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

СОЛОМЕННИЙ АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК:615.454.1.01;355.72

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ОРГАНІЗАЦІЙНО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПОТРЕБ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук
галузі знань 22 «Охорона знань» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (наукова спеціальність 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація»)

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

Офіційні опоненти:
доктор фармацевтичних наук, професор **ПОЛОВКО Наталя Петрівна**, Національний фармацевтичний університет, професор кафедри аптечної технології ліків, м. Харків;
доктор фармацевтичних наук, професор **ГЛАДИШЕВ Віталій Валентинович**, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, завідувач кафедри технології ліків, м. Запоріжжя;
доктор фармацевтичних наук, професор **БІЛОУС Світлана Богданівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри технології ліків і біофармації, м. Львів

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Військово-соціальні та політичні зміни, які відбуваються в результаті російсько-української війни на території України, радикально змінили обличчя українського суспільства і його збройних сил. Серед основних завдань, які поставлені перед ЗС України, було і залишається підтримання високого рівня бойової готовності та боєздатності.

Для зміцнення бойової готовності ЗС України суттєве значення має постійне вдосконалення організаційно-правових засад та інструментів підвищення ефективності медичного забезпечення, в тому числі і системи медичного постачання, як у мирний час, так і в особливий період. Розробка нових ЛЗ для потреб військово-медичної служби є одним з важливих напрямків у цьому процесі. Ефективне забезпечення військовослужбовців медичними препаратами на всіх етапах надання медичної допомоги є ключовим для якісного комплексного лікування, які є однією з найбільших проблем в умовах війни.

У сучасному світі лікування різноманітних ран (включаючи хірургічні, гнійні та бойові) є актуальною проблемою як з теоретичного, так і з практичного погляду. Це пов'язано з тим, що, з одного боку, збільшується кількість різноманітного озброєння та його уражаючих факторів, які призводять до ранових ушкоджень, а з іншого боку, м/о стають більш стійкими до ЛЗ антимікробної дії. Для вирішення цієї проблеми розробляються нові схеми лікування на основі комбінованої дії різних інноваційних ЛФ – антимікробних, протизапальних, ранозагоювальних та анестезуючих.

Розробці методології удосконалення медикаментозного забезпечення військовослужбовців при лікуванні РП у медичній службі ЗС України приділено значну увагу в працях вітчизняних вчених: В.В. Трохимчука, О.П. Шматенка, В.В. Руденка, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздової, В.О. Тарасенко та ін. Дослідженню з розробки м'яких ЛЗ для лікування ран присвячено праці таких вітчизняних вчених, як Л.Л. Давтян, І.М. Перцев, М.О. Ляпунов, Д.І. Дмитрієвський, Є.В. Гладух, О.І. Тихонов, В.В. Гладишев, С.Б. Білоус, О.А. Рубан, В.Г. Гунько та інших.

Водночас, незважаючи на багаточисленні методи фармакотерапії, які спрямовані на зменшення наслідків поранень, однією з актуальних проблем є недостатня увага до розробки нових комбінованих ЛЗ для лікування РП у військовослужбовців. Це підкреслює важливість пошуку нових ЛФ для забезпечення належної допомоги у лікуванні РП, в тому числі і створення сучасних гідрогелевих ЛЗ, що обумовлює актуальність даної роботи та вибір основних напрямів і методів дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою (номер державної реєстрації 0124U002906), що виконана в рамках визначених напрямків наукової діяльності кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол від 15 травня 2024 року № 5).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження є обґрунтування теоретичних та організаційно-технологічних основ створення гідрогелевих ЛЗ для потреб медичної служби ЗС України.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

– на основі даних літературних джерел узагальнити матеріал щодо сучасного стану медикаментозного забезпечення ЛЗ для лікування РП у військовослужбовців;

– провести маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ для лікування РП за АТС-квасифікацією;

– розробити методологію теоретичного й експериментального обґрунтування технології створення фармацевтичних композицій у формі кріогелю, гідрогелю та мазі для лікування РП;

– обґрунтувати оптимальний склад і технологію створення комбінованих ЛЗ – кріогель, гідрогель та мазь для лікування РП;

– провести комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень із метою обґрунтування оптимального складу та технології ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелю з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом;

– провести фармакокінетичні дослідження (метод *in vitro*) розроблених ЛЗ із метою визначення їх біодоступності;

– вивчити стабільність розроблених ЛЗ з метою встановлення терміну, умов зберігання та виду упаковки;

– узагальнити дані фармакологічних і мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти розроблених ЛЗ;

– здійснити апробацію опрацьованої технології ЛЗ в умовах промислового виробництва на підставі проєктів ТР та в умовах аптек на підставі розроблених ТІ.

Об'єкти дослідження: склад та технологія аплікаційних ЛФ для лікування РП: фармацевтичний ринок, кріогель, гідрогель, мазеві основи, лідокаїну гідрохлорид, декаметоксин, цефтриаксон, метронідазол, метилурацил, ментол, допоміжні речовини.

Предмет дослідження – теоретичні та організаційно-технологічні аспекти створення гідрогелевих ЛЗ для потреб медичної служби ЗС України.

Методи дослідження. При проведенні дисертаційного дослідження використані наступні методи: системно-оглядовий та бібліографічний (для дослідження фармацевтичного ринку, вивчення етапів лікування ран, визначення технологічних аспектів гідрогелевих ЛЗ та узагальнення стану медикаментозного забезпечення для лікування РП); системного аналізу (для визначення актуальних завдань, обґрунтування напрямів та методології проведення досліджень); органолептичний (для визначення зовнішнього вигляду, однорідності, запаху, кольору м'яких ЛФ відповідно до вимог ДФУ); фізико-хімічний (для визначення pH, а також для виявлення та визначення АФІ у складі розроблених ЛЗ); фармако-технологічний – для встановлення термо- і колоїдної стабільності, структурно-механічних характеристик (структурна в'язкості, намащуваності, екструзійної здатності та ін.); біофармацевтичний (для визначення кінетики вивільнення АФІ (метод *in vitro*) в

залежності від способу їх введення до основи); мікробіологічний (для встановлення антимікробної активності та мікробіологічної чистоти); фармакологічний (для встановлення специфічної активності, гострої та хронічної токсичності); математико-статистичний (для статистичної обробки результатів дослідження) та графічний методи досліджень. Використання зазначених наукових методів дослідження дозволило об'єктивно і ґрунтовно оцінити якісні та кількісні показники, обґрунтувати склад та технологію розроблених комбінованих препаратів для лікування РП, а також забезпечило отримання достовірних результатів та висновків.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у вирішенні важливої науково-практичної проблеми – теоретичного обґрунтування та встановлення методологічних принципів оптимізації досліджень зі створення гідрогелевих ЛЗ для потреб медичної служби ЗС України: ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом для лікування РП.

До основних наукових результатів, що характеризують новизну і розкривають зміст дисертаційного дослідження, належать наступні положення та висновки, зокрема:

вперше:

– теоретично та експериментально обґрунтовано розробку складу та технології кріогелю на основі математичних розрахунків;

– розроблено склад та технологію гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом;

– обґрунтовано доцільність поєднання в одній ЛФ АФІ різної направленості дії, зокрема лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксону та метронідазолу (гідрогель), лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксину (кріогель), метилурацилу, декаметоксину та ментолу (мазь);

– запропоновано методологічний підхід до розробки ЛЗ у формі гідрогелю, кріогелю та мазі;

– установлено закономірність впливу технологічних, фізико-хімічних та фізико-механічних факторів на якість розроблених ЛЗ, які дозволяють спрогнозувати та науково обґрунтувати технологію їх виробництва/виготовлення;

– розроблено промислову та аптечну технології виробництва/виготовлення запропонованих ЛЗ у формі гідрогелю, кріогелю та мазі;

удосконалено:

– методологічні підходи до розробки технології виробництва/виготовлення гідрогелевих ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, декаметоксином, цефтриаксоном, метронідазолом, метилурацилом та ментолом;

– принципи проведення комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних, фізико-механічних та біофармацевтичних досліджень;

набуло подальшого розвитку:

– підходи до фармацевтичної розробки гідрогелевих ЛЗ для лікування РП;

– методики проведення фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень ЛЗ.

Пріоритет та наукову новизну результатів дослідження захищено патентами України на винахід: патент України № 127141 A61K 9/06 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.; патент України № 127142 A61K 9/70 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.; патент України № 127175 A61K 9/06 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 51 від 25.05.2023 р.; підтверджено одержанням свідоцтв Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, щорезультати експериментальних досліджень, як теоретична, методологічна й організаційно-технологічна основа для розробки ЛЗ, впроваджено у практичну діяльність підрозділів військово-медичного постачання ЗС України та у промислове виробництво.

На підставі проведених комплексних експериментальних досліджень обґрунтовано, розроблено, апробовано промислові технології виготовлення та напрацьовані дослідно-промислові зразки ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином (далі – кріогель) в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом (далі – гідрогелева пов'язка) – в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом (далі – МДМ-мазь) – в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ та в умовах виробництва ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ.

Розроблено та затверджено проєкт ТР на промислове виробництво кріогелю (від 14.12.2021 р.), гідрогелевої пов'язки (від 14.12.2021 р.), МДМ-мазі, по 25 г у тубі та пачці (від 14.12.2021 р. та 15.06.2020 р.), а також проєкти МКЯ ЛЗ кріогелю, гідрогелевої пов'язки, МДМ-мазі.

Кріогель, гідрогелеву пов'язку та МДМ-мазь введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат», м. Київ до 2026 р. та МДМ-мазь введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ до 2026 р. Технологію кріогелю, гідрогелевої пов'язки та МДМ-мазі апробовано в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ.

Технологію запропонованих кріогелю, гідрогелевої та МДМ-мазі апробовано в аптечних закладах, розроблені та затверджені ТІ виготовлення вище зазначених ЛЗ в умовах фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ та Аптеки № 9 ТОВ «Анела», м. Київ.

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання НВМКЦ «ГВКГ», ВМКЦ Західного регіону, ВМКЦ Південного регіону, ВМКЦ Північного регіону, ВМКЦ Центрального регіону, Головного ВМКЦ (ЦКГ) ДПС України, а окремі фрагменти роботи впроваджені в науковий та освітній процес закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України, зокрема: кафедри військової фармації УВМА, кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, кафедри товарознавства НФаУ, кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ, кафедри організації та економіки фармації НМУ

ім. О.О. Богомольця, кафедри технології ліків і біофармації ЛНМУ ім. Данила Галицького, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «ЛП», кафедри фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова, кафедри організації та економіки фармації ОНМУ, кафедри організації та економіки фармації з технологією ліків ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, кафедри технології ліків ЗДМУ, кафедри фармації та фармакології ДНМУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій сформульовані основні положення, які виносяться на захист, проведені експериментальні дослідження, здійснено аналіз та наукові узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки, написані всі розділи дисертації.

У комплексному дослідженні з розробки складу та технології гідрогелевих ЛЗ для потреб медичної служби ЗС України у формі кріогелю, гідрогелевої пов'язки та МДМ-мазі, над яким працював науковий колектив співавторів публікацій, особисто дисертанту належить вирішальна роль у визначенні загальної мети дослідження та шляхів її реалізації, плануванні і виконанні експерименту, інтерпретації отриманих даних, формуванні основних положень і висновків, а саме:

– дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела щодо сучасного стану та перспектив виробництва ЛЗ для лікування РП у військовослужбовців;

– виконано маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ для лікування РП за АТС-класифікацією;

– сформульовано напрямок і методологію досліджень з отримання та впровадження у практичну діяльність гідрогелевих ЛЗ для лікування РП;

– розроблено науково-методичні підходи до обґрунтування оптимального складу та технології виробництва/виготовлення фармацевтичних композицій у формі кріогелю, гідрогелю та мазі для лікування РП та методів їх дослідження;

– проведено комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних експериментальних досліджень.

Автором окреслено мету та методологічні підходи до їх вирішення, обрані об'єкти та методи досліджень, виконано експериментальну частину дисертаційної роботи. На підставі теоретичного матеріалу та експериментальних випробувань автором обґрунтовано склад, показники контролю якості ЛЗ для лікування РП (кріогель, гідрогель та мазь), розроблено й апробовано аптечну та промислову технологію запропонованих ЛЗ.

Розроблено, затверджено та впроваджено у фармацевтичне виробництво технологічні регламенти, МКЯ, технологічні інструкції та специфікації на отримання трьох ЛЗ – кріогелю, гідрогелевої пов'язки та МДМ-мазі.

За даними фармако-технологічних, фізико-механічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень проаналізовано та узагальнено особисто автором увесь викладений у дисертаційній роботі експериментальний матеріал.

З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень

автора та вказуються за текстом дисертації. Дисертантом здійснено постановку завдань, обговорення одержаних результатів, формулювання основних положень та висновків. Аналіз одержаних результатів досліджень, математико-статистична обробка матеріалів та їх інтерпретація проведені самостійно.

У друкованих працях, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, формулюванні висновків та підготовці матеріалів до друку.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з О.П. Шматенком, Л.Л. Давтян, А.О. Дроздовою, В.О. Тарасенко, Н.М. Орловою, Г.М. Войтенком, М.В. Білоус, Д.С. Волохом, А.П. Казмірчуком, О.В. Плєшковою, О.В. Підлісним, О.Ф. Кучмістовою, О.О. Добровольним, В.А. Ващук, Н.О. Тахтауловою, Н.В. Гончаренко, І.В. Сахандою, М.І. Наумовою, Н.О. Козіко, М.В. Шумейком, В.В. Шматенко, Г.Б. Семенченком, Д.В. Дроздовим, П.С. Сиротою, О.В. Белозьоровою, Р.Л. Притулою, Н.В. Гузенко, А.С. Коваль, Т.М. Остащенко, С.П. Сніжинським, В.В. Томчуком, Л.В. Луцькою, В.В. Альхуссейн, М.А. Альхуссейн вказуються за текстом дисертаційної роботи, а також в авторефераті у списку публікацій здобувача.

Апробація результатів дослідження. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені:

а) на міжнародному рівні: 2nd International scientific and practical conference «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Kharkiv, Ukraine, 2020), 5th International scientific and practical conference «Topical issues of the development of modern science» (Sofia, Bulgaria, 2020), 5th International scientific and practical conference «Science, society, education: topical issues and development prospects» (Kharkiv, Ukraine, 2020), 4th International scientific and practical conference «Eurasian scientific congress» (Barcelona, Spain, 2020), XVII International Scientific and Practical Conference «Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice» (Tokyo, Japan, 2022), 5th International scientific and practical conference «Science and innovation of modern world» (London, United Kingdom, 2023), 9th International scientific and practical conference «Modern research in world science» (Lviv, Ukraine, 2023), 5th International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects» (Munich, Germany, 2023), Scientific and practical international conference «Scientific and technological revolution of the XXI century '2023» (Germany, Karlsruhe, 2023).

б) на відомчому рівні: Науковій конференції молодих вчених (м. Київ, 2016, 2019, 2020, 2021, 2023 рр.), VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 2016 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 2019 р.), II науково-практичній конференції «Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук» (м. Полтава, 2020 р.), IV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Академічні читання ім. Володимира Паська в рамках 30-ї Міжнародної медичної виставки «Public health 2021»» (м. Київ, 2021 р.), X Міжнародної

науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 2023 р.).

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 62 наукові праці: 25 статей (5 з них одноосібні), з яких: 13 – у фахових наукових виданнях України категорії Б, 8 – у виданнях, що включені до наукометричних баз Web of Science, 1 – у виданні, що включене до наукометричної бази Scopus, 1 – у міжнародному журналі видавництва Італії; 2 – в інших виданнях, 3 патенти України на винахід, 2 колективні монографії, 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права, 1 нормативно-правовий документ, 3 навчальні посібники, 1 довідник, 23 тези доповідей на з'їздах і науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Робота складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Повний обсяг роботи складає 511 сторінок, з них 268 сторінок основного тексту, 60 рисунків, 79 таблиць, 100 додатків (147 с.). Список використаних літературних джерел містить 423 найменування (49 с.), з них 163 кирилицею і 260 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дослідження; сформульовано мету, основні завдання, об'єкт, предмет та методологічну основу дослідження; висвітлено наукову новизну, науково-теоретичне та практичне значення одержаних результатів, відомості про апробацію результатів дослідження, структуру та обсяг дисертації.

У **розділі 1 «Рани та лікарські засоби (аналітичний огляд літератури)»** проведено літературний огляд сучасних інформаційних джерел, проаналізовано та узагальнено напрями лікування РП, сучасні тенденції та перспективи створення ранових пов'язок, зокрема гідрогелевих та кріогелевих. Доведено, що створення технології ранових пов'язок, які враховують усі фактори процесу загоєння ран, вимагає розробки нових наукових підходів, розширення всебічних та ґрунтовних біофармацевтичних досліджень.

У **розділі 2 «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи дослідження»** наведено методологію створення ЛЗ для лікування РП, яка включає інформаційно-пошуковий, технологічно-дослідницький, фармако-кінетичний, мікробіологічний та фармакологічний блоки досліджень. Проведено маркетингові дослідження та визначено основні тенденції вітчизняного ринку ЛЗ групи D за АТС-класифікацією. Зосереджено увагу на перспективності фармацевтичної розробки гідрогелевих ЛЗ для лікування РП. Наведено об'єкти та методи досліджень, характеристики АФІ та допоміжних речовин, необхідних для створення ЛЗ і розробки МКЯ.

Розділ 3 «Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином». Обґрунтовано технологію отримання кріогелю на основі полімеру шляхом математичних підрахунків. Для отримання полімерної плівки ПВС розчиняють у воді, додають пластифікатор, зокрема ПГ, гліцерин, ПЕО-400. Отримано зразки розчину ПВС із концентрацією ПВС від 10

до 20 %. Розраховано об'єм полімерного розчину, що підлягає поливу на поверхню чашки Петрі (при масі 28,03 г). Для зручності проведення обчислень розрахунковий об'єм умовно взято за 30 г та середнє значення показника товщини плівки – 3,5 мм.

Розчини отримували шляхом додавання у мірну колбу необхідної кількості води (очищена або дистильована, pH 5,5–6,5) та ПВС (2,0-4,0 г.). Колбу поміщали у водяну баню з температурою 70–75 °С при постійному перемішуванні (від 0,5 до 1,5 год) до повного розчинення ПВС. Розчин полімеру доводили до 20 г водою очищеною. Після отримання однорідної маси колбу залишали на 0,5–1 год при кімнатній температурі до охолодження розчину. До отриманої маси (20,0 г) додавали ПГ 10 г і отримували полімерну масу із загальною масою 30 г. Перемішували протягом 30 хв до отримання гомогенної маси.

Таблиця 1

Розрахункова кількість води і ПВС у полімерному розчині

Компоненти	Концентрація розчину ПВС, %									
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20
	Кількість компонентів, г									
Вода	18,0	17,8	17,6	17,4	17,2	17,0	16,8	16,6	16,4	16,0
ПВС	2,0	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	4,0

Отриману масу методом поливу переносили на скляну поверхню чашки Петрі. Після отримання модельних зразків із різною концентрацією ПВС ($C_{10\%}$ – $C_{20\%}$) проведена їх полімеризація. Всі зразки залишали при кімнатній температурі протягом 24 год по мірі сушіння вони набули свою певну форму. Зразки знімали із скляної поверхні та висушували з наступним відважуванням.

На підставі отриманих даних побудовано графічну залежність між концентрацією ПВС у плівці та масою зразка (рис. 1). У межах концентрацій 10,0–10,6 % утворюється плато, маса зразків складає 25,52 г. Тому за оптимальну обрано концентрацію ПВС 10 % у полімерному розчині, що складається з розчину полімеру ПВС і ПГ у співвідношенні 70 % і 30 %. Технологічно для отримання розчину полімеру 10 % нам необхідно окремо виготовити зразки з концентрацією ПВС 15 % у кількості 20 г і додати ПГ у кількості 10 г. Оптимальним вважатиметься той зразок, який має мінімальну усадку та втрату маси по відношенню до розчину.

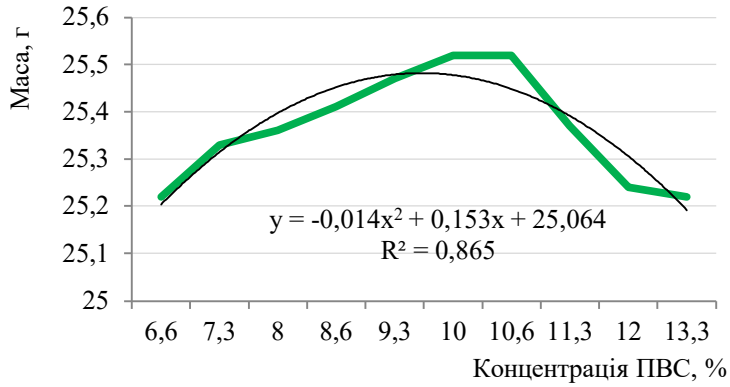

Рис. 1 Графічна залежність маси від концентрації ПВС

Встановлено, що втрата маси зразків становить від 4,5 до 4,8 г. Доведено, що усадка в усіх зразках приблизно однакова та складає 2 %, а діаметр полімерної плівки зменшується до 98 мм. Розраховано, що концентрація ПВС у розчині при показнику втрати маси 4,5 г становить 15 %, а при масі 4,8 г – 16 %. Таким чином,

математичним обґрунтуванням встановлено, що оптимальною є концентрація ПВС у розчині полімеру 15 %.

З метою отримання об'ємного та рівномірного зшивання полімеру запропоновано *метод кріозшивання*. Виготовлено модельний зразок наступного складу: розчин ПВС 15 % – 20,0 та ПГ – 10,0. По 20 г розчину полімеру вносили у 25 чашок Петрі. Дослідженню піддавали 20 зразків, а 5 – залишали для порівняльної характеристики. Чашки Петрі зі зразками поміщали в холодильник при постійній температурі –20 °С протягом 6, 8, 10 і 12 год. По закінченню часу виймали по 5 зразків із холодильника та залишали при кімнатній температурі для розморожування (15–25 °С). Заморожування водних розчинів полімеру, їх витримування у кристалічному стані (T<0 °С) протягом певного часу з наступною стадією розморожування (T>0 °С) призводило до утворення кріогелю. Після розморожування всіх зразків їх занурювали у кювет із водою очищеною при температурі води 20 °С. Через 24 год експозиції зразки діставали з води, висушували і проводили заміри діаметра та товщини полімерних плівок (рис. 2).

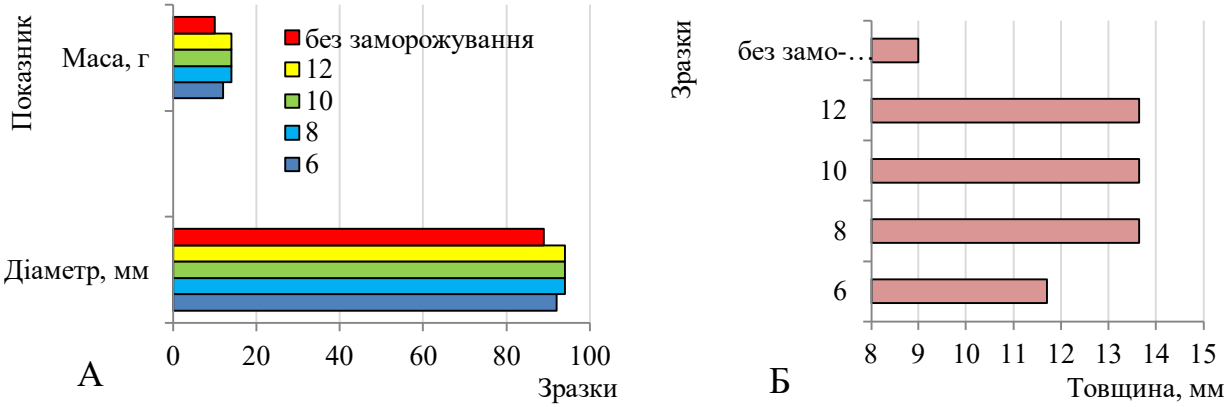

Рис. 2 Гістограма зміни у залежності від часу заморожування: А – діаметру та маси зразків, Б – товщини зразків.

Аналіз даних показав, що показники товщини, маси та діаметру зразків змінюють свої значення при заморожуванні протягом 8 год. З 8 по 12 год не спостерігається зміна показників, які вивчаються. Для подальших досліджень обрано час заморожування 8 год.

Таким чином, математичними розрахунками обґрунтовано концентрацію ПВС (15 %), товщину (0,35 мм), масу (30 г), діаметр (98 мм), відсоток усадки (2 %), час заморожування (8 год при температурі –20 °С) і розморожування (44-45 хв при кімнатній температурі 20 °С). З метою підтвердження даних отриманих, математичними розрахунками, сформано модельні зразки, які наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Склад модельних зразків

Показники	Номер зразка / кількість, г									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ПВС 15 %	20,0	20,0	20,0	20,0		10,0	10,0	20,0	20,0	20,0
КМЦ 3 %				10,0	10,0	10,0				
Na-КМЦ 3 %					10,0		10,0			
ПГ			10,0		10,0	10,0	10,0	7,0	10,0	10,0
Лідокаїну г/д		0,4		0,4		0,4				0,4
Декаметоксин							0,03		0,03	0,03

Перш за все перевірено сумісність як розчинів полімерів, так і розчинів полімерів із лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином (через 3 та 24 год). Встановлено, що всі зразки є однорідними без ознак розшарування, не спостерігаються будь-які зміни (агрегація часток, осад, зміна запаху).

Всі отримані зразки поміщали на 8 год у холодильник при температурі –20 °С. Потім зразки залишали при кімнатній температурі на 45 хв для розморожування. Після розморожування зразків полімерні плівки розмірами 1 × 1 см відважували, вивчали абсорбцію та десорбцію їх протягом 96 год. (рис. 3 і 4).

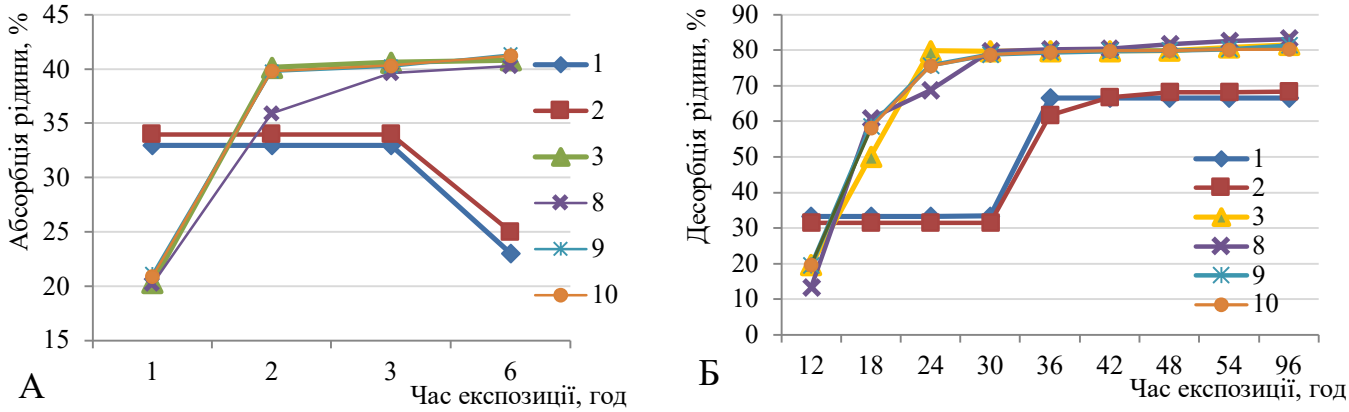

Рис. 3 Графік абсорбції (А) і десорбції (Б) зразків №№ 1–3 і №№ 8–10 (номери відповідають номерам модельних зразків табл. 2)

Порівняльний аналіз показників абсорбції зразків №№ 1 і 2; 3 і 8; 3, 9 і 10 доводить, що значення показників даних зразків практично не відрізняються. Процеси десорбції зразків аналогічні процесам їх абсорбції. Вивчення процесу абсорбції та десорбції зразків №№ 4–7 (рис. 4 А) показало, що максимальна кількість рідини поглинається зразком 7 протягом 30 год та протягом 24 год спостерігається абсорбція на рівні 100,35 % (зразок № 5). З рис. 3 видно, що криві 3, 8, 9 і 10 практично співпадають та поглинають рідину рівномірно протягом тривалого часу (рис. 4). З огляду на те, що зразок № 10 відрізняється від зразків №№ 3, 8 і 9 наявністю АФІ, для подальших досліджень обрано склад зразка № 10. Особливостями кріогелів є підвищення їх жорсткості в результаті багаторазового заморожування і розморожування. З даною метою проведено повторне заморожування зразка № 10 і вивчено його сорбційну здатність.

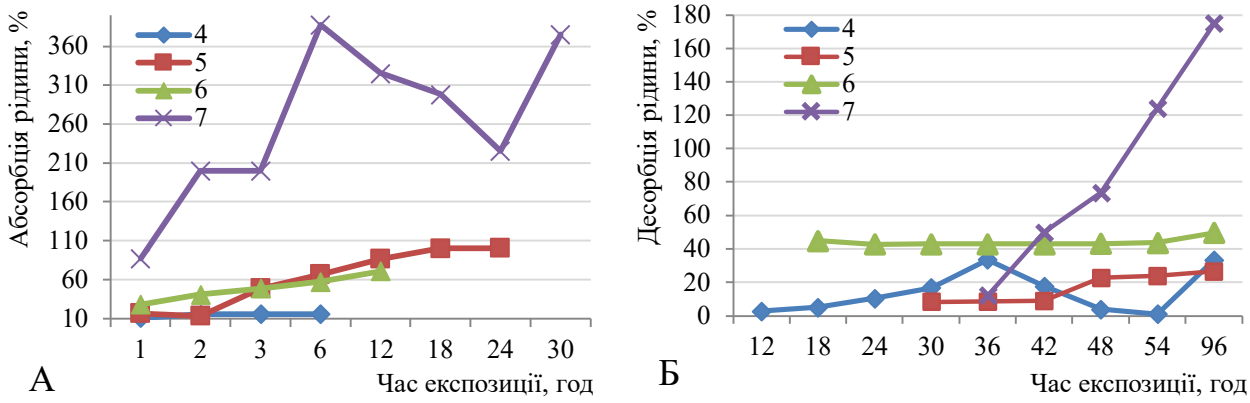

Рис. 4 Графік абсорбції (А) і десорбції (Б) зразків №№ 4–7 (номери відповідають номерам зразків табл.2)

Встановлено, що при повторному заморожуванні зменшується діаметр зразка, товщина та маса полімерної плівки. Тобто відбувається ущільнення системи, що впливає на фізико-механічні показники плівки: зменшується еластичність, збільшується жорсткість. Однак, збільшення жорсткості у даних зразках не призводить до крихкості.

Обґрунтування ефективної *концентрації лідокаїну гідрохлориду* визначали на моделі анестезії ока кроля. Лідокаїну гідрохлорид до складу основи вводили у кількості 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2 та 2,5 % (у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС) – зразок № 1. Аналіз даних показав, що збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі гідрогелю від 0,5 % до 2,0 % призводило до підвищення анестезуючої активності модельних зразків: швидкість появи анестезії та тривалість анестезії підвищується з 57 с до 121 с та з 78 с до 263 с відповідно. На підставі аналізу показників швидкості появи та тривалості дії анестезії обрана концентрація лідокаїну гідрохлориду 2,0 %.

Проведені біофармацевтичні дослідження з метою встановлення оптимального *способу введення лідокаїну гідрохлориду* до складу гідрогелю. Встановлено, що при способі введення лідокаїну гідрохлориду до основи у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС, анестезуючий ефект проявляється швидше за всіх.

Вивчено *спосіб введення декаметоксину* до складу модельного зразка при постійній концентрації лідокаїну гідрохлориду 2,0 % в залежності від концентрації та антимікробної активності. З даною метою декаметоксин у складі зразків уведено в концентрації від 0,025 % до 0,2 % з кроком збільшення на 0,05 (рис. 5).

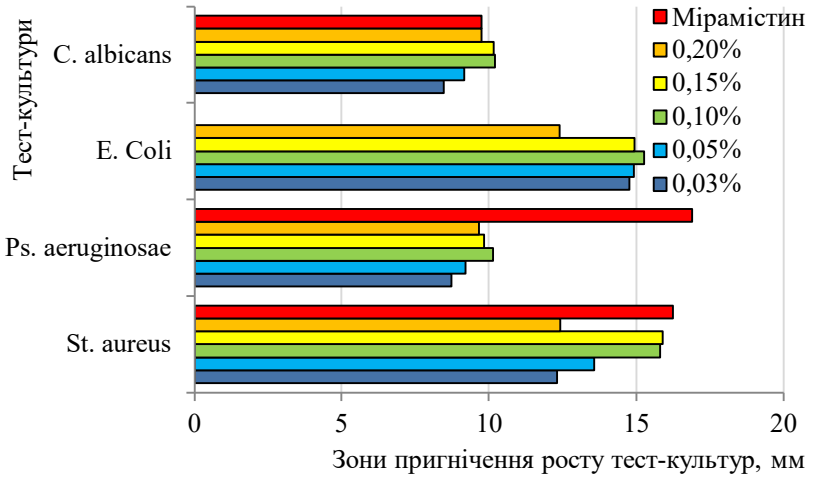

Рис. 5 Діаграма залежності антимікробної активності зразка від концентрації декаметоксину

Встановлено, що збільшення концентрації декаметоксину з 0,025 % до 0,15 % призводить до збільшення зон пригнічення роста тест-культур навколо колодязів. У межах концентрацій 0,1 % і 0,15 % показники зон пригнічення м/о знаходяться майже на однаковому рівні (*S. aureus*, *P. aeruginosae*) або спостерігається зменшення антимікробної активності по відношенню до наступних тест-культур: *C. albicans*, *E. coli*. Тому оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 %.

Вивчено *антимікробну активність декаметоксину* у складі зразків у залежності від способу введення (№ 1 – у формі розчину у воді; № 2 – розчину в ПГ; № 3 – суспензії з основою) до модельних зразків. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що оптимальним є спосіб введення 1, де лідокаїну гідрохлорид та декаметоксин розчинені у воді для розчинення полімеру ПВС з наступним додаванням ПГ.

У ході *вивчення фізико-механічних характеристик кріогелю досліджували* наявність пор, що є необхідною умовою для пролонгації та осмотичного ефекту препарату. Гелеутворення спостерігали мікроскопічно при постійній температурі –20°С протягом 8 год (рис. 6). Згідно з представленими даними, вже через 2 год після заморожування гідрогелю починається процес утворення пор (рис. 6 Б 1).

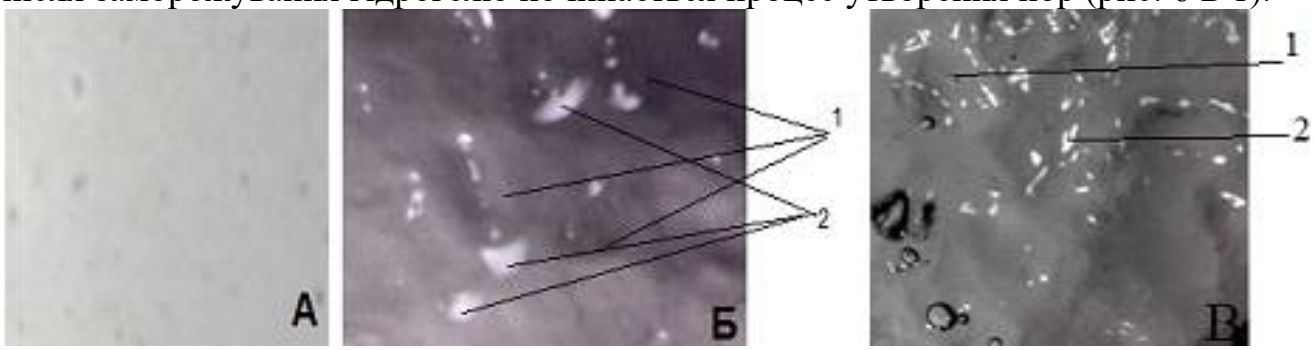

Рис. 6 Кріогелеутворення матеріалу: після виготовлення (А), через 2 год (Б); через 8 год (В) зб. × 40 (1 – пори; 2 – кристалізаційна вода у формі льоду)

На рис. 6 (Б 2) видно утворення льоду. Для достовірності процесу утворення пор проведено порівняння мікрозйомок матеріалу безпосередньо після виготовлення та у процесі заморожування. Встановлено, що пори утворюються під впливом низьких температур, тобто йде процес зшивання матеріалу. Під впливом температури утворюються центри кристалізації (рис. 6 Б 2) та спостерігається ріст швидкості полікристалів розчинника (води), що призводить до утворення дрібних пор. Збільшення кількості дрібних пор при кріогенному гелеутворенні пояснюється різким замороженням матеріалу. На рис. 7 зображено мікрозйомку кріогелю при повздовж ньому (А) та поперечному (Б) зрізі матеріалу.

Згідно з даними, гідрогель містить систему сполучених між собою великих та маленьких мікропор, які займають основний об’єм зразків кріогелів. Крім великих мікропор, в їх структурі присутня велика кількість дрібніших мікророзмірних пор, які збільшують питому поверхню пор і забезпечують додаткове сполучення між ними. Завдяки пористості матеріалу відбувається абсорбція рідини, в результаті чого йде процес розриву полімеру та вивільнення АФІ.

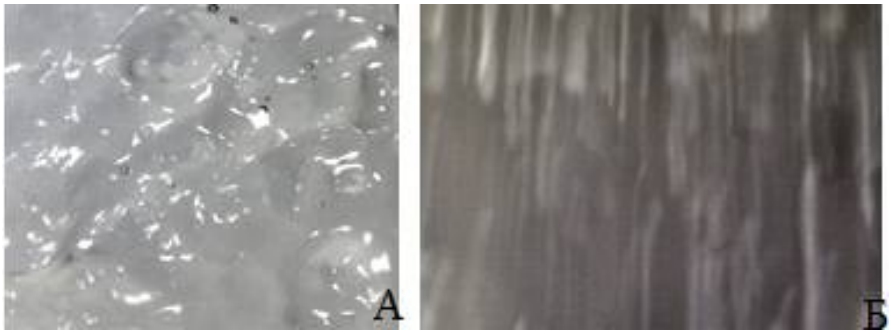

Рис. 7 Кріогелеутворення матеріалу: повздовжній (А) та поперечний (Б) зріз матеріалу зб. × 40

При визначенні *міцності кріогелю* зразки показали міцність у межах від 1287 (± 13,87) кН/мм^2 до 1321 (± 13,21) кН/мм^2. Водночас порівняльний аналіз зразків кріогелю з АФІ та зразків кріогелю без АФІ показав, що АФІ не впливають на фізико-механічні властивості кріогелю.

Сила адгезії до поверхні визначає міцність прилипання до рани, поглинаючи рановий ексудат, та знаходиться в межах від 82,61 (± 2,32) % до 83,14 (± 2,47) %. Встановлено, що АФІ не впливають на фізико-механічні показники кріогелю.

Вивільнення АФІ з кріогелю проводили *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану (целофанова плівка). Кількість АФІ, які перейшли в розчин, визначали методом високоефективної рідинної хроматографії.

Кислотно-лужний баланс кріогелю. Експериментальні дослідження з визначення pH досліджуваних зразків показали, що значення pH усіх досліджуваних зразків знаходяться у межах від 6,04 (± 0,21) до 6,21 (± 0,51).

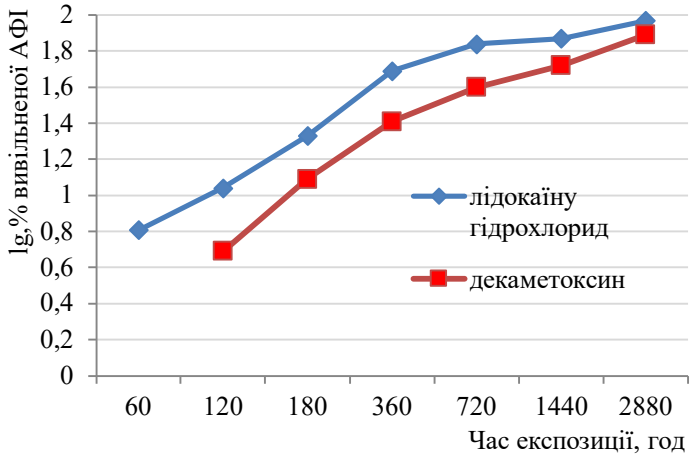

Рис. 8 – Кінетична залежність вивільнення АФІ з кріогелю від часу

Кінетика вивільнення АФІ із кріогелю представлена графічною залежністю (рис. 8) вивільненої речовини від часу у логарифмічному масштабі (lg %). За нахилом ліній здійснено визначення константи швидкості вивільнення. На підставі проведених розрахунків можна стверджувати, що константа швидкості вивільнення для декаметоксину спершу збільшується від $5{,}18 \times 10^{-4} с^{-1}$ до $1{,}39 \times 10^{-4} с^{-1}$, а потім зменшується від $7{,}24 \times 10^{-5} с^{-1}$ до $3{,}86 \times 10^{-5} с^{-1}$. А для лідокаїну гідрохлориду константи швидкості зменшуються від $3{,}23 \times 10^{-4} с^{-1}$ до $2{,}22 \times 10^{-5} с^{-1}$. Це свідчить про те, що біодоступність поступово зменшується і для декаметоксину, і для лідокаїну гідрохлориду. Водночас при розрахунку часу, за який концентрація дифундуючої речовини зменшується наполовину від початкового значення встановлено, що період напіввивільнення для декаметоксину спершу збільшується, а потім зменшується. Водночас для лідокаїну гідрохлориду – збільшується. Це свідчить про те, що при збільшенні періоду напіввивільнення зменшується швидкість процесу елімінації.

Таким чином, на основі комплексних фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень встановлені специфікаційні показники кріогелю, що відображені в тексті дисертаційної роботи.

На основі проведених експериментальних досліджень розроблено та затверджено проєкт ТР промислового виробництва (рис. 9) та проєкт МКЯ на кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином.

Технологію промислового виробництва розробленого ЛЗ апробовано та впроваджено в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ. Запропоновано ТІ на виготовлення/виробництво кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, розроблено специфікаційні характеристики лікарського препарату та апробовано в умовах аптек: в аптеці фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ та аптеці № 9 ТОВ «Анела», м. Київ.

Аналіз вивчення стабільності кріогелю показав, що кріогель залишається стабільним у всіх зразках, які досліджувались протягом 2 років зберігання при температурному режимі від 15 до 25 °С у фольгованих контурних упаковках паковані у поліетиленові пакети.

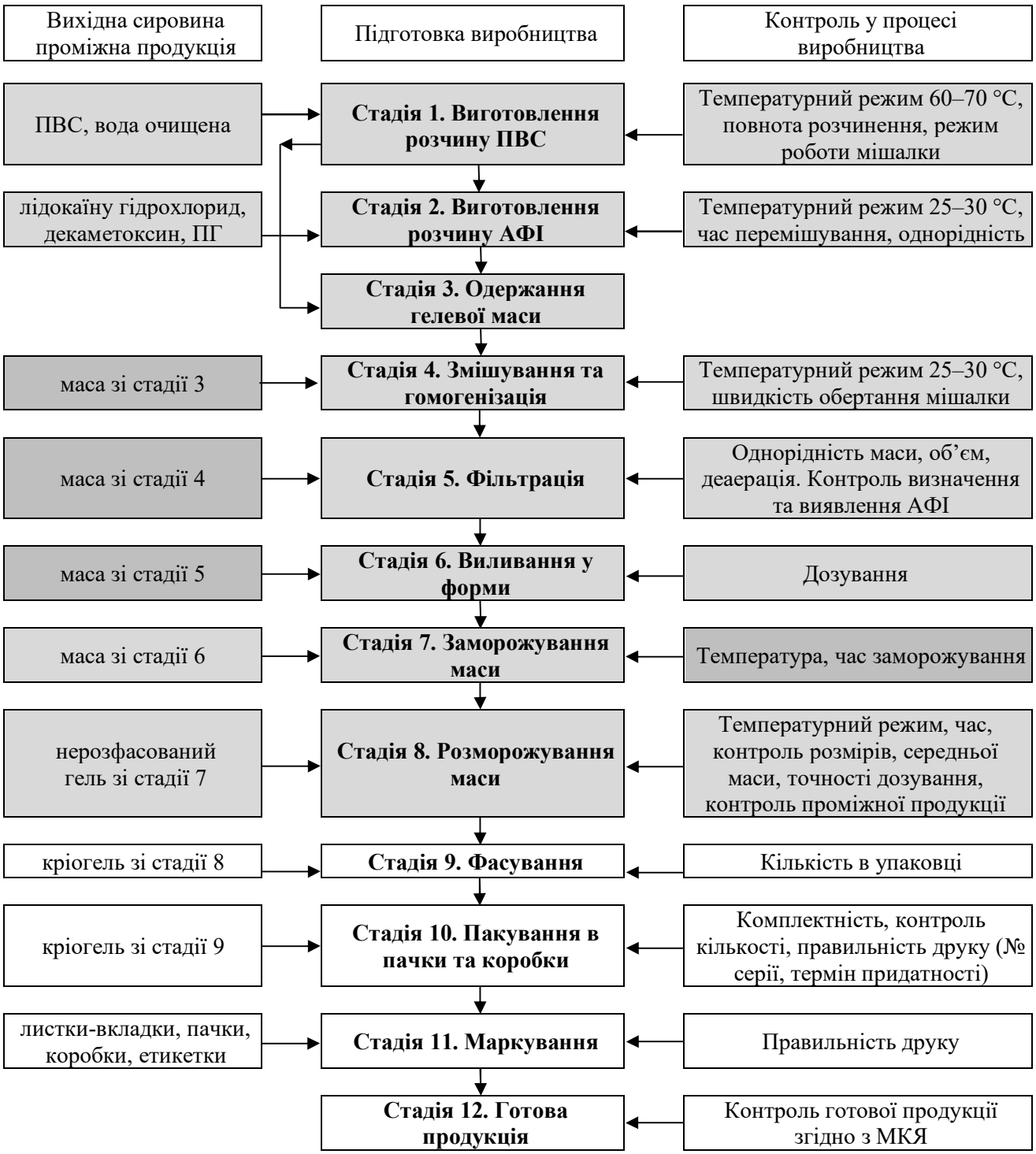

Рис. 9 Технологічна схема промислового виробництва кріогелю

Наукова новизна розробленого кріогелю з анестезуючою та антимікробною дією захищена патентом України на винахід № 127141 A61K 9/06 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.

Розділ 4 «Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом». Для обґрунтування вибору полімерної основи ранового покриття запропоновано склад 10 модельних композицій. Аналіз складу зразків встановив, що оптимальним є склад композиції 5 і 6 (табл. 3). З метою виключення механічних домішок і часток нерозчиненого полімеру, а також

бульбашок повітря з композиції, модельні зразки піддають деаерації (центрифугування при 3000 об/хв протягом 20–25 хв при температурі 15–25 °С). Враховуючи прийнятливі технологічні показники для подальшої розробки обрано модельну композицію складу № 5.

Таблиця 3

Склад та технологічні характеристики модельних композицій

№ складу	Склад композиції	Вміст компонентів		Опис
		г	%	
5	Розчин Na-КМЦ 10 % Розчин КМЦ 10 % ПГ	10,0 10,0 10,0	33,3 33,3 33,3	В'язка, пластична маса. Є бульбашки повітря. Консистенція задовільна. Добре наноситься на підложку.
6	Розчин Na-КМЦ 10 % Розчин КМЦ 10 % ПГ	15,0 15,0 15,0	33,3 33,3 33,3	В'язка, пластична маса. Є бульбашки повітря. Консистенція задовільна. Добре наноситься на підложку.

Одним із технологічних параметрів, який визначає якість полімерної основи, є *однорідність змішування та рівномірність товщини* шару полімерної маси, яка наноситься на підложку. З огляду на те, що досліджуваний ЛЗ призначено для нанесення на ранову поверхню, прийнято рішення за товщину прийняти числовий показник 0,30–0,50 мм. З метою обґрунтування оптимальної товщини шару, вивчено дифузію лікарських речовин із них при різній товщині шару (рис. 10).

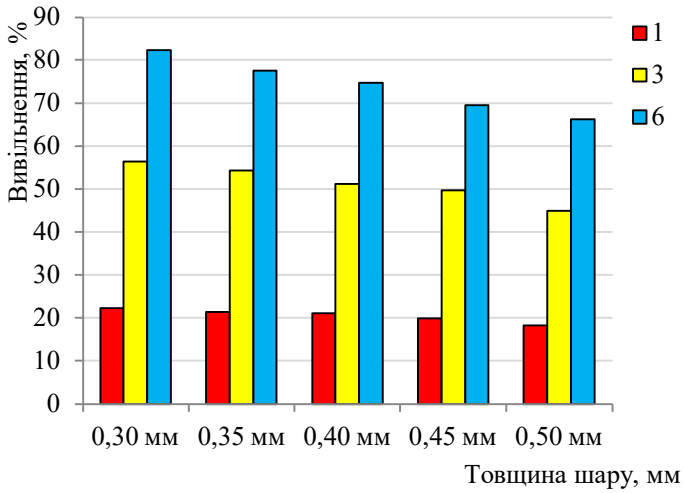

Рис. 10 Дифузія цефтриаксону з товщини шару через: 1 – 1 год; 2 – 3 год; 3 – 6 год.

Згідно з даними, зі збільшенням товщини шару полімерної основи зменшується вивільнення цефтриаксону. За оптимальну товщину шару обрано 0,40 мм.

З метою розробки оптимальної технології отримання полімерної маси та встановлення технологічних показників були змодельовані серії полімерної маси: модельні зразки 1–5 – час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішу-вання 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка), товщина шару 0,40 мм; модельні зразки 6 і 7 – час центрифугування 15–20 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 50 об/хв, якірна мішалка), товщина шару 0,50 мм; модельні зразки 8–10 – час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка), товщина шару 0,35 мм. Дослідження показників *зусилля на розрив та відносне видовження* для отримання гомогенної маси довело необхідність проведення деаерації пухирів повітря шляхом центрифугування (№№ 1–5) при 3000 об/хв протягом 5–10 хв.

У подальшому вивчено *легкість нанесення* полімерної маси на підложку поліетилентерефта-латну. Дослідження характеристик полімерної маси свідчать,

що на процес сушіння впливає товщина шару. Доведено, що зразки №№ 1–5 мають рівномірний, адгезивний шар і можуть бути використані при подальших дослідженнях. Основними технологічними показниками визначено: товщина шару 0,40 мм, час центрифугування 5–10 хв при 3000 об/хв, однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см^2 підложки.

Для визначення *показника в'язкості розчину*, який подається на формування, проведено експеримент щодо седиментації важкорозчинних речовин у полімерному розчині. Встановлено, що введені до розчину полімеру АФІ мають різні значення швидкості (часу) седиментації, що, ймовірно, пов'язано зі ступенем розчинності. На підставі даних встановлено, що оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину.

У ході отримання та вивчення технологічних характеристик «зшитого» гідрогелю полімерну основу складу № 5 із розрахунку 0,03 г на 1 см^2 підложки (для отримання товщини шару 0,40 мм) закладено в морозильну камеру при температурі –20 °С протягом 24 год, після чого розморожено протягом 2-х год. Зміни маси, які відбуваються у полімерній структурі, спостерігали протягом 24 год експерименту (рис. 11). Для порівняльної характеристики досліджено зміну маси полімерної основи № 5, що отримано класичним способом (сушіння при температурі 55–60 °С та при кімнатній температурі). При температурі 55–60 °С процеси відбуваються значно швидше, ніж при кімнатній температурі (рис. 12).

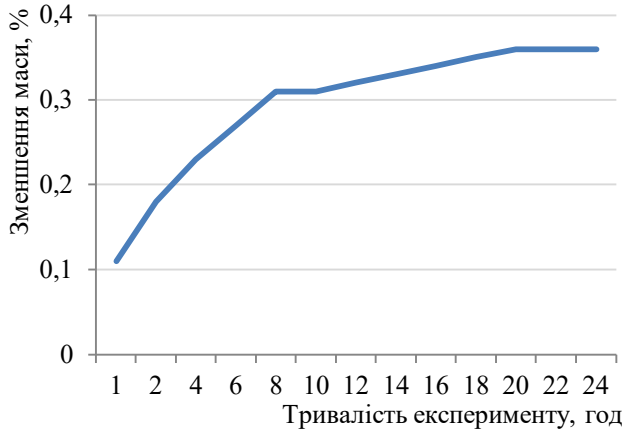

Рис. 11 Графічна залежність зміни формувальної маси полімеру від тривалості заморожування

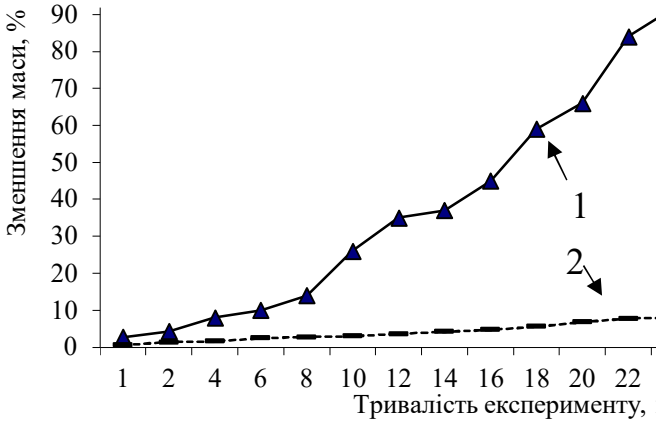

Рис. 12 Графічна залежність зміни формувальної маси полімеру від тривалості: 1 – сушіння при 55–60 °С; 2 – сушіння при 15–25 °С

Порівняльний аналіз даних рис. 11 і 12 показує, що процеси, які відбуваються у полімерній масі, при різних умовах проходять по-різному. Так, для отримання плівки оптимальною є дотримання температурного режиму 55–60 °С протягом 6 год. А для створення «зшитого» гідрогелю перспективною є використання низьких температур (–20 °С). Це пов'язано з тим, що при такому температурному режимі не відбувається перехід гідрогелю на ксерогель. Завдяки такому режиму отримання гідрогелю мінімізуються втрати, а технологічний процес є більш

стандартизованим, оскільки при отриманні плівок необхідна додаткова перевірка остаточної вологості та при необхідності проведення досушування плівки.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення зворотного процесу – перетворення гідрогелю в полімерну масу. Протягом перших 12 годин відбувається активна адсорбція рідини з 9 до 118 % (рис. 13). З 12 години спостерігається стабільна система (плато) на рівні 118, 109 та 100 % адсорбції. З цього випливає, що гідрогель є перспективною формою для лікування ран у І фазі РП.

Рис. 13 Графічна залежність адсорбції рідини від часу

Проведені дослідження вивчення показників гідрогелю: *сила адгезії, еластичність та pH*. Результати досліджень показали, що рівень адгезії вкладається в межу зазначених норм (150–400 Н/м). Гідрогель є еластичним (9–10 мм), має задовільний показник pH (5,5–7,0). Він добре моделює рельєф тіла. Отримані показники покладені в основу специфікаційних характеристик гідрогелю.

В ході розробки *складу та технології одержання фармацевтичної композиції,* теоретично передбачається наступний порядок введення АФІ: лідокаїну гідрохлорид – у воді для розчинення Na-КМЦ, у даному розчині доцільно введення також цефтриаксона; метронідазол – у воді для розчинення КМЦ або в ПГ, який планується ввести в останню чергу до розчинів 2-х полімерів. Для підтвердження даного теоретичного положення необхідне мікробіологічне обґрунтування способу введення АФІ в залежності від антимікробної активності. Для цього виготовлено модельні суміші АФІ та допоміжних речовин (22 композиції). Аналіз отриманих даних показав відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою (метронідазол, лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксон) та допоміжними речовинами (Na-КМЦ, КМЦ, вода очищена) як безпосередньо після отримання модельної суміші, так і протягом 3 та 7 діб зберігання при температурі 75 °С ані в сухому вигляді, ані у водному розчині. Дана методика визначення сумісності інгредієнтів у створених модельних сумішах є перспективною, зручною та показовою при розробці нового ЛЗ.

З метою встановлення *оптимальної концентрації та оптимального способу введення* цефтриаксону та метронідазолу до основи, проведені мікробіологічні дослідження методом «*in vitro*», а для лідокаїну гідрохлориду – методом «*in vivo*».

Ефективну концентрацію лідокаїну гідрохлориду в залежності від способу введення до складу основи визначали на моделі анестезії ока кроля. Лідокаїну гідрохлорид до складу основи вводили у кількостях 0,5; 1; 1,5 та 2 % (рис. 14). Референтний препарат – стоматологічний гель Камістад (Haupt Pharma, Німеччина). Аналіз даних показує, що збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду у складі гідрогелю призводить до підвищення знеболюючої актив-

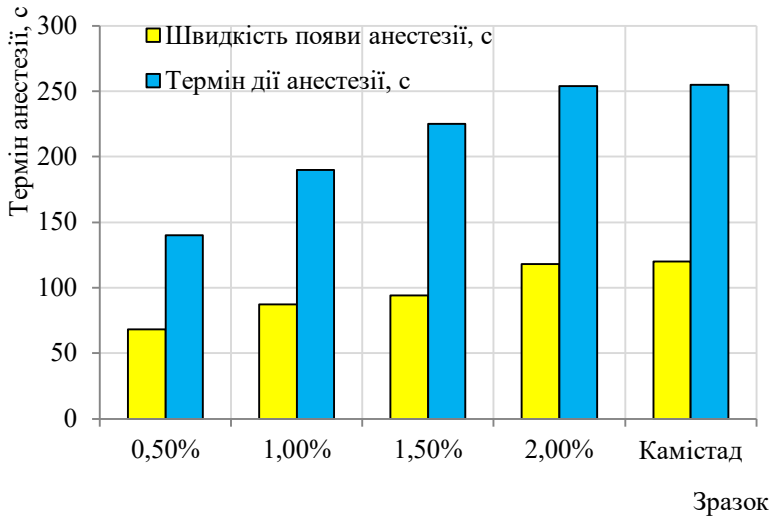

Рис. 14 Анестезуюча активність зразків із лідокаїну гідрохлоридом

ності композиції, при чому концентрація у 2 % є достатньою для забезпечення анестезуючої дії препарату.

З метою встановлення оптимального способу введення лідокаїну гідрохлориду до складу гідрогелю даний АФІ введено до складу основи у вигляді розчину в ПГ (зразок № 2) до готової маси, до розчину Na-КМЦ (зразок № 3) у концентрації 2 %. Для порівняння наведені також дані зразка (рис. 14), де лідокаїну гідрохлорид до складу основи був введений у формі розчину у воді для розчинення полімеру Na-КМЦ (зразок № 1). Дослідження відносно порівняльної оцінки знеболюючої активності модельних зразків (рис. 15) доводять доцільність введення лідокаїну гідрохлориду до складу основи гідрогелю у формі розчину в ПГ (зразок № 2), оскільки для лікування ран (1 фаза) знеболюючий ефект виходить на перший план.

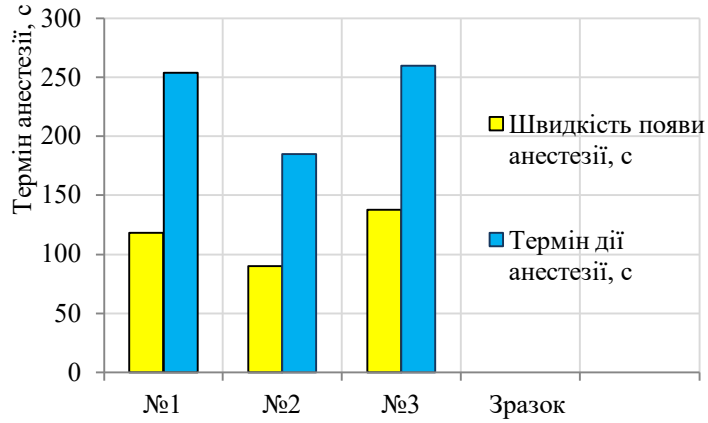

Рис. 15 Анестезуюча активність модельних зразків

Наступним етапом наших досліджень стало *обґрунтування вибору ефективної концентрації та оптимального способу введення метронідазолу до складу основи.* З огляду на те, що при розробці препарату закладено поетапне вивільнення АФІ, доцільно розглянути питання щодо введення метронідазолу до основи у формі розчину у воді для КМЦ (спосіб 1), у формі розчину у воді для Na-КМЦ (спосіб 2). Концентрація метронідазолу у зразках складала 0,25; 0,5 та 1 %.

Аналіз антимікробної активності зразків (рис. 16) показав доцільність використання 0,5 % розчину метронідазолу при 1 способі введення. При збільшенні концентрації до 1 % практично не спостерігається збільшення антимікробної активності зразків. Тобто концентрація 0,5 % є оптимальною.

Вибір ефективної концентрації та способу введення цефтриаксону до складу основи. З метою вибору оптимальної концентрації цефтриаксону до складу основи даний АФІ введено у кількості 0,025; 0,05 та 0,1 % у формі розчину у воді для Na-КМЦ. Концентрація лідокаїну гідрохлориду у зразках складала 2 %, а метронідазолу – 0,5 %. Аналіз даних зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів

встановив, що кращі показники зони пригнічення росту тест-культур при концентрації 0,06 % для *E. coli* та *K. pneumoniae*. Тому, встановлено оптимальну концентрацію цефтриаксону – 0,06 %.

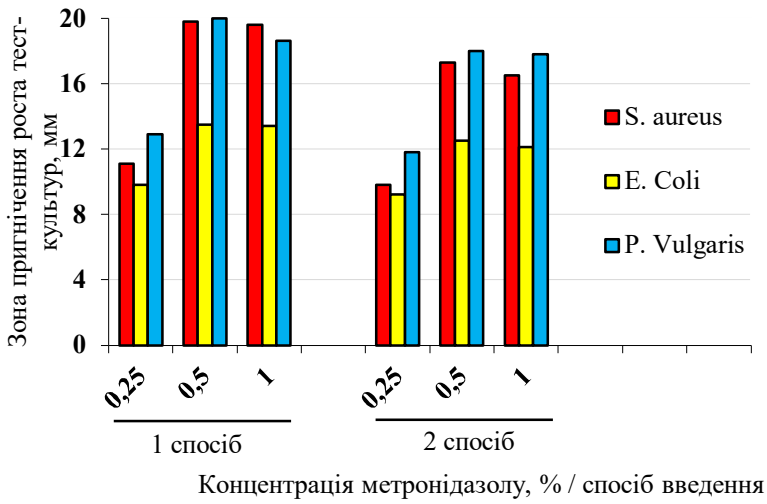

Рис. 16 Антимікробна активність метронідазолу при різних способах введення до основи

Отже, оптимальними концентраціями АФІ у складі розробленої композиції є: лідокаїну гідрохлорид 2 %; метронідазолу 0,5 % та цефтриаксону 0,06 %.

Обґрунтування вибору підложки. На нашу думку, використання віскозних волокон дає змогу отримати препарат, що має високу поглинаючу здатність у порівнянні зі звичайною бавовняною марлею. Це пов'язано з високими гігроскопічними властивостями віскозного волокна, наявність гладкої поверхні та високої гігроскопічності цих штучних волокон обумовлює зменшення їх адгезії до ранової поверхні. Даний матеріал має високий показник атравматичності, розривне навантаження складає 88,3 Н, видовження на розрив – 69,7 мм.

Прийнято рішення розробити ЛЗ розміром 5 × 5 см (25 см^2). Попередніми дослідженнями встановлено оптимальну товщину полімерної основи – 0,40 мм. При цьому для досягнення товщини шару 0,40 мм необхідно нанесення 0,03 г зразка на 1 см^2 підложки. Тобто, на 25 см^2 підложки необхідно 0,75 г формувальної маси. Полімерний матеріал наносили ракельним способом на плівку поліетилентерефталатну товщиною 20 мкм та на нетканий матеріал віскозного волокна 100 % холстопрошивного. У ході експерименту величину зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, яка складала 400 мкм, встановлювали за допомогою метричного щупу. Швидкість руху підложки становила 0,015 м/с. Одержані системи висушували при температурі 15–25 °С та покривали захисним антиадгезійним покриттям. На основі результатів проведених досліджень доведено, що підложка (плівка поліетилентерефталатна та нетканий матеріал віскозного волокна 100 % холстопрошивне), є прийнятною для даного дослідження. З точки зору енергозбереження виробництва оптимальним температурним режимом сушіння визначено температуру 15–25 °С протягом 24 год.

Таким чином, на основі комплексних фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень встановлено специфікаційні показники гідрогелю, що відображені в тексті дисертаційної роботи.

На основі проведених експериментальних досліджень розроблено та затверджено проєкт ТР промислового виробництва (рис. 17) та проєкт МКЯ на гідрогель у формі гідрогелевих пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом. Технологію промислового виробництва

розробленого ЛЗ апробовано та впроваджено в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ. Запропоновано ТІ на виготовлення/виробництво гідрогелевої пов'язки, розроблено сертифікаційні характеристики лікарського препарату та апробовано в умовах аптек: в аптеці фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ та аптеці № 9 ТОВ «Анела», м. Київ.

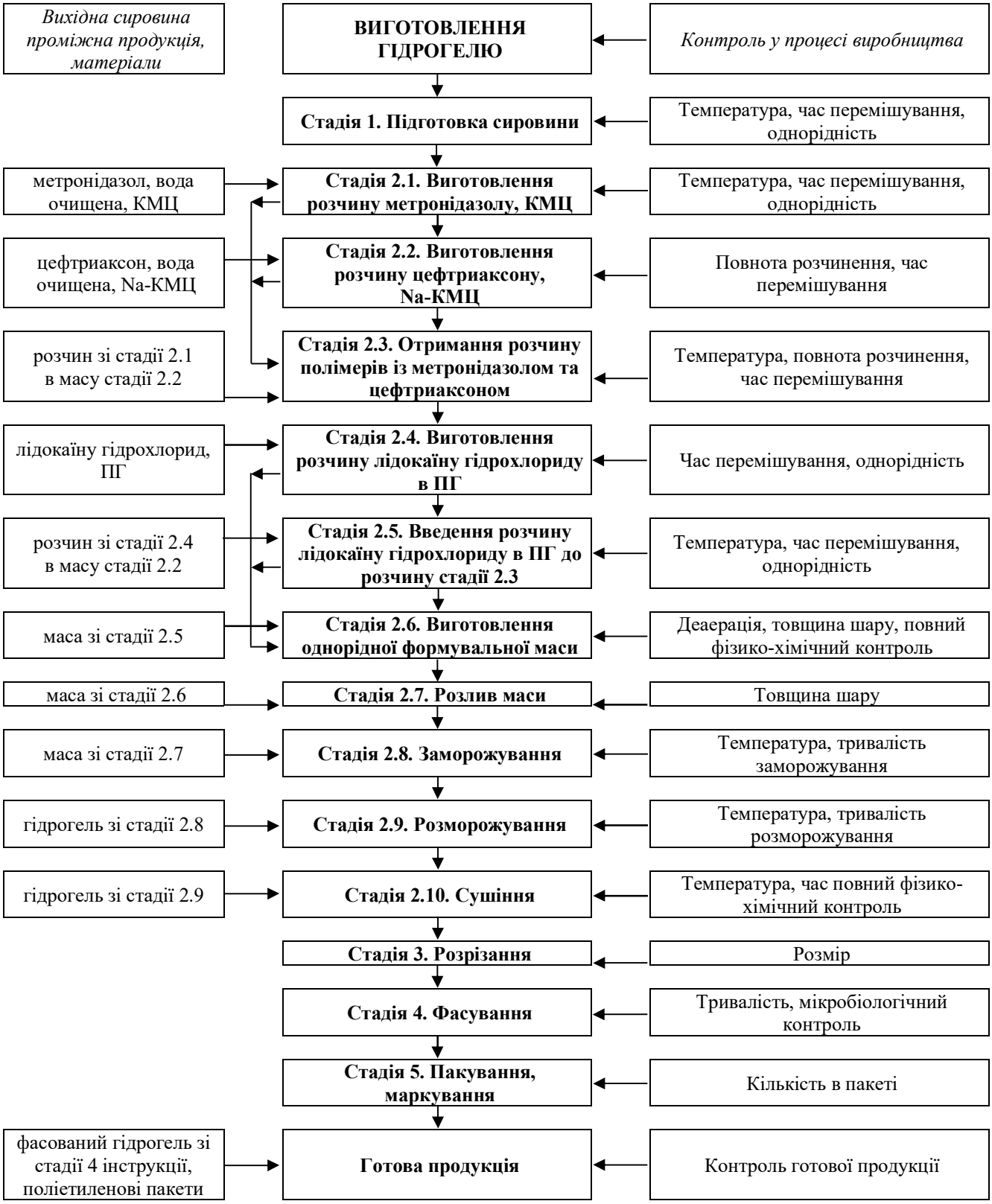

Рис. 17 Технологічна схема виробництва гідрогелю

Експериментальними дослідженнями підтверджено стабільність розробленого ЛЗ. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що зразки ЛЗ, які зберігалися при температурі +2 – +8 °С та при температурі +15 – +25 °С, витримували тести за всіма показниками МКЯ протягом 27 місяців. Антимікробна активність протягом усього терміну зберігання не змінюється, мікробіологічна чистота ЛЗ відповідає вимогам ДФУ. Отже, за таких умов зберігання термін придатності ЛЗ складає 2 роки.

Наукова новизна розробленої гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом захищена патентом України на винахід № 150218 А61К 9/70 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 2 від 12.01.2022 р.

Кінетику вивільнення АФІ з гідрогелю наведено на рис. 18 у вигляді графічної залежності вивільнення речовин від часу в логарифмічному масштабі (lg %). За нахилом ліній вирахували швидкість реакції вивільнення АФІ, яка зводилась до визначення константи швидкості вивільнення.

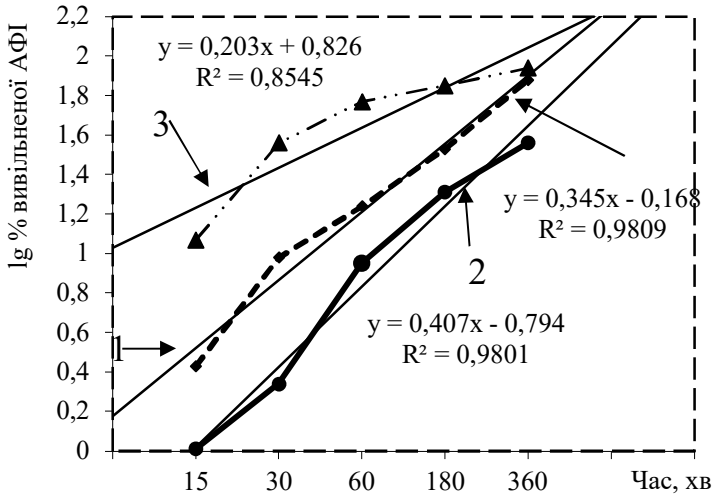

Рис. 18 Кінетична залежність вивільнення АФІ з ранових пов'язок від часу: 1 – метронідазол; 2 – цефтриксон; 3 – лідокаїну гідрохлорид.

Встановлено, що кінетична залежність вивільнення АФІ з гідрогелевих пов'язок із часом зменшується. Отже, ранова пов'язка характеризується повільним вивільненням АФІ, що обумовлює пролонговану дію даної ЛФ.

За показниками константи швидкості та періоду напіввивільнення можна зробити висновок, що вивільнення метронідазолу з гідрогелевих пов'язок є досить повільним процесом.

Константа швидкості вивільнення АФІ зменшується з часом, що свідчить про зменшення швидкості процесу вивільнення. Також можна зазначити, що період напіввивільнення збільшується з часом, що підтверджує повільний процес вивільнення метронідазолу з гідрогелевих пов'язок.

За показниками константи швидкості вивільнення АФІ можна помітити зниження швидкості вивільнення з часом. З цих результатів можна зробити висновок, що ЛЗ має довготривалу дію.

Розділ 5 «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом». Здійснено обґрунтування складу мазі. З метою вибору оптимальної основи вивчено кінетику вивільнення метилурацилу та декаметоксину з основи. При цьому враховували фізико-хімічні властивості АФІ. Так, метилурацил мало розчиняється у воді (до 0,9 % при 20 °С) та спирті. Декаметоксин добре розчиняється у воді та етанолі, а ментол – в етанолі. Тому, на

підставі розчинності, АФІ будуть введені до складу основи у формі: 1. розчину (декаметоксин і метилурацил – у ПЕО-400); 2. у формі суспензії (метилурацил) з основою і розчину (декаметоксин); 3. у формі суспензії (декаметоксин, метилурацил) зі сплавом масло вазелінове з емульсійним воском. До складу основ метилурацилу і декаметоксину уведено у кількості 3 % і 0,1 % відповідно. Дані концентрації є орієнтованими для вибору оптимального складу основи та способу введення АФІ.

Основа I		Основа II	
Поліетиленоксид-400	10,0	Вазелінове масло	10,0
Карбопол 940	1,0	Емульсійний віск	8,0
Триетаноламін	0,65	Гліцерин	10,0
Гліцерин	5,0	Етиловий спирт 96 %	10,0
Вазелінове масло	10,0	Вода очищена до	100,0
Емульсійний віск	4,0		
Вода очищена до	100,0		

Вивчення *кінетичної залежності вивільнення* декаметоксину та метилурацилу з основи показало, що вивільнення АФІ залежать від способу його введення до складу основи та від природи основи: і декаметоксин, і метилурацил з основи II вивільняються швидше, ніж з основи I. Аналіз результатів дослідження показав, що швидше вивільняються АФІ з основи II та при способі введення 1. Більш повільно вивільняються при 2 способі введення АФІ. Таким чином, при подальших дослідженнях до складу основи I декаметоксин буде введено у формі розчину в ПЕО-400, а метилурацил – у формі суспензії з частиною основи.

Кінетику вивільнення декаметоксину та метилурацилу з основи наведено на рис. 19. Встановлено, що швидкість вивільнення АФІ з ранових пов'язок повільно зменшується з часом, швидкість вивільнення АФІ зменшується із прискоренням, швидкість вивільнення метилурацилу повільніше зменшується з часом порівняно з декаметоксином.

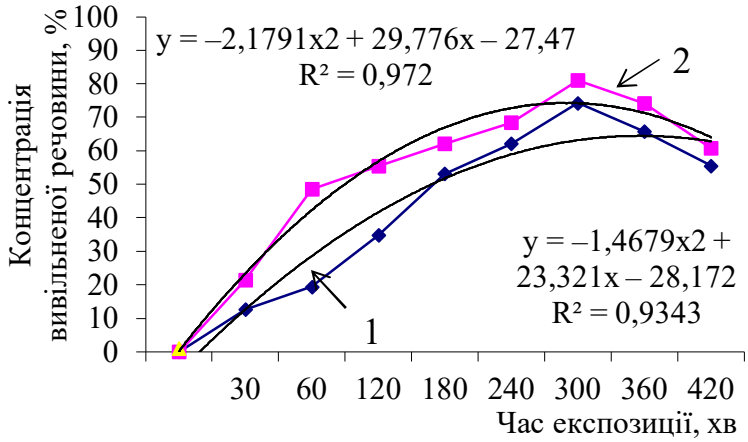

Рис. 19 Кінетика вивільнення декаметоксину та метилурацилу з основи I: 1 – декаметоксин; 2 – метилурацил

Обґрунтування концентрації метилурацилу (in vivo). Дослідженню піддавали модельні зразки із вмістом метилурацилу від 1 до 3 % при постійній концентрації декаметоксину 0,1 %. Кількість ментолу в усіх зразках складала 0,5 %, що відповідає концентрації ментолу в готових ЛЗ для зовнішнього застосування (Диклофен-гель, мазь Бороментол, Вікс актив бальзам, мазь Хелпекс ефект тощо).

Дослідження *антиексудативної (протизапальної) активності* з метою встановлення оптимальної концентрації метилурацилу проводили на моделі термічного запалення лап білих безпородних мишей масою тіла 17–22 г. Аналіз

даних показав, що всі модельні зразки мають протизапальну активність. Слід відмітити, що модельний зразок із концентрацією метилурацилу 3 % виявив найбільш виражену протизапальну активність – 36,87 %. Отже, дослідження показали доцільність обраної концентрації метилурацилу 3 %. Дослідження *антиальтеративної активності модельних зразків на моделі стандартних шкірних ран* проведені на білих щурах масою 200–240 г. Аналіз даних показав, що починаючи з 5-го дня експерименту площа ран у щурів усіх груп почала скорочуватись. Якщо повне загоєння рани у групі порівняння (2 група) спостерігається на 17-й день лікування (мазь метилурацилова 10 %), то у групах 3–5 відбувається на 11-й, 9-й та 11-й день лікування відповідно (зразки із вмістом метилурацилу 5 %, 3 % та 1 % відповідно). Таким чином, можна зробити висновок про високу активність зразків із вмістом метилурацилу у лікуванні стандартних шкірних ран у щурів. Методом *in vivo* обґрунтовано оптимальну концентрацію метилурацилу 3 % у складі мазі.

Обґрунтування концентрації декаметоксину (in vitro). Декаметоксин до складу модельних зразків уведено у концентрації від 0,025 до 0,2 % із кроком збільшення концентрації удвічі. При вивченні кінетики вивільнення АФІ зі складу основи, в залежності від способу введення АФІ до основи, обґрунтовано, що оптимальним є спосіб введення у формі розчину в ПЕО-400. Враховуючи те, що декаметоксин добре розчиняється у воді, вивчено антимікробну активність зразків при концентрації декаметоксину від 0,025 до 0,2 % при способі введення його до основи у формі розчину в ПЕО-400 (спосіб 4) і воді (спосіб 5). При цьому кількість метилурацилу в усіх зразках складала 3 % (у формі суспензії з частиною основи), а ментолу 0,5 % – у формі розчину в ПЕО-400. Дослідженнями встановлено, що оптимальною є концентрація декаметоксину 0,1 %. При цьому результати дослідження показали, що не спостерігається суттєвої різниці між показниками при способі введення 4 і 5. Таким чином, вибір способу введення декаметоксину до основи мазі буде залежати від технологічності та простоти технологічного процесу.

Вивчення впливу АФІ на реологічні властивості мазі здійснювали шляхом побудови реограми плину у координатах: швидкість зсуву (D_r) – напруження зсуву (τ) (рис. 20). Згідно з даними, система має добре виражені тиксотропні властивості, про що свідчать значні площі поверхні між висхідною та низхідною кривими. Розроблена мазь належить до структурованих систем і має достатню тиксотропність, що вказує на здатність до розріджування при контакті зі шкірними покровами, добре намащуватися. Тобто мазь має добрі споживчі властивості – легкість та зручність нанесення,

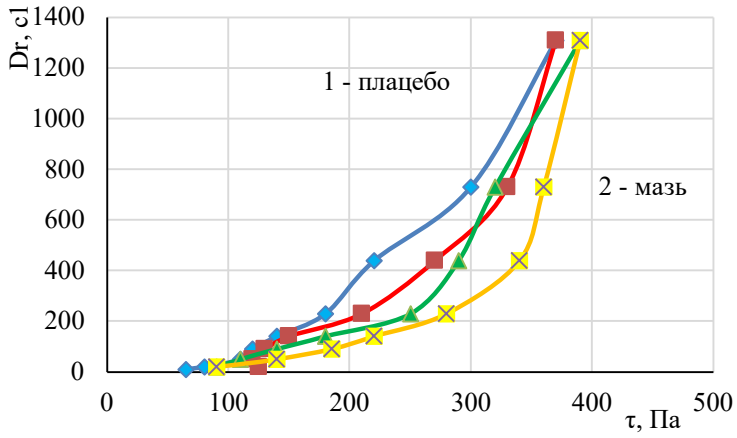

Рис. 20 Реограма структурно-механічних властивостей мазі та плацебо при температурі 20 °С

здатна до екструзії з туб та має необхідні технологічні властивості (фасування). Дослідженнями доведено, що АФІ не впливають на реологічні властивості мазі.

На основі проведених технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень розроблено склад мазі для лікування ран у II фазі РП під умовною назвою МДМ-мазь: метилурацил – 30 мг/г, декаметоксин – 1 мг/г, ментол – 5 мг/г, ПЕО-400 – 100 мг/г, карбопол 940 – 10 мг/г, триетаноламін – 6,5 мг/г, гліцерин – 50 мг/г, вазелінове масло – 100 мг/г, емульсійний віск – 40 мг/г, вода очищена до 1000 мг/г.

Таким чином, на основі проведених експериментальних досліджень розроблено проєкти ТР промислового виробництва (рис. 21) та проєкти МКЯ на мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою МДМ-мазь.

Технологію промислового виробництва розробленого ЛЗ апробовано та впроваджено в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», м. Київ та впроваджено в умовах виробництва ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ.

Запропоновано ТІ на виготовлення/виробництво ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь, розроблено сертифікаційні характеристики лікарського препарату та апробовано в умовах аптек: в аптеці фармацевтичного центру НВМКЦ «ГВКГ», м. Київ та аптеці № 9 ТОВ «Анела», м. Київ.

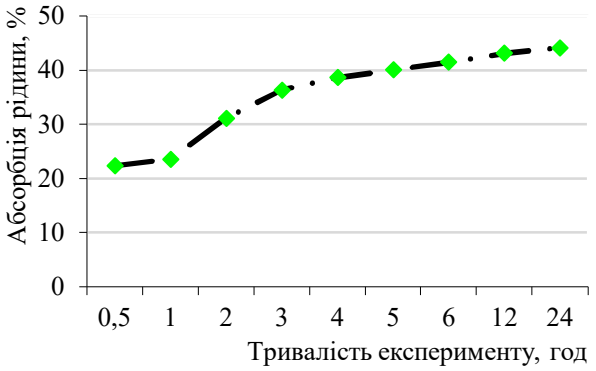

Рис. 22 Графік осмотичної активності ЛЗ

Далі проводили вивчення фізико-хімічних і структурно-механічних показників ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь. *Осмотичну активність* досліджували методом діалізу через напівпроникну мембрану. Як середовище для діалізу використовували воду очищену (рис. 22). Аналіз даних показав, що осмотична активність зразка знаходиться на рівні 44,2 % протягом 24 год.

Кислотно-лужний баланс. Оптимальне значення pH препарату для лікування ран повинно бути в межах pH 5,5–7,0. Кислотно-лужний баланс зразка вивчали у 5 % водних розчинах мазі, які визначали потенціометричним методом безпосередньо після виготовлення. Скринінг даних показав, що значення pH усіх досліджуваних зразків лежать у межах від 5,5 до 7,0 та відповідають pH шкіри.

Визначення однорідності мазі проводили на п’яти серіях ЛЗ (по 5 зразків). Встановлено, що всі зразки однорідні.

При вивченні термо- та колоїдної стабільності зразки, які отримані безпосередньо після виготовлення та через 27 міс. зберігання, продемонстрували високу стабільність, оскільки не було виявлено жодного випадку розшарування.

Маса вмісту контейнеру. ДФУ рекомендує фасувати м’які ЛЗ у металеві необоротно стискувані туби із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем, яке забезпечує обмеження контакту вмісту з навколишнім середовищем. Враховуючи особливості застосування, маса вмісту туби має бути 30 г. Маса вмісту становить від 28,8 г до 31,2 г (± 4 %, граничні

межі), середня маса вмісту десяти туб – від 29,61 г до 30,39 г (± 1,3 %). Дослідження на *герметичність контейнера* показали, що досліджувані зразки мазі витримали випробування.

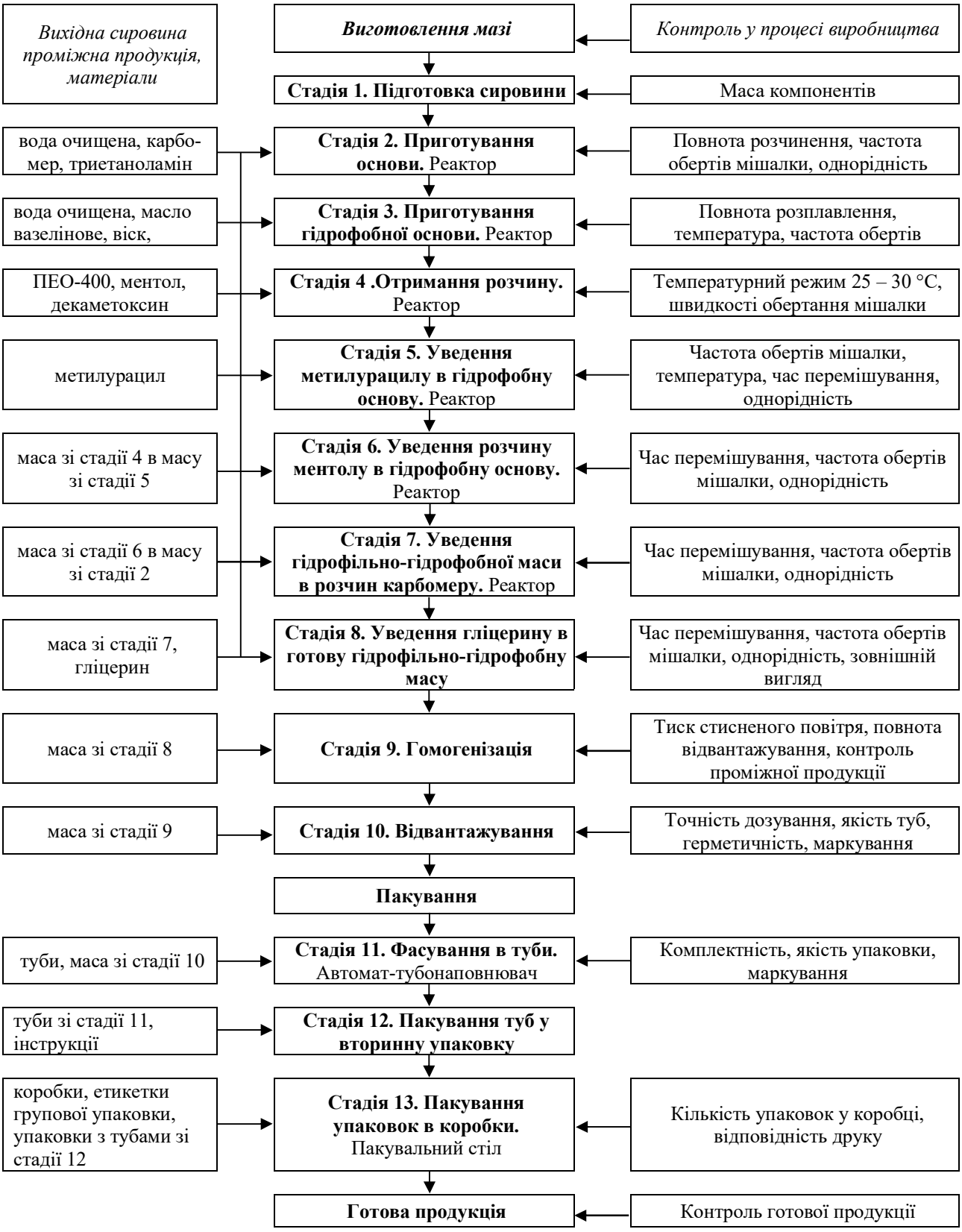

Рис. 21 Технологічна схема виробництва ЛЗ під умовною назвою МДМ-мазь

Структурно-механічні дослідження. З обмеженої реограми плину мазі (рис. 23) видно, що намащуваність досліджуваного зразка задовільна: криві плинності не виходять за межі реологічного оптимуму.

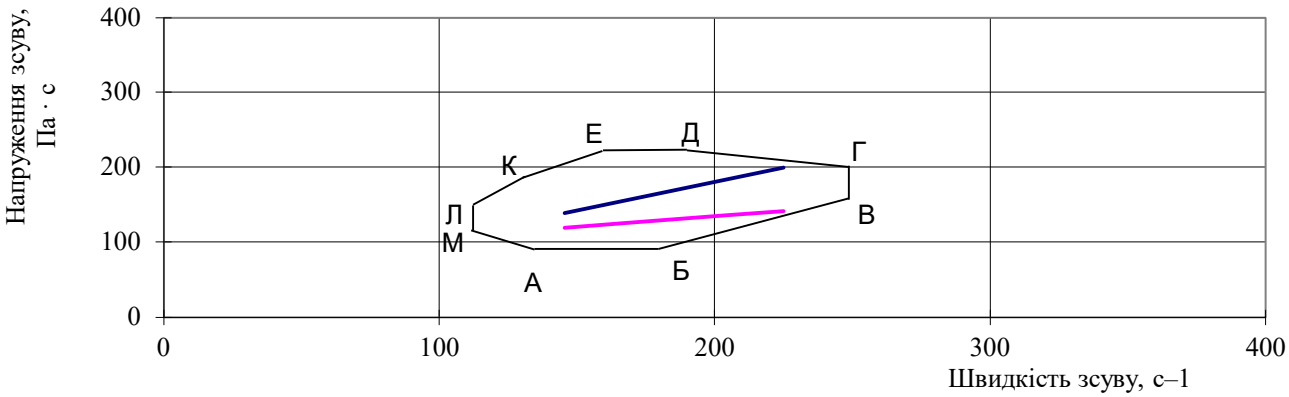

Рис. 23 Обмежена реограма плину мазі при температурі 34 °С: 1 – через 2 – 3 с; 2 – через 15 с

Згідно із представленими даними (рис. 24), реограма плину мазі не виходить за межі площі, обмеженої оптимумом реології екструзії, це свідчить про хорошу консистенцію мазі. При збільшенні швидкості зсуву крива напруження зсуву плавно зростає, а далі переходить у прямі, що свідчить про поступове повне руйнування структури. Характер реограм вказує на те, що зі збільшенням швидкості зсуву з'являється прямопропорційна залежність напруження зсуву від швидкості деформації, що також вказує на належність мазі до в'язко-пластичних тіл, які володіють певною структурою.

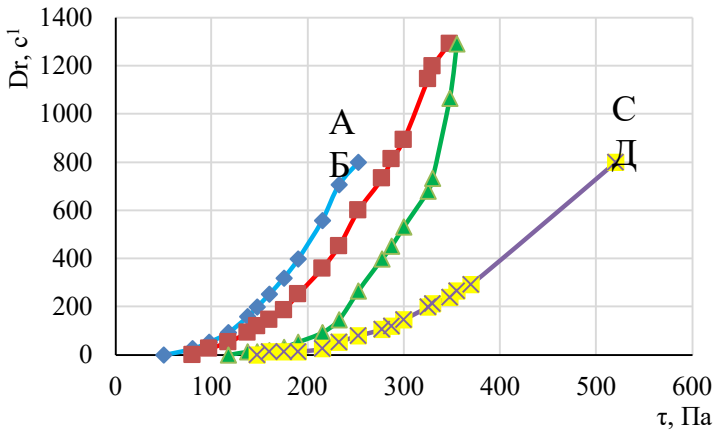

Рис. 24 Реограми мазі при температурі 20 °С, АБ і СД – межі реологічного оптимуму

Отже, на основі одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджуваний зразок має достатню тиксотропність, спроможний розріджуватись при нанесенні на шкіру, добре намащуватися та здатний до екструзії з туб, що обумовлює добрі споживчі (легкість та зручність нанесення) та технологічні (фасування) властивості.

У подальшому проведена *кількісна оцінка розрідження дослідного зразка* при механічному впливі. Одержані результати коефіцієнтів динамічного розрідження свідчать про задовільний ступінь розрідження під час нанесення на шкіру мазі як після виготовлення, так і в процесі зберігання протягом 27 міс.

Стабільність характеризує збереження основою своїх первинних властивостей потягом терміну зберігання та застосування. Значення *механічної стабільності* доводять, що в такій системі наявні переважно зворотні коагуляційні зв'язки, які після руйнування відновлюються.

Отже, результати досліджень фізико-хімічних характеристик розробленого ЛЗ показали стабільність препарату протягом 27 міс. зберігання у природних умовах. Аналіз експериментальних даних підтвердив, що зберігання зразків ЛЗ при температурі від 2 °С до 25 °С відповідають заявленим показникам антимікробної активності протягом усього терміну зберігання у герметичних алюмінієвих тубах із внутрішнім лаковим покриттям за ТУ У 28.7-25463020006-2003.

Наукова новизна розробленої мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом захищена патентом України на винахід № 127175 А61К 9/06 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 51 від 25.05.2023 р.

На основі проведених досліджень запропоновано специфікацію препарату МДМ-мазь, що наведена в тексті дисертаційної роботи.

У **розділі 6 «Обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень»** представлено дослідження показника мікробіологічної чистоти.

МДМ-мазь. У результаті досліджень у препараті не виявлені бактерії родин *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa.* Аналіз даних показав, що загальне число аеробних м/о, дріжджових і плісеневих грибів для кожного зразка – менше за 10 КУО/г при різних умовах зберігання протягом 27 міс. Встановлена відсутність *S. aureus* та *P. aeruginosa* в 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ. Експериментально встановлено, що не має потреби додаткового введення консерванту до складу ЛЗ. Отже, доведено, що розроблена МДМ-мазь за показниками мікробіологічна чистота відповідає критеріям прийнятності ДФУ протягом терміну зберігання.

Ранова пов'язка, кріогель. Результати дослідження розроблених ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота» доводять, що загальне число життєздатних аеробних м/о в 1 г ЛЗ менше 10^2 бактерій і грибів сумарно. В досліджених зразках відсутні *P. aeruginosa* та *S. aureus* і представники родини *E. coli*.

Розроблено методику випробування (бактерії – методом мембранної фільтрації, гриби – методом прямого висівання) показника «мікробіологічна чистота» для МДМ-мазі та методом мембранної фільтрації для кріогелю та гідрогелю.

Доведено, що розроблені ранова пов'язка та кріогель за показниками мікробіологічної чистоти відповідають критеріям прийнятності ДФУ протягом терміну зберігання.

Водночас здійснено *вивчення токсикологічних характеристик розроблених ЛЗ.* Враховуючи те, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та кріогель є засобами для зовнішнього застосування, вивчено їх можливий токсичний вплив при різних шляхах надходження до організму згідно методичних рекомендацій акад. О.В. Стефанова.

Визначення ступеня небезпеки досліджуваних ЛЗ при надходженні до організму пероральним шляхом проводили на лабораторних тваринах – білих щурах (самцях та самицях) та мишах. Упродовж усього періоду спостереження (14 діб) у піддослідних тварин після отримання МДМ-мазі, ранової пов'язки та кріогелю не відмічалось будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній

вигляд, поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялись у таких же тварин контрольної групи.

При проведенні досліджень встановлено, що середньосмертельна доза досліджуваних ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту білих щурів та мишей становила > 5000 мг/кг. Тобто, розроблені ЛЗ за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» відносяться до малонебезпечних сполук.

Одноразове нанесення на шкірні покрови білих щурів та кролів ЛЗ у дозі 2500 мг/кг (експозиція 4 год) у нативному стані не призводило до візуальних змін у поведінці тварин, споживанні ними їжі та води, ознак подразнення шкірних покровів не відмічено. Загиблих тварин не зареєстровано. Тривале, протягом 14 діб, нанесення мазі та гелю на шкірні покрови білих щурів у дозі 250 мг/кг не викликало будь-яких проявів інтоксикації у піддослідних тварин і не призводило до летальності. Симптоми подразнення шкірних покровів відсутні. Шкіра тварин мала звичайний вигляд, не спостерігалось гіперемії, подразнень, набряку, виразок тощо.

При вивченні морфологічного стану периферичної крові встановлено, що виявлені зміни несуттєві та свідчать про відсутність значущого впливу на систему крові. Динаміка зміни маси тіла при 14-ти добовому нанесенні ЛЗ на шкіру білих щурів показала незначний приріст маси тіла тварин у всіх групах.

Дослідження подразнюючих властивостей досліджуваних ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкіру білих щурів (вагою 200–220 г) та кролів (вагою 2,0–2,5 кг) у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення, в тому числі і при багаторазовому нанесенні.

Експеримент із визначення подразнюючої дії ЛЗ на слизову оболонку очей кролів не зафіксував будь-яких симптомів подразнення слизової оболонки ока впродовж усього періоду спостереження.

Отже, результати проведених токсикологічних досліджень та дані літератури дають змогу констатувати, що розроблені м’які ЛЗ не містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно методичних рекомендацій акад. О. В. Стефанова.

Вивчення загоєння ран під впливом м’яких ЛЗ проведено на 75 білих щурах (самці) лінії Wistar, масою 200–220 г. Лабораторним тваринам сформовано модель повношарової площинної шкірної рани спини. Протягом експерименту рана залишалась відкритою, місцеве лікування рани не проводилось. Щурів розподілили на групи: 1 група – контрольна (без лікування): 2 група – дослідна – тваринам внутрішньом’язово вводили цефтриаксон (Дарниця) за схемою 50 мг/кг на добу протягом 10 діб; 3 група – аплікаційне лікування гідрогелем; 4 група – аплікаційне лікування маззю, 5 група – аплікаційне лікування кріогелем.

Достовірне зменшення площі ран у групах 2–5 відбувається вже на 3 добу. На 7 добу загоєння ран у 2–5 групах відбувається у 6–7 рази швидше, ніж у контрольній групі, що продовжується до 21 доби. Загоєння ран у групі 1 було найповільнішим порівняно з іншими групами, ступінь загоювання рани був менше, ніж на 50 % протягом всього експерименту. Групи 2, 3, 4 та 5 мають більш високі показники загоєння ран, причому групи 2 та 3 мають схожі результати. Показники

скорочення площ ран в контрольній групі зареєстровані тільки на 14 добу. Водночас відсоток скорочення площі ран у групах 2–5 залишаються на високому рівні. При цьому достовірних відмінностей між групами 2–5 не виявлено.

Отже, показники планіметричного контролю перебігу РП у тварин дослідних груп залишаються стабільно на високому рівні та не відрізняються від показників щурів, які отримали внутрішньом'язово цефтриаксон.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично узагальнені та експериментально обґрунтовані наукові підходи до створення гідрогелевих ЛЗ для потреб медичної служби ЗС України. Розроблено загальну концепцію створення ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом для лікування ранового процесу у постраждалих на догоспітальному етапі.

1. На основі даних літературних джерел узагальнено матеріал щодо сучасного стану медикаментозного забезпечення ЛЗ для лікування ранового процесу у військовослужбовців. Огляд літературних джерел встановив різноманітність наявних засобів для лікування ран, однак, незважаючи на їх широкий асортимент, виникає потреба у створенні нових комбінованих ЛЗ, призначених для застосування у певній фазі ранового процесу. Встановлено, що зважаючи на фізико-хімічні характеристики (гіпоалергенність, біодеструкція, регульоване вивільнення АФІ, сумісність із біологічними тканинами організму) полімери розглядаються як потенційні основи для створення нових ЛФ для лікування ранового процесу. Серед них запропоновано використання гідрогелевих та кріогелевих структур в якості основи для розробки нових комбінованих ЛЗ.

2. Проведено маркетингові дослідження та здійснено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ для лікування ранового процесу за АТС-класифікацією. В результаті проведеного наукового пошуку встановлено, що для лікування ран найбільш поширеними активно діючими речовинами є субстанції з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною дією, а також речовини з анестезувальною активністю. Аналіз ЛЗ групи D03, D06, D07, D08 показав, що ЛЗ представлені різними дисперсійними середовищами. У ході вивчення сегментації асортименту ЛЗ групи D за лікарськими формами доведено, що домінують розчини (36,3 %), мазі (33,1 %) і креми (23,5 %), які разом складають основну частину асортименту. Заслуговують на увагу перспективні ЛФ: гель (2,1 %), аерозоль (2,7 %), спрей (2,7 %), які останніми роками збільшили свою присутність на ринку України. З цих даних можна зробити висновок, що ринок ЛЗ для лікування ранового процесу динамічно змінюється, а дослідження такого ринку дозволяє виявити тенденції та перспективи розвитку цієї галузі.

3. Розроблено методологію теоретичного й експериментального обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю, гідрогелю та мазі для лікування ранового процесу. Концептуально створено алгоритм проведення дослідження в основі якого покладено системний підхід до аналізу системо-утворюючих зв'язків між дослідницькими блоками:

інформаційно-пошуковим, технологічно-дослідницьким та фармакокінетичними, мікробіологічними, фармакологічними дослідженнями ЛЗ. Визначено сукупність методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології гідрогелевих ЛЗ із анестезувальною, антимікробною, антибактеріальною та протизапальною діями для лікування ранового процесу. Наведено характеристику властивостей АФІ та допоміжних речовин, що використовуються при розробці та дослідженні ЛЗ для лікування ранового процесу. Визначені методики технологічного контролю якості ЛЗ.

4. Обґрунтовано оптимальний склад і технологію створення комбінованих ЛЗ – кріогель (ранова пов'язка), гідрогелева пов'язка та мазь для лікування ранового процесу:

– кріогель (ранова пов'язка): обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи кріогелю (лідокаїну гідрохлорид – 0,4; декаметоксин – 0,03; ПВС 15 % – 20,0; ПГ – 10,0); концентрацію та спосіб введення АФІ до основи – лідокаїну гідрохлорид (2 %) у формі розчину у воді для розчинення полімеру ПВС, декаметоксин (0,1 %) у воді для розчинення полімеру ПВС з наступним додаванням ПГ. Математичними розрахунками обґрунтовані параметри полімерної маси: концентрація ПВС (15 %), товщина (0,35 мм), маса (30 г), діаметр (98 мм), відсоток усадки (2 %), час заморожування (8 год при температурі –20 °С) і розморожування (44–45 хв при кімнатній температурі 20 °С);

– гідрогелева пов'язка: обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи ранового покриття (розчин Na-КМЦ 10 % – 10,0, розчин КМЦ 10 % – 10,0, ПГ – 10,0). Обґрунтовані технологічні показники основи: товщина шару (0,40 мм), час центрифугування (5–10 хв при 3000 об/хв), однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка). Експериментально з'ясовано, що для отримання товщини шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см2 підложки. Обґрунтовано оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи – у формі розчину, оптимальний режим для отримання плівки (температура 55–60 °С протягом 6 год). Визначено підложку для ЛЗ – плівка поліетилентерефталатна та матеріал НМ ВВ 100 % холстопрошивне;

– мазь для лікування ранового процесу: кінетичними дослідженнями здійснено вибір складу основи (ПЕО-400 – 10,0; карбопол 940 – 1,0; триетаноламін – 0,65; гліцерин – 5,0; вазелінове масло – 10,0; емульсійний віск – 4,0; вода очищена до 100,0); біофармацевтичними дослідженнями встановлено концентрацію та спосіб введення АФІ до основи – метилурацилу (3 %) у формі суспензії з частиною основи, декаметоксину (0,1 %) у формі розчину в ПЕО-400; ментолу (0,5 %) – у формі розчину в ПЕО-400.

5. Дослідженнями фізико-хімічних та технологічних характеристик обґрунтовані специфікаційні характеристики ЛЗ:

– кріогель: встановлено специфікаційні характеристики: міцність (в межах від від 1287 до 1321 кН/мм^2), сила адгезії (в межах від 82,61 до 83,14 %), pH (в межах від 5,5 до 7,5);

– гідрогелева пов’язка: встановлено специфікаційні характеристики гідрогелю: рівень адгезії від 150 до 400 Н/м, еластичність в межах від 7 до 12 мм, показники pH коливаються від 5,5 до 7,5, добре моделює рельєф тіла;

– МДМ-мазь: встановлено однорідність, термо- і колоїдну стабільність, кислотно-лужний баланс (pH 5,5–7,5), масу вмісту контейнера (24,0–26,0 г), герметичність контейнера, упаковку (туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 28.7-25463020006-2003), термін і умови зберігання (2 роки при температурі 2–25 °С).

6. Фармакокінетичними дослідженнями (метод in vitro) встановлені кінетичні процеси вивільнення АФІ з ЛЗ:

– кріогель: спочатку (протягом 1 год) вивільняється лідокаїну гідрохлорид, потім приєднується декаметоксин (з 2 год експозиції), вивільнення продовжується протягом 48 год експерименту. Константа швидкості реакції вивільнення для лідокаїну гідрохлориду (з $3{,}23\times10^{-4}$ $с^{-1}$ до $2{,}22\times10^{-5}$ $с^{-1}$) та декаметоксину (з $5{,}18\times10^{-4}$ $с^{-1}$ до $1{,}39\times10^{-4}$ $с^{-1}$) зменшуються у часі. Це свідчить про поступове зниження біодоступності цих речовин та їх пролонговану дію. Отже, кріогель із встановленою послідовністю вивільнення активних компонентів може бути ефективним засобом для лікування різних типів ран та порізів;

– гідрогелева пов’язка: з кінетичних залежностей вивільнення АФІ вивільнення видно, що швидкість вивільнення для метронідазолу(з 4,03×10-3 $с^{-1}$ до 1,31×10-5 $с^{-1}$), цефтриаксону (з $3{,}00\times10^{-3}$ $с^{-1}$ до $5{,}25\times10^{-5}$ $с^{-1}$) та лідокаїну гідрохлориду (з $3{,}98\times10^{-3}$ $с^{-1}$ до $7{,}34\times10^{-5}$ $с^{-1}$) з часом зменшується, що свідчить про пролонговану дію та повільне вивільнення АФІ;

– МДМ-мазь: швидкість вивільнення АФІ з ранових пов’язок повільно зменшується з часом (з 300 хв в 1,4 рази), що пояснюється насиченням ранової поверхні діючою речовиною; швидкість вивільнення АФІ зменшується із прискоренням; швидкість вивільнення метилурацилу з ранових пов’язок повільніше зменшується з часом порівняно з декаметоксином.

7. На підставі комплексу фармако-технологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень встановлено терміни придатності, умови зберігання та вид упаковки ЛЗ:

– кріогель залишається стабільним протягом 2 років зберігання при температурному режимі від 15 до 25 °С у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети;

– гідрогелева пов’язка протягом 2 років зберігання у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленових пакетах при температурі +2 – +25 °С відповідає показникам МКЯ;

– МДМ-мазь: зберігання препарату протягом 2 років при температурі від 2 °С до 25 °С у алюмінієвих тубах із внутрішнім лаковим покриттям відповідає заявленим показникам МКЯ.

8. Обговорені дані фармакологічних і мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти розроблених ЛЗ:

– розроблено методику випробування (бактерії – методом мембранного фільтрування, гриби – методом прямого висівання) показника «мікробіологічна

чистота» для МДМ-мазі та методом мембранної фільтрації для кріогелю і гідрогелю;

– встановлено загальне число аеробних мікроорганізмів, дріжджових і плісеневих грибів для розроблених ЛЗ МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель: в 1 г препарату не більше 100 бактерій, в тому числі дріжджових та плісневих грибів (сумарно); не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus);

– токсикологічними дослідженнями (in vivo) встановлено середньо смертельна доза – $ЛД_{50}$>5000 мг/кг для запропонованих ЛЗ (МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин (щури, миші);

– вивчена антиальтеративна активність розроблених ЛЗ МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель показав, що швидкість загоєння ран під дією ЛЗ МДМ-мазь складає 66,19 %, гідрогелем – 67,02% та кріогелем – 92,50 %. Повне загоєння ран (100 %) відбувалося на 28 день лікування.

9. Розроблено та затверджено проєкти технологічних регламентів та МКЯ на ЛЗ. Запропоновані технологічні схеми фармацевтичних композицій апробовано в промислових в умовах. Розроблені технологічні інструкції апробовано та впроваджено в умовах аптек:

– кріогель: технологічну схему фармацевтичної композиції апробовано в промислових умовах на базі АТ «Київмедпрепарат», технологічні інструкції апробовано в умовах аптеки на базі НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела»;

– гідрогелева пов'язка: технологічну схему фармацевтичної композиції апробовано в промислових умовах на базі АТ «Київмедпрепарат», технологічні інструкції апробовано в умовах аптеки на базі НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела»;

– МДМ-мазь: технологічну схему фармацевтичної композиції апробовано в промислових умовах на базі АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «БХФЗ», технологічні інструкції апробовано в умовах аптеки на базі НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела».

Лікарські засоби: кріогель та гідрогелева пов'язка введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат» до 2026 р., МДМ-мазь введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво у виробництво АТ «Київмедпрепарат» до 2026 р. та НВЦ ПАТ «БХФЗ» до 2026 р.

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності підрозділів медичного постачання ВМКЦ регіонів, а фрагменти наукових досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр та факультетів фармацевтичних ЗВО.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у зарубіжних наукових виданнях

1. Solomennyi A, Dobrovolnyi O, Takhtaulova N, Bilous M. Organizational and Economic Justification of Medicamental Provision of the Injured Soldiers with Thoracoabdominal Trauma. J. Pharm. Sci. Res. 2019;11(5):1733–41. Available from: https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol11issue05/jpsr11051913.pdf *(Scopus)*. (*Особистий внесок* – формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, участь у підготовці статті до друку).

2. Tarasenko VO, Davtian LL, Solomenniy AM, Pidlisniy OV. Physico-chemical and structural-mechanical research of a soft medicine form of anti-inflammatory and analgesic effects. Annali d'Italia. 2020;1(4):37–9. Available from: http://www.anditalia.com/wp-content/uploads/2020/02/Annali-d%E2%80%99Italia_%E2%84%964_2020_part_1.pdf. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення дослідження, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

3. Tarasenko V, Pidlisnyy A, Koval A, Solomennyy A, Vaschuk V, Davtian L, Goncharenko N, Sakhanda I, Naumova M. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. Arch. Pharm. Pract. 2020;11(1):92–9. Available from: https://archivepp.com/article/technological-and-biopharmaceutical-aspects-of-developing-the-basics-of-soft-medicinal-local-action?html. *(Web of Science).* (*Особистий внесок* – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

4. Tarasenko V, Solomennyy A, Pidlisnyy A, Koval A, Vaschuk V, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. Theoretical Basis of Creation of Soft Medicinal Products of Local Application. Arch. Pharm. Pract. 2020;11(2):130–6. Available from: https://archivepp.com/article/theoretical-basis-of-creation-of-soft-medicinal-products-of-local-application?html. *(Web of Science).* (*Особистий внесок* – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

5. Solomennyi A, Drozdov D, Shmatenko O, Drozdova A, Davtian L, Shmatenko V. Medicines for Local Therapy of Wounds in the Ukrainian Pharmaceutical Market. Int. J Pharm. Phytopharm. 2020;10(4):155–60. Available from: https://eijppr.com/m-bjm2J. (*Web of Science*). (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення дослідження, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку).

6. Alhussein V, Huzenko N, Alhussein M, Solomennyy A, Davtian L. The range of semi-solid preparations for the treatment of the wound process in the pharmaceutical market of Ukraine. Int J Pharm Phytopharm Res. 2020;10(6):42–6. Available from: https://eijppr.com/wyQnoul. *(Web of Science).* (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку).

7. Tarasenko V, Solomennyy A, Pidlisnyy A, Koval A, Vaschuk V, Shmatenko A, Davtian L, Takhtaulova N, Sakhanda I, Koziko N, Shumeiko M. The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action. J. Glob. Pharma Technol. 2020;12(6):32–6. Available from:

http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/3490/2699. *(Web of Science).* *(Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів експерименту, подача статті до друку).

8. Shmatenko O, Kazmirchuk A, Solomennyy A, Syrota P, Plieshkova O, Davtian L. Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. Arch. Pharm. Pract. 2021;12(1):103–8. DOI: 10.51847/g1ClUwBeV3. *(Web of Science).* (*Особистий внесок* – літературний пошук, оформлення результатів, підготовка статті до друку).

9. Solomennyi AM. Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel. Pharmacophore. 2021;12(5):98–105. DOI: 10.51847/tlEfQhySJf. *(Web of Science).* (*Особистий внесок* – планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

10. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Solomennyi A, Snizhynskyi S, Prystupiuk L, Davtian L, Drozdova A. Current trends in the development of the pharmaceutical market in Ukraine. Pharmacophore. 2023;14(4): 64–7. DOI: 10.51847/ckKmTd2Lm8. *(Web of Science).* (*Особистий внесок* – планування досліджень, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

Статті у наукових фахових виданнях України категорії Б

11. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Орлова НМ. 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. праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2018;30:436–47. Доступно на: https://www.nuozu.edu.ua/zagruzka2/zbornikNMAPO30.pdf. *Особистий внесок* – формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).

12. Шматенко ОП, Плєшкова ОВ, Луцька ЛВ, Соломенний АМ, Орлова НМ. Маркетингове дослідження лікарських засобів, що використовуються для надання допомоги на тактичному рівні. Військ. мед. України. 2019;19(1):95–9. Доступно на: https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1166515.pdf. (*Особис-тий внесок* – планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання статті).

13. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Сніжинський СП. Впровадження системи управління якості в медичному постачанні Збройних Сил України (повідомлення перше). Військ. мед. України. 2019;19(1):99–102. Доступно на: https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/161/106. (*Особистий внесок* – формулювання мети, узагальнення отриманих результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).

14. Тарасенко ВО, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Підлісний ОВ. Структуризація особливостей та наслідків бойової травми у військовослужбовців. Військ. мед. України. 2019;19(4):111–7. Доступно на: https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/41/31. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

15. Тарасенко ВО, Войтенко ГМ, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ. Дослідження токсикологічних властивостей плівкоутворюючого аерозолю антимікробної й анестезуючої дії. Фармакол. та лікарська токсикол. 2020;14(1):63–70. DOI: 10.33250/14.01.063. (*Особистий внесок* – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

16. Тарасенко ВО, Підлісний ОВ, Козіко НО, Соломенний АМ. Обґрунтування технологічних параметрів ведення процесу виготовлення крему для лікування інфекційних та гнійно-запальних захворювань шкіри. Здоров. сусп. 2019;8(5):186–92. DOI: 10.22141/2306-2436.8.5.2019.198388. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

17. Тарасенко ВО, Давтян ЛЛ, Волох ДС, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Козіко НО. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід. Фітотерапія. 2020;(2):43–7. DOI: 10.33617/2522-9680-2020-2-43. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення дослідження, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

18. Соломенний АМ. Визначення якісного складу сучасних ранозагоювальних лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України у мирний час та на особливий період. Укр. журн. військ. мед. 2021;2(3):93–102. DOI: 10.46847/ujmm.2021.3(2)-093. *(Особистий внесок* – планування досліджень, участь у виконанні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).

19. Соломенний АМ. Вивчення токсикологічних характеристик розроблених м’яких лікарських засобів. Укр. журн. військ. мед. 2021;2(4):140–8. DOI: 10.46847/ujmm.2021.4(2)-140. (*Особистий внесок* – участь у зборі та обробці первинного матеріалу, написанні статті).

20. Тарасенко ВО, Приходько ТВ, Кучмістова ОФ, Соломенний АМ, Плешкова ОВ, Белозьорова ОВ, Дроздов ДВ. Маркетингові дослідження лікарських засобів для застосування у дерматології на фармацевтичному ринку України (Повідомлення І). Фітотерапія. Часопис. 2021;3:67–74. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-3-67. *(Особистий внесок* – планування досліджень, участь у виконанні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).

21. Соломенний АМ, Дроздова АО. Теоретико-експериментальне обґрунтування отримання кріогелю. Фарм. журн. 2023;78(1):66–74. DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.07. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

22. Соломенний АМ, Дроздова АО, Давтян ЛЛ. Визначення фізико-механічних показників полімерної основи та оптимального способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи. Вісн. фарм. 2023;1(105):66–72. DOI: 10.24959/nphj.23.111. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

23. Соломенний АМ. Вивчення мікробіологічної чистоти мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь». Укр. журн. військ. мед. 2023;4(1):146–56. DOI: 10.46847/ujmm.2022.4(3)-146. (*Особистий внесок* – пошук первинних джерел, проведення експерименту, аналіз отриманих даних, опис результатів дослідження, подача статті до друку).

Статті в інших наукових виданнях

24. Шматенко ОП, Підлісний ОВ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Притула РЛ, Семенченко ГБ, Тахтаулова НО. Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран (огляд літератури). Укр. журн. військ. мед. 2020;1(1):50–63. DOI: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-050. (*Особистий внесок* – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

25. Соломенний АМ. Обґрунтування якісного складу сучасних ранозагоюючих засобів на основі декаметоксину та метилурацилу для потреб медичної служби Збройних сил України. Mod. Eng. Innov. Technol. 2023;25(2):129–37. DOI: 10.30890/2567-5273.2023-25-02-075. (*IndexCopernicus*). (*Особистий внесок* – планування досліджень, виконання, аналіз та узагальнення експериментальних даних, участь у написанні та оформленні статті до друку).

Патенти

26. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран: пат. 127141 Україна: МПК A61K 9/06, A61K 31/167, A61K 31/14, A61K 31/79, A61P 17/02. № a 2021 06715; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с. (Особистий внесок: патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

27. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127142 Україна: МПК A61K 9/70, A61K 31/167, A61K 31/4164, A61K 31/545, A61L 15/18, A61L 17/02, A61L 15/44. № a 2021 06717; заяв. 29.11.2021; опубл. 10.05.23, Бюл. № 19. 5 с. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

28. Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, винахідники; Шматенко ОП, Давтян ЛЛ, Соломенний АМ, Дроздова АО, Дроздов ДВ, патентовласники. Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці: пат. 127175 Україна: МПК A61K 9/06, A61K 31/505, A61K 31/14, A61K 47/10, A61K 47/44, A61P 17/02. № a 2021 06716; заяв. 29.11.2021; опубл. 25.05.23, Бюл. № 51. 6 с. (*Особистий внесок:* патентний пошук, розробка методики, проведення експериментальних досліджень підготовка формули та опису до патента).

Тези доповідей наукових конференцій

29. Трохимчук ВВ, Соломенний АМ, Дрожжа ОВ. Розробка підходів раціонального використання лікарських засобів при травматичній хворобі [тези

доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 59–61.

30. Трохимчук ВВ, Соломенний АМ, Дроздов ДВ. Наукове обґрунтування переліків ранозагоюючих та перев'язувальних засобів в системі військової логістики [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 61–2.

31. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Фіонов ОМ. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку різних груп витратного та інвентарного медичного майна для потреб медичної служби Збройних Сил України [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 5-6 лютого 2016 року; 2016, лют. 5-6; Київ, Україна. Ч. 2. с. 87.

32. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Дроздов ДВ. Концептуальні системи медичного постачання в НАТО [тези доп.]. В: Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: VIII Нац. з'їзду фармацевтів України; 2016, вер. 13-16; Харків, Україна; у 2 т., Т. 2. с. 303.

33. Хомутецька НІ, Соломенний АМ., Овейчик СВ. Науково-практичні підходи до удосконалення організації роботи аптеки [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 27-28 травня 2019 року; 2019, трав. 27-28; Київ, Україна. Ч. 2. с. 87–3.

34. Підлісний ОВ, Тарасенко ВО, Соломенний АМ. Технологічні аспекти створення МЛЗ для лікування гнійних ран [тези доп.]. В: Міжнар. наук.-практ. конф «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики»; 2020, трав. 15-16; Одеса, Україна. с. 23–8.

35. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Тарасенко ВО. Визначення оптимальних моделей місцевого лікування ран у медичній службі Збройних Сил України [тези доп.]. В: 2nd Int. Sci. Pract. Conf. «Science, society, education: topical issues and development prospects»; 2020, Jan. 20-21; Kharkiv, Ukraine. p. 141–3. Available from: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/01/science-society-education_topical-issues-and-development-prospects_20-21.01.2020.pdf.

36. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Підлісний ОВ, Тарасенко ВО. Послідовність фармакоекономічного вибору препаратів у виді крему для місцевого лікування ран [тези доп.]. В: V Int. Sci. Pract. Conf. «Topical issues of the development of modern science»; 2020, Jan. 15-17; Sofia, Bulgaria. p. 1020–3. Available from: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/01/topical-issues-of-the-development-of-modern-science_15-17.01.2020.pdf.

37. Соломенний АМ, Тарасенко ВО, Підлісний ОВ. Ранові покриття [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Science, society, education»; 2020, Apr. 12-14; Kharkiv, Ukraine. p. 167–9. Available from: https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/04/SCIENCE-SOCIETY-EDUCATION_TOPICAL-ISSUES-AND-DEVELOPMENT-PROSPECTS_12-14.04.20.pdf.

38. Shmatenko O, Solomennyi A, Pidlisnyy O. Basic directions of development of the pharmaceutical composition for treatment of the ras [abstract]. In: 4th International scientific and practical conference «Eurasian scientific congress». 2020, Apr. 19-21; Barcelona, Spain. p. 101–3. Available from: http://sci-conf.com.ua.

39. Підлісний ОВ, Тарасенко ВО, Соломенний АМ, Притула РЛ. Обґрунтування вибору основи при виготовленні м'якого лікарського засобу у формі крему [тези доп.]. В: ІІ наук.-практ. конф. «Реформування та розвиток гуманітарних та природничих наук»; 2020, трав. 22-23; Полтава, Україна. Ч. ІІ. Херсон: Молодий вчений. 2020; с. 110–3.

40. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Голюк ОВ. Аналіз нормативно-правової бази системи медичного постачання Збройних Сил України [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 25-27 травня 2020 року; 2020, трав. 25-27; Київ, Україна. Ч. 2. с. 59–61.

41. Соломенний АМ, Луцька АВ, Голюк ОВ. Ефективність лікування опікових ран бактерицидними лікарськими засобами у військовослужбовців [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 21-22 травня 2021 року; 2021, трав. 21-22; Київ, Україна. Ч. 2. с. 62–3.

42. Соломенний АМ. Сучасні засоби для лікування ран [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 21-22 травня 2021 року; 2021, трав. 21-22; Київ, Україна. Ч. 2. с. 80–2.

43. Соломенний АМ. Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування ран [тези доп.]. В: XV наук.-практ. конференції з міжнар. участю «Управління якістю в фармації», 2021, трав. 25; Харків, Україна. с. 134–5.

44. Соломенний АМ. Вивчення токсикологічних характеристик розроблених м'яких лікарських засобів [тези доп.]. В: IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Академічні читання ім. Володимира Паська в рамках 30-ї Міжнародної медичної виставки «Public health 2021»»; 2021, жовт. 6-8; Київ, Україна. с. 90.

45. Соломенний АМ. Кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів як показник технологічної якості лікарського засобу [тези доп.]. В: XVII International Scientific and Practical Conference «Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice»; 2022, May 03-06; Tokyo, Japan. p. 753–7. DOI: 10.46299/ISG.2022.1.17.

46. Соломенний АМ, Дроздова АО. Теоретико-експериментальне обґрунтування вибору основи для ранового покриття [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Science and innovation of modern world»; 2023, Jan. 25-27; London, United Kingdom. p. 59–67. Available from: https://sci-conf.com.ua/v-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-innovation-of-modern-world-25-27-01-2023-london-velikobritaniya-arhiv/.

47. Соломенний АМ, Дроздова АО. Обґрунтування способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу кріогелю та встановлення їх оптимальної концентрації [тези доп.]. В: 9th International scientific and practical conference «Modern research in world science»; 2023, Jan. 29-31; Lviv, Ukraine. p. 254–60. Available from: https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-modern-research-in-world-science-29-31-01-2023-lviv-ukrayina-arhiv/.

48. Соломенний АМ, Дроздова АО. Обговорення результатів мікробіологічних досліджень мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом під умовною назвою «МДМ-мазь» [тези доп.]. В: 5th International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2023, Feb. 6-8; Munich, Germany. p. 118–21. Available from: https://sci-conf.com.ua/v-

mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-progress-innovations-achievements-and-prospects-6-8-02-2023-myunhen-nimechchina-arhiv/.

49. Соломенний АМ. Вивчення якісного складу сучасних ранозагоюючих засобів на основі декаметоксину та метилурацилу [тези доп.]. В: SW-Ger conference proceedings «The current stage of development of scientific and technological progress ‘2023»; 2023, Feb. 20; Karlsruhe, Germany. p. 44–50. DOI: 10.30890/2709-1783.2023-25-01-024.

50. Соломенний АМ. Визначення кінетичних параметрів гідрогелю [тези доп.]. В: X міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»; 2023, трав. 10-11; Харків, Україна. с. 99–100. Доступно на: https://tfp.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2023/05/zbirnik-konferencija-tfp-2023.pdf.

51. Соломенний АМ, Давиденко ОО. Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування ранового процесу [тези доп.]. В: Наук. конф. молодих вчених 18-19 травня 2023 року; 2023, трав. 18-19; Київ, Україна. Ч. 2. с. 50–1.

Авторські свідоцтва на твір

52. Shmatenko AP, Solomennyy AM, Pleshkova OV. Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 68822 від 29.11.2016 року.

53. Тарасенко ВО, Підлісний ОВ, Коваль АС, Соломенний АМ, Ващук ВА, Давтян ЛЛ, Гончаренко НВ, Саханда ІВ, Наумова МІ. Науковий твір «Technological and biopharmaceutical aspects of developing the basics of soft medicinal local action». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 107454 від 18.08.2021 року.

54. Соломенний АМ, Коваль АС. Науковий твір «Gel-making substances in technology of medicines». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 107526 від 19.08.2021 року.

55. Тарасенко ВО, Волох ДС, Соломенний АМ, Давтян ЛЛ, Дроздова АО, Шматенко ОП, Наумова МІ, Саханда ІВ. Науковий твір «The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 107525 від 19.08.2021 року.

Монографії, навчальні посібники

56. Шматенко ОП, Соломенний АМ, Галан ОВ. Історичний шлях розвитку організації забезпечення військ медичним майном: навч. посіб. Київ: УВМА, 2018. 96 с. (*Особистий внесок* – пошук, обробка та узагальнення первинного матеріалу, написання методичних рекомендацій, участь в оформленні та їх виданні).

57. Solomenny AM, Koval AS. Gel-making substances in technology of medicines. Conceptual options for the development of medical science and education: collective monograph. Riga: Izdevniecība «Baltija Publishing», 2020. p. 553–67. DOI: 10.30525/978-9934-588-44-0/27. *(Особистий внесок* – планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання монографії).

58. Solomennyi A. Prospects for the creation of drugs for external use through the prism of marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine. Scientific Foundations in medicine and Pharmacy: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2022. p. 143–63. DOI: 10.46299/ISG.2022.MONO.

MED.2. *(Особистий внесок* – планування досліджень, участь у виконанні й узагальненні даних, написання монографії).

59. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, Дроздова АО, Тарасенко ВО, Кобилінська ЛІ, Власенко ІО, Коритнюк ОЯ, Лелека МВ, Оліфірова ТФ, Роздорожнюк ОЯ, Каханов ІВ, Тахтаулова НО, Соломенний АМ. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах перитоніального діалізу: навч.-метод. посіб. Київ: Вид-во «Людмила», 2019. 183 с. (*Особистий внесок* – участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу посібника, участь в оформленні та його виданні).

60. Остащенко ТМ, Соломенний АМ, Томчук ВВ, Шматенко ОП, Кортинюк РС, Давтян ЛЛ, Дроздова АО, Тарасенко ВО, Процюк РГ, Гудзь НІ, Коритнюк ОЯ, Роздорожнюк ОЯ. Прикладні аспекти фітотерапевтичної рецептури : навчальний посібник. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, редактори. Київ: СПД Чалчинська НВ; 2023. 375 с. (*Особистий внесок* – участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу посібника, участь в оформленні та його виданні).

Нормативно-правові документи, довідники

61. Базунова НВ, Бєлозьорова ОВ, Голюк ОВ, Гринчук ІГ, Захаренко ДВ, Лехмак ЯБ, Омельчук ОА, Пастушенко СМ, Підлісний ОВ, Плєшкова ОВ, Притула РЛ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Хоменко ІМ. Керівництво з організації постачання медичною технікою та майном Збройних Сил України у мирний час. Галан ОВ, Гульпа ВС, Шматенко ОП, редактори. Київ: УВМА, 2016. 48 с. (*Особистий внесок* – пошук, обробка та узагальнення первинного матеріалу, написання розділу керівництва, участь в оформленні та його виданні).

62. Галушка АМ, Булах ОЮ, Стриженко ВІ, Ричка ОВ, Мацера ПВ, Жаховський ВО, Депутат ЮМ, Іванько ОМ, Швець АВ, Галан ОВ, Ковида ДВ, Базунова НВ, Олим МЮ, Фурдик ВВ, Приходько ТВ, Соломенний АМ, Пастушенко СМ, Козєєв ЄС, Левченко ЕВ. Довідник оперативно-тактичних розрахунків з медичного забезпечення Збройних Сил України [ВП 4-35(36).01]. Хоменко ІП, редактор. Київ, 2020. 76 с. (*Особистий внесок* – участь у виконанні й узагальненні даних, написання розділу довідника).

АНОТАЦІЯ

Соломенний А. М. Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України. *Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (спеціальність 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація»). Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційну роботу присвячено теоретичним та організаційно-технологічним основам створення гідрогелевих лікарських засобів (ЛЗ) для потреб медичної служби Збройних Сил України, а саме: обґрунтуванню оптимального

складу, розробці технології та дослідженню м'яких ЛЗ для лікування ранового процесу у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

У результаті проведеного аналітичного огляду вітчизняної та зарубіжної літератури узагальнено дані щодо етіології, патогенезу та сучасних підходів до лікування ранового процесу з урахуванням потреб Збройних Сил України. Результати наукового дослідження підтверджують, що розробка, виробництво та використання комбінованих ЛЗ для лікування ранового процесу є науково обґрунтованим, проте для покращення ефективності нових гелів та мазей потрібні нові наукові підходи та біофармацевтичні дослідження.

Обґрунтовано методологію розробки комбінованих м'яких ЛЗ для лікування ранового процесу, яка ґрунтується у виборі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та фармацевтичної розробки ЛЗ з анестезувальною та антимікробною дією, зокрема ЛЗ у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; ЛЗ у формі гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом та ЛЗ у формі мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

Методологія розробки полягає у теоретичному та експериментальному обґрунтуванні технології створення ЛЗ у формі кріогелю, гідрогелю та мазі, а також концептуальнму створенні алгоритму проведення дослідження на основі комплексного підходу до аналізу системо-утворюючих зв'язків між інформаційно-пошуковими, технологічно-дослідницькими, фармако-кінетичними, мікробіологічними та фармакологічними дослідженнями.

Проаналізовано та узагальнено стан вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність ЛЗ для лікування ранового процесу за АТС-класифікацією. Встановлено, що для лікування ран найбільш поширеними активно діючими речовинами є субстанції з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною та анестезувальною активністю. Аналіз фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ для лікування ранового процесу встановив кількість зареєстрованих препаратів (407 найменувань), що складає 2.9 % від загальної кількості препаратів. Зазначені препарати належать до класифікаційної системи D.

Визначено сукупність методик та методів досліджень, необхідних для розробки оптимального складу та технології ЛЗ. Наведено характеристику властивостей АФІ та допоміжних речовин, що використовуються в даній роботі при розробці ЛЗ для лікування ранового процесу. Наведені методики технологічного контролю якості ЛЗ.

Обґрунтовано оптимальний склад ЛЗ у формі кріогелю: лідокаїну гідрохлорид – 0,4; декаметоксин – 0,03; полівініловий спирт 15 % – 20,0; пропіленгліколь – 10,0. Біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовано спосіб введення АФІ до основи: лідокаїну гідрохлорид (2 %) у формі розчину у воді для розчинення полімеру полівінілового спирту, декаметоксин (0,1 %) у воді для розчинення полімеру полівінілового спирту з наступним додаванням пропіленгліколю. Математичними розрахунками обґрунтовані параметри полімерної маси: концентрація полівінілового спирту (15 %), товщина (0,35 мм), маса (30 г), діаметр

(98 мм), відсоток усадки (2 %), час заморожування (8 год при температурі –20 °С) і розморожування (44–45 хв при кімнатній температурі 20 °С).

Комплексними дослідженнями обґрунтовано якісно-кількісні характеристики основи ранового покриття для гідрогелевої пов'язки: розчин натрію карбоксиметилцелюлози 10 % – 10,0, розчин карбоксиметилцелюлози 10 % – 10,0, пропіленгліколю – 10,0). Обґрунтовані технологічні показники основи: товщина шару (0,40 мм), час центрифугування (5–10 хв при 3000 об/хв), однорідність (перемішування 15 хв при 36 об/хв, якірна мішалка). Експериментально доведено, що для отримання гідрогелю з товщиною шару 0,40 мм необхідне нанесення 0,03 г зразка на 1 см2 підложки. Обґрунтовано оптимальний спосіб введення АФІ до складу основи: лідокаїну гідрохлорид у формі розчину в пропіленгліколі, цефтриаксон – у формі водного розчину в натрію карбоксиметилцелюлозі, метронідазол – у формі водного розчину в карбоксиметилцелюлозі. Експериментально доведено оптимальний температурний режим сушіння: 15–25 °С протягом 24 год. Встановлено оптимальну підложку для гідрогелю – плівка поліетилентерефталатна та нетканий матеріал віскозного волокна 100 % холстопрошивного.

Методами in vitro та in vivo обґрунтовано оптимальну концентрацію та спосіб введення АФІ до складу основи мазі (поліетиленоксид-400 – 10,0; карбопол 940 – 1,0; триетаноламін – 0,65; гліцерин – 5,0; вазелінове масло – 10,0; емульсійний віск – 4,0; вода очищена до 100,0). Метилурацил (3 %) введено до основи у формі суспензії з частиною основи, декаметоксин (0,1 %) та ментол (0,5 %) – у формі розчину в поліетиленоксид-400.

Комплексними фармако-технологічними, фізико-хімічними, біофармацевтичними дослідженнями обґрунтовані специфікаційні характеристики ЛЗ. Так, для кріогелю міцність складає 1287–1321 кН/мм2, сила адгезії – 82,61–83,14 %, pH 6,04–6,21. Для гідрогелевої пов'язки рівень адгезії дорівнює 150–400 Н/м, еластичність – 8–10 мм, pH 5,5–7,5. Для мазі встановлено однорідність, термо- і колоїдну стабільність, кислотно-лужний баланс (pH 5,5–7,5), масу вмісту контейнера (24,0–26,0 г), герметичність контейнера, упаковку.

Фармакокінетичними дослідженнями (метод in vitro) встановлені кінетичні процеси вивільнення АФІ з розроблених ЛЗ. З кріогелю спочатку (протягом 1 год) вивільняється лідокаїну гідрохлорид, потім приєднується декаметоксин (з 2 год експозиції). Вивільнення АФІ продавжується протягом 48 год експерименту. Константа швидкості реакції вивільнення для лідокаїну гідрохлориду (з $3{,}23\times10^{-4}$ $с^{-1}$ до $2{,}22\times10^{-5}$ $с^{-1}$) та декаметоксину (з $5{,}18\times10^{-4}$ $с^{-1}$ до $1{,}39\times10^{-4}$ $с^{-1}$) зменшуються у часі, що свідчить про поступове зниження біодоступності цих речовин.

З отриманих кінетичних залежностей вивільнення метронідазолу (з $4{,}03\times10^{-3}$ $с^{-1}$ до $1{,}31\times10^{-5}$ $с^{-1}$), цефтриаксону (з $3{,}00\times10^{-3}$ $с^{-1}$ до $5{,}25\times10^{-5}$ $с^{-1}$) та лідокаїну гідрохлориду (з $3{,}98\times10^{-3}$ $с^{-1}$ до $7{,}34\times10^{-5}$ $с^{-1}$) у гідрогелевій пов'язці можна зробити висновок про пролонговану дію та повільне вивільнення АФІ.

У мазі із метилурацилом, декаметоксином та ментолом швидкість вивільнення АФІ повільно зменшується з часом, що пояснюється насиченням

ранової поверхні діючою речовиною. Для мазі експериментальними дослідженнями доведено, що швидкість загоєння ран під впливом модельного зразка – мазь з метилурацилом 3 % значно перевищує швидкість загоєння ран у піддослідних тварин. Встановлено, що всі досліджувані композиції виявили більшу антиальтеративну активність у порівнянні з препаратом порівняння. Методом in vivo обґрунтовано оптимальну концентрацію метилурацилу 3 % у складі мазі.

На підставі комплексу фармако-технологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень встановлено термін придатності, умови зберігання та вид упаковки ЛЗ. Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином залишається стабільним протягом 2 років зберігання при температурному режимі від 15 до 25 °С у фольгованих контурних упаковках пакованих у поліетиленові пакети. Зразки гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, які зберігалися при температурному режимі 2 °С до 25 °С протягом 2 років зберігання, витримували тести за всіма показниками методів контролю якості. Мазь із метилурацилом, декаметоксином та ментолом протягом терміну зберігання (2 роки) в контейнерах (алюмінієві туби із внутрішнім лаковим покриттям за ТУ У 28.7-25463020006-2003) при температурному режимі від 2 °С до 25 °С відповідають заявленим показникам методів контролю якості.

Узагальнені дані фармакологічних і мікробіологічних досліджень щодо визначення специфічної активності та мікробіологічної чистоти розроблених ЛЗ. Доведено, що розроблені ЛЗ – кріогель, гідрогель та мазь за показниками «мікробіологічна чистота» відповідає критеріям прийнятності Державної Фармакопеї України.

Токсикологічними дослідженнями встановлено, що одноразове та багаторазове нанесення на шкіру тварин (щури, кролі) розробленими ЛЗ не викликало подразнення та не проявило резорбтивно-токсичної дії.

Технологію розроблених ЛЗ апробовано в умовах промислового виробництва (АТ «Київмедпрепарат», ПАТ НВЦ «БХФЗ») та в умовах аптек (НВМКЦ «ГВКГ» та ТОВ «Анела»). Розроблено проєкти технологічних регламентів та технологічні інструкцій на ЛЗ. Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелеву пов'язку з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат» до 2026 р., мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво у виробництво АТ «Київмедпрепарат» до 2026 р. та НВЦ ПАТ «БХФЗ» до 2026 р.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, технологія, субстанція, ранова пов'язка, комбінований лікарський засіб, м'який аплікаційний лікарський засіб, кріогель, гідрогель, мазь, лідокаїну гідрохлорид, декаметоксин, цефтриаксон, метронідазол, метилурацил, ментол.

ABSTRACT

Solomennyi A. M. Theoretical and organisational and technological bases of creation of hydrogel medicines 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 pharmaceutical sciences in the field of knowledge 22 «Health care» on a specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (specialization 15.00.01 «Drug technology, the organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy»). Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2024.

The dissertation is devoted to the theoretical, organisational and technological foundations of the creation of hydrogel medicines for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine, namely substantiation of the optimal composition, development of technology and study of soft medicines for the treatment of wound process in the form of a cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxine; hydrogel dressing with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole; ointment with methyluracil, decamethoxine and menthol.

As a result of the analytical review of domestic and foreign literature, the data on the etiology, pathogenesis and modern approaches to the treatment of wound process, taking into account the needs of the Armed Forces of Ukraine, are summarised. The results of the scientific study confirm that the development, production and use of combined medicines for the treatment of wound processes is scientifically based, but new scientific approaches and biopharmaceutical research are needed to improve the effectiveness of new gels and ointments.

The methodology for the development of combined soft medicinal products for the treatment of wound processes has been substantiated. It is based on the selection of active pharmaceutical ingredients (API) and the pharmaceutical development of medicinal products with anesthetic and antimicrobial action, including a medicinal product in the form of a cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxin; a medicinal product in the form of a hydrogel dressing with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole; and a medicinal product in the form of an ointment with methyluracil, decamethoxin and menthol.

The development methodology involves the theoretical and experimental substantiation of the technology for creating medicinal products in the form of cryogel, hydrogel and ointment. Additionally, a conceptual algorithm for conducting research has been created, based on a comprehensive approach to analyzing system-forming connections between information-search, technological-research, pharmacokinetic, microbiological, and pharmacological studies.

The state of the domestic pharmaceutical market has been analyzed and summarized for the presence of drugs for the treatment of the wound process according to the ATC classification. It has been established that the most common active substances for wound treatment are substances with antimicrobial, anti-inflammatory, wound healing, and anesthetic activity. The analysis of the pharmaceutical market in Ukraine for the presence of drugs for the treatment of the wound process identified the number of registered drugs

(407 names), which makes up 2.9% of the total number of drugs. These drugs belong to the D classification system.

A set of research methods and techniques necessary for the development of an optimal composition and technology of medicinal products has been determined. The characteristics of APIs and auxiliary substances used in this work in the development of medicinal products for wound treatment are provided. The methodologies for technological quality control of medicinal products are presented.

The optimal composition of the drug in the form of a cryogel has been substantiated: lidocaine hydrochloride – 0.4; decamethoxin – 0.03; 15% polyvinyl alcohol – 20.0; propylene glycol – 10.0. Biopharmaceutical research has justified the method of introducing the active pharmaceutical ingredient (API) into the base: lidocaine hydrochloride (2%) in the form of a solution in water for dissolving the polymer of polyvinyl alcohol, decamethoxin (0.1%) in water for dissolving the polymer of polyvinyl alcohol with the subsequent addition of propylene glycol. The parameters of the polymer mass have been justified by mathematical calculations: concentration of polyvinyl alcohol (15%), thickness (0.35 mm), mass (30 g), diameter (98 mm), shrinkage percentage (2%), freezing time (8 hours at a temperature of –20 °C) and thawing (44-45 minutes at room temperature 20 °C).

Comprehensive research has substantiated the qualitative and quantitative characteristics of the wound dressing base for hydrogel: 10% sodium carboxymethylcellulose solution – 10.0, 10% carboxymethylcellulose solution – 10.0, propylene glycol – 10.0. The technological indicators of the base have been substantiated: layer thickness (0.40 mm), centrifugation time (5-10 min at 3000 rpm), homogeneity (mixing for 15 min at 36 rpm, anchor stirrer). It has been experimentally proven that to obtain a hydrogel with a layer thickness of 0.40 mm, it is necessary to apply 0.03 g of the sample per 1 cm2 of the substrate. The optimal method of introducing the APIs into the base composition has been substantiated: lidocaine hydrochloride in the form of a solution in propylene glycol, ceftriaxone – in the form of an aqueous solution in sodium carboxymethylcellulose, metronidazole – in the form of an aqueous solution in carboxymethylcellulose. The optimal drying temperature regime has been experimentally proven: 15-25 °C for 24 hours. The optimal substrate for the hydrogel has been established – polyethylene terephthalate film and non-woven material of viscose fibre 100% canvas quilting.

The optimal concentration and method of administration of APIs into the ointment base (polyethylene oxide-400 – 10.0; carbopol 940 – 1.0; triethanolamine – 0.65; glycerin – 5.0; petroleum jelly – 10.0; emulsion wax – 4.0; water purified to 100.0) were substantiated by in vitro and in vivo methods. Methyluracil (3 %) was added to the base in the form of a suspension with a part of the base, decamethoxine (0.1 %) and menthol (0.5 %) were added in the form of a solution in polyethylene oxide-400.

Comprehensive pharmacotechnological, physicochemical, and biopharmaceutical studies have substantiated the specification characteristics of the medicinal product. For the cryogel the strength is 1287-1321 kN/mm², adhesion strength is 82.61-83.14%, and pH is 6.04-6.21. For the hydrogel dressing the level of adhesion is 150–400 N/m, elasticity is 8-10 mm, and pH is 5.5-7.5. For the ointment uniformity, thermo- and colloid

stability, acid-base balance (pH 5.5-7.5), container content mass (24,0-26,0 g), container tightness, have been established.

Pharmacokinetic studies (in vitro method) have established the kinetic processes of APIs release from the developed medicinal products. Lidocaine hydrochloride is released from the cryogel first (within 1 h), followed by decamethoxine (with 2 h of exposure). The release of APIs is observed within 48 h of the experiment. The release reaction rate constant for lidocaine hydrochloride (from 3.23×10^{-4} c^{-1} to 2.22×10^{-5} c^{-1}) and decamethoxine (from $5{,}18\times10^{-4}$ c^{-1} to 1.39×10^{-4} c^{-1}) decreased in time, indicating a gradual decrease in the bioavailability of these substances.

From the obtained kinetic dependences of the release of metronidazole (from 4.03×10^{-3} c^{-1} to 1.31×10^{-5} c^{-1}), ceftriaxone (from 3.00×10^{-3} c^{-1} to 5.25×10^{-5} c^{-1}) and lidocaine hydrochloride (from 3.98×10^{-3} c^{-1} to 7.34×10^{-5} c^{-1}) in the hydrogel dressing, it can be concluded that the prolonged action and slow release of APIs.

In ointments with methyluracil, decamethoxine and menthol, the rate of API release slowly decreases over time, which is explained by the saturation of the wound surface with the active substance. For ointment, experimental studies have shown that the rate of wound healing under the influence of the model sample – ointment with methyluracil 3% – significantly exceeds the rate of wound healing in animals. It was found that all the studied compositions showed greater anti-alterative activity compared to the comparison medications. The optimal concentration of methyluracil 3 % in the ointment was substantiated by the in vivo method.

Expiration date, storage conditions and type of packaging of the medicinal products were determined based on a set of pharmaceutical, biopharmaceutical, physical-chemical studies. The cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxine remains stable for 2 years of storage at a temperature of 15 to 25 °C in foil contour packs packed in plastic bags. Samples of the hydrogel dressing with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone and metronidazole stored at 2 °C to 25 °C for 2 years of storage passed the tests for all quality control methods. Ointment with methyluracil, decamethoxine and menthol during the shelf life (2 years) in containers (aluminium tubes with internal lacquer coating according to TU U 28.7-25463020006-2003) at a temperature range from 2 °C to 25 °C corresponded to the declared indicators of quality control methods.

Generalized data from pharmacological and microbiological studies were used to determine the specific activity and microbiological purity of the developed medicinal products. It has been demonstrated that the developed medicinal products – cryogel, hydrogel, and ointment – meet the criteria for «microbiological purity» according to the standards of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Toxicological studies have shown that single and multiple applications of the developed medicinal products to the skin of animals (rats, rabbits) did not cause irritation and did not show resorptive-toxic effects.

The technology for the developed medicinal products has been tested under industrial production conditions (JSC «Kyivmedpreparat», PJSC «RPC «Borshchahivskiy Chemical and Pharmaceutical Plant»») and in pharmacy conditions (NMMCC «Main Military Clinical Hospital» and LLC «Anela»). Projects of technological regulations and technological instructions for the medicinal products have been developed. The cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxine, and the

hydrogel dressing with lidocaine hydrochloride, ceftriaxone, and metronidazole have been included in the plan for the implementation of innovative medicinal products into production at JSC «Kyivmedpreparat» by 2026. The ointment with methyluracil, decamethoxine, and menthol has been included in the plan for the implementation of innovative medicinal products into production at JSC «Kyivmedpreparat» and PJSC «RPC «Borshchahivskiy Chemical and Pharmaceutical Plant»» by 2026.

Key words: active pharmaceutical ingredient, technology, substance, wound dressing, combined medicinal product, soft topical medicinal product, cryogel, hydrogel, ointment, lidocaine hydrochloride, decamethoxine, ceftriaxone, metronidazole, methyluracil, menthol.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
ВМКЦ	– Військово-медичний клінічний центр
ГВКГ	– Головний військовий клінічний госпіталь
ЗС	– Збройні Сили
КМЦ	– карбоксиметилцелюлоза
КУО	– колонієутворююча одиниця
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
м/о	– мікроорганізми
МДМ-мазь	– мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом
МКЯ	– методи контролю якості
НВМКЦ	– Національний військово-медичний клінічний центр
НВЦ «БХФЗ»	– Науково-виробничий центр «Борщагівський ХФЗ»
ПВС	– полівініловий спирт
ПГ	– пропіленгліколь
ПЕО	– поліетиленоксид
РП	– рановий процес
ТР	– технологічний регламент
ТІ	– технологічна інструкція
АТС	– анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
C. albicans	– Candida albicans
E. coli	– Escherichia coli
K. pneumoniae	– Klebsiella pneumoniae
Na-КМЦ	– натрію карбоксиметилцелюлоза
P. aeruginosa	– Pseudomonas aeruginosa
P. vulgaris	– Proteus vulgaris
pH	– водневий показник
S. aureus	– Staphylococcus aureus