмісту туби, г	Кількісне визначення, мг/г		
		цефазолін	бензокаїн	декаметоксин						цефазолін	бензокаїн	декаметоксин
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Специфікація	білого кольору, однорідної консистенції, без запаху	На хроматограмі випробувального розчину час утримання головних піків стандартного зразку для цефазоліну, бензокаїну та декаметоксину має збігатися з часом утримання піків досліджуваних зразків (метод ВЕРХ) і дорівнює 4,97хв, 5,2 хв та 18,4 хв відповідно з точністю $\pm 2\%$.			Має розчинятися у воді з утворенням опалесцюючого розчину	Має бути однорідною, без видимих насток або ознак нестабільності	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10
Безпосередньо після виготовлення	білого кольору, однорідної консистенції, без запаху	На хроматограмі випробувального розчину час утримання головних піків стандартного зразку для цефазоліну, бензокаїну та декаметоксину має збігатися з часом утримання піків досліджуваних зразків (метод ВЕРХ) і дорівнює 4,97хв, 5,2 хв та 18,4 хв відповідно з точністю $\pm 2\%$.			Має розчинятися у воді з утворенням опалесцюючого розчину	Має бути однорідною, без видимих насток або ознак нестабільності	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10
3	Відповідає	Відповідає			Витр.	Витр.	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10

Продовження додатку Р

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
6	Відповідає	Відповідає	Витр.	Витр.	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10
12	Відповідає	Відповідає	Витр.	Витр.	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10
24	Відповідає	Відповідає	Витр.	Витр.	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10
27	Відповідає	Відповідає	Витр.	Витр.	5,5 – 6,5	90 - 110	28,8 – 31,2	0,45 – 0,55	45 – 55	0,90 – 1,10

Додаток С

**Список публікацій здобувача Підлісного Олексія Вікторовича за темою
дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації**

Статті у наукових фахових виданнях

1. Шматенко О.П., Соломенний А.М., **Підлісний О.В.**, Орлова Н.М. Маркетингові дослідження ринку інфузійних лікарських засобів та антибіотиків для оптимізації запасів, які використовуються в лікуванні поранених військовослужбовців в районі проведення операції Об'єднаних сил. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ : НМАПО імені П.Л. Шупика, 2018. Вип. 30. С 436-447.
2. Тарасенко В.О., **Підлісний О.В.**, Козіко Н.О., Соломенний А.М. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. *Здоров'я суспільства*. 2019. Том 8. № 5. С. 186-192. та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
3. Тарасенко В.О., Кучмістова О.Ф., Соломенний А.М., **Підлісний О.В.** Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. *Військова медицина України*. 2019. № 4. С 111-117.
4. **Підлісний О.В.** Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Здоров'я суспільства*. 2020. Том 9. № 2. С. 46-51.

Статті в іноземних виданнях:

5. Власенко И.А., Тарасенко В.А., **Пидлисний А.А.**, Давтян Л.Л. Маркетинговый аудит дерматологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины. *Рецепт*. 2019, том 22, № 6. С. 924-937.
6. **Pidlisnyy O.** Determination of optimum concentration of cefazolin in the oinment for the treatment of wounds. *Norwegian journal of development of the international science*. 2019. № 36. P 49-51.

7. Tarasenko V.O., Davtian L.L., Solomenniy A.M., **Pidlisniy O.V.** Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and anaesthetic effects. *Annali d'Italia*. 2020. № 4. P. 37-39.

8. Technological and Biopharmaceutical Aspects of developing the Basics of Soft Medicinal Local Action / V. Tarasenko, **A. Pidlisnyy** et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (1). P 92-99.

9. Theoretical Basis of creation of soft medicinal products of local application V. Tarasenko, A. Solomenyy, **O. Pidlisnyy**, A. Koval, V. Vashuk, A. Shmatenko,

L. Davtian, N. Tachtaulova, I. Sakhandia, N. Koziko, M. Shymeiko *Archives of Pharmacy Practice*. 2020. № 11 (2) P.130-6.

10. Tarasenko V., **Pidlisniy O.** Biopharmaceutical aspects of technology of soft medicinal forms. *Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph*. Riga. 2020. P 568-591.

Патенти

11. Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дій: пат 142340 Україна, № U202000232; заявл. 15.01.2020; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

Статті

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

Тези доповідей

13. Шматенко О.П., Соломенний А.М., **Підлісний О.В.**, Тарасенко В.О. Послідовність фармакоекономічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран. *Topical issues of the development of modern science: Abstracts of the 5th International scientific and practical conference*, Sofia, Bulgaria, 2020 January 15-17. Publishing House "Accent". 2020. P. 1020-1023.

14. Шматенко О.П., Соломенний А.М., Підлісний О.В., Тарасенко В.О. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України *Science, society, education: topical issues and development prospects. Abstract of the 2nd International scientific and practical conference. Kharkiv, Ukraine. 2020 January 20-21. P. 141-143.*

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

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

17. Shmatenko O., Solomenniy A., **Pidlisniy O.** Basic directions of development of the pharmaceutical composition for treatment of the ras. *Eurasian scientific congress: abstracts of the 4th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2020. April 19-21 Pp 101-104.*

18. **Підлісний О.В.**, Тарасенко В.О., Соломенний А.М. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран. *Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики : мат. міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса. 2020. 15-16 трав. Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2020. С 23-29.*

19. **Підлісний О.В.**, Тарасенко В.О., Соломенний А.М., Притула Р.Л. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему. *Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук*

: матеріали II науково-практичної конференції, м. Полтава. 2020, 22-23 трав. Херсон : Видавництво «Молодий вчений, 2020. Ч. 2. С 110-113.

20. Шматенко О.П., **Підлісний О.В.**, Притула Р.Л. Розробка м'якої лікарської форми з антимікробними, протизапальними та анестезуючими властивостями для потреб медичної служби Збройних Сил України. *Наукова конференція молодих вчених* : зб. тез. доп., м. Київ. 2020. 25-27 трав. Київ. 2020. С. 64.