

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Луцька Анна Василівна

УДК: 615.014.22:616.5-022-057.36-085.26

ДИСЕРТАЦІЯ

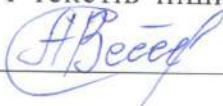
**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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


_____ А. В. Луцька

Науковий керівник: Дроздова Анна Олександрівна, доктор фармацевтичних
наук, професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Луцька А. В. Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячено теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, розробки технології та дослідженню лікарських засобів (ЛЗ) у формі крему та мазі з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом з антимікробною, протизапальною дією для лікування інфекційних захворювань шкіри. У результаті критичного аналізу даних літературних джерел узагальнено теоретико-методологічні основи створення м'яких лікарських засобів (МЛЗ) на підставі аналізу складу та технології виготовлення зареєстрованих в Україні МЛЗ.

Основою розробки нового ЛЗ є методологія дослідження, яка полягає у визначенні шляху введення препарату, порядку вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з основи, біодоступності ЛЗ. Шлях введення препарату визначає лікарська форма (ЛФ) від якої залежить біодоступність препарату. А біодоступність залежить від технології виготовлення препарату з врахуванням фармацевтичних факторів. Отже процес створення нового ЛЗ представляє сукупність взаємопов'язаних методів та методик досліджень. Одним із блоків методології дослідження є вивчення прототипу препарату, що розробляється. З метою вивчення прототипу та обґрунтування актуальності створення нового комбінованого ЛЗ необхідно проведення аналіз зареєстрованих в Україні препаратів з визначенням приналежності до певної групи за АТС класифікацією.

Згідно АТС класифікації препарати групи D – Дерматологічні засоби, представлені в підгрупах D01-D11, загальна кількість яких (станом на 01.01.2023 р.) нараховується 601 найменування, з них 138 – у формі мазі, 121 – крема, 35 – гелю, 9 – лініментів та 3 – у форми пасти. Отже м'які лікарські засоби складають 50,68 % від загальної кількості зареєстрованих препаратів групи D. До складу МЛЗ входять 87 найменувань АФІ та 80 допоміжних речовин. Частіше за всіх використовується гентаміцин (у складі 4 мазей, 4 кремів та 1 гелю), цинку оксид (4 – мазь, 1 – крем, 2 – лінімент).

Гентаміцин – це антибіотик із групи аміноглікозидів з бактерицидною дією. Він активний відносно багатьох аеробних грамнегативних та небагатьох грампозитивних бактерій. Однак він є неефективним проти більшості анаеробних бактерій, грибів та вірусів. Тому є необхідність комбінації гентаміцину з іншими групами антимікробних засобів, зокрема з метронідазолом. При змішаній флорі (аеробні та анаеробні бактерії) метронідазол діє синергічно з антибіотиками, ефективними проти звичайних аеробних бактерій. Створення комплексного ЛЗ гентаміцин-метронідазол буде сприяти проявленню широкого спектру антибактеріальної активності щодо аеробних та анаеробних мікроорганізмів – збудників гнійно-некротичних процесів. Для надання препарату адсорбуючих властивостей доцільно додавати до складу ЛЗ цинку оксид. Він позитивно впливає на процес загоєння рани. Охолоджуючий ефект препарату може сприяти зменшенню больового відчуття та ексудацію. Тому додавання ментолу до складу препарату є актуальною. Отже перспективним напрямом дослідження є введення до основи аплікаційного засобу гентаміцину, метронідазолу, цинку оксида, ментола.

На першому етапі нами проведено дослідження щодо підбору складу основи, що складається з декількох етапів: вибір комплексу поверхнево-активних речовин з маслом вазеліновим, вибір оптимального гелеутворювача та розробка складу основи м'якого лікарського засобу. Попередній аналіз складу м'якого лікарського засобу, що містять гентаміцин та метронідазол, показав, що до складу основ лікарського засобу входять: пропіленгліколь,

гліцерин; парафін білий м'який; олія мінеральна; віск неіонний емульгований; спирт цетостеариловий; поліетиленгліколю цетостеариловий ефір; емульгатор № 1.

Враховуючи те, що до складу м'якого лікарського засобу планується введення АФІ з різними фізико-хімічними властивостями, нами за мету поставлена задача розробки м'якого лікарського засобу на емульсійній основі - масло у воді (м/в). З метою досягнення стабільності системи, нами отримано сплав поверхнево-активних речовин з маслом вазеліновим, використовуючи емульгатори першого Montanov 68 (1-5 %) та другого роду Моностеарат гліцерина (МСГ 1-10 %) у різних співвідношеннях.

Структурно-механічними дослідженнями доведена доцільність вибору модельних зразків емульсій 2 (9,0/1,0 %) та 7 (6,5/3,5 %), що мають показник гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) 9,28 та 9,58 відповідно. Модельні зразки 2 і 7 характеризуються як стійка молочна дисперсія.

У характеристики допоміжної речовини Montanov 68 наведена рекомендація щодо додавання до даного поверхнево-активних речовин природного полімеру ксантану. Тому до складу емульсій модельних зразків 2 і 7 додано розчин ксантану у кількості від 0,25 до 1,0 % з кроком збільшення концентрації в 2 рази. Вивчено характеристики, показники ГЛБ та реограми модельних зразків 2.1-2.3 та 7.1-7.3. Встановлено, що модельні зразки є стабільними масами молочного кольору з ГЛБ від 9,43 до 9,97 та укладаються в межі реологічного оптимуму. У подальшому до складу модельних зразків введено емульгатор №1 з ГЛБ 10,3, що буде забезпечувати стійкість емульсій при тривалому зберіганні.

Реологічними дослідженнями встановлено, що максимальне значення ефективної в'язкості $1,89 \text{ Па с}^{-1}$, $1,83 \text{ Па с}^{-1}$ та $1,85 \text{ Па с}^{-1}$ при швидкості зсуву $145,8 \text{ Др с}^{-1}$ мають зразки 7.3.3 (1), 7.2.2 (2) та 2.3.3 (4) відповідно. При швидкості зсуву 243 Др с^{-1} максимум ефективної в'язкості для зразків 7.3.3, 7.2.2 та 2.3.3 складають $1,33 \text{ Па с}^{-1}$, $1,26 \text{ Па с}^{-1}$ та $1,29 \text{ Па с}^{-1}$ відповідно. Отже,

враховуючи показники ефективної в'язкості, нами для подальших досліджень обрано модельні зразки 7.3.3; 7.2.2 і 2.3.3.

До складу м'яких лікарських засобів планується введення ментолу та цинку оксиду. Ментол є жиророзчинною речовиною. Готові лікарські засоби з ментолом та цинку оксидом містять парафін білий м'який. Тому до складу основи нами введено вазелін, а для покращення реопараметрів - гліцерин. Для вибору складу основи з врахуванням таких допоміжних речовин як вазелін, гліцерин та цинку оксид, нами проведено математичне планування експерименту через комп'ютерну програму Statgraphics. Обрано 7 незалежних факторів та інтервал їх варіювання, а значення відгуку відповідає показнику ефективної в'язкості модельного зразка при швидкості зсуву $145,8 \text{ c}^{-1}$, що моделює намащування на шкіру. Результатом математичного планування експерименту стало вибір модельних зразків № 6, 24 та 86 (із 128 модельованих зразків), що відрізняються між собою кількістю вазеліну та цинку оксиду. У подальшому нами вивчено кінетику вивільнення метронідазолу (1 %) із зразків – метод «агарових пластинок». Для порівняльної характеристики нами також отримано модельні зразки без вазеліну та цинку оксиду. Встановлена залежність вивільнення метронідазолу з основи від допоміжних речовин. Доведено, що метронідазол швидше вивільняються з основи модельного зразка 24, а повільніше – з основи 86 і 6. Для подальших досліджень доцільною є вибір основи модельного зразка 24, що обумовлено областю застосування фармацевтичної композиції – лікування ран. Підтвердження даного ствердження потребує більш глибоке вивчення кінетики вивільнення метронідазолу (через напівпроникнену мембрану) з наведених вище складів основ. Показано, що в першу чергу вивільняється метронідазол із складу 24, а в останню – з складу 6. Так, протягом 180 хв вивільняється 5,8 мг/г метронідазолу зі складу 24, 3,5 мг/г – зі складу 6 і 4,7 мг/г – зі складу 86.

Структурно-механічними дослідженнями встановлено показники індекса руйнування ($K_{p24}=47,32$; $K_{p6}=1,63$; $K_{p86}=5,59$), індекса тиксотропного відновлення ($K_{v6}=71,25$; $K_{v24}=86,18$; $K_{v86}=67,40$), показник механічної

стабільності ($MC_{(24)}=1,03$; $MC_{(6)}=1,04$; $MC_{(86)}= 1,03$). Встановлено, що опрацьовані зразки мають практично однакові показники механічної стабільності. Отже всі зразки є стабільними. Однак враховуючи кінетику вивільнення метронідазолу з основ, а також область застосування препарату, оптимальною для нас є основа 24 (МСТ 1,0; Montanov 68 3,0; ксантана 0,5; емульгатора №1 3,0; вазеліна 2,0; гліцерина 5,0; цинку оксида 2,0; масла вазелінового 20,0; води очищеної до 100,0).

В технології ліків важливе значення мають фармацевтичні фактори, зокрема спосіб введення АФІ до складу основи 24. В залежності від способу введення АФІ до основи (6 способи), отримано 7 модельних зразків. При цьому концентрація ментолу складала 0,5 %, метронідазолу - 0,5 % - 1,0 %, а гентаміцину сульфату – від 0,05 % до 0,1 % (крок збільшення концентрації в 2 рази). Показано, що технологія виготовлення/спосіб введення АФІ до основи впливає на антимікробну активність модельних зразків. Виходячи з діаметрів зон пригнічення росту тест-культур, обрано модельні зразки 1, 2 та 7 при технології виготовлення 1 та 6. Склад модельних зразків 7 та 2 відрізняються між собою (технологія виготовлення 6) тим, що у складі 7 відсутні ментол, цинку оксид та вазелін. Склад модельних зразків 1 і 2 відрізняються між собою відсутністю/наявністю вазеліну. А технологія виготовлення за способом 1 відрізняється від технологічного способу 6 тим, що цинку оксид до основи введено а у формі суспензії з основою (через відсутність вазеліну). Порівняльний аналіз отриманих результатів мікробіологічних досліджень показав доцільність вибору технологічного способу (1 і 6) введення АФІ до основи модельних зразків 1, 2 і 7. Встановлено, що діаметр зон пригнічення росту тест-культур модельних зразків 1, 2 і 7 практично не відрізняються між собою.

Вивчення впливу гентаміцину сульфата та метронідазола (в різних концентраціях) на антимікробну активність модельних зразків показало доцільність вибору гентаміцину сульфата та метронідазолу в концентраціях 0,1 % та 1,0 % відповідно. Отже, за результатами дослідження антимікробної

активності модельних зразків науково-обґрунтованим є вибір модельних зразків 1, 2 і 7 за технологією 1 і 6.

Порівняльний аналіз показників хімічної реакції (константа швидкості вивільнення та швидкість вивільнення речовин) модельних зразків 1/1, 7/6 і 2/6 показав, що розрахункові показники мають майже однакові значення. Аналізуючи результати попередніх досліджень та висновки, нами для подальших досліджень обрано склад модельних зразків 1/1, 7/6 і 2/6. Враховуючи те, що склад модельного зразка 1/1 відрізняється від складу 2/6 відсутністю вазеліну, а технологія виготовлення 1 багатофазна, нами для подальших досліджень обрано модельні зразки 2 і 7 за технологією виготовлення 6. Модельний зразок 2 з точки зору реології можна охарактеризувати як мазь (гентаміцину сульфата 0,1; метронідазола 1,0; ментола 0,5; МСГ 1,0; Montanov 68 3,0; ксантана 0,5; емульгатора №1 3,0; вазеліна 2,0; гліцерина 5,0; цинку оксида 2,0; масла вазелінового 20,0; води очищеної до 100,0). Модельний зразок 7 можна охарактеризувати як крем (гентаміцину сульфата 0,1; метронідазола 1,0; МСГ 1,0; Montanov 68 3,0; ксантана 0,5; емульгатора №1 3,0; гліцерина 5,0; масла вазелінового 20,0; води очищеної до 100,0).

Технологію виробництва м'якого лікарського засобу під умовною назвою ГММЦ-мазь апробована в умовах промислового виробництва ПАТ «Червона зірка», м. Харків та в аптечних закладах Військово-медичного клінічного центру західного регіону; Військово-медичного клінічного центру південного регіону; Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». Затверджені технологічні інструкції по виготовленню розроблених м'яких лікарських засобів, що впроваджено в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру західного регіону, Військово-медичного клінічного центру південного регіону; Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

Результатом вивчення фізико-хімічних характеристик розроблених ЛЗ під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем стало встановлення їх специфікаційних характеристик: опис (однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу), однорідність (повинні бути однорідними), рН (5,5-7,0), ідентифікація та кількісне визначення метронідазолу (метод ВЕРХ, 9,0-10,5 мг/г), ментолу (метод ГХ, 4,5-5,5 мг/г), гентаміцину сульфат (кожні 1000 МО еквівалентними 1 мг гентаміцину). Довірчі інтервали мають становити не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту), цинку оксид (комплексометричне титрування, 45,0-55,0 мг/г), маса вмісту упаковки (28,8г-31,2 г), мікробіологічна чистота (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*), герметичність.

Доклінічними дослідженнями нами встановлено, що розроблені МЛЗ можна віднести до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією О.В. Стефанова. Розроблені МЛЗ не викликають подразнювальну дію.

Ключові слова: технологія виготовлення, мазь, крем, реологія, фізико-хімічні дослідження, біофармація, фармацевтичні фактори, м'які лікарські засоби, кінетика вивільнення, мікробіологічні дослідження, антимікробна активність.

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Луцька АВ, Дроздова АО. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60. [https://doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06](https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.06). (Особистий внесок – проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
2. Остащенко ТМ, Луцька АВ. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо

розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. Фармацевт. журн. 2022;77(4):75-83. <https://DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.08>. (Особистий внесок: аналіз публікацій, узагальнення отриманих результатів).

3. Луцька АВ. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):162-7. [https://doi: 10.46847/ujmm.2023.1\(4\)-162](https://doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-162).

4. Луцька АВ. Дослідження протизапальної активності фармацевтичної композиції у формі крему методом *in vivo*. Український журнал військової медицини.2023; 4(2): 106-8. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2\(4\)-106](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2(4)-106)

Статті в іноземних виданнях

5. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Tarasenko V. Medical and pharmaceutical care of the wounded and injured. Arch Pharm Pract. 2023 Jan-March;14(1):92-8. <https://doi.org/10.51847/EB13mZuG4W> (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка та узагальнення отриманих результатів).

6. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Solomennyi A., Snizhynskyi S, Prystupiyuk L., Davtian L., Drozdova A. Current trends in the development of the pharmaceutical market in Ukraine. Pharmacophore, 2023 14(4): 64-4. <https://doi.org/10.51847/ckKmTd2Lm8> (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка та узагальнення отриманих результатів).

Патенти

7. Опублікована заявка на патент України на винахід «Крем комплексної дії для лікування ран різної етіології» а202304205, бюл №7, опубліковано 14.02.2024 р.

Тези доповідей

8. Lutska A. Stages of early process and species composition of microflora - main indicators in the development of medicinal products for local treatment and early. In: Proceedings of the XVII International scientific and practical conference Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice». 2022 May 03-06; Tokyo. Tokyo; 2022. p. 725-6. doi: 10.46299/ISG.2022.1.17.

9. Луцька А. Вивчення параметрів гострої токсичності та місцево подразнювальної дії м'якого лікарського засобу у формі мазі. In: Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 April 26-29; Athens, Greece. Athens; 2022. p. 543-6. doi: 10.46299/ISG.2022.1.16.

10. Lutska A. Prise en compte des facteurs pharmaceutiques dans le developpement de medicaments pour le traitement des plaies. In: Proceedings of the XII International scientific and practical conference Actual priorities of modern science, education and practice. 2022 March 29-April 01; Paris. Paris, 2022. p. 647-8.

11. Lutska A. Methods and means of treatment of the early process. В: Маводи конференсияи љумњуриявии илмию амалї дар мавзӯи Флораи Тољикистон - сарчашмаи тањия ва татбиќи маводи доруворї. Душанбе: Чопхонаи ДМТ; 2022. с. 106-107.

12. Луцька АВ. Актуальність розробки складу м'яких лікарських засобів для ефективного лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців. Укр. журн. військ. медицини. 2022;3(3 Дод, Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 31-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 06):125-6.

13. Луцька А, Роль антибіотиків для місцевого лікування ран. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Запорізький фармацевтичний форум–2022. 2022 Листоп 17-18; Запоріжжя. Запоріж. держ. мед. ун-т; 2022. с. 60-1

14. Луцька АВ, Дроздова АО. Сучасні ранові покриття. В: Тези доп. X Міжнародній наук.-практ. Конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. 2023 травень 10-11, 2023; Харків; 2023, с. 60-2

15. Луцька АВ. Вивчення фізико-хімічних властивостей фармацевтичної композиції у формі крему. В: Тези доп. наук.-практ. конф. молодих вчених Укр.

військово-мед. акад. Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді. 2023 Трав 18-19; Київ. Київ: УВМА; 2023. Ч. II. с. 61-2.

16. Луцька АВ. Вивчення ефективності в'язкості основи м'якого лікарського засобу. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4 (3 Дод Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 32-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 ЖОВТ 04-05):):115-1

Монографія

17. Lutska A. Substantiation of general methodology of pharmaceutical development of local medicine for treatment of wounds. Trends and prospects of scientific thought in medicine: collective monograph Lysytsya A., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022, 383 p. Available at : P. 146-162 (DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1)

SUMMARY

Lutska A. V. Development of composition, technology and research of soft drugs for the treatment of infectious diseases of the skin of military personnel - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2024.

The thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, development of technology and study of medicinal products in the form of cream and ointment with gentamicin sulfate, metronidazole, menthol and zinc oxide with antimicrobial and anti-inflammatory effects for the treatment of infectious skin diseases. As a result of a critical analysis of the literature data, the theoretical and methodological foundations for the creation of soft medicines were summarized based on the analysis of the composition and manufacturing technology of soft medicines registered in Ukraine.

The basis for the development of a new medicinal product is the research methodology, which consists in determining the route of administration of the drug, the order of release of active pharmaceutical ingredients (APIs) from the base, and the bioavailability of the drug. The route of administration is determined by the dosage form, which determines the bioavailability of the drug. And bioavailability depends on the manufacturing technology of the drug, taking into account pharmaceutical factors. Thus, the process of creating a new drug is a set of interrelated research methods and techniques. One of the blocks of the research methodology is the study of the prototype of the drug under development. In order to study the prototype and substantiate the relevance of creating a new combination drug, it is necessary to analyze the drugs registered in Ukraine and determine whether they belong to a certain group according to the ATC classification.

According to the ATC classification, drugs of group D - Dermatological products are presented in subgroups D01-D11, the total number of which (as of January 01, 2023) is 601, of which 138 are in the form of ointments, 121 are creams, 35 are gels, 9 are liniments and 3 are pastes. Thus, soft medicinal products account for 50.68% of the total number of registered drugs of group D. The composition of soft drugs includes 87 APIs and 80 excipients. The most frequently used are gentamicin (4 ointments, 4 creams and 1 gel) and zinc oxide (4 ointments, 1 cream, 2 liniments).

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic with bactericidal action. It is active against many aerobic gram-negative and few gram-positive bacteria. However, it is ineffective against most anaerobic bacteria, fungi, and viruses. Therefore, there is a need to combine gentamicin with other groups of antimicrobial agents, in particular with metronidazole. In case of mixed flora (aerobic and anaerobic bacteria), metronidazole acts synergistically with antibiotics effective against common aerobic bacteria. The creation of a complex drug product gentamicin-metronidazole will contribute to the manifestation of a wide range of antibacterial activity against aerobic and anaerobic microorganisms - pathogens of purulent necrotic processes. To impart adsorption properties to the drug, it is advisable to add zinc oxide to the drug.

It has a positive effect on the wound healing process. The cooling effect of the drug can help reduce pain and exudation. Therefore, the addition of menthol to the drug is relevant. Therefore, a promising area of research is the introduction of gentamicin, metronidazole, zinc oxide, and menthol into the base of the application product.

At the first stage, we conducted a study to select the composition of the base, which consists of several stages: selection of a complex of surfactants with petroleum jelly, selection of an optimal gelating agent, and development of the composition of the soft medicine base. A preliminary analysis of the composition of a soft medicine containing gentamicin and metronidazole showed that the composition of the medicine bases includes: propylene glycol, glycerin; white soft paraffin; mineral oil; non-ionic emulsified wax; cetostearyl alcohol; polyethylene glycol cetostearyl ether; emulsifier No. 1.

Taking into account the fact that it is planned to introduce APIs with different physicochemical properties into the soft drug composition, we set the goal of developing an emulsion-based soft drug product - oil-in-water (m/w). In order to achieve the stability of the system, we obtained an alloy of surfactants with petroleum jelly using the first type of emulsifier Montanov 68 (1-5%) and the second type of emulsifier glycerol monostearate (MSG 1-10%) in different proportions.

Structural and mechanical studies have proved the feasibility of selecting model samples of emulsions 2 (9.0/1.0 %) and 7 (6.5/3.5 %), which have a hydrophilic-lipophilic balance (HLB) of 9.28 and 9.58, respectively. Model samples 2 and 7 are characterized as a stable milk dispersion.

In the characteristics of the excipient Montanov 68, there is a recommendation to add the natural polymer xanthan to this surfactant. Therefore, a solution of xanthan in the amount of 0.25 to 1.0 % was added to the emulsions of model samples 2 and 7 with a step increase in concentration by 2 times. The characteristics, HLB values, and rheograms of model samples 2.1-2.3 and 7.1-7.3 were studied. It was found that the model samples are stable masses of milk color with GLB from 9.43 to 9.97 and fall within the rheological optimum. Subsequently,

emulsifier No. 1 with a HLB of 10.3 was introduced into the composition of the model samples, which will ensure the stability of emulsions during long-term storage.

Rheological studies have established that the maximum effective viscosity of 1.89 Pa s^{-1} , 1.83 Pa s^{-1} , and 1.85 Pa s^{-1} at a shear rate of 145.8 Dr s^{-1} is for samples 7.3.3 (1), 7.2.2 (2), and 2.3.3 (4), respectively. At a shear rate of 243 Dr s^{-1} , the maximum effective viscosity for samples 7.3.3, 7.2.2, and 2.3.3 is 1.33 Pa s^{-1} , 1.26 Pa s^{-1} , and 1.29 Pa s^{-1} , respectively. Therefore, taking into account the effective viscosity, we selected model samples 7.3.3, 7.2.2, and 2.3.3 for further research.

Menthol and zinc oxide are planned to be added to the soft medicines. Menthol is a fat-soluble substance. Finished medicinal products with menthol and zinc oxide contain soft white paraffin. Therefore, we added petroleum jelly to the base composition and glycerin to improve rheoparameters. To select the composition of the base, taking into account such excipients as petroleum jelly, glycerin, and zinc oxide, we performed mathematical planning of the experiment using the computer program StaTgraphics. We chose 7 independent factors and the interval of their variation, and the response value corresponds to the effective viscosity of the model sample at a shear rate of 145.8 s^{-1} , which simulates smearing on the skin. The result of the mathematical planning of the experiment was the selection of model samples No. 6, 24, and 86 (out of 128 modeled samples), which differ in the amount of vaseline and zinc oxide. Subsequently, we studied the kinetics of metronidazole (1 %) release from the samples using the agar plate method.

For comparative characterization, we also obtained model samples without petroleum jelly and zinc oxide. The dependence of metronidazole release from the base on excipients was established. It was proved that metronidazole is released faster from the base of model sample 24, and slower from the bases of 86 and 6. For further research, it is advisable to choose the base of the model sample 24, which is due to the field of application of the pharmaceutical composition - wound treatment. Confirmation of this statement requires a more in-depth study of the kinetics of metronidazole release (through a semipermeable membrane) from the above base compositions. It was shown that metronidazole is released first from compound 24,

and last from compound 6. Thus, within 180 min, 5.8 mg/g of metronidazole is released from compound 24, 3.5 mg/g from compound 6 and 4.7 mg/g from compound 86.

Structural and mechanical studies have established the fracture index ($Kr_{24}=47.32$; $Kr_6=1.63$; $Kr_{86}=5.59$), thixotropic recovery index ($Kv_6=71.25$; $Kv_{24}=86.18$; $Kv_{86}=67.40$), and mechanical stability index ($MS(24)=1.03$; $MS(6)=1.04$; $MS(86)=1.03$). It was found that the processed samples have almost the same mechanical stability indicators. Thus, all samples are stable. However, taking into account the kinetics of metronidazole release from bases, as well as the scope of the drug, the optimal one for us is base 24 (MSG 1.0; Montanov 68 3.0; xanthan 0.5; emulsifier No. 1 3.0; vaseline 2.0; glycerin 5.0; zinc oxide 2.0; vaseline oil 20.0; purified water to 100.0).

Pharmaceutical factors are of great importance in drug technology, in particular, the method of introducing the API into the base 24. Depending on the method of introduction of API into the base (6 methods), 7 model samples were obtained. The concentration of menthol was 0.5 %, metronidazole - 0.5 % - 1.0 %, and gentamicin sulfate - from 0.05 % to 0.1 % (2-fold increase in concentration). It has been shown that the manufacturing technology/method of introducing the API into the base affects the antimicrobial activity of the model samples. Based on the diameters of the zones of growth inhibition of test cultures, model samples 1, 2 and 7 were selected for manufacturing technology 1 and 6. The composition of model samples 7 and 2 differ from each other (manufacturing technology 6) in that 7 does not contain menthol, zinc oxide, and vaseline. The composition of model samples 1 and 2 differ in the absence/presence of vaseline. And the manufacturing technology according to method 1 differs from technological method 6 in that zinc oxide is added to the base in the form of a suspension with the base (due to the absence of vaseline). A comparative analysis of the results of microbiological studies showed the feasibility of choosing the technological methods (1 and 6) for introducing APIs into the base of model samples 1, 2, and 7. It was found that the diameter of the zones of

growth inhibition of the test cultures of model samples 1, 2 and 7 practically did not differ from each other.

The study of the effect of gentamicin sulfate and metronidazole (in different concentrations) on the antimicrobial activity of the model samples showed the expediency of choosing gentamicin sulfate and metronidazole in concentrations of 0.1 % and 1.0 %, respectively. Thus, according to the results of the study of the antimicrobial activity of model samples, the choice of model samples 1, 2 and 7 according to technology 1 and 6 is scientifically justified.

A comparative analysis of the chemical reaction parameters (release rate constant and release rate of substances) of model samples 1/1, 7/6 and 2/6 showed that the calculated values are almost identical. Analyzing the results of previous studies and conclusions, we chose the composition of model samples 1/1, 7/6 and 2/6 for further research. Taking into account that the composition of model sample 1/1 differs from that of 2/6 by the absence of vaseline, and the manufacturing technology 1 is multiphase, we chose model samples 2 and 7 for further research using manufacturing technology 6. In terms of rheology, model sample 2 can be characterized as an ointment (gentamicin sulfate 0.1; metronidazole 1.0; menthol 0.5; MSG 1.0; Montanov 68 3.0; xanthan 0.5; emulsifier No. 1 3.0; vaseline 2.0; glycerin 5.0; zinc oxide 2.0; vaseline oil 20.0; purified water up to 100.0). Model sample 7 can be characterized as a cream (gentamicin sulfate 0.1; metronidazole 1.0; MSG 1.0; Montanov 68 3.0; xanthan 0.5; emulsifier No. 1 3.0; glycerin 5.0; vaseline oil 20.0; water purified to 100.0).

The technology for the production of a soft medicine under the conventional name GMMC ointment was tested in industrial production at Chervona Zirka PJSC, Kharkiv, and in pharmacies of the Military Medical Clinical Center of the Western Region; the Military Medical Clinical Center of the Southern Region; and the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital". Technological instructions for the manufacture of the developed soft medicines were approved and implemented in the pharmacies of the Military Medical Clinical Center

of the Western Region, the Military Medical Clinical Center of the Southern Region, and the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital".

The study of the physicochemical characteristics of the developed medicinal products under the conventional names HMMC ointment and HMMC cream resulted in the establishment of their specification characteristics: description (homogeneous white mass with a yellowish tint with a characteristic menthol odor), homogeneity (should be homogeneous), pH (5.5 - 7.0), identification and quantification of metronidazole (HPLC method, 9.0 -10.5 mg/g), menthol (GC method, 4.5-5.5 mg/g), gentamicin sulfate (every 1000 IU equivalent to 1 mg of gentamicin). Confidence intervals should be not less than 90.0% and not more than 120.0% of the specified content), zinc oxide (complex titration, 45.0-55.0 mg/g), weight of package contents (28.8 g-31.2 g), microbiological purity (no more than 100 bacteria, including yeast and mold fungi (total) in 1 g of the drug; the presence of bacteria of the Enterobacteriaceae family, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* is not allowed), tightness.

Preclinical studies have established that the developed medical devices can be classified as toxicity class V (practically non-toxic substances) according to the classification of O.V. Stefanov. The developed medical devices do not cause irritation.

Keywords: Research on production technology, ointment, cream, rheology, physicochemical studies, biopharmacy, pharmaceutical factors, soft drugs, release kinetics, microbiological studies, antimicrobial activity.

ЗМІСТ

| Розділ | Назва розділу | Стор. |
|---------------------------|---|-------|
| ЗМІСТ | | 17 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | | 19 |
| ВСТУП | | 20 |
| РОЗДІЛ 1 | М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ | 27 |
| 1.1 | Теоретико-методологічні основи використання м'яких лікарських засобів для лікування інфекцій шкіри | 27 |
| 1.2 | Обґрунтування створення ЛЗ місцевої дії з протизапальною, антимікробною, протигрибковою активністю | 34 |
| 1.3 | Аналіз складу та технологій виготовлення МЛЗ з протизапальною, антимікробною, протигрибковою активністю | 43 |
| | Висновки до розділу 1 | 51 |
| РОЗДІЛ 2 | МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ | 53 |
| 2.1 | Методологія дослідження | 53 |
| 2.2 | Об'єкти досліджень | 67 |
| 2.3 | Методи досліджень | 70 |
| 2.4 | Методики контролю якості МЛЗ | 73 |
| 2.5 | Мікробіологічні дослідження | 81 |
| 2.6 | Фармакологічні методи дослідження | 82 |
| | Висновки до розділу 2 | 84 |
| РОЗДІЛ 3 | ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ МЛЗ | 85 |
| 3.1 | Обґрунтування вибору оптимального складу основи МЛЗ | 87 |
| 3.2 | Математичне планування експерименту | 97 |

| | |
|---|-----|
| 3.3 Вивчення кінетики вивільнення АФІ з основ модельних зразків методом <i>in vitro</i> | 103 |
| 3.4 Фізико-хімічні дослідження основ модельних зразків | 107 |
| Висновки до розділу 3 | 110 |
| РОЗДІЛ 4 ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЛЗ. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ | 113 |
| 4.1 Вивчення залежності антимікробної активності фармацевтичних композицій від способу введення АФІ до основи | 113 |
| 4.2 Вивчення кінетики хімічної реакції методом <i>in vitro</i> | 121 |
| 4.3 Опис технології виробництва мазі | 130 |
| 4.4 Фізико-хімічні дослідження МЛЗ у формі мазі та крему під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем | 137 |
| 4.5 Реологічні дослідження МЛЗ | 138 |
| 4.6 Вивчення стабільності і терміну придатності МЛЗ під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем | 143 |
| Висновки до розділу 4 | 151 |
| РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ | 155 |
| 5.1 Вивчення токсичної ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем | 155 |
| 5.2 Вивчення специфічної активності ЛЗ ГММЦ-мазь | 159 |
| Висновки до розділу 5 | 163 |
| ВИСНОВКИ | 164 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 170 |
| ДОДАТКИ | 194 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|---------|---------------------------------------|
| АФІ | Активно-фармацевтичний інгредієнт |
| ВЕРХ | Високоефективна рідинна хроматографія |
| ВМС | Високомолекулярні сполуки |
| ГНР | Гідрофільно-неводних розчинників |
| ДФУ | Державна фармакопея України |
| ЄФ | Європейська фармакопея |
| ЛЗ | Лікарський засіб |
| ЛФ | Лікарська форма |
| Кв | Індекс тиксотропного відновлення |
| Кр | Індекс розкладу |
| МС | Механічна стабільність |
| МКЯ | Методики контролю якості |
| МЛЗ | М'які лікарські засоби |
| МЛФ | М'які лікарські форми |
| МСГ | Моностеарат гліцерину |
| Na-КМЦ | Натрій-карбоксиметилцелюлоза |
| ПЕГ 400 | Полі етиленгліколь 400 |
| ПАР | Поверхнево-активних речовин |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Згідно статистичної інформації Центру громадського здоров'я (звітна форма № 1) про поширеність в Україні різних інфекційних недуг за травень 2022 р – травень 2023 р. [1] зареєстровано 46 найменувань захворювань. Спостерігається тенденція до зростання кількості інфекційних захворювань, у тому числі й інфекційних захворювань шкіри людини, зокрема військовослужбовців. У перший рік служби захворювання шкіри реєструються у 28,2 % військовослужбовців [2], особливо в умовах військових дії. Це обумовлено не тільки умовами перебування їх та складністю проведення гігієнічних заходів під час бойових дій, але й негативними емоціями. Інфекційні захворювання шкіри також можуть бути наслідком бойових травм. Згідно Настанови Surgical CCC [3] (розділ Рациональне застосування антибіотиків) використання антибіотиків широкого спектру дії призводить до розвитку мультирезистентних мікроорганізмів. Тому для емпіричного лікування використовують місцеву антибіотикотерапію.

Серед антибіотиків, що широко використовуються в лікарських формах (ЛФ) місцевої дії, особливий інтерес викликає гентаміцин (аміноглікозид II генерації), що активний до багатьох аеробних грамнегативних і деяких грампозитивних бактерій та неефективний по відношенню до більшості анаеробних бактерій, грибів і вірусів. Ефективним засобом для лікування анаеробних інфекцій є метронідазол. У зв'язку з тим, що рана характеризується наявністю змішаної мікрофлори, актуальною є сполучення в одній ЛФ гентаміцину сульфату з метронідазолом. Інфекційні захворювання шкіри характеризуються свербінням та подразненням. Тому введення ментолу, що має місцевоанестезувальну, охолоджувальну та відволікаючу дію, до складу м'якого лікарського засобу (МЛЗ) для лікування інфекційних захворювань шкіри є доцільним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням (№ державної реєстрації 0121U113600). Тема роботи пройшла затвердження вченою радою НУОЗ України імені П.Л. Шупика від 08.12.2021 р. (протокол №10) та відповідає науковій тематиці кафедри фармацевтичної технології і біофармації (№ держ. реєстрації 0117U002461 та 0122U200962).

Мета та задачі дослідження. Мета роботи полягає у розробці складу, технології та дослідження крему та мазі з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців на підставі комплексних досліджень.

Задачі дослідження:

✓ аналіз наукової літератури щодо медико-біологічних та фармацевтичних аспектів розробки ЛЗ для лікування інфекційних захворювань шкіри;

✓ розробка та обґрунтування методології створення ЛЗ у формі м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців;

✓ вивчення асортименту зареєстрованих в Україні препаратів у формі МЛЗ з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом;

✓ проведення фармакотехнологічних, реологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу ЛЗ у формі мазі та крему;

✓ вивчення залежності кінетики вивільнення АФІ та технології виготовлення в залежності від фармацевтичних факторів (метод *in vitro*);

✓ розробка технології виробництва/виготовлення ЛЗ у формі мазі та крему, вивчення стабільності препарату з подальшим встановленням умов і термін зберігання;

✓ обговорення результатів фармакологічних досліджень щодо встановлення безпеки та визначення специфічної активності запропонованих МЛЗ.

Об'єктом дослідження є мазь та крем з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом, цинку оксидом для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців; допоміжні речовини: МСГ, Montanov 68, емульгатор №1, Ксантан (ксантанова камідь), масло вазелінове, гліцерин, вода очищена.

Предметом дослідження є наукове обґрунтування розробки складу та раціональної технології МЛЗ у формі мазі та крему з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом.

Методами дослідження є: бібліосемантичні (аналіз літературних джерел та власних експериментальних досліджень); органолептичні (опис), фізико-хімічні (рН, структурно-механічні, осмотична активність), фармакотехнологічні (однорідність), біофармацевтичні (вивільнення активних речовин з ЛФ в залежності від фармацевтичних факторів – метод *in vitro*): біологічні (мікробіологічні та фармакологічні) дослідження та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Фармакотехнологічними, біофармацевтичними, структурно-механічними та фізико-хімічними дослідженнями вперше теоретично обґрунтовано та експериментально встановлено основні підходи до розробки раціонального складу та технології ЛЗ у формі мазі та крему з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом для лікування інфекційних захворювань шкіри.

Методологія дослідження, що складається з блоків, полягає в обґрунтуванні вибору активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), допоміжних речовин, розробки складу, технології та дослідження ЛЗ, вивчення ефективності, безпечності та стабільності препарату.

Вперше:

✓ доведена актуальність розробки ЛЗ місцевої дії у формі мазі та крему з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом для лікування інфекційних захворювань шкіри;

✓ теоретично обґрунтована та експериментально підтверджена доцільність сполучення гентаміцину сульфата, метронідазолу, ментолу та цинку оксиду у формі мазі та крему;

✓ доведена залежність технології виготовлення ЛЗ фізико-хімічних, фармакотехнологічних параметрів та фармацевтичних факторів;

✓ розроблено промислову та аптечну технологію виробництва (виготовлення) ЛЗ у формі мазі та крему з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом;

✓ обґрунтовано оптимальні умови та термін зберігання розроблених ЛЗ у формі мазі та крему;

✓ вивчено кінетичну поведінку (метод *in vitro*) АФІ у складі розроблених МЛЗ.

Удосконалено:

✓ методологічні підходи до розробки ЛЗ місцевої дії у формі мазі та крему для лікування інфекційних захворювань шкіри;

✓ принципи проведення комплексних фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень.

Набули подальшого розвитку:

✓ методики проведення фармакокінетичних досліджень ЛЗ у формі мазі та крему.

Опублікована заявка на патент України на винахід «Крем комплексної дії для лікування ран різної етіології». Номер заявки: а202304205, опубліковано 14.02.2024 р. бюл. №7.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці МЛЗ комплексної дії, а саме: ЛЗ у формі мазі та крему для лікування інфекційних захворювань шкіри з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом.

Проект технологічного промислового регламенту апробовано в умовах дільниці виробництва цеху м'яких ЛФ (від 18.12.2023 р.) ПАТ хіміко-

фармацевтичного заводу «Червона зірка» (м. Харків) та отримано дослідну серію ЛЗ «ГММЦ-мазь (від 18.12.2023 р.).

Екстемпоральне виробництво/виготовлення ЛЗ апробовано в умовах виробничих аптек згідно технологічних інструкцій (від 12.10.2023 р., 14.11.2023 р., 17.10.2023 р.).

Апробацію технології виготовлення ЛЗ проведено на базі ВМКЦ Південного (від 11.10.2023 р.), Західного регіонів (від 11.10.2023 р.); НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (від 12.10.2023 р.).

Результати досліджень впроваджено:

- у практичну та наукову діяльність ВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (від 12.10.2023 р.); ВМКЦ Західного (від 11.10.2023 р.) та Південного регіонів (від 11.10.2023 р.);

- у навчальний процес кафедр ЗВО: військової фармації Української військово-медичної академії МО України (від 11.09.2023; 11.10.2023 р.); фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (від 19.10.2023 р.); технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (від 30.10.2023 р.); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького (від 04.12.2023 р.); технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (від 07.12.2023 р.); організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету (від 29.11.2023 р.), технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (від 04.12.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Мету та задачі дослідження обрано спільно з науковим керівником. Автором дисертаційної роботи проведено аналіз літературних джерел з питань розробки МЛЗ для лікування інфекційних захворювань шкіри; проведено фармакотехнологічні, біофармацевтичні та фізико-хімічні дослідження. Результати експериментальних досліджень

систематизовано та проаналізовано; розроблено проект технологічного регламенту для виробництва препарату та технологічні інструкції для екстемпорального виготовлення ЛЗ; сформульовано висновки та положення дисертаційної роботи.

Дослідження антимікробної активності та показника «мікробіологічна чистота» проведені на базі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» під керівництвом доц. О.З. Комаровської-Порохнявець; якісне та кількісне визначення АФІ у складі препаратів – на базі кафедри фізичної хімії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» під керівництвом проф. О.М. Близнюк, фармакологічні дослідження – на базі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» під керівництвом проф. Н.Г. Малої та к.фарм.н. А.В. Спиридонова. Наукова співпраця відбувалась відповідно до Договорів про наукову співпрацю.

Співавторами наукових публікацій є науковий керівник дисертаційної роботи проф. А.О. Дроздова, аспіранти Т.М. Остащенко, В.В. Томчук та проф. В.О. Тарасенко.

Апробація результатів досліджень. Результати досліджень представлено на республіканських та міжнародних конференціях: XII International scientific and practical conference "Actual priorities of modern science, education and practice" (Paris, France, 2022); Problems of sciences and practice, tasks and ways to solve them International Scientific and Practical Conference (Warsaw, Poland, 2022); XVII international scientific and practical conference "Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice" (Tokyo, Japan, 2022); XVI International scientific and practical conference "Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them" (Athens, Greece, 2022); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Запорізький фармацевтичний форум – 2022" (Запоріжжя, 2022); науково-практична конференція молодих вчених Української військово-медичної академії "Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення

молоді” 18 – 19 травня 2023 року (Київ, 2023); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2023).

Публікації. Оpubліковано 17 робіт, з них 4 статті у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у профільних міжнародних наукометричних баз, рекомендованих МОН України, 1 монографія (розділ), опубліковано 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель та 9 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 231 сторінці рукописного тексту та включає вступу, огляд літератури (розділ 1), експериментальну частину (розділи 2–5), загальні висновки, список літератури та додатки. Обсяг основного тексту складає 140 сторінок. Робота містить 38 рисунок та 36 таблиць. Список літературних джерел налічує 226 найменувань, з них 50 кирилицею та 176 латиницею.

РОЗДІЛ 1

М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

(аналітичний огляд літератури)

1.1. Теоретико-методологічні основи використання м'яких лікарських засобів для лікування інфекцій шкіри

Різні типи захворювань шкіри в кожній віковій групі та в будь-якій країні світу є надзвичайно поширеними та є провідними причинами глобального тягара хвороб. У 2019 році в усьому світі було виявлено 4 859 267 654 нових випадків захворювань шкіри та підшкірної тканини [4,5]. За підрахунками Richard та співавт. (2022), понад 94 мільйони європейців скаржаться на неприємні відчуття на шкірі, такі як свербіж, печіння або сухість. Найчастішими захворюваннями були грибкові інфекції шкіри (8,9 %), акне (5,4 %) та атопічний дерматит або екзема (5,5 %) [6]. Незважаючи, що ці захворювання потенційно не є смертельними, вони щодня спричиняють ускладнення, соціальне та психологічне занепокоєння у мільйонів пацієнтів. Люди із шкірними захворюваннями частіше мають симптоми депресії, соціальну ізоляцію, самотність і нижчу якість життя [7]. При цьому, захворювання шкіри у більшості випадків вимагають тривалого лікування, і різні місцеві препарати досліджувалися для лікування шкірних захворювань і показали свою ефективність у зменшенні тягара шкірних захворювань порівнянні зі звичайними лікарськими формами [8].

Інфекційні ураження шкіри є поширеним явищем серед військовослужбовців, які регулярно перебувають в тісному контакті один з одним. Більшість таких інфекцій є простими, їх можна вилікувати за допомогою антибіотиків і відповідних методів гігієнічного та інфекційного контролю. Водночас, деякі з них можуть прогресувати до складних і навіть небезпечних для життя станів, таких як пневмонія, викликана *Staphylococcus*

aureus, або некротичний фасціт, викликаний *Streptococcus pyogenes*, що призводить до смертності у 65 і 30 % випадків, відповідно [9]. Незважаючи, що існують десятки можливих етіологічних агентів, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes* є основними збудниками цієї групи захворювань. Передача інфекцій, викликаних цими збудниками, і пов'язані з ними наслідки, є вищими у місцях з більшим рівнем соціальних контактів [10, 11]. Більше того, здатність розвивати стійкість до різних протимікробних сполук зробила інфекції, спричинені *Staphylococcus*, глобальною проблемою [12].

У структурі захворюваності військовослужбовців строкової служби в Україні третє рангове місце займають хвороби шкіри та підшкірної клітковини (XII клас), становлячи 12 % із тенденцією до збільшення їх поширеності [13]. Найбільш поширеними серед військовослужбовців із шкірними захворюваннями вважають екзему/дерматит (20 %), алергію, вульгарні вугри (5 %), грибкові інфекції (28 %), інфекцію простого герпесу, невуси, звичайні бородавки, реакції на укуси комах (7 %) та поверхневі бактеріальні інфекції шкіри (7 %). Підкреслюється, що популяція пацієнтів і спектр захворювань, які спостерігаються у військовослужбовців, дуже схожі на наявні у загальній медичній практиці [14, 15]. Водночас, порівняно з цивільними особами, військовий персонал має підвищений ризик шкірних інфекцій, ран, опіків і акне [16]. Крім того, поширеним запальним захворюванням шкіри, яке вражає 1-3 % здорових людей, є себореїний дерматит. При цьому, чоловіки страждають частіше, ніж жінки (3,0 % проти 2,6 %) у всіх вікових групах [17].

Шкіра є найбільшим органом людського тіла, на неї припадає приблизно 16 % загальної маси тіла людини [18]. Незважаючи, що шкіра є найбільш відкритим органом, це й найбільш вразливий орган, і військовослужбовці стикаються з багатьма загрозами для шкіри. Як наслідок, шкірні захворювання у військовослужбовців часто недостатньо діагностуються та не лікуються через обмежений доступ до спеціалістів або ігноруються через підгострий характер. Також, у зв'язку з обмеженням використання ліків, військовослужбовці стикаються зі значними перешкодами в лікуванні специфічних, стійких до

терапії дерматологічних захворювань [19, 20]. Крім того, певне географічне розташування під час сучасної війни та миротворчих операцій може збільшити ризик різних шкірних захворювань. Наприклад, у засушливих місцях, таких як Боснія чи Ірак, військовий персонал відчував підвищені показники екзематозних станів. Від 9 до 40 % звернень до лікарів під час останніх воєн були з дерматологічних причин [21].

Запалення – це швидкий і чітко організований процес, який значно впливає на загоєння шкірних ушкоджень і ран. У результаті починається ряд подій, які включають фази запалення, проліферації та дозрівання, що призводять до відновлення цілісності шкіри [22]. Фактори, викликаючи стрес імунної системи організму або індукуючи реакцію запалення, включають ушкодження тканин та мікробну інфекцію. Одночасно з позитивною роллю запального процесу, що є важливою для боротьби з мікроорганізмами та мертвими тканинами з місця ушкодження, тривале запалення може стати причиною довготривалого загоєння тканин. Від врегулювання цих процесів залежить успіх лікування. Тому при розробки ЛЗ місцевої необхідно враховувати даний процес [23, 24, 25].

Підкреслюється, що у наш час у структурі дерматологічної патології частота запальних захворювань шкіри зростає. Так, atopічний дерматит є дуже поширеним у розвинених країнах, показники якого досягли плато на рівні 10–20 % [26]. Вважається, що atopічний дерматит вражає до 20 % дітей і до 3 % дорослих, тобто, вражає кожену десятку людину протягом життя [27]. Це хронічне запальне захворювання шкіри, ускладнене рецидивуючими бактеріальними та вірусними інфекціями. Шкіра пацієнтів з atopічним дерматитом демонструє вражаючу сприйнятливність до колонізації та інфікування *Staphylococcus aureus* [28, 29]. Основні ознаки захворювання включають свербіж та екзематозні ураження, які можуть бути гострими (еритема та везикулярні висипання), підгострими (нечіткі мокнучі бляшки, вкриті кіркою) або хронічними (чітко означені сухі ліхеніфіковані бляшки) Ураження шкіри часто починається в дитинстві і має хронічний, рецидивуючий

перебіг [26]. Встановлено, що atopічний дерматит спричинений складною взаємодією імунної дисрегуляції, генних мутацій епідермісу та факторів навколишнього середовища, які порушують епідерміс, викликаючи інтенсивний свербіж шкіри [30]. На думку експертів, atopічний дерматит є гетерогенним захворюванням зі складною патофізіологією. Лікування, доступне на сьогоднішній день забезпечує контроль захворювання; однак пацієнтам важко знайти оптимальну терапевтичну схему, яку вони могли б застосовувати довгостроково [31]. При цьому, авторами встановлено, залежність місцевого лікування дерматозів як від виду і характеру ушкодження шкіри, так і від гостроти запального процесу. Чи приведуть ці втручання до стійкого покращення чи тривалого лікування, ще належить встановити [32, 33].

У наш час також з'ясовано, що atopічний дерматит можуть розвинути в контексті інших станів, включаючи метаболічний або поживний дефіцит, зокрема цинку (Zn), а також незамінних амінокислот і жирних кислот [34]. Шкіра є третьою за вмістом Zn тканиною в організмі (скелетні м'язи містять 60 %, кістки – 30 %, печінка і шкіра 5 %). Епідерміс містить більше Zn порівняно з дермою [35]. В даний час набутим дефіцитом Zn все ще страждає 17 % населення планети. Автори розширили опис захворювань людини, пов'язаних з дефіцитом Zn, що супроводжуються шкірними проявами. Так, дефіцит Zn спостерігається при захворюваннях, пов'язаних з дефіцитом харчування, таких як некролітична мігруюча еритема (підвищений рівень глюкагону в сироватці крові), пелагра (дефіцит ніацину або триптофану) і дефіцит біотину [36].

Згідно з сучасними концепціями формування ранового ложа та каскаду процесів загоєння ран, Zn є кофактором у численних ферментних системах, включаючи цинк-залежні матриксні металопротеїнази, які підсилюють автодебрідмент і міграцію кератиноцитів під час відновлення шкірної рани [37]. Zn також визнано важливою сигнальною молекулою у таких процесах загоєння ран, як коагуляція [38], регуляція клітинного імунітету [39], регенерація епітелію та відкладення позаклітинного матриксу [40].

Дефіцит Zn, спричинений спадковістю або особливостями харчування, може призвести до уповільненого загоєння ран. Пероральні добавки Zn необхідні для лікування пацієнтів з дефіцитом Zn, але вважається, що місцеве застосування Zn є кращим від пероральної терапії завдяки сприянню зменшенню суперінфекції і видаленню ранового некротичного матеріалу через посилення місцевих захисних систем та колагенолітичної активності, а також тривале вивільнення іонів цинку, що стимулює епітелізацію ран у людей з нормоцинцемією. Водночас, місцева терапія цинком недооцінюється, хоча клінічні дані підтверджують її важливість для автодебридменту і протиінфекційного захисту [41].

Шкіра людини є бар'єром для запобігання проникненню патогенів. Коли цей бар'єр порушується, це може призвести до розвитку шкірних інфекцій [42, 43]. Цілісність рогового шару є основним фактором, що визначає бар'єрну функцію шкіри. Оскільки шкіра піддається впливу численних екзогенних факторів, які можуть призвести до порушення епідермального бар'єру, роговий шар постійно активний у підтримці функціонального фізіологічного стану, вдаючись до різноманітних механізмів самовідновлення. Спочатку запальний каскад запускає вивільнення прозапальних цитокінів: фактору некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіну (IL)-1 та IL-6, сприяючи гіперпроліферації кератиноцитів. Одночасно викликається посилений синтез ліпідів, таких як холестерин і цераміди. Якщо ці механізми самовідновлення виходять з ладу або не відповідають потребам шкірного бар'єру, запускаються клінічні ознаки, такі як лущення, втрата еластичності, мікро- та макротріщини та гіперкератоз [44, 45, 46]. Парадоксально, але ліки на основі антитіл, які пригнічують передачу сигналів прозапальних цитокінів, можуть викликати або загострювати запальні захворювання шкіри [47].

Рани є результатом пошкодження епідермісу, дерми або підшкірної клітковини через термічне чи фізичне пошкодження, а погіршення загоєння ран відбувається, серед іншого, внаслідок незбалансованого харчування, гіпоксії,

стресу, інфекцій, впливом деяких ліків, генетикою та наявністю хронічних захворювань [48].

Бактеріальні, грибкові або поєднані інфекції обтяжують перебіг запальних і алергічних дерматозів, нерідко значно ускладнюють діагностику і лікування та зумовлюють рецидивування захворювання [49]. За даними окремих дослідників, частота захворювань шкіри, ускладнених бактеріальною, вірусною або грибовою інфекцією, сягає майже 30 % всіх дерматозів [50, 51].

В ідеалі профілактика ранової інфекції є найкращою формою лікування ушкоджень шкіри, а для боротьби з такими патологічними станами необхідні ефективні методи лікування [52]. Сучасний підхід до лікування інфікованих ран передбачає очищення, підготовку ранового ложа та введення місцевими протимікробних засобів та/або призначення пероральних/внутрішньовенних антибіотиків [53]. При цьому засоби для загоєння ран є одними з найбільш затребуваних на фармацевтичному ринку [54]. В українському фармацевтичному ринку у 2020 р. представлено 54 торгових найменувань МЛЗ для загоєння ран. Дані МЛЗ представлені трьома терапевтичними групами: D03 – 42,6 %; D06 – 44,4 % та D08 – 13 % у формі мазі (61,1 %), крему (24,1 %), гелю (9,3 %) та лініментів (5,5 %). Доведено, що у даному сегменту дерматологічних ЛЗ для лікування ранового процесу застосовуються ЛЗ антимікробної, анестезуючої, ранозагоювальної та протизапальної дії. Так, для лікування 1-ої фази ранового процесу частка ЛЗ становить 16,1 %; для 1-ої при переході на 2-у фазу – 55,6 %; для лікування на 2-3 фазах – 42,9 %. Аналіз складу препаратів групи D03, за дисперсологічною характеристикою системи, показав, що переважна кількість МЛЗ представлені на емульсійній основі (70 %). У препаратах групи D06 33 % представлені на гідрофільній, а 29 % - на гідрофобній основах. У групі D08 40 % препаратів представлені на емульсійній основі, а 30 % - на гідрофільній основі. Для вітчизняного фармацевтичного ринку на теперішній час є актуальною впровадження МЛЗ комплексної дії, що представлені на основах із різною осмотичною активністю [54].

Профілактична терапія атопічного дерматиту базується на покращенні шкірного бар'єру та протизапальному лікуванні, тоді як виражені шкірні та системні інфекції потребують антибіотиків або противірусного лікування. Пацієнтам з атопічним дерматитом із шкірними інфекціями було додатково призначено 3,3 рецепта, тобто відбувається збільшенню використання медичних послуг і витрат на лікування [55].

В останні роки адекватне та добре сплановане лікування ран набуло особливого значення для покращення якості життя людини. Потреба в більш складних стратегіях підштовхнула розробку численних нових технологій і лікарських засобів. Однак розробка нових методів лікування вимагає глибоких знань про процес загоєння ран і ключових «гравців», які в ньому беруть участь [56, 57]. Кінцевою метою загоєння шкіри після незначного ушкодження або травми є формування тканинного регенерату, який має функціональність і зовнішній вигляд, якомога ближчий до початкового стану шкіри [58, 59].

Таким чином, пошкодження шкіри є результатом руйнування епідермального та/або дермального бар'єрів. Одним з найважливіших факторів найшвидшого загоєння рани є забезпечення оптимальних умов. Протягом багатьох років було проведено численні дослідження, щоб знайти оптимальний підхід і найкращі методи лікування для загоєння ушкоджень шкіри і ран, включаючи хірургічні процедури та нехірургічні методи лікування, зокрема, розробку препаратів для місцевого застосування. Дані препарати повинні мати наступні характеристики: простота використання, добра фіксація на поверхні ран, збереження своїх властивостей протягом тривалого часу, дозволяти візуальний контроль та оберігати зону ураження від зовнішніх впливів, запобігати інфікуванню.

1.2. Обґрунтування створення ЛЗ місцевої дії з протизапальною, антимікробною, протигрибковою активністю

Шкіра людини має ключове значення у різних фізіологічних процесах, зокрема гідратація, захисна функція, синтез вітаміну D тощо. З цієї причини сучасні дослідження присвячені досягненню більш ефективної терапії ушкоджень, щоб досягти анатомічної та функціональної цілісності шкіри, зменшити витрати та забезпечити довгострокове полегшення та, зрештою, ефективне загоєння без утворення рубців [60, 61]. Численні дослідження утворення гіпертрофічних і келоїдних рубців проводилися протягом десятиліть і призвели до розробки безлічі терапевтичних стратегій для запобігання або послаблення надмірного їх утворення. Однак більшість терапевтичних підходів залишаються клінічно незадовільними. Розуміння різних механізмів загоєння ран відіграє визначальну роль для розробки нових методів лікування для запобігання фіброзного рубцювання ран шкіри [62, 63].

На додаток до своєї функції бар'єрної тканини, шкіра людини є осередком імунологічної активності та місцем для різноманітних імунних клітин, включаючи макрофаги, дендритні клітини, клітини Лангерганса та майже 20 мільярдів Т-клітин пам'яті. Деякі з них залучені у процес загоєння ушкодження шкіри як імунні компоненти [64, 65]. При цьому, шкіра є ідеальною тканиною для вивчення імунної реакції людини. Шкірні імунні реакції можна спостерігати візуально, легко зробити біопсію, і коли патологічний процес з'ясований, шкірні захворювання часто можна лікувати місцевими препаратами [66, 67]. Так, atopічний дерматит, найпоширеніше хронічне рецидивуюче запальне захворювання шкіри, значно погіршує якість життя пацієнтів, при цьому головною скаргою є свербіж, що є результатом взаємозв'язку між дисфункцією епідермального бар'єру, посиленням імунної сигналізації та активацією центральної нервової системи [68].

Рекомендації щодо лікування atopічного дерматиту є подібними у всьому світі [69]. Нещодавно розроблені місцеві протизапальні препарати, такі як мазь

crisaborolele (нестероїдний інгібітор фосфодіестерази 4), наразі схвалені для лікування легкого та помірного atopічного дерматиту у США [70].

Перетворювач сигналу Янус-кіназ (JAK) і шлях активатора транскрипції (STAT), класичний шлях передачі сигналу для багатьох цитокінів і факторів росту, як було показано Welsch та співавт. (2017), має ключове значення у дисрегуляції імунних відповідей при запальних захворюваннях шкіри, включаючи atopічний дерматит [71]. Знання про участь JAK-STAT у запальних захворюваннях шкіри призвело до розробки пероральних, підшкірних або внутрішньовенних формах, а також місцевих інгібіторів JAK [72]. Так, нові селективні інгібітори JAK для місцевого застосування вважаються багатообіцяючим варіантом лікування atopічного дерматиту [73-75]. Руксолітиніб-крем (1,5 % 2 рази на день), потужний селективний інгібітор JAK1/2 забезпечив швидке та стійке покращення симптомів atopічного дерматиту і добре переносився пацієнтами, як було продемонстровано у дослідженні Kim та співавт. (2020) при лікуванні дорослих з легким та помірним дерматитом [76]. Scuron та співавт. (2020) оцінено подвійні протизапальний і протисвербіжний потенціали крему руксолітиніб на мишачих моделях експериментально індукованого запалення шкіри та ex vivo з використанням експлантів шкіри людини. Крем з руксолітинібом був високоефективним у полегшенні симптомів захворювання у лабораторних тварин через пригнічення T-хелперного (Th)2-спричиненого запалення, що призвело до зменшення потовщення шкіри та свербіння. Експериментально індукований дерматит був пов'язаний з порушенням нормального циклу сну та неспання у мишей. Після 3 днів застосування крему режим сну значно покращився, що призвело до повної нормалізації сну на 5 день експерименту. Важливо, що застосування руксолітиніб не змінювало довільну рухову активність тварин, засвідчуючи, що нормалізація сну не була пов'язаною з седатцією, спричиненою кремом. Аналіз експлантів шкіри людини також засвідчив роль руксолітиніб у полегшенні запалення та зменшенні свербіння через модуляція шляху JAK-STAT. Ці дані є переконливим обґрунтуванням для

використання крему з руксолітинібом як ефективного терапевтичного засобу для лікування хворих з atopічним дерматитом [77]. Не було жодних кореляцій між концентрацією руксолітинібу в плазмі і гематологічними змінами, за винятком тимчасового збільшення рівня тромбоцитів на другому тижні лікування. Очікується, що лікування місцевим руксолітинібом у пацієнтів з 20 % ураження тіла, не призведе до змін концентрацій у плазмі, які можуть бути пов'язані з побічними ефектами, що спостерігаються при пероральному призначенні інгібіторів JAK [78].

При себорейному дерматиті легкого і середнього ступеня тяжкості місцеві препарати відіграють ключову роль у лікуванні, зменшуючи еритему та утворення шкірних ускладнень. Доступні різноманітні методи лікування, включаючи місцеві кортикостероїди, протигрибкові засоби, інгібітори кальциневрину та, останнім часом, нестероїдні креми [79]. На сьогоднішній день створено новий нестероїдний крем (NSC), що містить різні інгредієнти, які впливають на лікування себорейного дерматиту [80]. Зокрема, NSC містить: (1) піроктон оламіну, який має протигрибкову властивість [81]; (2) цинкову сіль 1-піролідонкарбоксилату, яка має протигрибкові та протизапальні властивості [82]; (3) гідроксифенілпропамідобензойну кислоту, яка має властивості проти подразнення та свербіння [81]; (4) біосахарид камедь-2, що має протизапальні та протигрибкові властивості [83]; і (5) стеарилгліцирретинат, який має протизапальні, антиоксидантні та заспокійливі ефекти [84]. Встановлено, що NSC є ефективним і добре переносимим варіантом лікування себорейного дерматиту з протигрибковими, антимікробними та протизапальними властивостями [80].

Як відомо, загоєння ран – це складний каскад подій, що відновлює цілісність шкіри шляхом заміщення ушкоджених клітин і тканин. Загоєння ран складається з 4 фаз: гемостазу, запалення, проліферації, ремоделювання, які частково накладаються одна на одну (і навіть відбуваються паралельно), що вимагає клінічного підходу, який спрямований на кожну стадію одночасно для забезпечення швидкого відновлення та закриття рани без подальших

ускладнень [59]. Фаза гемостазу включає звуження судин і активацію тромбоцитів після їх контакту з позаклітинним матриксом і пошкодженими колагеновими волокнами. Утворюється фібриновий згусток, який є першою тимчасовою матрицею. У фазі запалення відбувається залучення нейтрофілів і моноцитів з кровообігу. Клітинна проліферація включає ре-епітелізацію, ангиогенез і утворення грануляційної тканини, яка є другою тимчасовою матрицею. На цьому етапі фібробласти синтезують колаген, а міофібробласти ініціюють процес звуження країв рани. Ремоделювання та дозрівання - це процеси, за допомогою яких тимчасова матриця замінюється остаточною, організованою та багатою зрілим колагеном [85, 86].

Місцеве лікування ранової інфекції вважається дуже привабливим. При місцевому введенні ефективна концентрація препарату в інфікованому рановому ложі значно вища, ніж при лікуванні системними антибіотиками. Крім того, місцеве застосування антимікробних засобів дозволяє вводити високі концентрації препарату без ризику системних побічних ефектів [87]. Окрім антибіотиків, до складу антимікробних засобів найчастіше входять срібло, йод і мед [88].

Місцеве лікування ран має враховувати фазність перебігу ранового процесу та базуватися на цих особливостях. При цьому, на всіх етапах надання медичної допомоги застосовуються різноманітні ЛЗ [89]. Адекватна послідовність застосування ЛЗ місцевої дії є першочерговою. Наприклад, гостре мокнуче запалення потребує використання ЛЗ у формі водних розчинів, аерозолів, в той час як запальний процес без мокнутіння потребує застосування паст і присипок. Отже, результат лікування залежить від правильно обраної ЛФ [90, 91].

Фаза проліферації відбувається протягом 2-3 днів після ушкодження або поранення шкіри, коли кератиноцити індукують ре-епітелізацію. Ре-епітелізація передбачає відновлення поверхні рани новим епітелієм. Ендотеліальні клітини також проліферують і мігрують через тимчасовий позаклітинний матрикс підлеглої грануляційної тканини, зрештою закриваючи дефект [92, 93].

МЛЗ на стадії репарації рани повинні захистити молоду грануляційну тканину, створюючи вологе середовище, при цьому володіти певною антимікробною активністю для запобігання вторинної інфекції [94]. При цьому, місцеві ЛЗ повинні мати протизапальний ефект та поліпшувати мікроциркуляцію у рані [95].

У фазі ремоделювання попередні запальні процеси пригнічуються та замінюються відновлюваними подіями. Будь-яке порушення цих фізіологічних процесів може погіршити загоєння ран або призвести до формування хронічних ран, потенціюючи утворення гіпертрофічних рубців, келоїдів або надмірної рубцевої тканини [59, 96]. Шкірні рубці (особливо гіпертрофічні та келоїдні) не тільки спричиняють несприятливі косметичні проблеми, але також можуть бути пов'язані з емоційним стресом, тривогою та депресією. Серед агентів, які використовують при створенні місцевих засобів проти рубців, продукти на основі силікону, іміквімод, кортикостероїди, 5-фторурацил, блеоміцин, мітоміцин, і рослинні екстракти, азіатикозид, алое віра, вітаміни і мікроелементи [97, 98, 99, 100].

Так, під час загоєння ран рівень Zn підвищується у фазі запалення, виявляючи ще більше підвищення під час фази проліферації в результаті більшої експресії мембранних транспортерів у кератиноцитах на краю рани, макрофагах і фібробластах. Зменшення вмісту Zn відбувається на більш пізніх стадіях загоєння через зменшення поділу клітин і дозрівання рубця [101]. У фібробластах і кератиноцитах людини сульфат цинку та глюконат цинку показали пропроліферативну та антимікробну активність, а також антиапоптозні властивості при дефіциті поживних речовин [102]. За даними кількох досліджень, оксид цинку (ZnO) виявив протизапальні та антимікробні властивості, прискорюючи процес загоєння ран [103, 104, 105]. Дослідження, проведене на кроликах, показало, що місцеве застосування ZnO (мазь ZnO наносили 1 раз на добу) прискорює звуження рани розміром 1 мм³ [106], а при лікуванні опіків ZnO збільшує швидкість реепітелізації та дозрівання дерми,

зменшуючи патогенну колонізацію рани разом із зменшенням товщини рубця [107].

Місцеве лікування глюконатом цинку дало подібні результати та показало подібне бактеріальне навантаження порівняно з іншими місцевими методами лікування [108]. У людей спостерігалось зменшення запалення та росту бактерій в епідермальних ранах при лікуванні сульфатом цинку [109]. Обробка 3 % ZnO (n=33) прискорила закриття незащитої гострої рани. Місцеве застосування ZnO підвищить рівень Zn в рановій рідині до 1540 мкмоль і зменшить наявність у ранах *Staphylococcus aureus*. Післяопераційні антибіотики у разі застосування ZnO пацієнтам призначали менше (n=3), ніж пацієнтам, які отримували плацебо (n=12). Призначення пацієнтам ZnO не було пов'язане із посиленням болю за візуальною аналоговою шкалою, клітинними аномаліями за гістопатологічним дослідженням біопсії рани чи іншими шкідливими ефектами [110].

Li та співавт. (2019) розроблено антибактеріальний засіб, що складається з доданої Zn берлінської лазури, що вбиває стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* *in vitro* та на щурячій моделі шкірної ранової інфекції. Лікування Zn призводить до активації генів, які беруть участь у ремоделюванні тканин, сприяє відкладенню колагену та покращує відновлення ран [111]. За узагальненими даними, місцеве застосування Zn стимулює автолітичну обробку, зменшує запалення та знижує ризик інфекції завдяки його антимікробній дії. Zn також сприяє епітелізації в результаті участі в клітинній проліферації та синтезі колагену [37, 39, 111].

При цьому підкреслюється, що біоплівки, що утворюють, наприклад, *Staphylococcus aureus*, виробляють цитотоксин (лейкоцидин), який вбиває нейтрофіли, роблячи неефективними антимікробні засоби для знищення біоплівки [112]. Навіть із зменшенням розміру рани шкіри за наявності біоплівки відновлення бар'єрної функції шкіри в місці закриття рани значно погіршується [113].

Твердження щодо лікувальних властивостей лікарських засобів можуть бути зроблені лише щодо діючих речовин, демонстрація ефективності яких попередньо підтверджена регуляторними органами. Крім того, ці речовини підлягають більш консервативним оцінкам безпеки, що обмежує діапазон інгредієнтів, які можна використовувати. Дійсно, сировина, яка використовується для розробки ліків, повинна бути у фармакопеях або інших офіційних документах, - критерій, який встановлює чітке обмеження щодо кількості інгредієнтів, які можна використовувати для лікування шкірних захворювань [114]. При цьому, незважаючи, що інгредієнти іноді можуть бути однаковими (наприклад, ZnO, присутній і в косметичних засобах, і в ліках, ТОП-3), його концентрація може відрізнятись. Що стосується місця дії, зазвичай основним цільовим шаром шкіри для косметичних засобів є епідерміс, тоді як для лікарських - слід очікувати впливу як на епідерміс, так і на дерму [114].

Незважаючи, що за останні роки на ринок вийшло лише кілька нових активних інгредієнтів у місцевих фармацевтичних препаратах, було розроблено деякі інноваційні концепції та стратегії, що враховують внутрішній ефект місцевих препаратів [115]. Одним із найважливіших і унікальних «каркасів» для створення ліків, з моменту його відкриття в 1950-х роках, є нітроїмідазол. У 1953 р. Maeda та співавт. [116] повідомили про перший нітроїмідазол як природний продукт з антибактеріальною дією, який пізніше був ідентифікований як азоміцин 1 (2-нітроїмідазол) і залишається в центрі уваги дотепер. Цей антибіотик став відправною точкою для синтезу численних аналогів, що призвело до створення життєво важливих ліків проти ряду захворювань, включаючи інфекції (бактеріальні, вірусні, паразитарні) і рак [117]. Скаффолд 5-нітроїмідазолу був відправною точкою для синтезу численних аналогів, одним із яких метронідазол (1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole), який продемонстрував більшу ефективність і меншу токсичність, ніж азоміцин [118]. З моменту розробки у 1959 р. [119], клінічне використання метронідазолу (Flagyl®, Rhône-Poulenc, Франція) неухильно

зростає, і зараз це один з найбільш часто використовуваних препаратів, включений до основного переліку лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я [120].

Залежно від використання абсорбція, утилізація та метаболізм метронідазолу змінюються. При внутрішньовенному або пероральному введенні у звичайних рекомендованих дозах метронідазол досягає концентрацій, що значно перевищують мінімальні інгібуючі концентрації для більшості чутливих мікроорганізмів. Біодоступність препарату при пероральному прийомі наближається до 100 %. Ректальне та вагінальне введення метронідазолу призводить до меншої кількості всмоктування препарату та зниження концентрації в сироватці крові. [121].

У наш час для лікування різних дерматозів і загоєння ран численні автори рекомендують призначати місцеві форми метронідазолу, що не поступається за ефективністю пероральному застосуванню препарату [122 - 124]. Так, наприклад, при лікуванні акне/розацеа середнього та тяжкого ступеня застосовують місцевий метронідазол (0,75-1 % гель або крем) протягом 7-12 тижнів, що забезпечує бактериостатичний вплив, а також зменшує запальні ураження та еритему, підтримує ремісію симптомів захворювання. Більшість загальних ефектів метронідазолу спостерігалися протягом перших 3 тижнів використання препарату [125].

Для лікування мікробних дерматозів широко застосовують як прості зовнішні лікувальні форми з антибіотиками, так і комбіновані засоби. З препаратів для зовнішнього застосування при інфекційно-алергічних процесах на шкірі використовують мазі/креми: 10 % стрептоцидову, 0,5 % мірамістинову мазі, банеоцин, бактробан, схвалену FDA 0,1 % гентаміцинову мазь та інші [126]. Wang та співавт. (2019) стверджують, що місцеве застосування гентаміцину значно підвищує ступінь клінічної ефективності та зменшує тривалість загоєння ран у пацієнтів із місцевою рановою інфекцією або ризиком інфікування [127].

З комбінованих препаратів широко застосовують офлокаїн (офлоксацин+лідокаїн), гіоксизон (гідрокортизон+окситетрациклін), кортомицетин (гідрокортизон+лівоміцетин) та інші [126]. Мазь гіоксизон і аерозоль оксикорт, що містять протимікробний чинник окситетрацикліну гідрохлорид, віпсогал; белогент з гентаміцину сульфатом добре зарекомендували себе в лікуванні мікробної екземи [128].

Однак деякі антибактеріальні препарати місцевого застосування проявляють побічні ефекти у формі алергічних реакцій; грибкових уражень тощо. Але найсерйозніший наслідок широкого застосування антибіотиків – виникнення антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [129, 130, 131].

Отже, загоєння ран – це вузькоспеціалізований динамічний багатофазний процес відновлення пошкоджених/ушкоджених тканин за допомогою складного механізму. Будь-який збій у нормальному процесі загоєння ран призводить до утворення рубців і хронічного стану, коли людина стає більш сприйнятливою до інфекцій.

Знання про фізіологію та функції шкіри, а також про механізми загоєння ран можуть допомогти у розробці стратегій лікування пацієнтів, щоб можна було обрати прогнозований метод лікування. При цьому місцева терапія інфекційних захворювань шкіри, а також ранового процесу є важливою складовою, а іноді й основним способом лікування. Тому препаратами вибору стають МЛЗ.

Антимікробний і протизапальний ефекти, як свідчать результати аналізу літератури, є ключовою особливістю рецептур м'яких лікарських засобів для відновлення шкіри, що забезпечується завдяки покращенню бар'єрної функції шкіри та запобіганню проникненню бактерій на поверхневому або дермальному рівні, але їх слід обирати залежно від типу та глибини ураження.

1.3. Аналіз складу та технологій виготовлення МЛЗ з протизапальною, антимікробною, протигрибковою активністю

Фармацевтичні мазі/креми мають різноманітне застосування, починаючи від косметичних цілей, таких як очищення, зміна зовнішнього вигляду, зволоження тощо, до захисту шкіри від бактеріальних або грибкових інфекцій, а також загоєння порізів, опіків, ран на шкірі. Природний процес загоєння шкірних дефектів може відбуватися тривалий час, також існує ризик інфікування, особливо на ранніх стадіях пошкодження. У таких випадках нанесення мазі/крему прискорює процес загоєння, а також захищає рану від інфекції [132].

У наш час фармацевтична промисловість вступила в нову еру, оскільки зростає інтерес до підвищення стандартів якості лікарських форм шляхом впровадження більш структурованих підходів до розробки та виробництва. Протягом багатьох десятиліть виробництво лікарських засобів контролювалося нормативною базою, щоб гарантувати якість кінцевого продукту через фіксований процес і вичерпне тестування. Поява концепції Quality-by-Design (QbD) як систематичного підходу, що ґрунтується на оцінці ризику, запровадила новий підхід, заснований на розумінні, як сировина та параметри процесу впливають на кінцевий профіль якості. Хоча система QbD була визнана революційною стосовно розробки та виробництва продукції, її повна реалізація у фармацевтичній сфері все ще обмежена. Це особливо очевидно у випадку розробки складних рецептур місцевих м'яких лікарських засобів [133, 134].

Місцеве застосування лікарських засобів має ряд переваг порівняно з іншими способами введення. Препарати місцевого застосування уникають екстенсивного метаболізму, забезпечують прямий доступ і локалізацію в місці дії та зазвичай добре переносяться пацієнтом. Сьогодні препарати для місцевого застосування з місцевою або системною дією представлені мазями (47 %), кремами (42 %), гелями (9 %) та емульсіями (2 %) [135, 136].

Диференційований підбір оптимальних засобів місцевого лікування залежно від стадія ранового процесу, його особливостей та ускладнень істотно впливає на терміни, очищення, грануляцію та/або підготовку ран до шкірної пластики [137, 138].

Мазі займають лідерську позицію серед препаратів місцевої дії для лікування ранового процесу та інфекційно-алергічних захворювань шкіри. МЛЗ відповідають медико-біологічним вимогам щодо лікування ран: не заважають природним функціям шкіри, зволожують поверхню шкіри, усувають запальний процес. У даному процесі вирішальну роль належить не тільки АФІ, але і допоміжним речовинам (основа) [139, 140].

Фармакокінетичні дослідження, присвячені дослідженню швидкості всмоктування, розподілу і виведення лікарських засобів з організму, дозволяють інтерпретувати механізми їх фізіологічної дії [141, 142]. Встановлення фармакокінетичних показників (метод *in vitro*) препарату є важливим аспектом розробки нових ЛЗ місцевої дії, що дозволяє встановити залежність фармакокінетичних процесів від фармацевтичних факторів.

При використанні обмежена кількість препарату наноситься на шкіру, де його фізико-хімічні характеристики суттєво змінюються від первинного до вторинного/ третинного стану на шкірі [143, 144]. Визначивши кінетику хімічної реакції німесулід, цефтріаксону, клотримазолу, встановлено, що кінетичні процеси вивільнення АФІ із мазі (для лікування I і II фази ранового процесу) протягом експозиції зменшуються. Константа швидкості вивільнення АФІ зменшується зі збільшенням періоду напіввивільнення/напіврозкладу, що свідчить про здатність системи до пролонгації. З точки зору фазності перебігу ранового процесу (II фаза), важливе значення має така послідовність вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із мазі: антимікробна та ранозагоювальна активність проявляється раніше, ніж протигрибкова [145].

Відповідно до сучасних уявлень, для місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу повинні використовуватися засоби, які мають ранозагоювальний та антибактеріальний (для захисту від вторинного

інфікування), і, по можливості, некролітичний ефект [137, 146]. Так, препарат комплексної терапевтичної дії на основі похідних глюкозаміну та акрилових полімерів для лікування інфікованих ран різного походження (напівпрозорий гель на основі гідроксипропілцелюлози та поліакриламід, до складу якого в якості фармацевтичних речовин входять хітозан, гемопексин, мірамістин та лідокаїну гідрохлорид) має чотири види фармакологічного впливу: некролітичний, протимікробний, ранозагоювальний та анестезуючий [147]. Некролітичний вплив забезпечує гемопексин, надаючи лізуючу дію на септичні субстрати та очищаючи поверхню рани від некротичних мас. При нанесенні на тканини гемопексин розщеплює фібринозні утворення і некротичні тканинні структури, згустки крові, а також розріджує ексудат [147]. Антимікробна дія забезпечується наявністю антисептика мірамістину (бензилдиметил[3-(мірістоїламіно)пропіл] амонію хлориду моногідрат). Препарат має виражену бактерицидну дію щодо аеробних і анаеробних бактерій, грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також щодо госпітальних штамів, мультирезистентних до антибіотиків. Мірамістин забезпечує протимікробну та фунгіцидну дію, підвищує функціональну активність імунних клітин, одночасно стимулюючи місцевий (неспецифічний) імунітет, прискорює процес загоєння ран, знижує резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотикотерапії [148]. Знеболюючий ефект зумовлений наявністю анестетика лідокаїну, який має місцевоанестезуючий ефект, що в 2-6 разів сильніший, ніж у новокаїну. При місцевому застосуванні лідокаїн розширює кровоносні судини і не має подразнювальної місцевої дії [148, 149 150].

Найбільшу частку на фармацевтичному ринку мають мазі для лікування I фази ранового процесу. Препарати для лікування II та III фаз, у свою чергу, представлені в меншій кількості. При цьому, на цей час на ринку України серед м'яких лікарських засобів для лікування захворювань шкіри переважають препарати іноземних виробників – 76 %, тобто українські виробники – це лише 24 % вітчизняного ринку МЛЗ для лікування захворювань шкіри [136].

У складі МЛЗ застосовуються різноманітні за своїми фізико-хімічними властивостями та фармакологічним ефектом: антибіотики, сульфаніламід, кортикостероїди, антисептики, місцеві анестетики, вітаміни, ферменти, антигістамінні речовини, інгредієнти природного походження тощо. Враховуючи безліч потенційних інгредієнтів, доступних для фармацевтичних композицій, а також складність, що виникає внаслідок цього, зміни якості або кількості окремих компонентів пов'язані з високим ризиком нестабільності, що ставить під загрозу безпеку та обґрунтування будь-якої формули [151, 152].

Транспорт ліків через шкіру є важливою концепцією, яку слід враховувати, оскільки це може мати значний вплив на локальну концентрацію ліків. Концентрація стає ще більш критичною для токсикологічних проблем при застосуванні різних методів підвищення проникності та ефективності ліків [153]. Незважаючи на використання кремів і мазей протягом тисячоліть, біодоступність активних речовин місцевих лікарських засобів залишається досить низькою, часто не перевищуючи 1-2 % застосованої дози [154].

Мазева основа є невід'ємною складовою мазі через її залучення у процес фармакодинамики. Якість маzewої основи оцінюється перш за таким показником, як здатність вивільняти лікарські інгредієнти і можливість вийти за межі зовнішнього шару шкіри. Неадекватно підібрана мазева основа не здатна ефективно вивільняти діючу речовину і не забезпечує необхідну її концентрацію у місці нанесення на шкіру, призводячи до нестійкого терапевтичного ефекту та розвитку побічних явищ [155, 156]. При оптимальному виборі маzewої основи забезпечується не лише максимальний фармакологічний ефект активного компоненту, але й інколи підсилюється дія активної речовини і/або зменшується негативний вплив на тканини [157]. Отже, у сучасні мазеві основи втрачають свою традиційну функцію носія, а стають активним компонентом у забезпеченні терапевтичного ефекту комбінованої лікарської форми [136, 158].

Сучасний арсенал фармацевтичних засобів налічує великий асортимент ЛЗ у формі ранових покриттів. Сучасні ранові покриття є першочерговим

вибором для загоєння різних типів ран завдяки їхній біосумісності, здатності до біологічного розкладання та схожості з макромолекулами, розпізнаними організмом людини. Крім того, вони також підтримують температуру та вологе середовище, допомагають полегшити біль і покращують гіпоксичний стан, що сприяє загоєння ран [159, 160].

Ранові покриття відрізняються за складом основи і АФІ. Задля виробництва перев'язувальних засобів використовують полімери синтетичного і природного походження. Найпопулярніші типи, які зазвичай використовуються у виробництві сучасних ранових покриттів, це гідрогелі, гідроколоїди, альгінати, піни та плівки [159, 161]. Вологе середовище рани має кілька переваг, які призводять до швидшого та кращого загоєння. Воно полегшує автолітичну обробку рани, зменшує біль, утворення рубців, активує синтез колагену, полегшує та сприяє міграції кератиноцитів, а також підтримує присутність і функцію поживних речовин та інших розчинних медіаторів у мікрооточенні рани [88]. Колаген є найбільш часто використовуваним білком у галузі біоматеріалів і регенеративної медицини [162].

За фізико-хімічними властивостями ранові покриття є біодеградуєчими (як правило, виготовляють із природних полімерів: желатину, колагену, хітину і хітозану) та біоінертними [163, 164, 165]. Хітин (β -(1-4)-полі-N-ацетил-D-глюкозамін) і хітозан є біополімерами з відмінними біоактивними властивостями, такими як здатність до біологічного розкладання, нетоксичність, біосумісність, гемостатична і антимікробна активність. Повідомлялося про широкий спектр біомедичних застосувань хітину та його похідних, включаючи загоєння ран [166]. Хітин є другим за поширеністю полісахаридом після целюлози. Хітин часто перетворюють на його більш деацетильоване похідне, хітозан. Раніше багато авторів вказували на прискорюючий вплив хітину, хітозану та їх похідних на загоєння ран. Зовсім недавно були розроблені хімічно модифіковані або нановолокнисті хітин і хітозан, і було позитивно оцінено їх вплив на загоєння ран [167, 168, 169].

Деякі синтетичні полімери на основі полігліколевої кислоти, полімолочної кислоти, поліакрилової кислоти, полівінілового спирту, поліетиленгліколю тощо також виявляють ранозагоювальні властивості *in vivo* та *in vitro* та посилюють реепітелізацію ран [160]. Дані полімери є основою при конструюванні аплікаційних ЛЗ у формі лікарських плівок, губок, гідрогелів тощо [170].

Губки характеризуються пористою структурою, завдяки чому забезпечується висока абсорбція рідини [171, 172]. Технологія отримання губок медичних полягає у «зшивки» полімерів. В залежності від технологічних особливостей виготовлення губок, АФІ або вводиться до основи або проводять занурення губок у розчин АФІ (антибіотики, протеолітичні ферменти, гемостатичні засоби тощо) [173].

При створенні сучасних м'яких лікарських форм широко використовують гідрофільні мазеві основи. Так, на етапі запалення ранова поверхня дуже чутлива, легко травмується та інфікується. Тому на цій стадії загоєння оптимальною лікарською формою є гідрофільний гель, що має осмотичну активність, сприяє відтоку ексудату, не порушує газо- та теплообмін [59, 174].

Гідрогель - це тривимірний еластичний та пористий мережа, виготовлена з гідрофільних полімерів, з мінімальним (10 %) вмістом води. Гідрогелі мають такі властивості, які роблять їх ідеальними для лікування глибоких ран, як відсутність адгезивності, утримання вологи, газопроникність, поглинання ексудату, біосумісність і комфортні для пацієнта. Завдяки своїм властивостям гідрогелі відносять до категорії «розумних» матеріалів [95, 175]. Гідрогелі, що містять антибіотики, зараз використовуються при кількох ранових станах через їх нетоксичний, високу кисневу проникність, покращену біосумісність, легкість завантаження та вивільнення ліків, структурну різноманітність і здатність не викликати імунної відповіді на місці рани [176]. Також останнім часом гідрогелям приділяють велику увагу через їх мімічну структуру природного позаклітинного матриксу, регульовані механічні властивості та здатність легкої доставки біоактивних речовин. Вони демонструють великий потенціал для

лікування ран шкіри [177, 178]. Найбільш перспективною гелевою основою у складі мазей для лікування ран вважають polyethylene oxide [59, 174]. Гідрогель повинен мати здатність зберігати свої властивості протягом тривалого часу, оскільки деякі рани вимагають тривалого лікування [179].

В роботах авторів [180, 181] показано залежність вивільнення АФІ із основ та всмоктування їх у шкіру. Методом *in vitro* доведено високий ступінь вивільнення та всмоктування АФІ з емульсійних основ [181].

Емульсійні мазі швидше проникають у шкіру, ніж суспензійні, а лікарські речовини, перебуваючи у водній фазі, надають більш швидку дію. Мазі-емульсії I роду (м/в) є переважно охолоджуючими. Для них характерним є великий вміст води або водних розчинів, які надають цим мазям м'якість. При нанесенні на шкіру мазі-емульсії мають заспокійливу та охолоджувальну дію, що залежить від випаровування води. Охолоджувальні мазі показані при запальних процесах, гострій та підгострій формах екземи, дерматитах [182]. Набагато частіше в аптечній практиці використовують мазі-емульсії II роду (в/м), які готують на вазеліні або суміші вазеліну з ланоліном. Мазі-емульсії I роду відрізняються від емульсійних мазей II роду тим, що при нанесенні на шкіру через кілька хвилин утворюють тонку м'яку плівку, що досить довго тримається на шкірі [182]. Емульсійних основ I та II роду відрізняються від інших, маючи такі фармацевтичні особливості, при зміні яких можна отримати передбачувану активність лікарського засобу. Так, емульсійні основи м/в (I род) при нанесенні на шкіру здатні проявляти охолоджуючий ефект, що є важливим при лікуванні дерматологічних захворювань, які супроводжуються свербінням [157].

Вітчизняні ЛЗ місцевої дії не повною мірою відповідають сучасному концепту щодо лікування дерматологічних захворювань шкіри. Тому перспективною є розробка комбінованих ЛЗ місцевої дії [136]. Розвиток належної виробничої практики та нормативного законодавства також відіграє ключову роль у покращенні використання традиційних методів лікування та сприянні їх інтеграції в національну систему охорони здоров'я. Сучасні

тенденції спрямовані на розробку інноваційних методів лікування ран, що поєднують використання традиційних засобів лікування та сучасних продуктів/практик [188],

До складу традиційних ранозагоювальних мазей, що також мають протимікробну та протизапальну дію, таких як «Левомеколь», «Левосин», «Офломелід», поряд з антибіотиком входить стимулятор репарації тканин метилурацил та місцеві анестетики лідокаїн або тримекаїн, що стало основою для розробки і виробництва інших засобів з подібним ефектом [189].

Важливим методом лікування гнійних ран у фазі запалення є місцеве застосування мазей на водорозчинних основах, що містять антибактеріальні речовини [190, 129]. Так, левомеколь у міжнародній практиці відомий з 70-х років як «Хлорамфенікол + Метилурацил», є комбінованим препаратом для місцевого застосування, що має протизапальну дію. Він також активний проти грампозитивних і грамнегативних мікробів, проникає в тканини без пошкодження біологічних мембран і стимулює процеси регенерації [167].

Проведений Іванікіною та співавт. (2019) аналіз складу і кількості діючих речовин доводить, що більшість фармацевтичних препаратів є монокомпонентними (близько 65 %), і лише 35 % - є багатоконпонентними, що свідчить про нестачу саме комбінованих місцевих препаратів на фармацевтичному ринку України. Найбільшу частку асортименту препаратів місцевої дії мають синтетичні засоби (76 %). Проте, їх тривале використання призводить до низки побічних ефектів. Препарати рослинного походження складають приблизно 22 %, а комбіновані засоби, які містять у своєму складі комплекс синтетичних і природних компонентів, становлять 2 % ринку дерматологічних засобів, що не задовольняє потреби населення [136].

Таким чином, одним із ключових задач вітчизняної науки та практики є створення інноваційних ЛЗ місцевої дії, що забезпечать потребу населення, особливо в умовах військових конфліктів. Обґрунтований підбір оптимальних АФІ і відповідного носія, що здатен забезпечити терапевтичний ефект препарату, є ключовим у технології виробництва МЛЗ, що володіють

протизапальною, антимікробною, протигрибковою активністю.

Висновки до розділу 1

Функції шкіри відображаються її структурними характеристиками. Перш за все, це захисний бар'єр від шкідливих факторів навколишнього середовища, відіграючи важливу роль у підтримці гомеостазу організму. Щоб шкіра виконувала цю роль, вона повинна бути як структурно, так і метаболічно неушкодженою.

Різні типи ушкодження шкіри є надзвичайно поширеними як у загальній популяції, так і серед військовослужбовців. Незважаючи, що ці захворювання потенційно не є смертельними, вони щодня спричиняють ускладнення, соціальне та психологічне занепокоєння у мільйонів пацієнтів і вимагають тривалого лікування. У структурі захворюваності військовослужбовців строкової служби в Україні хвороби шкіри та підшкірної клітковини займають третє рангове місце, становлячи 12 % із тенденцією до збільшення поширеності.

Загоєння рани є динамічним процесом, і здатність адаптувати план лікування до змін у рані або в навколишньому середовищі хворого значно впливає на одужання та якість життя пацієнта. М'які ЛФ довели свою ефективність у запобіганні інфікування рани та стимулюванні клітинної проліферації, росту та диференціювання, але їхня ефективність чітко залежить від типу, глибини, тяжкості рани, фази ранового процесу та стану здоров'я пацієнта. Через це були проведені численні дослідження щодо процесів загоєння і способів лікування ран, де обговорюються переваги використання кремів і мазей та їхня роль у лікуванні пошкоджень шкіри, а також висвітлюється роль кожного типу продукту в процесі загоєння ран на основі їхніх унікальних властивостей.

На фармацевтичному ринку України нереалізованим сегментом залишаються комбіновані МЛЗ, створення яких дозволить розширити спектр

фармакологічної дії засобів. Оскільки більшість дерматозів мають хронічний перебіг і потребують постійного лікування, доцільним є створення комбінованих лікарських засобів у формі мазей/кремів з протимікробною, протизапальною і протигрибковою активністю.

За матеріалами розділу опублікована робота [191].

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

На сучасному фармацевтичному ринку відбувається конкурентна боротьба, на якій можна одержувати перемогу тільки за умов створення продукту тієї якості, яка відповідає потребам споживача. Фармацевтична розробка ЛЗ припускає створення певної моделі – «дорожньої карти», яка визначає етапи дослідження та управляє цим процесом з визначенням ризиків та методів їх вирішення.

При створенні дерева дослідження необхідно визначити шлях введення препарату, порядок вивільнення АФІ з основи, біодоступність ЛЗ тощо. Шлях введення препарату визначає ЛФ від якої залежить біодоступність препарату. А біодоступність залежить від технології виготовлення препарату з врахуванням фармацевтичних факторів. Отже процес створення нового ЛЗ представляє сукупність взаємопов'язаних методів та методик досліджень. І в кожному конкретному випадку розробки препарату методологія дослідження доповнюється новими блоками дослідження, що є специфічною особливістю для кожної ЛФ [192].

2.1 Методологія дослідження

Створення ЛЗ для аплікаційного введення окрім вище перелічених досліджень потребує вивчення факторів, що забезпечують комплаєнс препарату, зокрема зручність застосування, споживчі властивості, первинна упаковка, термін та умови зберігання. Тобто представлені загальні фактори, що є основою для формування медико-біологічних вимог до препарату, є результатом наступних блоків досліджень: фізико-хімічних; фармакотехнологічних; біофармацевтичних; мікробіологічних та фармакологічних. Кожен блок включає певну кількість методів досліджень, що дозволяє всебічно оцінити якість готового продукту.

Основні фактори, що впливають на кінцевий продукт, наведено на рис.

2.1.



Рисунок 2.1 Фактори, що забезпечують комплаєнс

При розробці нового ЛЗ необхідно опиратися на теоретичні припущення та аналізу даних експериментальних досліджень. За допомогою системного аналізу можна визначити задачі та етапі дослідження, що в свою чергу визначає процес розробки препарату [193, 194]. Процес представляється в блок-схемах, що в сукупності є методологією дослідження [195] (рис. 2.2).

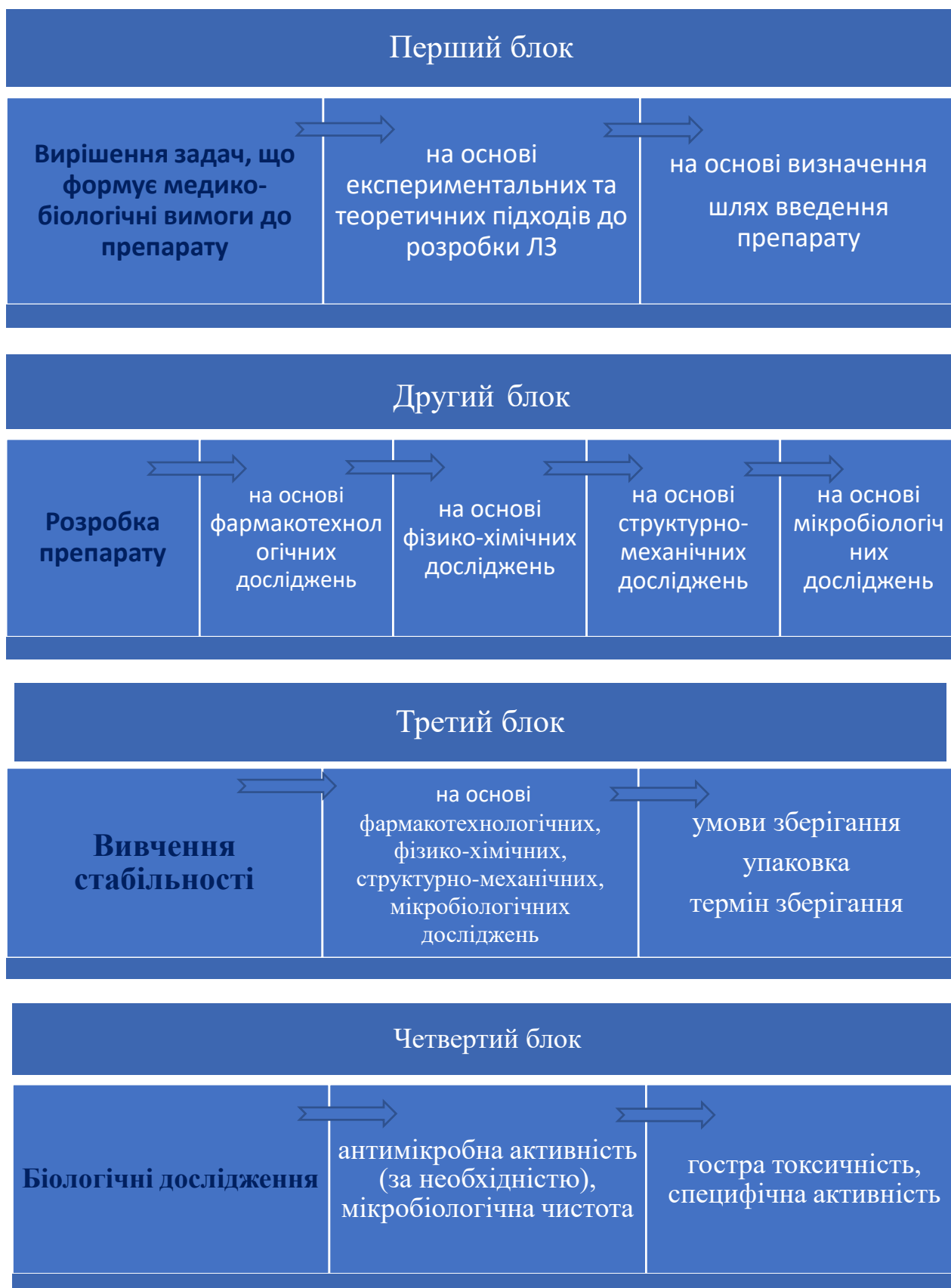


Рисунок 2.2 Методологія дослідження

На кожному блоку дослідження передбачається контроль якості проміжного продукту згідно нормативної документації (ДФУ, ЄФ, внутрішня документація підприємства) [196, 197].

Одним із блоків методології дослідження є вивчення прототипу препарату, що розробляється. З метою вивчення прототипу та обґрунтування актуальності створення нового комбінованого препарату необхідно проведення аналіз зареєстрованих в Україні препаратів з визначенням приналежності до певної групи за АТХ класифікацією [198].

Аналіз був проведений за ЛФ – МЛЗ для зовнішнього застосування для лікування інфекційних захворювань шкіри.

Згідно АТХ класифікації препарати групи D – Дерматологічні засоби представлені в наступних підгрупах: D 01 – D 11 [197, 198]. Загальна кількість зареєстрованих препаратів групи D на 01.01.2023 р. нараховується 601 найменування, з них 138 – у формі мазі, 121 – крему, 35 – гелю, 9 – лініментів та 3 – у форми паст (рис. 2.3). Отже МЛЗ складають 50,68 % від загальної кількості препаратів групи D.

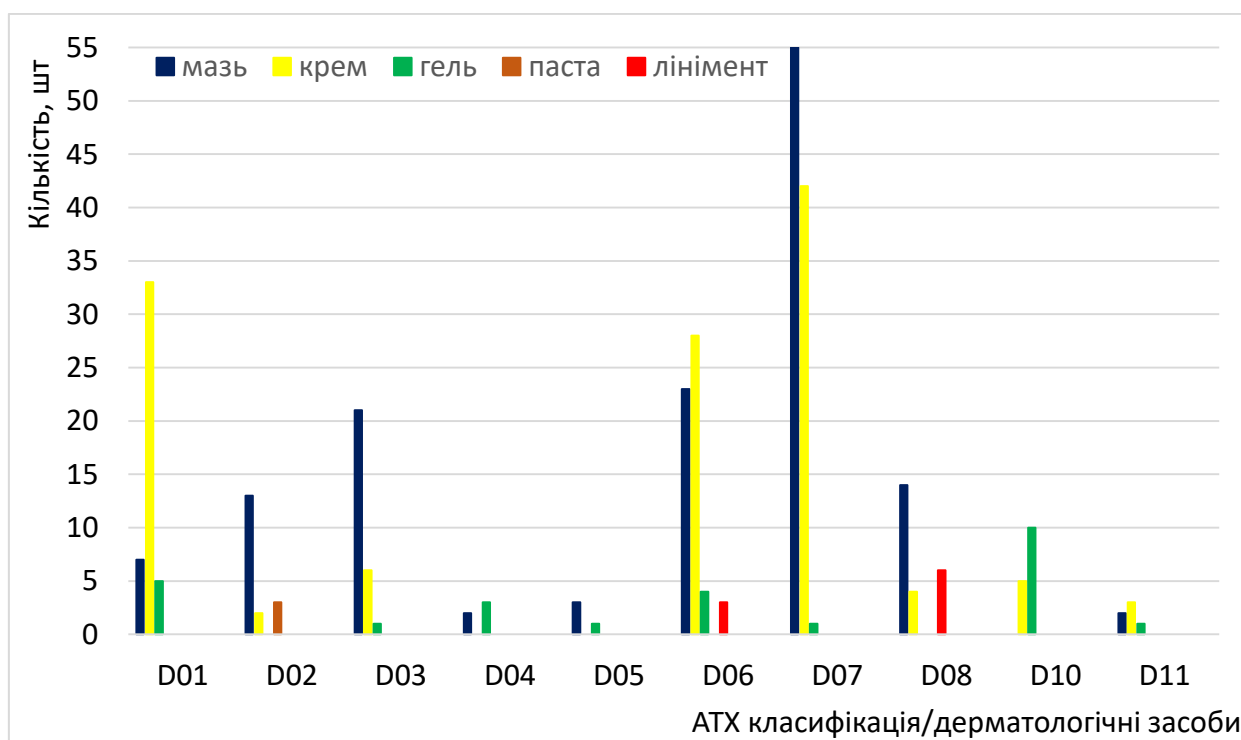


Рисунок 2.3 Діаграма кількості МЛЗ групи D - Дерматологічні засоби за АТХ класифікацією

Серед препаратів групи D – Дерматологічні засоби, для нас представляє інтерес препарати у формі МЛЗ групи D 01 – противогрибкові препарати для застосування в дерматології; D 02 – препарати з пом'якшувальною та захисною дією; D 03 – засоби для лікування ран та виразкових уражень; D 04 – протисвербіжні препарати (включаючи антигістамінні, місцевоанестезуючі та інші засоби); D 06 – антибіотики і хімотерапевтичні препарати для застосування в дерматології; D 08 – антисептичні і дезінфікуючі засоби та D 11 – інші дерматологічні препарати.

В зазначених групах D кількість препаратів у формі МЛЗ нараховує 147 найменувань. З них комбінованими є 52 препарати – 35,37 %. Так, в групі D01 тільки 14 є комбінованими препаратами, зокрема 3 препарати – в групі D 01A (1 у формі крему, 2 – мазі); 8 – у групі D01A C01 (3 препарати у формі мазі і 5 – крема); 2 – у групі D01A C02 (у формі крема); 1 препарат у формі лініменту в групі D01A E12.

Кількість комбінованих препаратів по групах наведено на рис. 2.4.

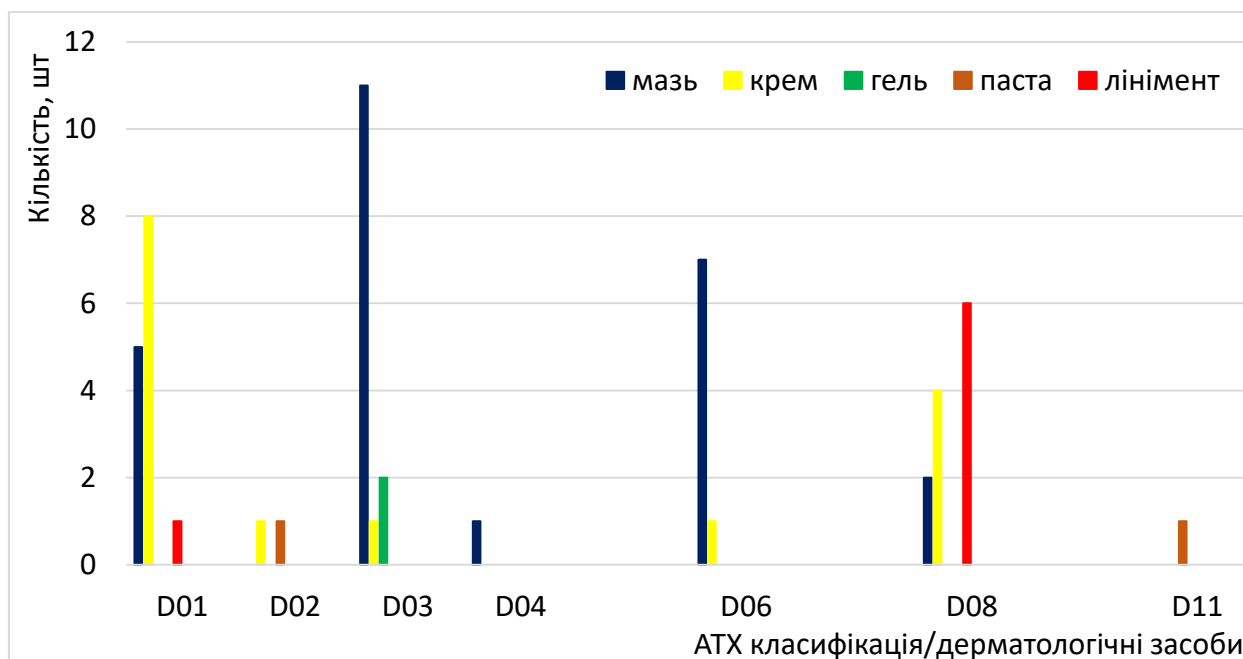


Рисунок 2.4 Діаграма кількості комбінованих препаратів у формі МЛЗ групи D - Дерматологічні засоби за АТХ класифікацією

У подальшому нами вивчено АФІ та їх комбінації у складі ЛЗ групи D01 – D 04, D 06, D 08, D 11 (за АТХ класифікацією), що представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Активні фармацевтичні інгредієнти у складі ЛЗ груп D01 – D04, D06, D08, D11 (за АТХ класифікацією)

| № з/п | АФІ | Лікарська форма | | | |
|----------|---------------------------|-----------------|------|------|----------|
| | | мазь | крем | гель | лінімент |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | гентаміцину сульфат | 4 | 4 | 1 | |
| 2 | клотримазол | 2 | 6 | | |
| 3 | нагідок екстракт густий | 1 | | | |
| 4 | деревію екстракт густий | 1 | | | |
| 5 | беклометазону дипропіонат | | 2 | | |
| 6 | біфоназол | 1 | | | |
| 7 | сечовина | 2 | 1 | | |
| 8 | бетаметазону дипропіонат | 3 | 3 | | |
| 9 | гексамідину діізетіонату | | 1 | | |
| 10 | преднізолону ацетат | | 1 | | |
| 11 | кліндаміцину фосфат | | 1 | | |
| 12 | міконазолу нітрат | | 2 | | |
| 13 | бетаметазону валеріату | | 1 | | |
| 14 | отрута гюрзи | | | | 1 |
| 15 | саліцилова кислота | 3 | | | 3 |
| 16 | камфора рацемічна | | | | 1 |
| 17 | ялицева олія | | | | 1 |
| 18 | цинку оксид | 4 | 1 | | 2 |
| 19 | бензиловий спирт | | 1 | | |
| 20 | бензилбензоат | | 1 | | |
| 21 | бензил цинамат | | 1 | | |
| 22 | хлорамфенікол | 7 | | | |
| 23 | метилурацил | 7 | | | |
| 24 | декспантенол | 4 | 11 | 1 | |
| 25 | бензалконію хлорид | 1 | 2 | | |
| 26 | хлоргексидину диглюконат | | 6 | | |
| 27 | кислота яблучна | 1 | | | |
| 28 | кислота бензойна | 1 | | | |
| 29 | кислота саліцилова | 1 | | | |
| 30 | мірамістин | 2 | | 1 | |
| 31 | альтан | 1 | | | |
| 32 | диметилсульфоксид | 1 | | | |
| 33 | календули настойка | 5 | | | |

Продовження табл. 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----|------------------------------------|---|---|---|---|
| 34 | тіотриазолін | 1 | | | |
| 35 | рідкий екстракт цибулі | | | 1 | |
| 36 | гепарин натрію | | | 1 | |
| 37 | алантоїн | | | 1 | |
| 38 | прополісу настойки | 1 | | | |
| 39 | карофілену | 1 | | | |
| 40 | софори японської настойки | 1 | | | |
| 41 | перстачу настойки | 1 | | | |
| 42 | деревію настойки | 1 | | | |
| 43 | мефенаміну натрієва сіль | 1 | | | |
| 44 | вінілін | 1 | | | |
| 45 | диметиндену малеат | | | 2 | |
| 46 | дифенгідраміну гідрохлорид | 1 | | 1 | |
| 47 | ментол рацемічний | 2 | | | |
| 48 | новокаїн (прокаїну гідрохлорид) | 1 | | | |
| 49 | анестезин (бензокаїн) | 2 | | | |
| 50 | бацитрацину цинк | 2 | | | |
| 51 | неоміцину сульфат | 2 | | | |
| 52 | кислоти фузидова | 2 | 2 | 1 | |
| 53 | синтоміцин | 1 | | | 5 |
| 54 | тиротрицин | | | 1 | |
| 55 | мупіроцин | 7 | 1 | | |
| 56 | срібла сульфадіазину | 4 | 3 | | |
| 57 | стрептоцид | 1 | | | 1 |
| 58 | денотивір | | 1 | | |
| 59 | ацикловір | 1 | 8 | | |
| 60 | пенцикловір | | 7 | | |
| 61 | іміквімод | | 2 | | |
| 62 | докозанол | | 1 | | |
| 63 | гідрокортизон | | 1 | | |
| 64 | офлоксацин | 1 | | | |
| 65 | лідокаїну гідрохлорид | 3 | | | |
| 66 | метронідазол | 1 | 1 | 1 | |
| 67 | амікацину сульфат | 1 | | | |
| 68 | німесулід | 1 | | | |
| 69 | фурацилін | 1 | | | |
| 70 | сульфадиметоксин | 1 | | | |
| 71 | тримекаїн | 1 | | | |
| 72 | кислоти борна | 2 | | | |
| 73 | повідон-йод | 3 | | | 1 |

Продовження табл. 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----|------------------------|---|---|---|---|
| 74 | етоній | 1 | | | |
| 75 | іхтіол | 3 | | | |
| 76 | дьогтю березового | | | | 5 |
| 77 | терпентину модрини | 2 | | | |
| 78 | олії терпентиної | 2 | | | |
| 79 | іхтаммол | 2 | | | |
| 80 | вісмуту трибромфенолят | | | | 1 |
| 81 | ксероформ | | | | 4 |
| 82 | такролімус | 1 | | | |
| 83 | пімекролімус | | 1 | | |
| 84 | фладексан | | 1 | | |
| 85 | цинку піритіонат | | 1 | | |
| 86 | диклофенаку натрію | | | 1 | |
| 87 | івермектин | | 1 | | |

Як видно з табличних даних (табл. 2.1), до складу МЛЗ входять 87 найменувань АФІ. Частіше за всіх використовується гентаміцин (у складі 4 мазей, 4 кремів та 1 гелю), клотримазол (2 – мазь, 6 – крем), бетаметазону дипропіонат (3 – мазь, 3 – крем), саліцилова кислота (3 – мазь, 3 – паста), цинку оксид (4 – мазь, 1 – крем, 2 – лінімент), хлорамфенікол (7 – мазь), метилурацил (7 – мазь), декспантенол (4 – мазь, 11 – крем, 1 - гель), календули настойка (5 – мазь), хлоргексидин (6 – крем) тощо. Однак треба зауважити, що деякі ЛЗ представлені різними виробниками, тобто мають однаковий склад АФІ, наприклад Левомеколь. В той час як гентаміцин представлений в оригінальних ЛЗ.

На рис. 2.5 представлено АФІ, що частіше використані у складі ЛЗ (з врахуванням препаратів генериків різних фірм виробників).

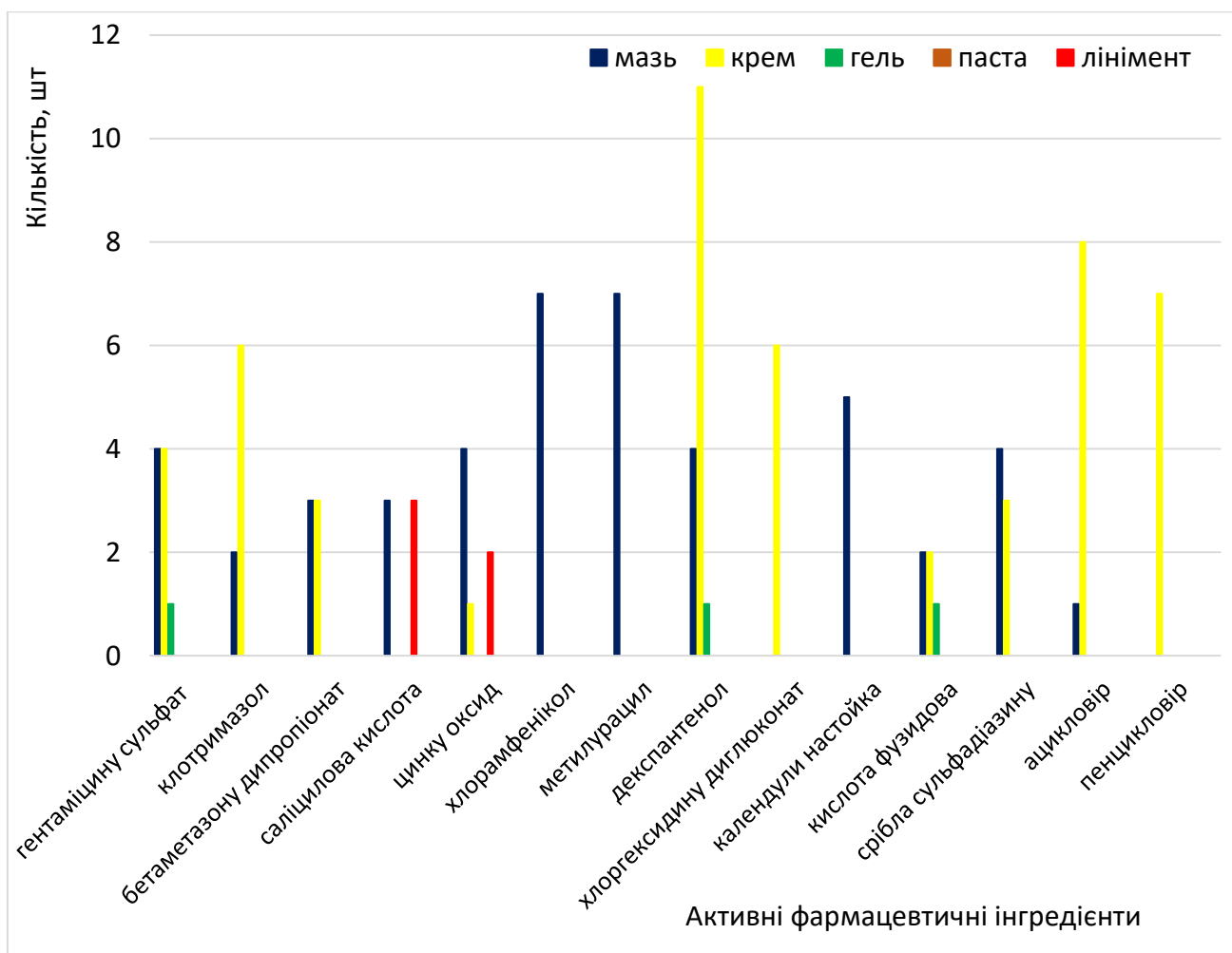


Рисунок 2.5 Діаграма найчастіше використаних АФІ у складі МЛЗ

У подальшому нами вивчено допоміжні речовини, що використовуються в комбінованих ЛЗ групи D (табл. 2.2). В даній табл. 2.2 представлено склади ЛЗ без урахування генериків.

Таблиця 2.2

Допоміжні речовини у складі комбінованих ЛЗ групи D01-D04, D06, D08, D11 (за АТХ класифікацією)

| Допоміжні речовини | МЛЗ у формі | | | | |
|--|-------------|------|------|----------|------|
| | мазі | крем | мазі | лінімент | мазі |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| DL-пантолактон | | 4 | | | |
| serineo P600 | 1 | | | | |
| антиоксидант, що містить: пропіленгліколь, кислоту лимонну безводну, бутилгідроксіанізол (E 320) | | 1 | | | |

Продовження табл 2.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------------------------|---|----|---|---|---|
| ароматичне масло Fragrance 30263773 | | | 1 | | |
| ароматизатор лаванди | | 1 | | | |
| бутилгідрокситолуол (E321) | | 3 | | | |
| бутилгідроксіанізол (E 320) | | 1 | | | |
| віск неіонний емульгований | | 4 | | | |
| віск парафіновий | | 1 | | | |
| віск бджолиний синтетичний | 2 | 1 | | | |
| віск мікрокристалічний | | 1 | | | |
| вода очищена | 8 | 16 | 1 | | 1 |
| гідроксипропілкрохмалю фосфат | | 1 | | | |
| глікол-ПЕГ-6-ПЕГ-32-стеарат | | 1 | | | |
| гліцерин | | | | | 1 |
| динатрію едетат (трилон Б) | | 3 | | | |
| диметикон | | 1 | | | |
| емульгатор № 1 | 1 | | | | 1 |
| емульгатор Т-2 | 2 | | | | |
| жир свинячий (нутряний) | 1 | | | | |
| ізопропілміристан | | 2 | | | |
| кислота лимонна, моногідрат | | 2 | | | |
| кислота сорбінова | | | 1 | | |
| кислота стеаринова | 1 | | | | |
| кислота олеїнова | 1 | | | | |
| ксантанова камедь | | | 1 | | |
| кислота хлористоводнева концентрована | | 1 | | | |
| кислота фосфорна | | 1 | | | |
| кислота фосфорна концентрована | | 1 | | | |
| кремнію діоксид колоїдний безводний | | | | 1 | |
| крохмаль картопляний | | | | | 1 |
| ксаліфін 15 | 1 | | | | |
| лаурилмакроголігліцериди | | 1 | | | |
| ланолін | | 3 | | | |
| ланолін безводний | 3 | | | | |
| линалілацетат | | 1 | | | |
| метилпарабен (E 218) | | 5 | 1 | | |
| мідний комплекс хлорофілів (E 141) | 1 | | | | |
| натрію бензоат (E 211) | | 1 | | | |
| натрію гідрофосфат безводний | | 3 | | | |
| натрію фосфат дигідрат | | 3 | | | |

Продовження табл 2.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|----|---|---|---|
| натрію дигідрофосфат моногідрат | | 1 | | | |
| натрію гідрофосфат додекагідрат | | 1 | | | |
| натрію гідроксид | | 5 | | | |
| натрію дигідрофосфат, дигідрат | | 1 | | | |
| натрію дигідрофосфат безводний | | 1 | | | |
| натрію лаурилсульфат | | 1 | | | |
| олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована | | 1 | | | |
| олія мінеральна | 5 | 14 | | | |
| олія соняшникова рафінована | 1 | | | | |
| олія розмаринова | 1 | | | | |
| олія чебрецева | 1 | | | | |
| олія рицинова | | | | 1 | |
| октилдодеканол | | 2 | | | |
| парафін | | 1 | | | |
| парафін білий м'який | 7 | 11 | | | 1 |
| пропілпарабен (E216) | 1 | 4 | | | |
| пропіленгліколь | 4 | 12 | 1 | | |
| полісорбат 20 | 1 | | | | |
| полісорбат 60 | | 1 | | | |
| поліетиленгліколь 200 | | | 1 | | |
| поліетиленгліколь 400 | 9 | | 1 | | |
| поліетиленгліколь 1500 | 5 | | | | |
| поліетиленгліколь 6000 | 1 | | | | |
| поліетиленгліколю цетостеариловий ефір | 1 | 4 | | | |
| поліетиленгліколю стеарат | | 4 | | | |
| полоксамер | 2 | 1 | 1 | | |
| полісорбати | | 2 | | | |
| сквалан | | 1 | | | |
| сорбітансесквіолеат | | 1 | | | |
| спирт бензиловий | | 6 | | | |
| спирт цетиловий | 1 | 2 | 1 | | |
| спирт стеариловий | 1 | 2 | 1 | | |
| спирт цетостеариловий | 1 | 7 | | | |
| сорбітанстеарат | | 1 | | | |
| спирт цетостеариловий (тип А) емульгований | 1 | 1 | | | |
| гальк | | | | | 1 |

Продовження табл 2.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------|---|---|---|---|---|
| тимол | 1 | | | | |
| феноксіетанол | | 1 | | | |
| цетилпальмітат | | 1 | | | |

В табл. 2.2 проведено аналіз 39 складів комбінованих МЛЗ. Основними допоміжними речовинами, що використовуються для формування ЛФ, є емульгатори, регулятори рН, консерванти, гідрофільно неводні розчинники (ГНР) тощо. Допоміжні речовини, що частіше використовується у складі МЛЗ, наведено на рис. 2.6.

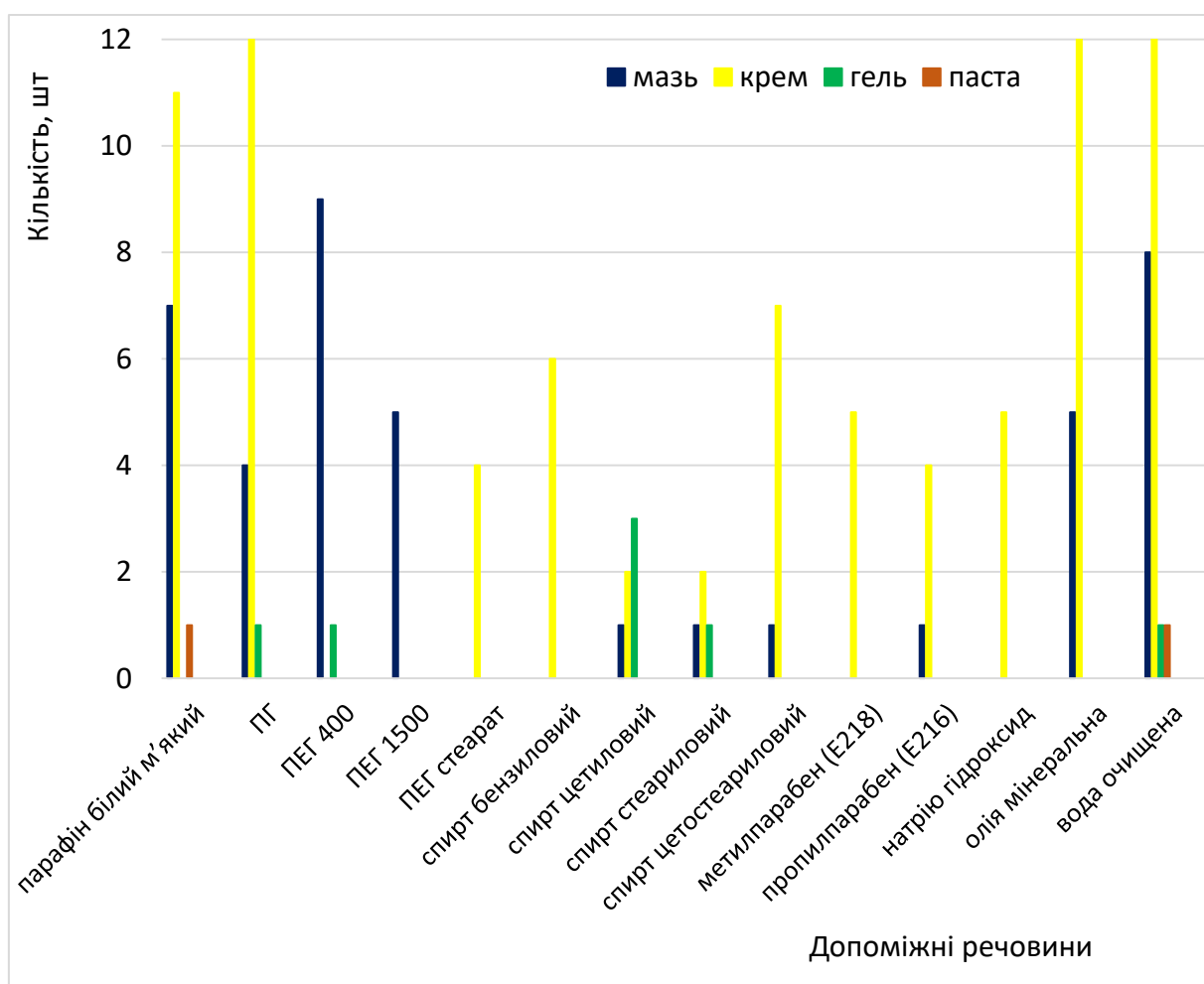


Рисунок 2.6 Діаграма найчастіше використаних допоміжних речовин у складі МЛЗ

Проведений аналіз складу комбінованих МЛЗ груп D01 - D04, D06, D08, D11 (за АТХ класифікацією) показав, що при виробництві МЛЗ один і той же

виробник використовує один і той же склад основи при виготовлення певної ЛФ. Наприклад, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» в ЛЗ Пантестин-Дарниця та Метилурацил з Мірамістином мазь використовує однаковий склад допоміжних речовин: ПГ, ПЕГ400, полоксамер, спирт цетиловий, спирт стеариловий, вода очищена. В препаратах виробництва Індії (крем) Кандід-Б та Кандідерм теж застосовується основа, що має однаковий склад: парафін білий м'який; олія мінеральна; віск неіонний емульгований; спирт бензиловий; метилпарабен (Е 218); пропілпарабен (Е 216); бутилгідрокситолуол (Е 321); пропіленгліколь; натрію гідрофосфат безводний; натрію фосфат, дигідрат; вода очищена. Теж саме можна сказати і про ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». В таких випадках можна говорити про «універсальну» основу, яка відповідає медико-біологічним вимогам до певної лікарської форми.

Таким чином, на основі проведеного критичного аналізу складу препаратів групи D01 - D04, D06, D08, D11 (за АТХ класифікацією) можна заключити, що для лікування ран частіше використовуються в МЛФ гентаміцин (у складі 4 мазей, 4 кремів та 1 гелю), цинку оксид (4 – мазь, 1 – крем, 2 – лінімент).

Гентаміцин – антибіотик аміноглікозидного ряду, що має бактерицидну дію. Він активний до грамнегативних та грампозитивних бактерій. В досліджах *in vitro* гентаміцин, в концентрації 1-8 мкг/мл, затримує ріст чутливих мікроорганізмів *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* (у тому числі більшість штамів *Ps. aeruginosa*), *S. aureus*, *St. epidermidis* та *Serratia*. Однак виявлено неефективність гентаміцину по відношенню до більшості анаеробних бактерій, грибів та вірусів. До стрептококів він виявляє мінімальну ефективність. При використанні гентаміцину, як монопрепарату до нього швидко розвивається резистентні форми бактерії. Тому є необхідність комбінації гентаміцина з іншими групами антимікробних засобів. Неефективність його проти анаеробних бактерій, грибів та вірусів дозволяє комбінувати його з метронідазолом.

Метронідазол має бактерицидну дію проти патогенних анаеробних бактерій, таких як бактероїди та фузобактерії. При змішаній флорі (аеробні та анаеробні бактерії) метронідазол діє синергічно з антибіотиками, ефективними проти звичайних аеробних бактерій.

Створення комплексного препарату гентаміцин-метронідазол буде сприяти проявленню широкого спектру антибактеріальної активності щодо аеробних та анаеробних мікроорганізмів – збудників гнійно-некротичних процесів.

Для надання препарату адсорбуючих властивостей доцільно додавати до складу препарату, що розробляється, цинку оксид. Він проявляє підсушуючу, адсорбуючу, в'язучу і дезінфікуючу дію, зменшує ексудацію та знімає місцеві явища запалення і подразнення. Крім того, цинк впливає позитивно на процес загоєння рани (розд. 1). Охолоджуючий ефект препарату може сприяти зменшенню больового відчуття та ексудацію. Тому додавання ментолу до складу препарату є актуальною. Отже перспективним напрямом дослідження є введення до основи аплікаційного засобу наступні АФІ: гентаміцин, метронідазол, цинка оксид, ментол.

Аналіз дисперсологічних характеристик зареєстрованих комбінованих МЛЗ групи D01, D02, D03, D04, D06, D08, D11 показав, що переважну кількість складають препарати у формі мазі – 51,28 % (рис. 2.7).

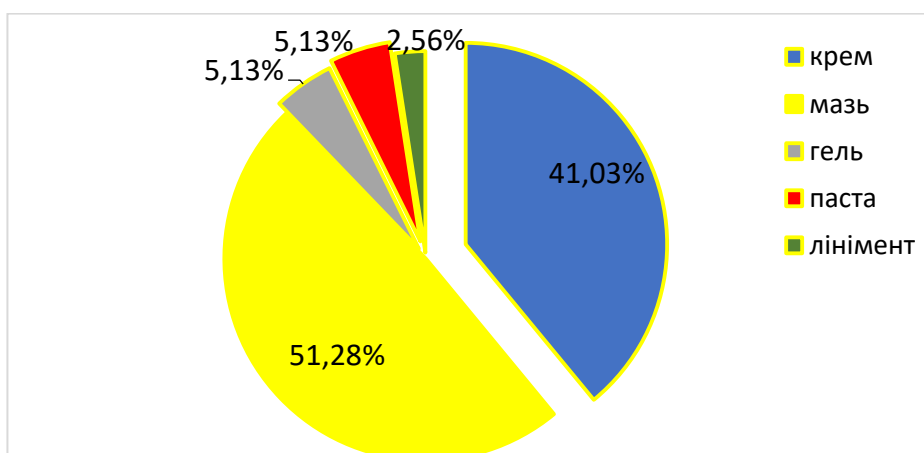


Рисунок 2.7 Діаграма розподілу препаратів групи D01, D02, D03, D04, D06, D08, D11 по ЛФ

Носіями АФІ у кремах є дифільна основа, а в мазі – гідрофільна (ПЕГ), гідрофобна та дифільна основи (рис. 2.8).

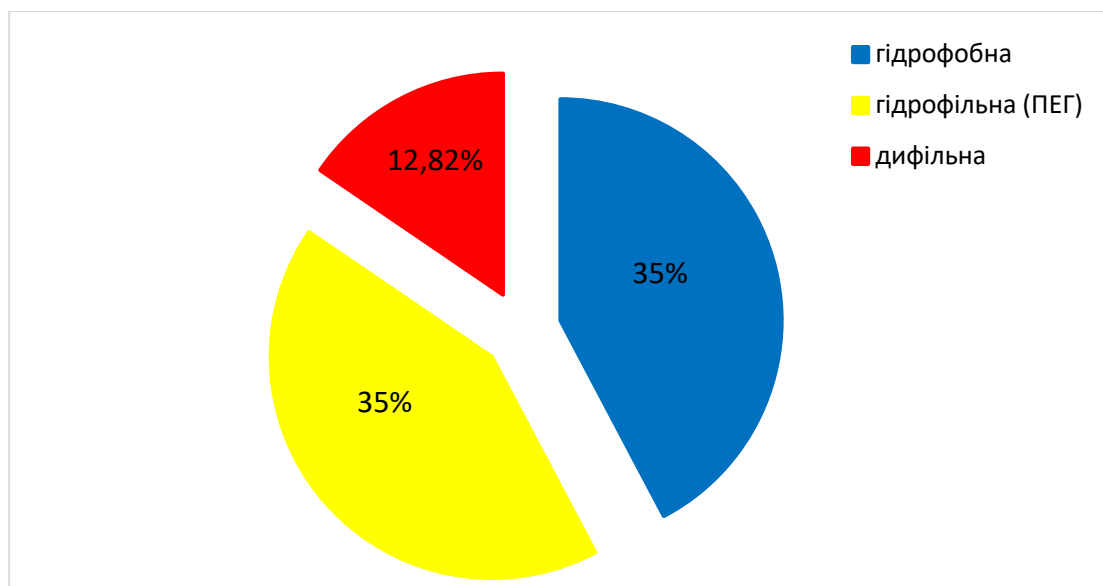


Рисунок 2.8 Діаграма належності основ мазей по дисперсологічним групах

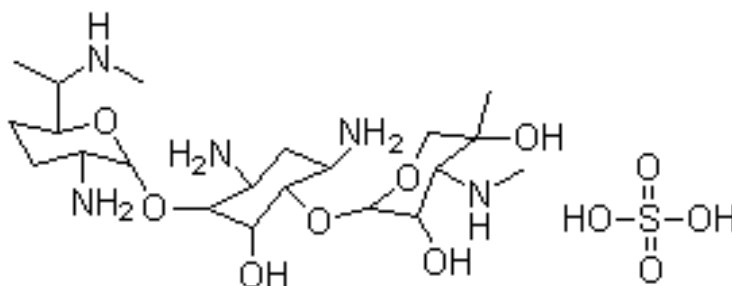
У нашому випадку вибір основи буде залежити від фізико-хімічних властивостей АФІ, медико-біологічних вимог до препарату та технологічних особливостей виготовлення препарату з обраними АФІ. Враховуючи фізико-хімічні властивості АФІ, основа препарату, що розробляється, буде дифільною оскільки ментол і цинку оксид представлені в готових ЛЗ в гідрофобній основі, гентаміцин, метронідазол – гідрофільній/дифільній основі.

Отже, розробка препарату буде спрямовано на виготовлення МЛЗ на дифільної основі, а визначення належність препарату до ЛФ буде залежити від показників реологічних досліджень.

2.2 Об'єкти досліджень

Як об'єкти дослідження нами обрано наступні АФІ та допоміжні речовини, що відповідають специфікаційним характеристикам та НТД ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка".

Гентаміцину сульфат – 2-[4,6-Diamino-3-[3-Amino-6-(1-methylaminoethyl)oxan-2-yl]oxy-2-Hydroxy-cyclohexoxy]-5-methyl-4-methylamino - Охане-3,5-diol сульфат (ДФУ) [199].

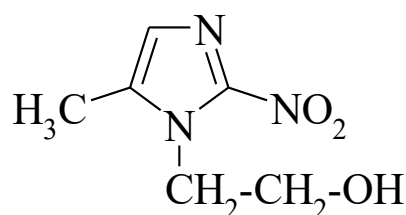


$C_{21}H_{43}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$

М.м 575,67

Білий або майже білого кольору гігроскопічний порошок без запаху. Легко розчиняється у воді, практично не розчиняється у спирті.

Метронідазол – 1 – (β-оксиетил)-2 метил-5-нітроімідазол (ДФУ) [199].

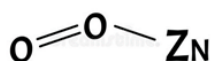


$C_6H_9N_3O_3$

М.м 171,2

Білий або зеленовато-жовтий кристалічний порошок гірського смаку, без запаху. Він помірно розчинний у воді, мало – в етанолі.

Цинку оксид – (ДФУ) [199].

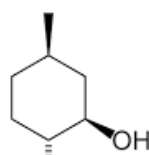


ZnO

М.м 81,41

М'який аморфний порошок білого кольору або білого зі злегка жовтуватим відтінком. Практично нерозчинений у воді та спирті 96 %.

Ментол – (5R)-метил-(2S)-(2-пропил)-(1R)-циклогексанол (ДФУ) [199].

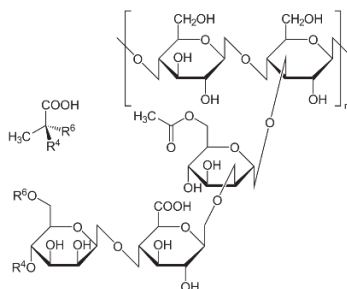


$C_{10}H_{20}O$

М.м 156,27

Прозора кристалічна речовина, легко плавиться при кімнатній температурі.

Ксантанова камідь (*ксантан*). (E 415). (Ph Eur) [200].



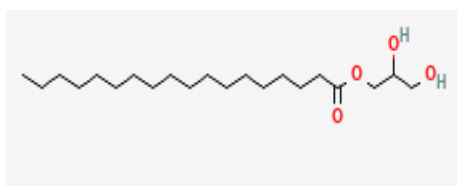
$(C_{35}H_{49}O_{29})_n$

М.м 5X106-50X106

Порошок білого або жовтуватого кольору з характерним запахом. Розчинний у холодній і гарячій воді, але не розчинний у більшості органічних розчинників.

Емульгатор № 1 (ТУ У 24.1-22942814-027:2006). ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна – комбінований емульгатор. Тверда буруватого кольору маса зі специфічним запахом, масляна на дотик. Практично не розчиняється у воді, розчиняється в органічних розчинниках. Температура плавлення 50-58 °С. ГЛБ 10,3.

Гліцерил моностеарат (МСГ) (E471) – (Ph Eur) [201].



$C_{21}H_{42}O_4$

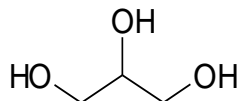
М.м 358.6

Біла або злегка жовтувата воскоподібна речовина у вигляді порошку. Температура плавлення 53-55°C. Емульгатор 2 роду. ГЛБ 3,6 – 4,2.

Montanov 68. (Seppic, Франція) – неіоногенний комплексний емульгатор, складається з цетарилового глюкозиду (I-го роду) та цетарилового спирту (II-го роду). Натуральний "зелений" емульгатор для прямих емульсій. Це гранули або пластинки білого кольору. Температура плавлення 61-65 °С. Ефективний при діапазоні рН 3-9. ГЛБ 9. Рекомендована концентрація – 1-6 %. Володіє

тривалою зволожувальною дією, захищає шкіру від втрати води шкірою за рахунок рідких кристалів. Він посилює липидний бар'єр шкіри. Надає крему гарні сенсорні характеристики. Додавання до емульсії ксантану надає емульсії стабільність та довготривалість використання.

Гліцерин – Пропан-1,2,3-тріол (ДФУ) [202].



$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

М. м. 92,1

Густа, в'язка рідина, липка на дотик, без запаху, солодкувата на смак. Має здатність розчиняти різні мінеральні солі, через що чистий гліцерин добувається, головним чином, шляхом перегонки. Гліцерин виявляє пенетруючу та власне фармакологічну дію [203, 204].

Масло вазелінове (ДФУ) [202].

Безбарвна олієподібна нефлуоресціююча в'язка рідина без запаху і смаку. Мало розчинна в етанолі, змішується з вуглеводнями. Практично не розчинна у воді, 95 % етанолі, гліцерині [205].

Вода очищена (ДФУ) [206].

Безбарвна, прозора рідина без смаку та запаху. М.м 18,02, рН 5,0-7,0.

2.3 Методи досліджень

Розробка нового ЛЗ потребує проведення всебічних фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження препарату проводили відповідно до вимог ДФУ [199, 202, 206] «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування».

Опис. Проводили контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей розроблених модельних зразків (однорідність, колір, запах, тощо),

а також контроль фізико-колоїдної стабільності (термо- і колоїдна стабільність, розшарування тощо).

Визначення однорідності модельних зразків проводили за методикою, що наведеною в ДФУ [202].

Визначення показника рН досліджуваних зразків проводили потенціометричним методом (іономер ЕВ-74 універсальний) за ДФУ [202] при кімнатній температурі (15-25 °С).

Визначення однорідності вмісту зразка проводили згідно статті ДФУ тест А «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» [202].

Маса вмісту контейнера (туби алюмінієві з масою по 30,0 г) складає 28,80 г - 31,20 г ($\pm 4\%$ від номінальної маси); середній показник маси вмісту 10 туб дорівнює 29,61 г - 30,39 г ($\pm 1,3\%$).

Маса вмісту контейнера (жовтогаряче скло) при екстемпоральному виготовленні (Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення)) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» складає 27,6 г - 32,4 г ($\pm 8\%$ від номінальної маси).

Визначення герметичності контейнеру проводили згідно методики, що викладено в ДФУ 1 вид., Додаток 2 (с. 511).

Вивчення осмотичної активності модельного зразку проводили гравіметричним методом (аналітичні ваги, точність до 0,001 г.), використовуючи напівпроникну мембрану (целофанова плівка). Тривалість експозиції складало 24 год. Проби відібрали через кожні рівні проміжок часу, додав воду очищену у камеру для діалізу.

Дослідженнями реологічних властивостей розроблених МЛЗ (прилад Anton Paar Rheolab QS) встановлено дотичну напругу зсуву (формула 2.1), структурну в'язкість (формула 2.2), коефіцієнт динамічної течії (формули 2.3 і 2.4).

$$\tau_r = Z\dot{\gamma}L, \quad (2.1)$$

де: τ_r - дотична напруга зсуву, Па;

Z – константа приладу;

L – показник приладу.

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r}, \quad (2.2)$$

де: D_r - швидкість зсуву, с^{-1} ;

η – структурна в'язкість, $\text{Па} \cdot \text{с}$;

τ_r – дотикова напруга зсуву, Па .

$$K_{d1} = \frac{\eta_{3,49} - \eta_{10,3}}{\eta_{3,49}} \times 100 \% , \quad (2.3)$$

$$K_{d2} = \frac{\eta_{27,0} - \eta_{149,0}}{\eta_{27,0}} \times 100 \% , \quad (2,4)$$

де: K_{d1} , K_{d2} – коефіцієнти динамічної течії;

η – ефективна в'язкість при певних швидкостях зсуву.

Визначення кінетики хімічної реакції АФІ проводили методом діалізу через целофанову плівку (напівпроникна мембрана). Кількість препарату складало близько 5 г. Як діалізат використовували воду очищену. Температура в камері складала $36 \pm 1^\circ \text{C}$. Об'єм проби – 10 мл.

Відбір проб проводили протягом 960 хв: 60, 120, 240, 480 та 960 хв.

Визначення АФІ в діалізаті проводили методом ВЕРХ (метронідазол), та ГХ (ментол).

Метод «агарових пластинок». Вивчення вивільнення метронідазола з основи проводили наступним чином: в чашки Петрі заливали агар (перший шар). Після застигання першого шару в чашки Петрі заливали другий шар з додаванням реактива Драгендорфа. Він при взаємодії з метронідазолом утворює кирпично-червоне забарвлення. Потім в лунки агару вносили модельні зразки з метронідазолом і спостерігали вивільнення його (забарвлені зони) із зразків протягом 180 хв. Визначали діаметр забарвлених зон.

2.4 Методики контролю якості МЛЗ

Розробка нового ЛЗ передбачає встановлення показників контролю якості. Одним із показників контролю якості препарату є виявлення та визначення АФІ у ЛЗ. Завдяки кількісного визначення АФІ у складі препарату можна передбачити в тому числі і технологічну якість препарату – стабільність, взаємодія АФІ між собою та допоміжними речовинами тощо. Тому нами опрацьовано методики визначення та виявлення діючих речовин.

Ідентифікація АФІ

Метронідазол. Випробування проводили методом рідинної хроматографії відповідно до вимог ДФУ, 2.2.29, 2.2.46.

На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення. Метронідазол» час утримування піка метронідазолу повинен співпадати з часом утримування піка метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння.

Ментол. Випробування проводили методом газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ, 2.2.28.

На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення. Ментол» час утримування піка ментолу повинен співпадати з часом утримування піка ментолу на хроматограмі розчину порівняння.

Методики кількісного визначення

Метронідазол. Випробування проводили методом рідинної хроматографії відповідно до вимог ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46.

Випробовуваний розчин: точну наважку крему (мазі), еквівалентну 7,5 мг метронідазолу, поміщали у мірну колбу на 100 мл та додавали 50 мл рухомої фази. Струшували на механічній мішалці протягом 20 хвилин. Розчином (рухома фаза) об'єм розчину доводили до позначки та перемішували. Частину цього розчину центрифугували (6000 об/хв протягом 10 хв) та фільтрували через мембранний фільтр (PTFE), розмір пор якого дорівнює 0,45 мкм.

Розчин порівняння. Точна наважка (37,5 мг) стандартного зразку (СЗ) метронідазолу вносили у мірну колбу (місткість колби 50 мл), розчиняли у рухомій фазі та доводили об'єм розчину тим самим розчинником до мітки. Перемішували.

5,0 мл одержаного розчину вносили у мірну колбу на 50 мл, розчин доводили до позначки рухомою фазою та перемішували.

Умови хроматографування (ВЕРХ з діодно-матричним детектором):

- колонка: ZORBAX C8 (250 x 4,6 мм, з розміром часток 5 мкм);
- рухома фаза (1,5 г одноосновного фосфату калію та 1,3 г двоосновного фосфату натрію вносили у конічну колбу на 1000 мл та розчиняли у 350 мл води для хроматографії, додавали 650 мл метанолу та перемішували. Розчин фільтрували та дегазували) із швидкістю 1,0 мл/хв, довжиною хвилі при детектуванні: 254 нм, температура термостату колонок - 30 °С; об'єм інжекції - 20 мкл.

Хроматографували розчин порівняння та випробований розчин.

Придатність хроматографічної системи:

- ефективність хроматографічної колонки має бути не менше 1000 теоретичних тарілок (за піком метронідазола на хроматограмі розчину порівняння);
- коефіцієнт симетрії піку метронідазолу - не більше 2,0 (розраховано з хроматограм розчину порівняння);

Хроматограми розчину порівняння отримують послідовно $n=2, 3, 4, 5\dots$ Величина n вважається достатньою, якщо показник RSD (розрахований для площі піку метронідазолу) не перевищує RSD_{\max} (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Результати отриманих паралельних інжекцій

| Кількість паралельних інжекцій | | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| n | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| RSD _{max} , % | 0,51 | 1,34 | 1,92 | 2,37 | 2,75 | 3,08 | 3,38 |

Вміст метронідазолу (X) в 1 г препарату (крем, мазь) обчислювали за формулою (2.5):

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 5 \times 100 \times P}{S_0 \times 50 \times 50 \times m_1 \times 100}, \quad 2.5$$

де: S_1 – середній показник площі піку метронідазолу, що розраховують з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середній показник площі піку метронідазолу (з хроматограм розчину порівняння);

m_1 – наважка препарату, г;

m_0 – наважка СЗ метронідазолу, мг;

P – вміст метронідазолу у СЗ метронідазолу, що вказано у сертифікаті, %.

Результати дослідження є достовірними, якщо виконуються вимоги «Перевірка придатності хроматографічної системи» для хроматограм розчину порівняння.

Вміст метронідазолу в 1 г препарату (мазь, крем) має бути від 9,0 мг/г до 10,5 мг/г.

Ментол. Випробування проводили методом газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ, 2.2.28.

Розчин внутрішнього стандарту: у мірну колбу на 100 мл вводили 0,1 г (точна наважка) камфору та розчиняли з додаванням метилового спирту. Після розчинення камфори приводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішували.

Випробовуваний розчин: точну наважку мазі, еквівалентну 50 мг ментолу, вносили у колбу місткістю 100 мл та при постійному перемішуванні розчиняли (ультразвукова баня протягом 15 хв) в 20 мл метилового спирту. Після розчинення ментолу отриманий розчин вносили в конічну колбу на 50 мл. Стакан ополоскували двома порціями метилового спирту (по 10 мл). Промивну рідину теж вносили в мірну колбу. Об'єм розчину метиловим спиртом

доводили до позначки, перемішували та фільтрували через фільтр (Whatman №1). Перші 5 мл фільтрату відкидали.

10,0 мл одержаного фільтрату вносили у мірну колбу на 25 мл, додавали 10,0 мл розчину внутрішнього стандарту. Перемішували, доводячи об'єм розчину метиловим спиртом до позначки.

Розчин порівняння. 100 мг (точна наважка) *СЗ ментолу* поміщали у мірну колбу на 50 мл, розчиняли у метиловому спирті, та доводили об'єм розчину метиловим спиртом до позначки. Перемішували.

5,0 мл одержаного розчину вносили у колбу на 25 мл, додавали 10,0 мл розчину внутрішнього стандарту. Перемішували, додавали метиловий спирт до мітки та перемішували. Розчин використовували свіжоприготовленим.

Хроматографування проводили на газовому хроматографі (з полуменево-іонізаційним детектором) за таких умов:

- колонка: розміром 10мх0,53мм з нерухомою фазою диметилполісилоксан (розмір часток 0,25 мкм):

- газ-носій - гелій
- швидкість газу-носія - 30 мл/хв
- температура колонки:

| Час, хв | Температура, °С | Коментар |
|---------|-----------------|-------------------|
| 0 – 1 | 90 | ізотермічний |
| 1 – 5 | 90 – 230 | лінійний градієнт |
| 5 - 9 | 230 | ізотермічний |

- температура блока вводу проб - 250 °С;
- температура детектора - 250 °С
- детектор - полуменево-іонізаційний
- об'єм інжекції - 1 мкл.

Порядок виходу піків становить: камфора – час утримування піку близько 2 хв та ментол - час утримування піку близько 2,1 хв.

Проводили хроматографування розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Хроматографічна система є придатною при виконанні таких вимог:

- за піком ментолу на хроматограмах розчину порівняння ефективність хроматографічної колонки має бути не менше 1000 теоретичних тарілок;

- коефіцієнт симетрії піка ментолу (з хроматограм розчину порівняння) має бути не більше 2,0;

- коефіцієнт розділення між піками камфори та ментолу на хроматограмах розчину порівняння має бути не менше 1,5;

Отримують послідовно $n=2, 3, 4, \dots$ паралельних хроматограм розчину порівняння. Величина n є достатньою при значенні RSD, що розраховане для відношення площі піка ментолу до площі піка внутрішнього стандарту, не перевищує RSD_{\max} . Результати отримання паралельних інжекцій наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Результати отриманих паралельних інжекцій

| Кількість паралельних інжекцій | | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| n | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| RSD _{max} , % | 0,51 | 1,34 | 1,92 | 2,37 | 2,75 | 3,08 | 3,38 |

Вміст ментолу (X) в 1 г препарату, у відсотках, обчислювали за формулою (2.6):

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 5 \times 50 \times 25 \times P \times 100}{S_0 \times 50 \times 25 \times m_1 \times 10 \times 100 \times a}, \quad 2.6$$

де: S_1 – середній показник відношень площ піків ментолу до площ піків внутрішнього стандарту, що розраховано з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середній показник відношень площ піків ментолу до площ піків внутрішнього стандарту, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса препарату, г;

m_0 – маса СЗ ментолу, мг;

a – заявлена кількість ментолу в ЛЗ, мг/г

P – вміст ментолу у СЗ ментолу, вказаний у сертифікаті, %.

Результати вважаються достовірними при умови виконання вимог тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Вміст ментолу в 1 г ЛЗ (мазь) повинно бути від 90 % до 110 % (4,50-5,50 мг/г) від заявленої кількості.

Гентаміцину сульфат. Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.7.2, метод А.

Точну наважку крему (мазі), еквівалентну 3 мг гентаміцину, поміщали у ділильну воронку місткістю 100 мл, додавали 20 мл хлороформа, струшували, щоб якомога більше крему (мазі) розчинилось, додавали 75 мл *фосфатного буферного розчину рН 8,0* та енергійно струшували. Давали відстоятися розчину для розділення шарів.

10,0 мл водного шару поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об'єм розчину *фосфатним буферним розчином рН 8,0* до позначки та перемішували.

Довірчі інтервали під час кількісного визначення активності мають становити не менше 95 % і не більше 105 % від встановленої активності.

Вміст гентаміцину в 1 г крему (мазі) розраховують, взявши кожні 1000 МО еквівалентними 1 мг гентаміцину. Довірчі інтервали мають становити не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту.

Цинку оксид. Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.5.11, *комплексометричне титрування*.

3,0 г мазі обережно нагрівали у фарфоровому посуді на невеликому вогні до повного випаровування або обуглення основи. Потім спалювали у муфельній печі до отримання залишку білого кольору. Залишок розчиняли у 10 мл *2 М розчину оцтової кислоти* та кількісно за допомогою 40 мл *води Р* переносили у конічну колбу. До отриманого розчину додавали 50 мг *ксиленолового оранжевого індикаторної суміші Р*, потім

гексаметилентетрамін P до забарвлення розчину у фіолетово-рожевий колір. Після цього додавали додатково 2 г гексаметилентетрамін P та проводили титрування 0,1 М розчином натрію едетату P до точки переходу фіолетово-рожевого забарвлення у жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату P відповідає 8,138 мг ZnO.

Вміст цинку оксиду, в 1 г крему, у міліграмах, обчислювали за формулою (2.7):

$$X = \frac{V \times K \times 0,008138}{m} \quad 2.7$$

Вміст цинку оксиду в 1 г мазі має бути від 45 мг до 55 мг.

Результати кількісного вмісту АФІ у МЛЗ (крем, мазь) протягом 27 міс зберігання наведено в табл. 2.5 та 2.6.

Таблиця 2.5

Результати кількісного вмісту АФІ у ЛЗ у формі крему протягом 27 міс зберігання (n=3, P95%)

| Назва речовин | Норма, мг/г | Результати дослідження | | Метрологія |
|---------------------|-------------|------------------------|--------|--|
| | | мг/г | % | |
| Гентаміцину сульфат | 1 | 0,987 | 98,7 | S _{сг} = 0,00404 S _{хсг} = 0,00233 A _X = 0,01124 A _{хср} = 0,00649 e = 0,65677 |
| | | 0,984 | 98,4 | |
| | | 0,992 | 99,2 | |
| | | ср. 0,988 | | |
| Метронідазол | 10 | 9,912 | 99,12 | S _{сг} = 0,046 S _{хсг} = 0,0265 A _X = 0,01278 A _{хср} = 0,0738 e = 0,7415 |
| | | 9,946 | 99,46 | |
| | | 10,003 | 100,01 | |
| | | ср. 0,954 | | |

Таблиця 2.6

Результати кількісного вмісту АФІ у ЛЗ у формі мазі протягом 27 міс зберігання (n=3, P95%)

| Назва речовин | Норма, мг/г | Результати дослідження | | Метрологія |
|---------------------|-------------|--|--------------------------|---|
| | | мг/г | % | |
| Гентаміцину сульфат | 1 | 0,957 0,964 0,977 ср. 0,966 | 95,7 96,4 97,7 | S _{сг} = 0,0101 S _{хсг} = 0,0059 A _X = 0,0282 A _{хср} = 0,0163 e = 1,6863 |
| Метронідазол | 10 | 9,935 9,938 9,942 ср. 9,9383 | 99,35 99,38 99,42 | S _{сг} = 0,0035 S _{хсг} = 0,002 A _X = 0,0098 A _{хср} = 0,0056 e = 0,0567 |
| Ментол | 5 | 4,987 4,992 5,004 ср. 4,994 | 99,74 99,84 100,08 | S _{сг} = 0,0087 S _{хсг} = 0,005 A _X = 0,0243 A _{хср} = 0,014 e = 0,2808 |
| Цинку оксид | 50 | 49,894 49,876 49,855 ср. 49,875 | 99,79 99,75 99,71 | S _{сг} = 0,0195 S _{хсг} = 0,0113 A _X = 0,0543 A _{хср} = 0,0313 e = 0,0628 |

За результатами експериментального визначення гентаміцину сульфату встановлено: при виробництві 0,98 мг/г-1,02 мг/г та протягом 27 міс зберігання 0,90 мг/г-1,20 мг/г.

Вміст метронідазолу: при виробництві 9,8 мг/г-10,2 мг/г та протягом 27 міс зберігання 9,0 мг/г-10,5 мг/г.

Вміст ментолу: при виробництві 4,9 мг/г-5,1 мг/г та протягом 27 міс зберігання 4,50 мг/г-5,50 мг/г.

Вміст цинку оксиду: при виробництві 49,0 мг/г-51,0 мг/г та протягом 27 міс зберігання 45,0 мг/г-55,0 мг/г.

2.5 Мікробіологічні дослідження

Антимікробну активність модельних зразків визначали методом «колодязів» (метод дифузії в агар) відповідно до наведених в ДФУ2 (5.1.4 N, 2.6.12, 2.6.13) методик. Чутливість модельних зразків визначали до тест-культур бактерій та грибів: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (бактерії), *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* (гриби).

Середовища що складалось із двох шарів, розливали у чашки Петрі. 2 % розчин агар-агару у кількості 10 мл розливали у чашки Петрі – перший шар. Після застигання першого шару, з метою утворення лунок, встановлювали скляні стерильні циліндри (діаметр 8 мм, висота 10 мм). Потім заливали поживне середовище (м'ясо пептонний агар (МПА) або СА) з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. До 14 мл поживного середовища вносили 0,5 одиниць (1 мл) мікробної суспензії та заливали другим шаром та залишали до повного застигання агару. Після чого в стерильних умовах забирали циліндри, в лунки, що утворилися після циліндрів, додавали по 0,1 г модельного зразка в кожен лунку.

Інкубували протягом 24 год при температурі 36-37 °С (бактерій) та 48-72 год при температурі 28-30°С (гриби).

Оцінювали антимікробну активність модельних зразків шляхом вимірювання діаметрів зон пригнічення росту тест-культур навколо лунків відповідно до параметрів, що наведено у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Оцінка ступеня чутливості мікроорганізмів

| № п/п | Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм | Ступінь чутливості мікроорганізмів до дії дослідної речовини |
|-------|--|--|
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | <10 | не чутливий |
| 2. | 11-15 | малочутливий |
| 3. | 16-25 | чутливий |
| 4. | >25 | високочутливий |

Визначення показника «Мікробіологічна чистота» МЛЗ проводили відповідно до вимог ЄФ /ДФУ2 вид. 5.1.4 N, 2.6.12, 2.6.13.

2.6 Фармакологічні методи дослідження

Фармакологічні дослідження є обов'язковим компонентом при розробки нового ЛЗ та включає визначення токсикологічних властивостей препарату, специфічну активність. Лікарський засіб, що розробляється, є комбінацією відомих АФІ. Виходячи з цього, нами не проведено вивчення хронічної токсичності препарату.

Доклінічні дослідження проведено відповідно до закону України [207], нормативної документації [208, 209] та Настанови [210], методичних рекомендації ДФЦ МОЗ України [214], комісії з біоетики [213] (Додаток Ж₁, Ж₂), а також згідно Директиви 2010/63/EU Ради ЄС (Брюссель, 2010) [211], Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985) [212] та Етичним Кодексом Всесвітньої Медичної асоціації (Гельсінкі, 1964).

Визначення антиальтеративної активності розроблених МЛЗ проводили згідно методик [214], використовуючи біли щурі, що мали вагу по 200-240 г.

Швидкість загоєння ран розраховували за формулою (2.8):

$$V = \frac{S_y - S_t}{S_y} \times 100, \quad (2.8)$$

де: V – швидкість загоєння рани, %;

S_y – початкова площа рани, мм;

S_t – площа рани в день вимірювання, мм.

Антиексудативну активність проводили згідно методик [214] - модель термічного запалення лапи. Використовували безпородні миші вагою 17-22 г. Занурення задньої правої лапи мишей на 4 сек у гарячу воду (65 ± 0,5 °C) приводило до запалення. Безпосередньо після утворення опіку та через 2 год на лапи мишей наносили модельні зразки препарату та препарат порівняння - гель

Хітозан-Гента (виробник ТОВ "ЄВРАЗІЯ", Україна) з концентрацією гентаміцину 1 мг/г та крем розамет® (Ядран-Галенський Лабораторій д.д., Хорватія) з концентрацією метронідазолу 10 мг/г. На другу добу з виконанням існуючих методичних прийомів тварин виводили із досліду та ампутували запалені та незапалені задні лапи на рівні тазобедреного суглобу. Лапи відважували на електронних вагах, визначаючи різницю між масами запаленої та незапаленої лап.

Всі тварини були розділені на 5 груп по п'ять у кожній. Програма дослідження наведено в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Програма дослідження протизапальної активності

| Тварини | | Кількість та режим нанесення препарату |
|---------------|-----------|--|
| Група | Кількість | |
| Контрольна | 5 | - |
| крем Розамет® | 5 | 0,2 г/тварина щойно після утворення запалення та через 2 год |
| Хітозан-Гента | 5 | |
| ГММЦ-мазь | 5 | |
| ГММЦ-крем | 5 | |

Протизапальну активність модельних зразків (%) розраховували за формулою (2.9).

$$A = 100 \% - \frac{(M_{00} - M_{30})}{M_{0k} - M_{3k}}, \quad (2.9)$$

де: А – протизапальна активність, %;

M_{00} – маса набряклої лапи у дослідній групі, мг;

M_{30} – маса здорової лапи у дослідній групі, мг;

M_{0k} – маса набряклої лапи у контрольній групі, мг;

M_{3k} – маса здорової лапи у контрольній групі, мг.

Статистичну обробку результатів проводили згідно методик, що викладено в ДФУ 1 вид.

Висновки до розділу 2

1. Розроблена методологія дослідження, яка полягає у вивченні загальних факторів, що є основою для формування медико-біологічних вимог до препарату.

За допомогою системного аналізу визначені задачі та етапи дослідження, що, в свою чергу, визначає процес розробки препарату.

2. Проведено аналіз зареєстрованих в Україні препаратів з визначенням приналежності до певної групи за АТХ класифікацією.

Доведено, що загальна кількість зареєстрованих препаратів у формі МЛЗ групи D на 01.01.2023 р. нараховується 601 найменування, з них 138 - у формі мазі, 121 – крему, 35 – гелю, 9 – лініментів, 3 – у формі пасти. Кількість МЛЗ складають 50,68 % від загальної кількості препаратів групи D, з них 35,37 % є комбінованими препаратами. Лікарські засоби у формі мазі складають 51,28 %.

До складу МЛЗ входять 87 найменувань АФІ (гентаміцин, цинку оксид, метилурацил тощо) та 80 найменувань допоміжних речовин (емульгатори, регулятори рН, консерванти, гідрофільно неводні розчинники (ГНР) тощо).

3. Наведена характеристика АФІ та допоміжних речовин, методи та методики випробування розроблених ЛЗ.

4. Встановлено якісний та кількісний вміст АФІ у складі ЛЗ (мазь, крем) протягом 27 міс зберігання: 0,90 мг/г – 1,20 мг/г (гентаміцину сульфат); 9,0 мг/г – 10,5 мг/г (метронідазол); 4,50 мг/г – 5,50 мг/г (ментол); 45,0 мг/г – 55,0 мг/г (цинку оксид).

За матеріалами розділу опубліковані роботи: [192, 193, 194, 195, 198].

РОЗДІЛ 3

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВІ МЛЗ

Розробка складу та технології нового ЛЗ розпочинається з вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ. Так, гентаміцину сульфат добре розчиняється у воді. Отже можливо його введення до основи у формі розчину. Метронідазол помірно розчинний у воді, мало в етанолі, тобто його можна ввести до основи у формі розчину у воді або суспензії з основою/компонентами основи. Цинку оксид практично нерозчинений у воді та спирті 96 %. Можливість введення цинку оксиду до основи буде відбуватися через отримання суспензії з олійною фазою основи. Ментол можна вводити у формі розчину з олійною фазою.

Нами на рис. 3.1 наведено мікроскопію (10 кратне збільшення Levenluk D80L LCD Digital Microscope, США) субстанцій (попередньо подрібнені у ступці), що вивчається.

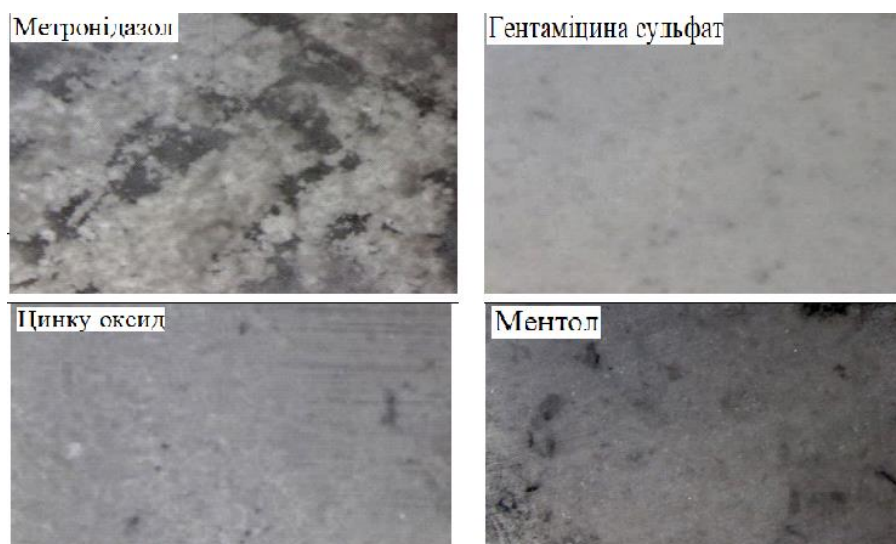


Рисунок 3.1 Мікроскопія АФІ

Як видно з рис. 3.1 подрібнений порошок гентаміцину сульфату і цинку оксиду добре розподіляються у формі аморфного порошка, а метронідазол і ментол – грудкуються. З метою вибору оптимального способу введення АФІ до

складу основи, нами вивчено фізико-хімічну поведінку АФІ при різних способах їх введення до основи (рис. 3.2).

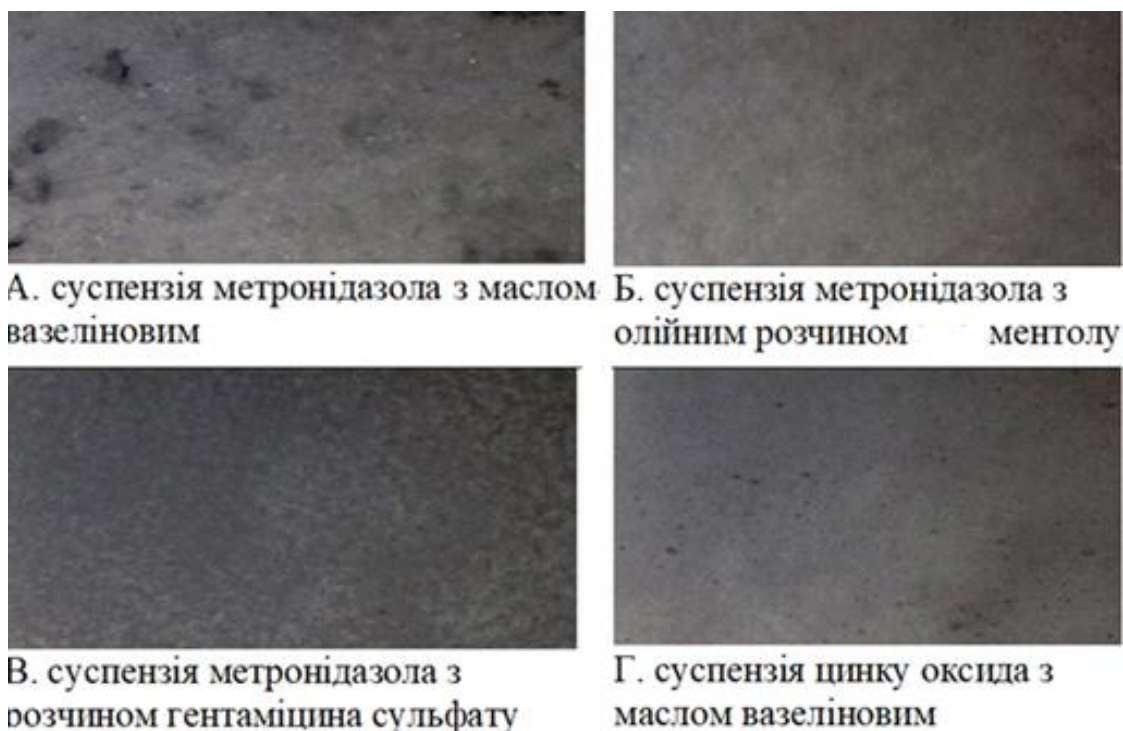


Рисунок 3.2 Мікроскопія АФІ при різних способах отримання суспензії

Як видно з рис. 3.2 А метронідазол добре розподіляється у маслі вазеліновому (при температурі 30-35 °С), утворюючи однорідну масу. На наступному етапі ментол розчиняли у маслі вазеліновому при температурі 30-35 °С, а метронідазол, який попередньо був подрібнений, суспендували з олійним розчином ментолу (рис. 3.2 Б). Отримана таким чином суспензія більш однорідна, метронідазол більш рівномірно розподілений по масі в порівнянні з суспензією метронідазола з маслом вазеліновим (рис. 3.2 А).

На рис. 3.2 В показано мікроскопію суспензії метронідазола з розчином гентаміцину сульфатом. Метронідазол хоча розподілений по всій масі суспензії, однак спостерігається грудкування часток. А на рис. 3.2 Г показано мікроскопію суспензії цинку оксиду з маслом вазеліновим при температурі 30-35 °С. Отримана тонка однорідна суспензія з гарним рівномірним розподілом цинку оксиду по всій масі масла (при температурі 30-35 °С). Отже дане дослідження є підтвердженням нашого припущення щодо можливості

розчинення/суспендування АФІ з маслом вазеліновим. Однак при розробки ЛЗ необхідно вивчити біофармацевтичні властивості та фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність розробленого препарату.

3.1 Обґрунтування вибору оптимального складу основи МЛЗ

В процесі розробки ЛЗ для зовнішнього застосування базувались на показниках, що обумовлює якість готового продукту, зокрема приємні органолептичні характеристики – опис (зовнішній вигляд, запах); структурно-механічні (в'язкість, екструзія з туб); фармакокінетичні (кінетика вивільнення АФІ з основи) властивості; безпеність (відсутність подразнювальної дії, токсичності); мікробіологічна стабільність (антимікробна активність, мікробіологічна чистота).

На першому етапі нами проведено дослідження щодо підбору складу основи. Процес підбору основи, що наведено на рис. 3.3, складається з декількох етапів: обґрунтування вибору комплексу ПАР з маслом вазеліновим, вибір оптимального гелеутворювача та розробка складу основи МЛЗ.

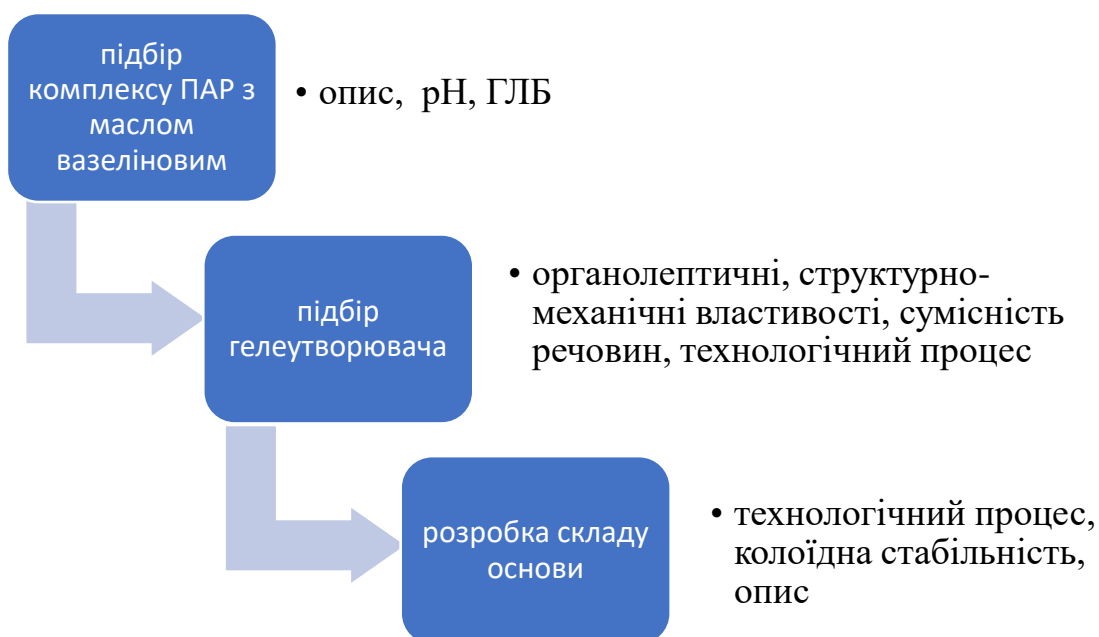


Рисунок 3.3 Основні етапи розробки складу основи

Попередній аналіз (розд. 2) складу препаратів у формі МЛЗ, що містять гентаміцин та метронідазол, показав, що в даних ЛЗ використовується основа, що містить наступні допоміжні речовини: пропіленгліколь, гліцерин; парафін білий м'який; олія мінеральна; віск неіонний емульгований; спирт цетостеариловий; поліетиленгліколю цетостеариловий ефір; емульгатор № 1. Тобто використовуються комплекс ПАР з маслом вазеліновим, що забезпечує структурно-механічні характеристики готового продукту.

Використання масла вазелінового для отримання сплаву з ПАР забезпечує отримання більш стабільну систему, ніж при використанні масла рослинного походження [204]. Враховуючи багатокomпонентність АФІ у складі МЛЗ, що відрізняються своїми фізико-хімічними властивостями, потребує різні технологічні методи введення АФІ до основи. Тому нами за мету поставлена задача розробки препарату у формі крему та мазі на емульсійній основі (м/в). Вибір основи м/в обумовлено характеристиками емульсійної основи першого роду (м/в): здатна добре намащуватися та всмоктуватися, не залишаючи жирного сліду (споживчі властивості), зволожує шкіру за рахунок високого вмісту водної фази [215, 216, 217].

З метою досягнення стабільності системи, нами отримано сплав ПАР з маслом вазеліновим, використовуючи емульгатори першого (Montanov 68) та другого роду (Моностеарат гліцерина) в різних співвідношеннях. Моностеарат гліцерина (МСГ) використовується в МЛЗ в межах від 1 до 10 %, а Montanov 68 – від 1 до 5 %.

Нами проведені структурно-механічні дослідження та вивчено реограми емульсій ПАР з вазеліновим маслом в/м і м/в в різних концентраціях: МСГ/Montanov 68: 10,0/0 % (1); 9,0/1,0 % (2); 8,5/1,5 % (3); 8,0/2,0 % (4); 7,5/2,5 % (5); 7,0/3,0 % (6); 6,5/3,5 % (7); 6,0/4,0 % (8); 5,5/4,5 % (9); 5,0/5,0 % (10). Кількість масла вазелінового в модельних зразках, що досліджується, складала 20 %.

Реологічна поведінка модельних зразків емульсій наведено на рис. 3.4 та 3.5.

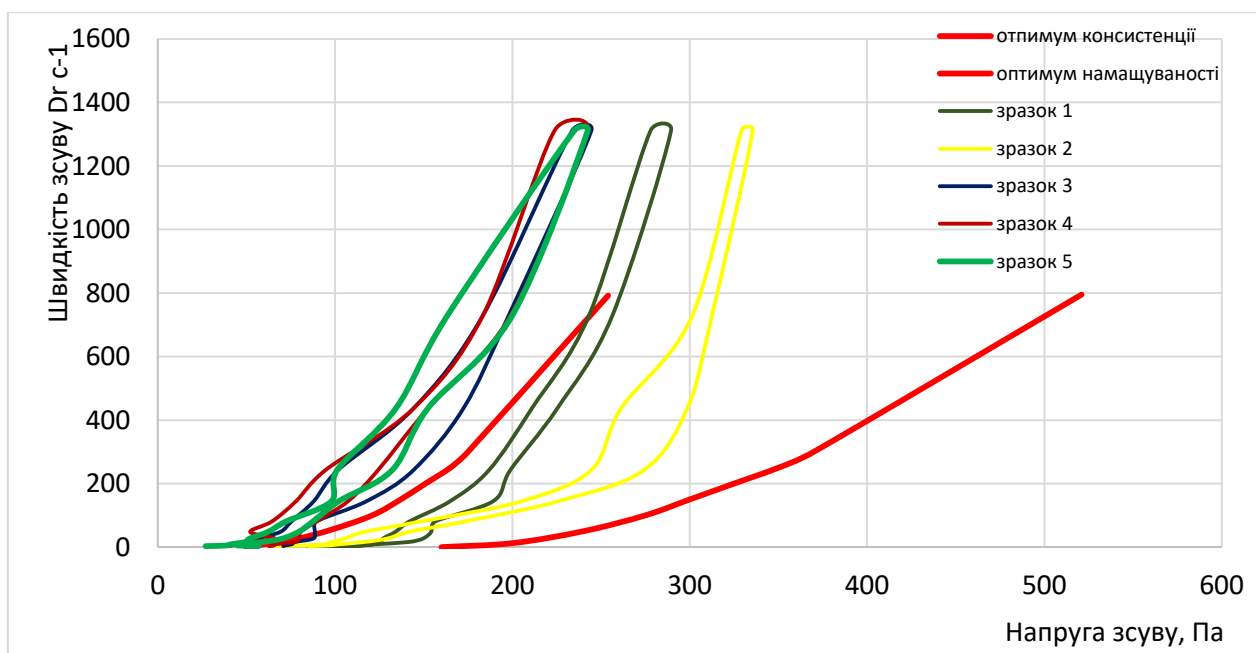


Рисунок 3.4 Реограми емульсій зразків 1-5: МСГ/Montanov 68: 10,0/0 % (1); 9,0/1,0 % (2); 8,5/1,5 % (3); 8,0/2,0 % (4); 7,5/2,5 % (5)

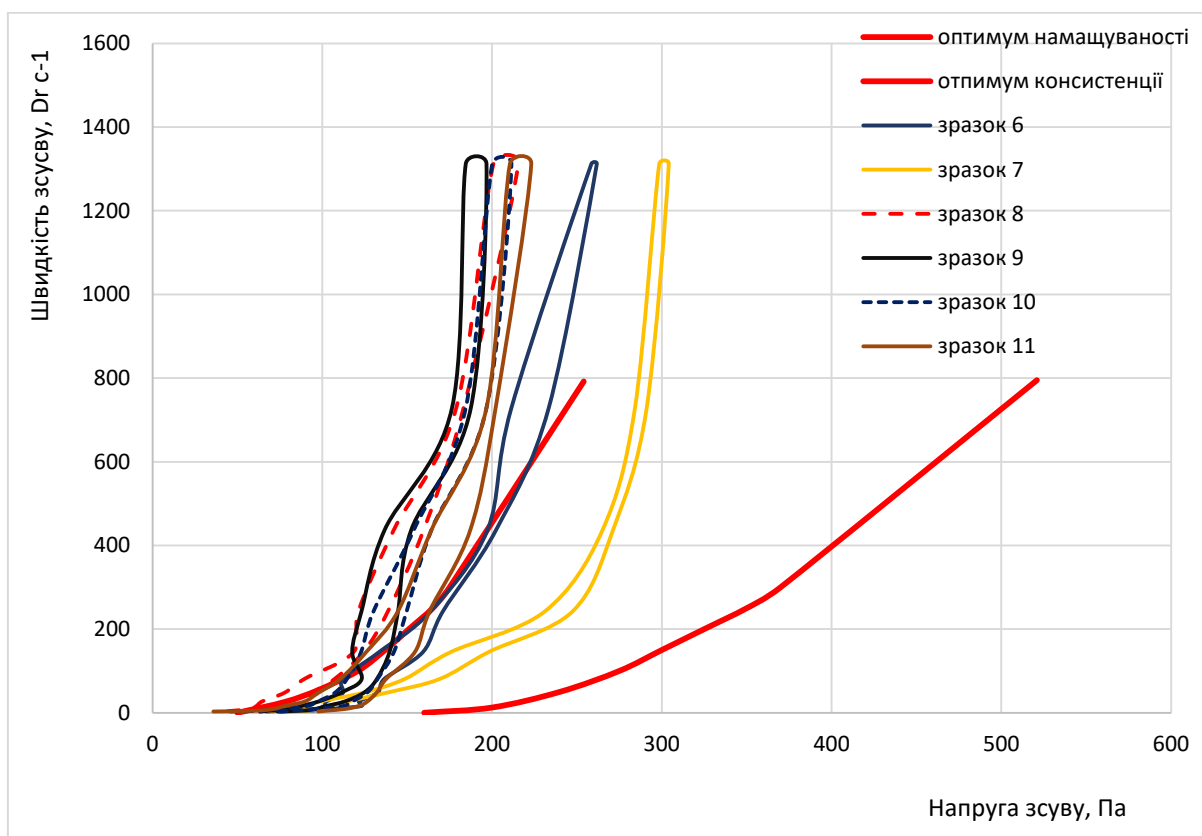


Рисунок 3.5 Реограми емульсій зразків 6-11: МСГ/Montanov 68: 7,0/3,0 % (6); 6,5/3,5 % (7); 6,0/4,0 % (8); 5,5/4,5 % (9); 5,0/5,0 % (10); 3,0/7,0 % (11)

З отриманих реограм видно, що всі зразки мають неньютонівський тип

течії та володіють тиксотропністю. Модельні зразки 1, 2 і 7 входять в межі реологічного оптимуму.

З метою встановлення оптимального співвідношення МСГ/Montanov нами проведені розрахунки показників ефективної в'язкості при швидкості зсуву 145,6 та 243 Па с^{-1} (рис. 3.6).

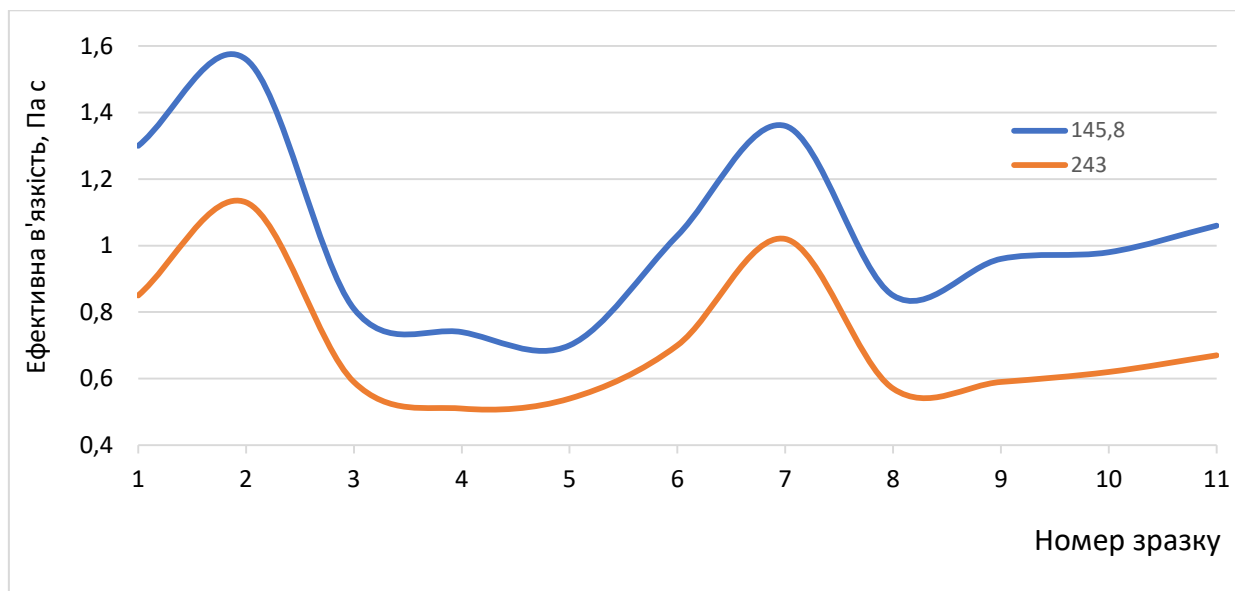


Рисунок 3.6 Ефективна в'язкість зразків при швидкості зсуву 145,8 та 243 Па с^{-1} (номери зразків відповідають номерам на рис. 3.4 і 3.5)

Як видно з рис. 3.6 модельні зразки 1, 2 і 7, що входять в межі реологічного оптимуму, мають максимумами ефективної в'язкості при швидкостях зсуву 145,8 та 243 Па с^{-1}

Реограми ефективної в'язкості модельних зразків 1-11 наведено на рис. 3.7 та 3.8.

На рис. 3.7 і 3.8 та 3,4 і 3,5 всі системи можна віднести до структурованим упруго-пластичним системам. Збільшення швидкості зсуву призводить до зменшення напруги зсуву. Після зменшення швидкості зсуву система починає своє відновлення, утворюється петля гістерезиса, що вказує на здатність зразка до намашування. Як показано на рис. 3.4 і 3.5 зразки володіють невеликою тиксотропністю. Це обумовлено тим, що до складу даних модельних зразків не входять допоміжні речовини, які формують їх споживчі властивості [218, 219].

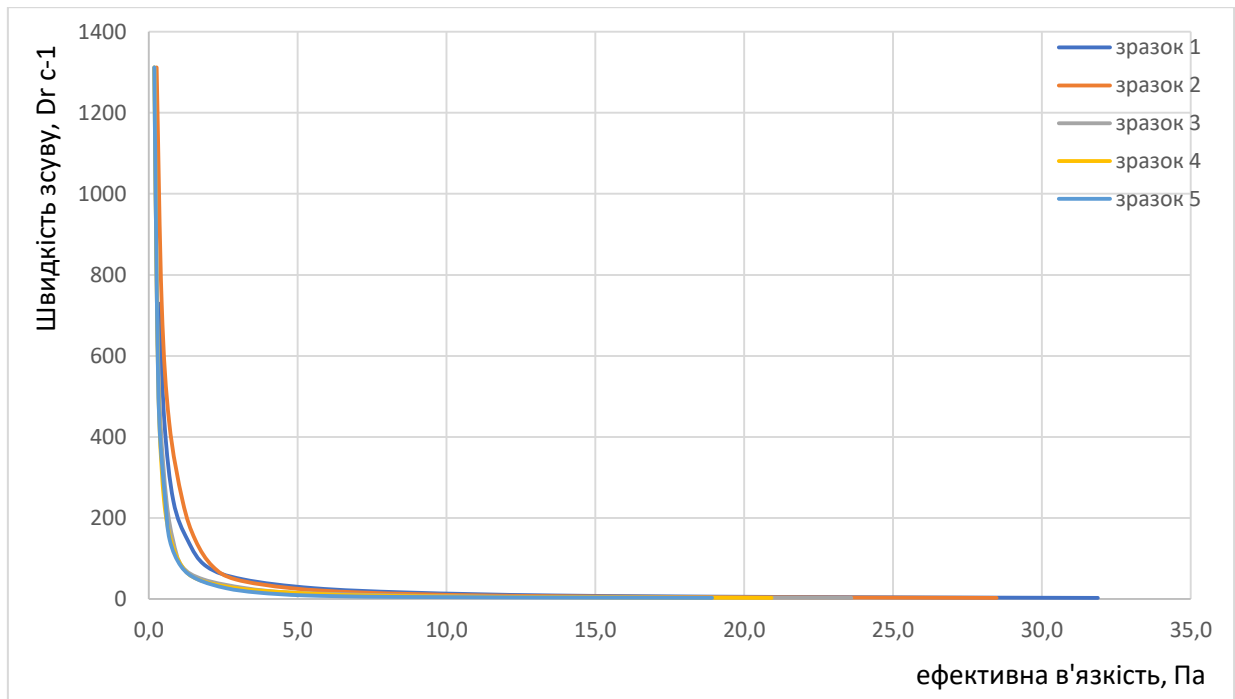


Рисунок 3.7 Реограма ефективної в'язкості модельних зразків (номери зразків відповідають номерам в рис. 3.4)

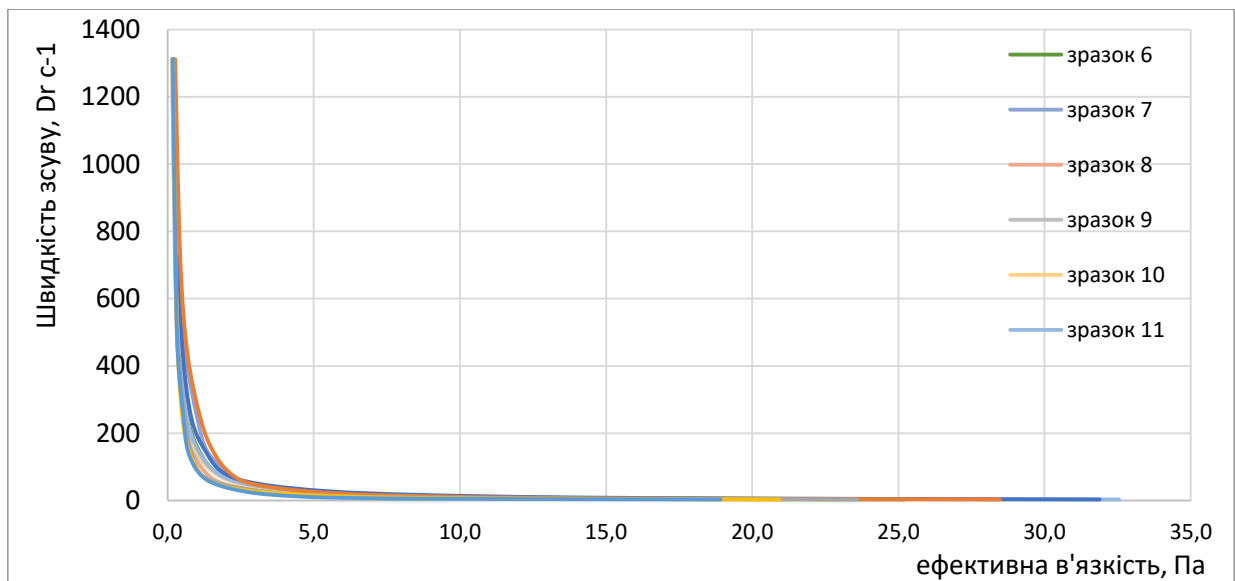


Рисунок 3.8 Реограма ефективної в'язкості модельних зразків (номери зразків відповідають номерам в рис. 3.5)

На рис. 3.4 і 3.5 показано, що тільки зразки 1, 2 і 7, що входять в межі реологічного оптимуму, а мають максимум ефективної в'язкості (рис. 3.6). У подальшому з метою встановлення оптимального складу емульсій нами

проведені розрахунки гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) системи для модельних зразків 1-11. В табл. 3.1 наведено кількісний склад модельних емульсій, розрахункове значення ГЛБ та характеристика емульсій при постійній концентрації масла вазелінового 20 %.

Таблиця 3.1

Характеристика та показники ГЛБ модельний емульсій

| Номер зразка | Склад емульсій | Кількість | ГЛБ | Характеристика |
|--------------|--------------------|----------------|-------|----------------------------------|
| 1 | МСГ Montanov 68 | 10 % 0 % | 10,67 | Чиста опалесценцируюча дисперсія |
| 2 | МСГ Montanov 68 | 9 % 1 % | 9,28 | Стійка молочна дисперсія |
| 3 | МСГ Montanov 68 | 8,5 % 1,5 % | 9,34 | Стійка молочна дисперсія |
| 4 | МСГ Montanov 68 | 8,0 % 2,0 % | 9,4 | Стійка молочна дисперсія |
| 5 | МСГ Montanov 68 | 7,5 % 2,5 % | 9,47 | Стійка молочна дисперсія |
| 6 | МСГ Montanov 68 | 7,0 % 3,0 % | 9,88 | Стійка молочна дисперсія |
| 7 | МСГ Montanov 68 | 6,5 % 3,5 % | 9,58 | Стійка молочна дисперсія |
| 8 | МСГ Montanov 68 | 6,0 % 4,0 % | 10,53 | Чиста опалесценцируюча дисперсія |
| 9 | МСГ Montanov 68 | 5,5 % 4,5 % | 9,69 | Стійка молочна дисперсія |
| 10 | МСГ Montanov 68 | 5,0 % 5,0 % | 9,75 | Стійка молочна дисперсія |
| 11 | МСГ Montanov 68 | 3,0 % 7,0 % | 9,98 | Молочна дисперсія |

Необхідно відмітити, що модельні зразки 1 і 8 не відповідають нормам стабільності, зразок 11 хоча представляє молочну емульсію, але концентрація емульгатора Montanov 68 складає 7 % при прийнятій концентрації 1-5 %. Тому зразок 11 теж не може бути використаний у подальших дослідженнях. Модельні зразки 1 і 8, що мають значення ГЛБ > 10, є нестабільними

системами. Крім того, дані модельні зразки не вкладаються в межі реологічного оптимуму. Тому вони теж виключені з подальших досліджень.

Незважаючи на те, що модельні зразки 3-6, 9 і 10 мають показник ГЛБ від 9,28 до 9,88 і характеризуються як стабільні системи, теж були виключені з подальших досліджень через те, що дані зразки не вкладаються в межі реологічного оптимуму. Модельні зразки 2 і 7 є оптимальними для подальших досліджень з точки зору їх реологічних характеристик. Вони вкладаються в межі реологічного оптимуму (рис. 3.4, 3.5) та мають показники ефективної в'язкості при швидкостях зсуву 145,8 та 243 Па с⁻¹ (рис. 3.6), що характеризує їх гарну намащуваність та здатність до технологічної обробки.

В характеристики допоміжних речовин Montanov 68 наведена рекомендація щодо додавання до даного ПАР природного полімеру ксантана (розд. 2). Виходячи з цього, нами до складу емульсій модельних зразків 2 і 7 додано розчин ксантану у кількості від 0,25 до 1,0 % з кроком збільшення концентрації в 2 рази. Вивчено характеристики, показники ГЛБ (табл. 3.2) та реограми модельних зразків, що наведено на рис. 3.9.

Таблиця 3.2

Характеристика та показники ГЛБ модельних зразків

| Номер зразка | Склад емульсій | Кількість | ГЛБ | Характеристика |
|--------------|--|--|------|----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2.1 | МСГ Montanov 68 Ксантан Масло вазелінове Вода очищена до | 8 % 1,75 % 0,25 % 20 % 100 % | 9,43 | Стабільна маса молочного кольору |
| 2.2 | МСГ Montanov 68 Ксантан Масло вазелінове Вода очищена до | 7 % 2,5 % 0,5 % 20 % 100 % | 9,57 | “_“_“_“ |

Продовження табл. 3.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----|--|--|------|---------|
| 2.3 | МСГ Montanov 68 Ксантан Масло вазелінове Вода очищена до | 6 % 3,0 % 1,0 % 20 % 100 % | 9,73 | “_“_“_“ |
| 7.1 | МСГ Montanov 68 Ксантан Масло вазелінове Вода очищена до | 5,0 % 4,75 % 0,25 % 20 % 100 % | 9,78 | “_“_“_“ |
| 7.2 | МСГ Montanov 68 Ксантан Масло вазелінове Вода очищена до | 5,0 % 4,5 % 0,5 % 20 % 100 % | 9,80 | “_“_“_“ |
| 7.3 | МСГ Montanov 68 Ксантан Масло вазелінове Вода очищена до | 4,0 % 5,0 % 1,0 % 20 % 100 % | 9,97 | “_“_“_“ |

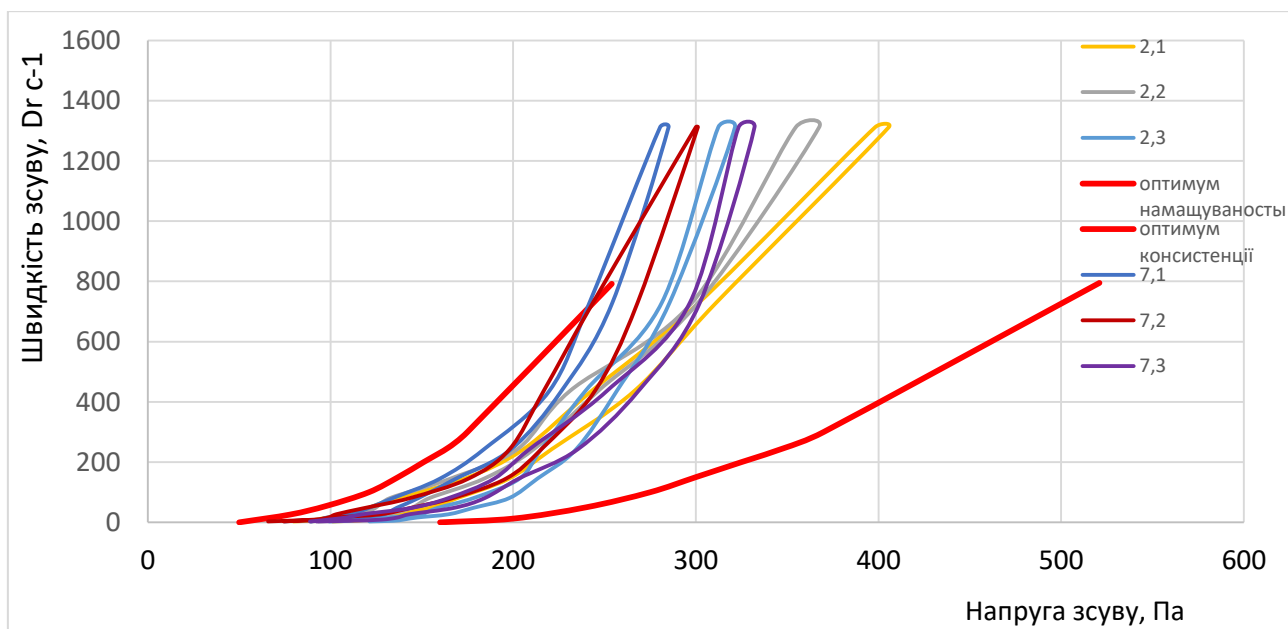


Рисунок 3.9 Реограми модельних зразків 2.1 – 2.3 та 7.1 – 7.3 (номери модельних зразків відповідають номерам в табл. 3.2)

Як видно з рис. 3.9, реограми всіх модельних зразків укладаються в межі реологічного оптимуму. Вираженою тиксотропністю володіють зразки 2.1, 7.1 – 7.3. Для подальших досліджень необхідно враховувати той факт, що у складі ЛЗ застосовується комплекс емульгаторів в загальній кількості 7-8 % при концентрації масла вазелінового 20 %. Отже необхідно проводити дослідження з поправкою концентрацій ПАР у складі модельних зразків, що вивчаються. Відомо [219], що для отримання стійкої емульсії, необхідно додавання комплексу поверхнево-активних речовин I та II роду. Емульгатор I роду (м/в) з ГЛБ 9 (Montanov 68) та II роду (в/м) з ГЛБ 5,5 введені до складу модельних зразків. Додавання до складу емульгатора з ГЛБ 10,3 (комплексний емульгатор №1) буде забезпечувати стійкість емульсії при тривалому зберіганні. Зменшення концентрації ПАР (з 10 % до 7 %) у складі модельних зразків при зберіганні їх співвідношення та додавання емульгатора №1 буде змінювати реологічні показники модельних зразків. Тому в процесі дослідження буде змінено також концентрації ПАР без зміни концентрації ксантану (табл. 3.3). При цьому також враховано прийняту межу концентрації Montanov 68 – 1-5 %.

Таблиця 3.3

Склад модельних зразків та показник їх ГЛБ

| Номер зразка | Склад | Концентрація | ГЛБ | Номер зразка | Склад | Концентрація | ГЛБ |
|--------------|------------------|--------------|-------|--------------|------------------|--------------|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 (7.3.3) | МСГ | 1,0 % | 10,55 | 4 (2.3.3) | МСГ | 2,0 % | 10,42 |
| | Montanov 68 | 3,0 % | | | Montanov 68 | 2,0 % | |
| | Ксантан | 1,0 % | | | Ксантан | 1,0 % | |
| | Емульгатор №1 | 3,0 % | | | Емульгатор №1 | 3,0 % | |
| | Масло вазелінове | 20,0 % | | | Масло вазелінове | 20,0 % | |
| | Вода очищена до | 100,0 % | | | Вода очищена до | 100,0 % | |

Продовження табл. 3.3

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------|---|--|-------|--------------|---|--|-------|
| 2 (7.2.2) | МСГ Montanov 68 Ксантан Емульгатор №1 Масло вазелинове Вода очищена до | 2,0 % 3,0 % 0,5 % 2,0 % 20,0 % 100,0 % | 10,35 | 5 (2.2.2) | МСГ Montanov 68 Ксантан Емульгатор №1 Масло вазелинове Вода очищена до | 3,0 % 2,0 % 0,5 % 2,0 % 20,0 % 100,0 % | 10,22 |
| 3 (7.1.1) | МСГ Montanov 68 Ксантан Емульгатор №1 Масло вазелинове Вода очищена до | 3,0 % 3,0 % 0,25 % 1,0 % 20,0 % 100,0 % | 10,16 | 6 (2.1.1) | МСГ Montanov 68 Ксантан Емульгатор №1 Масло вазелинове Вода очищена до | 4,0 % 1,0 % 0,25 % 2,0 % 20,0 % 100,0 % | 10,08 |

Нами вивчено ефективна в'язкість модельних зразків при швидкості зсуву 145,8 і 243 Dr s^{-1} , що відповідає процесу намащування препарату на шкіру та технологічної обробки (рис. 3.10).

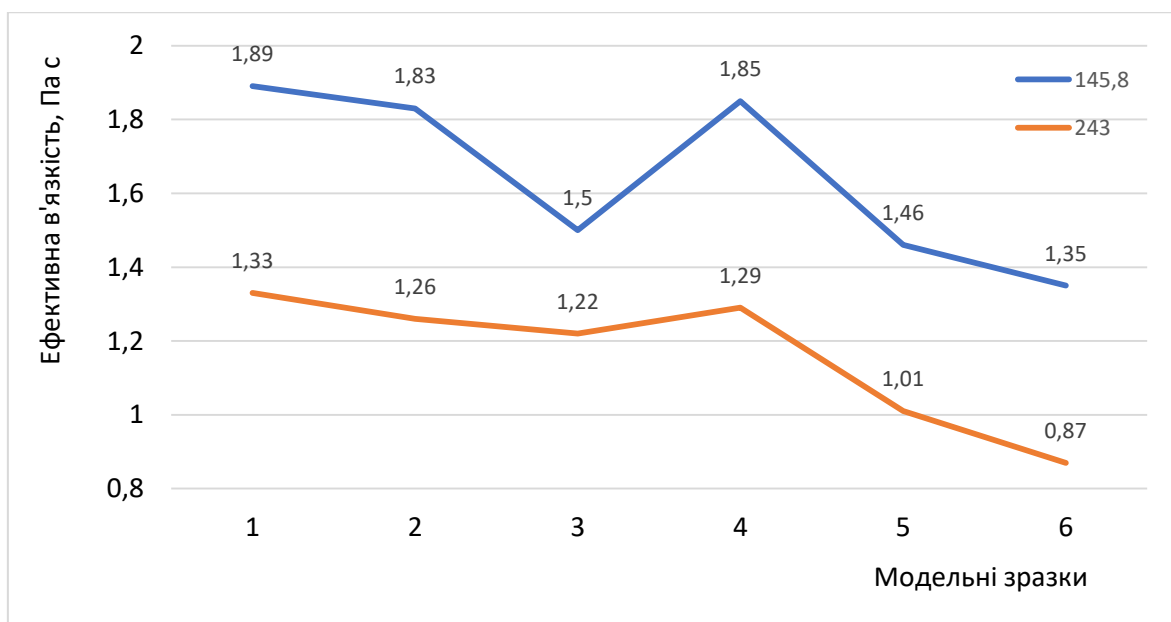


Рисунок 3.10 Ефективна в'язкість зразків при швидкості зсуву 145,8 та 243 Dr s^{-1} (номери зразків відповідають номерам в табл. 3.3)

На рис. 3.10 показано, що максимальне значення ефективної в'язкості $1,89 \text{ Па с}^{-1}$, $1,83 \text{ Па с}^{-1}$ та $1,85 \text{ Па с}^{-1}$ при швидкості зсуву $145,8 \text{ Drc}^{-1}$ мають зразки 1 (7.3.3), 2 (7.2.2) та 4 (2.3.3) відповідно. При швидкості зсуву 243 Drc^{-1} максимум ефективної в'язкості для зразків 1 (7.3.3), 2 (7.2.2) та 4 (2.3.3) складають $1,33 \text{ Па с}^{-1}$, $1,26 \text{ Па с}^{-1}$ та $1,29 \text{ Па с}^{-1}$ відповідно. Отже, враховуючи показники ефективної в'язкості, нами для подальших досліджень обрано модельні зразки 1 (7.3.3); 2 (7.2.2) і 4 (2.3.3).

До складу МЛЗ планується введення ментолу та цинку оксиду. Ментол є жиророзчинною речовиною. Готові ЛЗ з ментолом, що наявні на фармацевтичному ринку України містять такі допоміжні речовини як парафін білий м'який. Тому до складу основи нами введено вазелін, а для покращення реопараметрів (намащуваність) введено гліцерин.

Кількість цинку в м'язах і кістках людини складає 85 %, у шкірі та печінці міститься 11 % цинку, а решта – в інших тканинах. З огляду на те, що в організмі людини 3000 білків є цинкзалежними, не дивно, що цинк має вирішальне значення в численних фізіологічних процесах: він необхідний для росту, імунної функції, підтримання тканин і загоєння ран [220, 221]. Крім його фізіологічного значення для організму цинк є і допоміжною речовиною, що впливає на консистентні властивості МЛЗ [204].

В табл. 3.3 нами наведено склад суміші для основи, що було обрано на основі науково обґрунтованого експерименту. Для вибору складу основи з врахуванням таких допоміжних речовин як вазелін, гліцерин та цинку оксид, нами проведено дослідження *in silico* – математичне планування експерименту через комп'ютерну програму Statgraphics.

3.2 Математичне планування експерименту

Математичне планування, що є доказовою базою експерименту, є найбільш точним методом скорочення експерименту через вибору показника відгуку. Отримані результати є достовірними, що підтверджуються

математичними розрахунками. Тому застосування методів дослідження *in silico* є перспективним напрямом в процесі розробки нового ЛЗ.

З метою вибору оптимального складу основи нами в математичному плануванні експерименту обрано 7 незалежних факторів та інтервал їх варіювання. План експерименту представлено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

План експерименту

| Позначка фактора | Фактор | Інтервал варіювання фактора |
|------------------|---------------|-----------------------------|
| A | МСГ | 1,0 – 2,0 |
| B | Montanov 68 | 2,0 – 3,0 |
| C | Ксантан | 0,5 - 1,0 |
| D | Емульгатор №1 | 2,0 – 3,0 |
| E | Гліцерин | 5,0 – 10,0 |
| F | Вазелін | 2,0 – 5,0 |
| G | Цинка оксид | 2,0 – 5,0 |

Фактори експерименту та значення відгуку наведено в Додатку З₁. Значення відгуку у Додатку З₁ відповідає показнику ефективної в'язкості модельного зразка при швидкості зсуву $145,8 \text{ c}^{-1}$, що моделює намащування препарату на шкіру.

Для окреслення плану експерименту нами отримані результати відображені на карті (діаграмі) Парето (рис. 3.11).

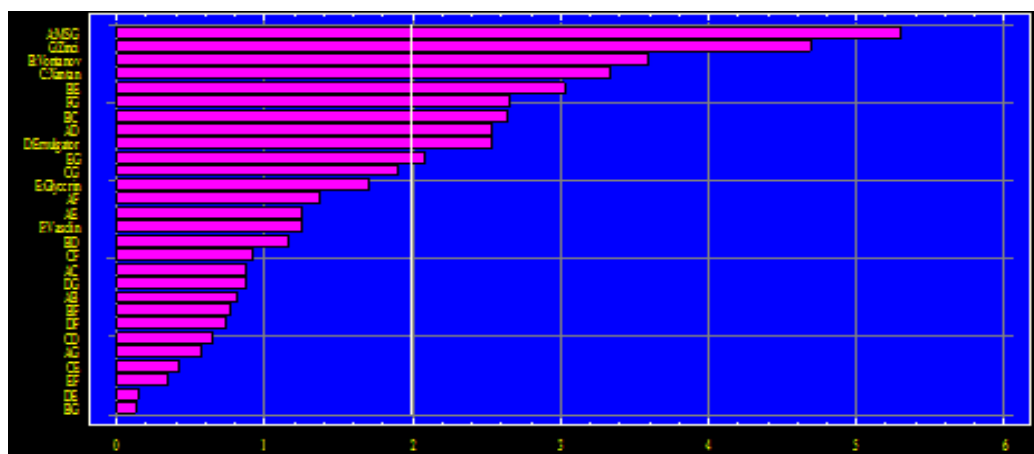


Рисунок 3.11 Карта Парето

Аналіз отриманих результатів (рис. 3.11) показав, що квадратичні члени факторів, а також окремі фактори не дають значущі ефекти. Відповідні їм колонки не перетинають вертикальну лінію з 95 % довірчою імовірністю. Тому у подальшому нами проведено аналіз вірогідності показника відгуку для кожного фактору з подальшою перевіркою сукупного квадрату експериментальної помилки. Для встановлення статистично значимих факторів ($p < 0,05$) і адекватної моделі нами проведено дисперсійний аналіз, що наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Вірогідність показника відгуку для факторів

| Фактори | | | DF | F статис- тики | P-вірогідність |
|----------------------------|----------------|---------------------|----|-------------------|----------------|
| Співвідношення факторів | Сума квадратів | Середні квадрати | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| A: Factor_A | 0,319001 | 0,319001 | 1 | 28,09 | 0,0000 |
| B: Factor_B | 0,146476 | 0,146476 | 1 | 12,90 | 0,0005 |
| C: Factor_C | 0,126882 | 0,126882 | 1 | 11,17 | 0,0012 |
| D: Factor_D | 0,0726758 | 0,0726758 | 1 | 6,40 | 0,0130 |
| E: Factor_E | 0,032832 | 0,032832 | 1 | 2,89 | 0,0922 |
| F: Factor_F | 0,0178133 | 0,0178133 | 1 | 1,57 | 0,2133 |
| G: Factor_G | 0,249395 | 0,249395 | 1 | 21,96 | 0,0000 |
| AB | 0,00735078 | 0,00735078 | 1 | 0,65 | 0,4230 |
| AC | 0,00861328 | 0,00861328 | 1 | 0,76 | 0,3859 |
| AD | 0,0726758 | 0,0726758 | 1 | 6,40 | 0,0130 |
| AE | 0,0178133 | 0,0178133 | 1 | 1,57 | 0,2133 |
| AF | 0,0212695 | 0,0212695 | 1 | 1,87 | 0,1742 |
| AG | 0,00371953 | 0,00371953 | 1 | 0,33 | 0,5684 |
| BC | 0,0795008 | 0,0795008 | 1 | 7,00 | 0,0095 |
| BD | 0,0150945 | 0,0150945 | 1 | 1,33 | 0,2517 |
| BE | 0,104082 | 0,104082 | 1 | 9,17 | 0,0031 |
| BF | 0,00675703 | 0,00675703 | 1 | 0,60 | 0,4423 |
| BG | 0,000175781 | 0,000175781 | 1 | 0,02 | 0,9012 |
| CD | 0,00487578 | 0,00487578 | 1 | 0,43 | 0,5138 |
| CE | 0,00203203 | 0,00203203 | 1 | 0,18 | 0,6732 |
| CF | 0,00962578 | 0,00962578 | 1 | 0,85 | 0,3594 |
| CG | 0,0409695 | 0,0409695 | 1 | 3,61 | 0,0604 |
| DE | 0,000225781 | 0,000225781 | 1 | 0,02 | 0,8881 |

Продовження табл. 3.5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------|------------|------------|-----|------|--------|
| DF | 0,00618828 | 0,00618828 | 1 | 0,54 | 0,4621 |
| DG | 0,00861328 | 0,00861328 | 1 | 0,76 | 0,3859 |
| EF | 0,00131328 | 0,00131328 | 1 | 0,12 | 0,7345 |
| EG | 0,0492195 | 0,0492195 | 1 | 4,33 | 0,0399 |
| FG | 0,0805008 | 0,0805008 | 1 | 7,09 | 0,0091 |
| Total error | 1,12415 | 0,011355 | 99 | | |
| Total (corr.) | 2,62984 | | 127 | | |

R- квадрат = 57,2541 відсотка

R- квадрат (з поправкою на d.f.) = 45,1644 percent

Стандартна похибка оцінки = 0,10656

Середня абсолютна похибка = 0,0768347

Статистика Durbin-Watson = 1,17328

Шляхом порівнювання середнього квадрату нами визначена статистична значимість кожного ефекта з оцінкою експериментальної помилки. У даному випадку 10 ефектів мають Р-значення менше 0,05, що вказує на те, що вони суттєво відрізняються від нуля на рівні довірчої ймовірності 95 %.

Статистика R-квадрат вказує на те, що модель, яка була підібрана, пояснює 57,2541% мінливості значення відгуку, Скориговане значення R-квадрат, що більш всього підходить для порівняння моделей з різною кількістю незалежних факторів, дорівнює 45,1644%. Стандартна похибка оцінки вказує, що стандартне відхилення залишків і становить 0,10656. Середня абсолютна похибка становить 0,0768347. Статистика Durbin-Watson визначає наявність кореляції. Оскільки значення Durbin-Watson менше 1,4, це може свідчити про наявність послідовної кореляції.

Нами побутовано графік залежності факторів від порядку рядків, щоб побачити, чи є якась закономірність (рис. 3.12).

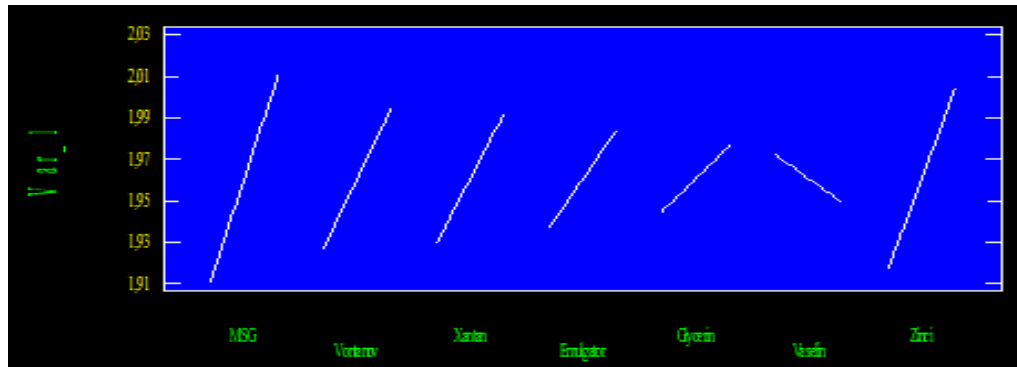


Рисунок 3.12 Графік залежності факторів від значення відгуку

Нижче нами наведено показники кореляції факторів та коефіцієнт регресії моделі: constant=1,76914; A:MSG=0,379219; B:Vontanov=-0,127344; C:Xantan=-0,556146; D:Emulgator=0,18349; E:Glycerin=-0,0569063; F:Vaselin=-0,0922396; G:Zinci= 0,0527604; AB= -0,0303125; AC= 0,065625; AD= -0,0953125; AE= 0,0094375; AF= -0,0171875; AG = -0,0071875; BC = 0,199375; BD = -0,0434375; BE= 0,0228125; BF=0,0096875; BG= -0,0015625; CD = 0,049375; CE= 0,006375; CF= 0,023125; CG=-0,0477083; DE= 0,0010625; DF = 0,00927083; DG=0,0109375; EF=0,000854167; EG= -0,00522917; FG= 0,0111458

Рівняння моделі представляє:

$$\begin{aligned} \text{Значення відгуку} = & 1,76914 + 0,379219 * \text{MSG} - 0,127344 * \text{Montanov} - 0,556146 * \\ & * \text{Xantan} + 0,18349 * \text{Emulgator} - 0,0569063 * \text{Glycerin} - 0,0922396 * \text{Vaselin} \\ & + 0,0527604 * \text{Zinci} - 0,0303125 * \text{MSG} * \text{Montanov} + 0,065625 * \text{MSG} * \text{Xantan} - \\ & 0,0953125 * \text{MSG} * \text{Emulgator} + 0,0094375 * \text{MSG} * \text{Glycerin} - 0,0171875 * \text{MSG} * \text{Vaselin} - \\ & 0,0071875 * \text{MSG} * \text{Zinci} + 0,199375 * \text{Montanov} * \text{Xantan} - 0,0434375 * \\ & \text{Montanov} * \text{Emulgator} + 0,0228125 * \text{Montanov} * \text{Glycerin} + 0,0096875 * \text{Montanov} * \text{Vaselin} - \\ & 0,0015625 * \text{Montanov} * \text{Zinci} + 0,049375 * \text{Xantan} * \text{Emulgator} + 0,006375 * \\ & \text{Xantan} * \text{Glycerin} + 0,023125 * \text{Xantan} * \text{Vaselin} - 0,0477083 * \text{Xantan} * \text{Zinci} + \\ & 0,0010625 * \text{Emulgator} * \text{Glycerin} + 0,00927083 * \text{Emulgator} * \text{Vaselin} + 0,0109375 * \\ & \text{Emulgator} * \text{Zinci} + 0,000854167 * \text{Glycerin} * \text{Vaselin} - 0,00522917 * \text{Glycerin} * \text{Zinci} + \\ & 0,0111458 * * \text{Vaselin} * \text{Zinci} \end{aligned}$$

Матриця кореляції для оцінених факторів наведено на рис. 3.13.

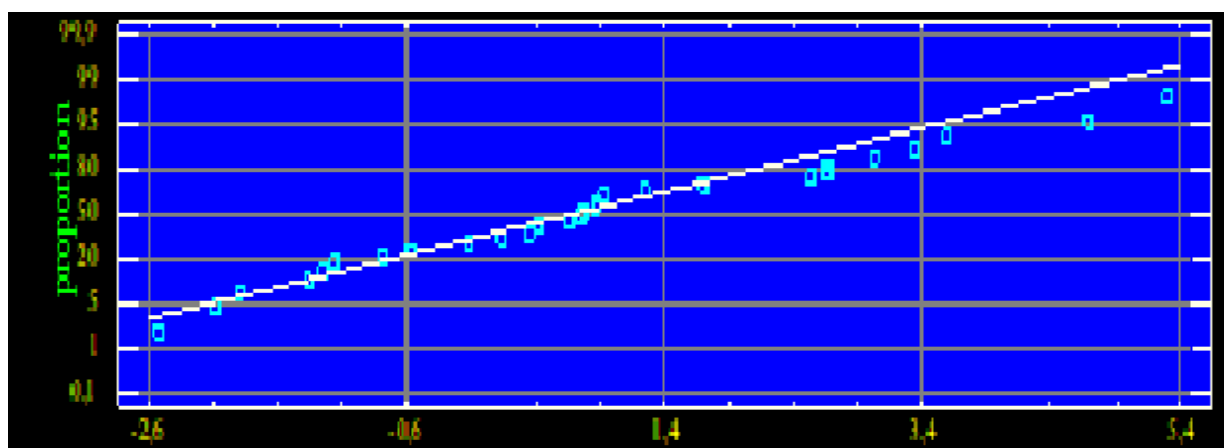


Рисунок 3.13 Матриця кореляції для оцінених факторів

Графік локалізації факторів в залежності від поверхні відгуку представлена на рис. 3.14.

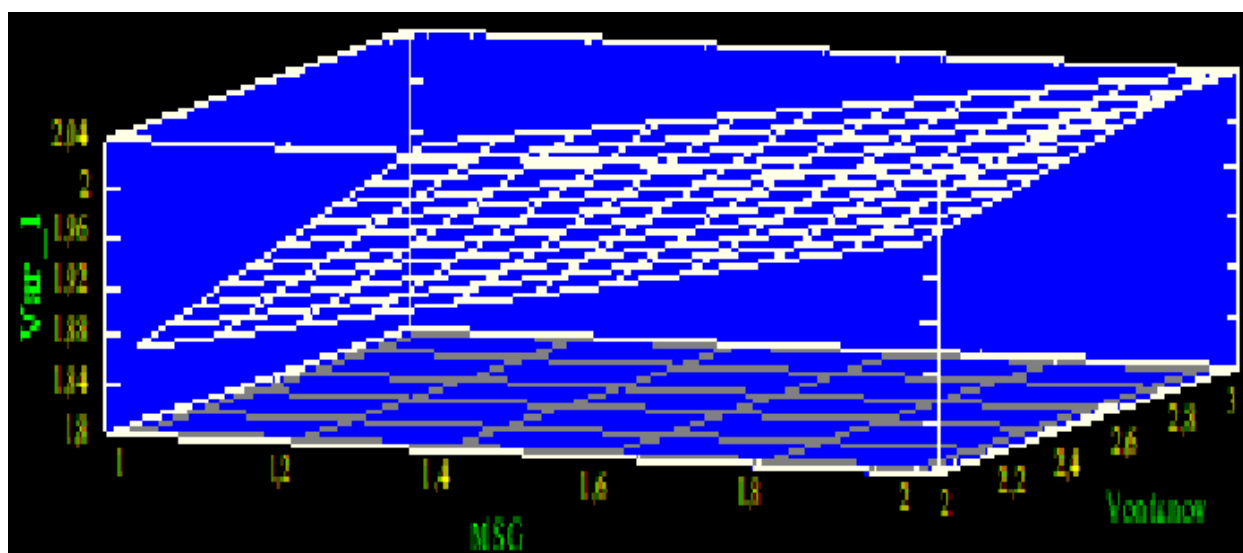


Рисунок 3.14 Графік поверхні відгуку

На рис. 3.14, визначаючи мінімум та максимум відгуку, можливо приблизно оцінити відносні частки компонентів допоміжних речовин, при яких досягається максимальний показник значення відгуку.

У подальшому на підставі отриманих результатів нами проведена оцінка точності прогнозування показника в'язкості по моделі, що представлено в Додатку Додатку З₂

В наведеному Додатку З₂ значення є доповненням до колишніх результатів показника в'язкості, передбаченою моделлю в порівнянні з реальними даними, а також верхні і нижні межі 95 % довірчого інтервалу для цих значень.

Аналіз табличних даних показує, що оптимальним є модельний зразок № 6, 24, 86 (склад модельних сумішей наведено в табл. Додатку З₁).

Отже, результати математичного планування експерименту, що має доказову базу, підтвердило доцільність обрання складу основ, обґрунтування яких наведено вище:

| Склад 6 | | Склад 24 | | Склад 86 | |
|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| МСГ | 1,0 | МСГ | 1,0 | МСГ | 1,0 |
| Montanov 68 | 3,0 | Montanov 68 | 3,0 | Montanov 68 | 3,0 |
| Ксантан | 0,5 | Ксантан | 0,5 | Ксантан | 0,5 |
| Емульгатор №1 | 3,0 | Емульгатор №1 | 3,0 | Емульгатор №1 | 3,0 |
| Вазелін | 5,0 | Вазелін | 2,0 | Вазелін | 5,0 |
| Гліцерин | 5,0 | Гліцерин | 5,0 | Гліцерин | 5,0 |
| Цинку оксид | 5,0 | Цинку оксид | 2,0 | Цинку оксид | 2,0 |
| Масло вазелінове | 20,0 | Масло вазелінове | 20,0 | Масло вазелінове | 20,0 |
| Вода очищена до | 100,0 | Вода очищена до | 100,0 | Вода очищена до | 100,0 |

Примітка: номери складу основ відповідають номерам в табл. Додатку З₁.

На наступному етапі досліджень нами вивчено кінетичну поведінку АФІ - вивільнення з вищенаведених основ методом *in vitro*.

3.3 Вивчення кінетики вивільнення АФІ з основ модельних зразків методом *in vitro*

На підставі математичного планування експерименту обрано 3 склади основ модельних зразків, які відрізняються між собою кількістю вазеліну та цинку оксиду.

З метою обґрунтованого вибору модельного зразка нами вивчено кінетику вивільнення активної речовини зі зразків – метод «агарових пластинок» (розд. 2). Даний метод є одним із методів біофармацевтичних досліджень, що здатній охарактеризувати вивільнення АФІ в залежності від перемінних факторів, зокрема допоміжних речовин. Для нас представляє інтерес також вплив цинку оксида на процес вивільнення метронідазола.

Відомо, що фармацевтичні фактори впливають на процес вивільнення АФІ. Одним із фармацевтичних факторів є допоміжні речовини та спосіб введення АФІ до основи. Для проведення дослідження нами до складу основ модельних зразків був введений метронідазол у кількості 1 %, що відповідає концентрації метронідазола у ЛЗ Розамет крем (виробництво Ядран-Галенський Лабораторій д. д.).

Для порівняльної характеристики нами отримано також модельні зразки без вазеліну та цинку оксиду. Результати дослідження наведено на рис. 3.15.

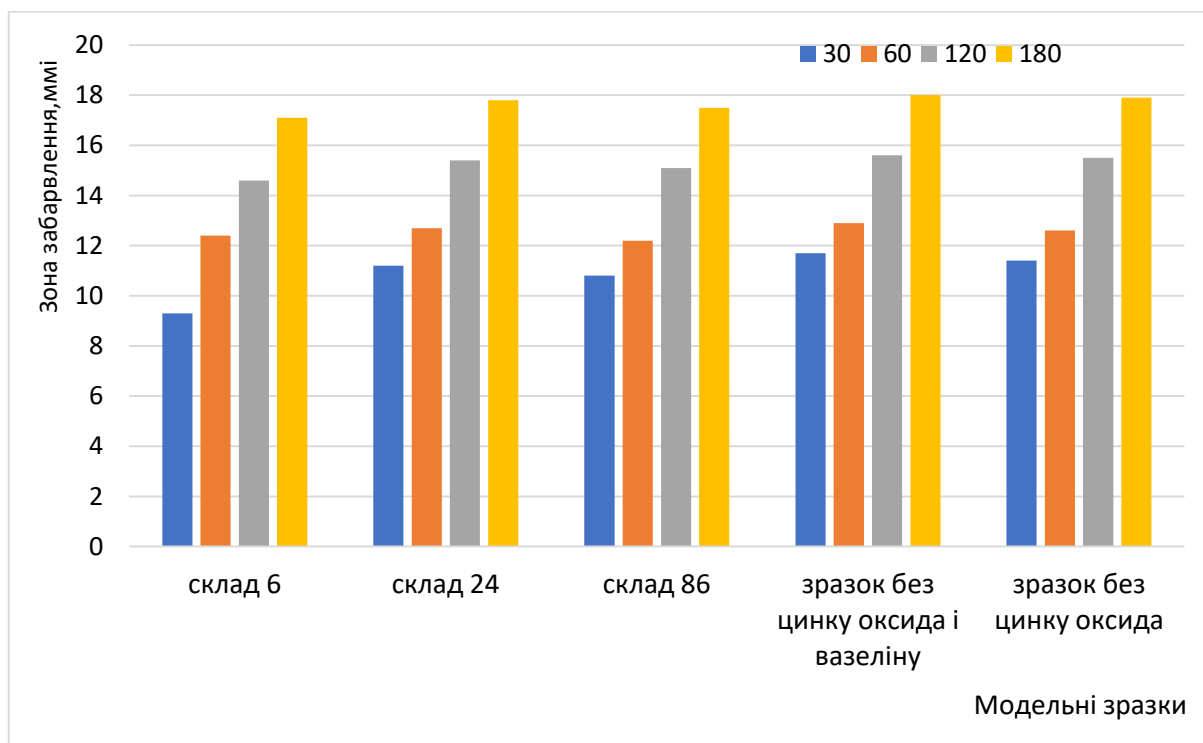


Рисунок 3.15 Діаграма залежності кінетики вивільнення метронідазолу від складу допоміжних речовин в основі

Як видно з наведених на рис. 3.15 даних допоміжні речовини не оказують суттєвого впливу на кінетику вивільнення метронідазолу з модельних зразків. Так, через 30 хв експозиції діаметр забарвлених зон навколо «пластинок» складає 9,3 мм (модельний зразок складу 6), 11,2 мм – склад 24, 10,8 мм – склад 86. Зона забарвлення має 11,7 мм для зразка, що не містить цинку оксида і вазелін, а для зразка без цинку оксида зона забарвлення складає 11,4 мм. Порівняльний аналіз даних модельних зразків показує, що цинку оксид і вазелін оказують незначний вплив на вивільнення метронідазолу: зразок без цинку оксиду і вазеліну > зразок без цинку оксиду > зразок 24 > зразок 86 > зразок 6. Порівнюючи отримані результати модельних зразків 6 та 86, які відрізняються між собою кількістю цинку оксиду, можна константувати, що на процес вивільнення метронідазолу з основи, на наш погляд, впливає в'язкість системи, що пов'язано наявністю цинку оксиду і вазеліну у складі модельних зразків 86 і 6. Найбільш в'язкою є система модельного зразка 6, а найменш в'язкою – модельний зразок без цинку оксиду і вазеліну. Отже, завдяки даним фармацевтичним факторам (допоміжні речовини, структурно-механічні характеристики) змінюється кінетика вивільнення метронідазолу. Вивільнення метронідазолу із зразку складу 24 відбувається дещо швидше ніж зі зразка 86 і 6. Тобто протягом 180 хв вивільнення метронідазолу відбувається таким чином: $6 < 86 < 24$.

Таким чином, проведеними біофармацевтичними дослідженнями встановлена залежність ступеня вивільнення метронідазолу з основи від допоміжних речовин. Доведено, що метронідазол швидше вивільняються з основи модельного зразка 24, а повільніше – з основи 86 і 6. Нами для подальших досліджень доцільною є вибір основи модельного зразка 24, що обумовлено областю застосування фармацевтичної композиції – лікування ран. Підтвердження даного ствердження потребує більш глибоке вивчення кінетики вивільнення метронідазолу з наведених вище складів основ. Для цього нами проведено дослідження вивільнення активної речовини через напівпроникнену мембрану з подальшим визначенням концентрації метронідазолу в діалізаті

(розд. 2). Дослідження проведено протягом 180 хв. Як діалізат використано воду очищену. Кінетику вивільнення метронідазолу з основ модельних зразків 6; 24 і 86 наведено на рис. 3.16.

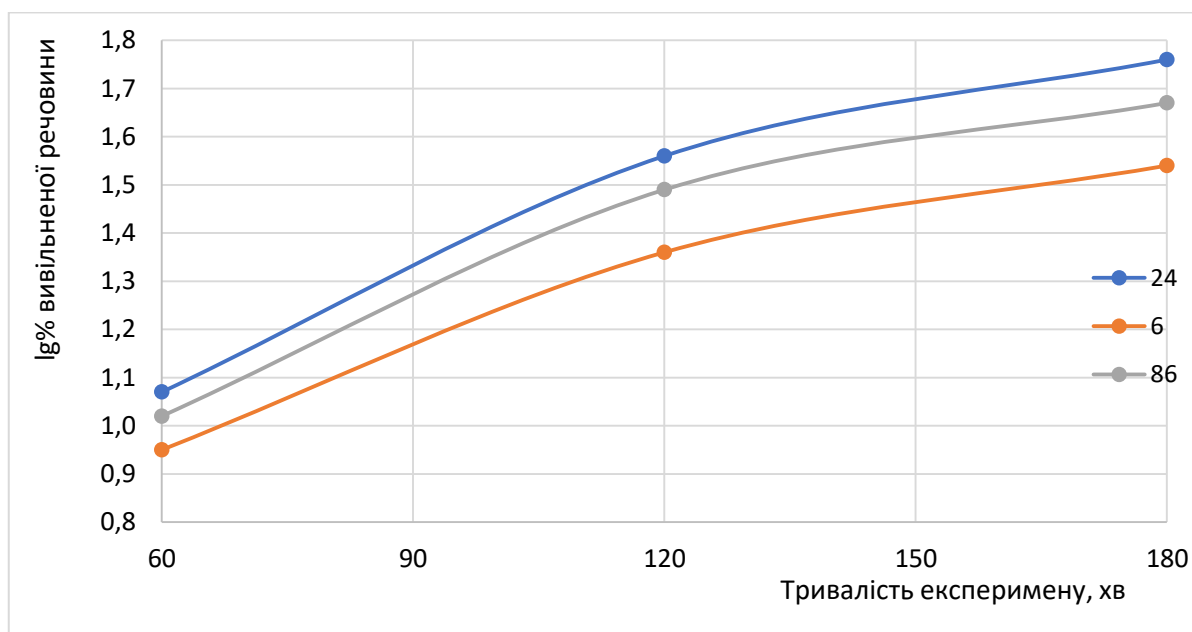


Рисунок 3.16 Діаграма кінетики вивільнення метронідазолу з модельних зразків складу 6; 24 і 86

Отримані дані (рис. 3.16) є підтвердженням попередньо проведеного експерименту щодо вивільнення метронідазолу з модельних зразків 6, 24 і 86 методом «агарових пластинок». Показано, що в першу чергу вивільняється метронідазол зі складу 24, а в останню – зі складу 6. Так, протягом 60 хв вивільняється 1,2 мг/г метронідазолу зі складу 24; 0,9 мг/г – зі складу 6 і 1 мг/г – зі складу 86. Така послідовність зберігається і протягом 180 хв експерименту. Кількість метронідазолу в діалізаті дорівнює 5,8 мг/г для зразка 24, 3,5 мг/г для зразка 6 та 4,7 мг/г для зразка 86.

Основа 24 обрано нами для конструювані ЛЗ як для лікування інфекційних захворювань шкіри так і гнійних ран. Тому швидке вивільнення АФІ, зокрема метронідазолу з основи є доцільною. Отже нами для подальших досліджень обрано склад основи 24: МСГ 1,0; Montanov 68 3,0; ксантан 0,5; емульгатор №1 3,0; вазелін 2,0; гліцерин 5,0; цинку оксид 2,0; масло вазелінове 20,0; вода очищена до 100,0.

3.4 Фізико-хімічні дослідження основ модельних зразків

З метою підтвердження обґрунтованого висновку щодо вибору оптимального складу основи, нами проведено наступні дослідження: вивчення ефективної в'язкості; оцінка розрідження дослідних зразків при механічному впливові, механічна стабільність, термо-і колоїдна стабільність. Для порівняльної оцінки нами також вивчено фізико-хімічні властивості зразків складу 6 і 86.

Вивчення ефективної в'язкості модельних зразків проведено згідно методик, що наведено в розд.2. Результати дослідження наведено на рис. 3.17.

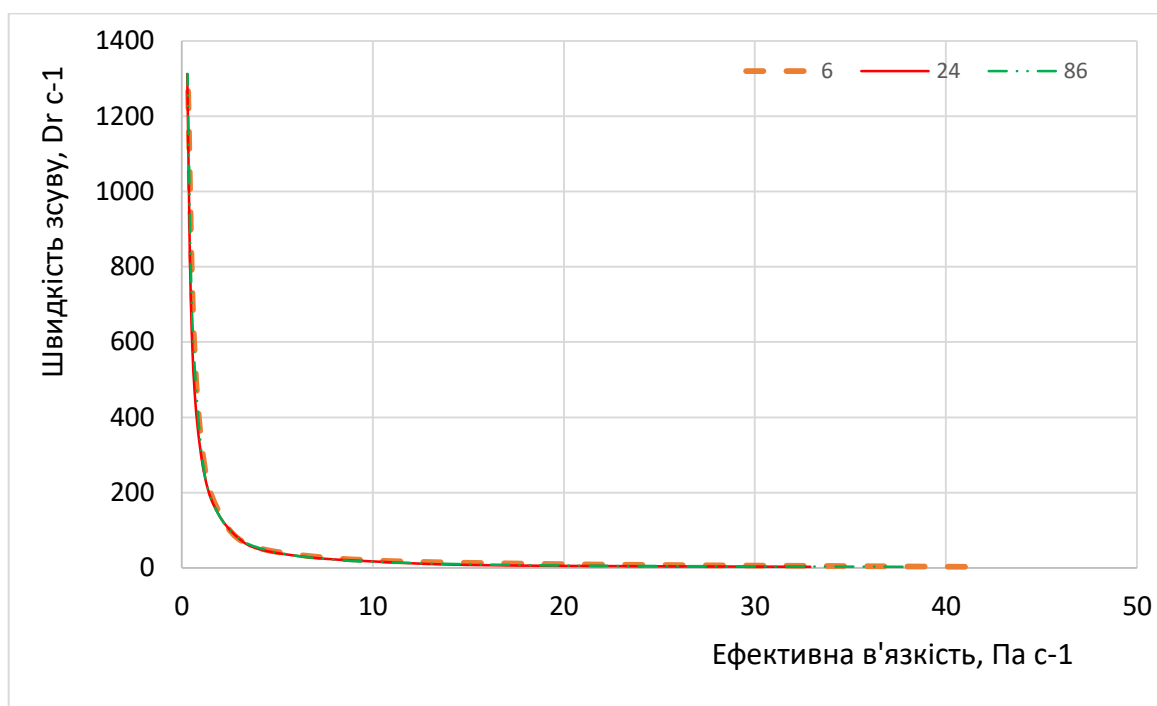


Рисунок 3.17 Діаграма залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву

Результати досліджень (рис. 3.17) показують, що лінії діаграм модельних зразків 24, 86 та 6, що характеризують ефективну в'язкість, суттєво не відрізняються між собою.

Значення ефективної в'язкості при швидкості зсуву 145,8 Dr с⁻¹ дорівнює 1,89 Па с⁻¹ (основа 24), 1,98 Па с⁻¹ (основа 6) та 1,89 Па с⁻¹ (основа 86). А при швидкості зсуву 243 Dr с⁻¹ – 1,21 Па с⁻¹, 1,29 Па с⁻¹ та 1,22 Па с⁻¹ відповідно. За всіма показниками ефективної в'язкості всі модельні зразки можна розташувати

за такої послідовності: $24 < 86 < 6$. За консистентними властивостями нами обрано зразок 24.

Як видно з рис. 3.17 підвищення швидкості зсуву, що призводить до руйнування системи та зменшення в'язкості, починаючи з $437,4 \text{ Dr s}^{-1}$ до 1312 Dr s^{-1} в'язкість практично не змінюється. При високих швидкостях зсуву на діаграмі лінія ефективної в'язкості переходить в пряму. Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що розроблені модельні зразки мають нен'ютонівський тип течії, що характерні для псевдопластичних рідин з визначеною межею текучості (пластичні рідини).

Розрідження модельних зразків відбувається під механічного впливу. Моделювання механічного впливу нами відтворено при швидкостях зсуву $3,0-5,4 \text{ s}^{-1}$ (відтворює рух долоні по поверхні шкіри при намащуванні МЛЗ) та $27,0-145,8 \text{ s}^{-1}$ (відповідає швидкості технологічної обробки при виготовленні препарату). Коефіцієнти динамічного розрідження модельних зразків розраховували за формулами 2.3 – 2.4 та наведено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Коефіцієнти динамічного розрідження основ

| № основи | Коефіцієнт динамічного розрідження при швидкостях зсуву | |
|----------|---|-------------------------------|
| | $3,0 - 5,4 \text{ s}^{-1}$ | $27,0 - 145,8 \text{ s}^{-1}$ |
| 6 | 19,15 | 74,19 |
| 24 | 39,42 | 72,61 |
| 86 | 39,44 | 72,33 |

Отримані результати коефіцієнтів динамічного розрідження свідчать про задовільний ступінь розрідження основ 6, 24 і 86 під час нанесення на шкіру, а також при їх виготовлення.

Стабільність характеризує збереження системою своїх первинних властивостей в процесі їх зберігання та застосування. Для основи дуже важливе значення має фізична та хімічна стабільність, інертність до агресивних

середовищ, окисленню киснем повітря. Тому проводили математичні розрахунки щодо визначення величин *механічної стабільності (МС)* модельних зразків. Механічну стабільність визначали як відношення межі міцності структури до руйнування (τ_1 , Па) до межі міцності структури після руйнування (τ_2 , Па) за формулою 2.5 (розд.2).

Механічна стабільність – це показник, що характеризує здатність модельного зразку протистояти розкладу. Він виражається індексом руйнування (K_p), що характеризує міру руйнування при її інтенсивній деформації і індексом тиксотропного відновлення, що характеризує міру тиксотропного відновлення.

Індекс руйнування розраховували за формулою 2.6, а індекс тиксотропного відновлення – за формулою 2.7 (розд. 2).

Встановлено, що індекс руйнування для опрацьованих модельних зразків складає $K_{p24} = 47,32$; $K_{p6} = 1,63$; $K_{p86} = 5,59$. А індекс тиксотропного відновлення (K_v) складає $K_{v6} = 71,25$; $K_{v24} = 86,18$; $K_{v86} = 67,40$.

Значення механічної стабільності ($MC_{(24)}=1,03$; $MC_{(6)}=1,04$; $MC_{(86)}= 1,03$) вказує на зворотні коагуляційні зв'язки, які після руйнування відновлюються. Встановлено, що по механічної стабільності опрацьовані зразки мають практично однакові показники. Отже всі зразки є стабільними. Однак враховуючи кінетику вивільнення АФІ з основ, а також область застосування препарату, оптимальною для нас є основа 24. Інші зразки (6 та 86) можуть бути використані для ЛЗ з іншою медико-біологічною вимогою, наприклад для проктології, стоматології.

Термо- і колоїдна і стабільність модельних зразків. Визначення даного показника, як один із методів фізико-хімічного дослідження, показує здатність зразка протидіяти руйнуванню її структури при дії високих та низьких температур. Від даного показника залежить стабільність зразка протягом терміну зберігання. Крім того, важливим показником стабільності МЛЗ є його колоїдна стабільність. Термо- і колоїдну стабільність модельних основ вивчали за методиками, що наведено в розд. 2.

Результати досліджень наведені в табл. 3.8 і свідчать про те, що основи 6, 24 і 86 володіють колоїдною та термостабільністю.

Таблиця 3.8

Показники колоїдної та термостабільності досліджуваних основ

| № зразка | Колоїдна стабільність | Термостабільність |
|----------|-------------------------|-------------------|
| | Візуальне спостереження | |
| 6 | стабільна | стабільна |
| 24 | стабільна | стабільна |
| 86 | стабільна | стабільна |

Таким чином, модельні зразки основ 6, 24 і 86 можуть бути використані для конструювання лікарського засобу. Однак враховуючи показники вивільнення метронідазолу з основ, нами для подальших досліджень обрана основа 24.

Біодоступність ЛЗ залежить від фармацевтичних факторів, зокрема від способу введення АФІ до основи препарату. Активні інгредієнти, що планується вводити до основи, відрізняються за фізико-хімічними властивостями. Отже, будуть відрізнятися і спосіб їх введення до основи. Тому склад основи 24, в залежності від фармацевтичних факторів, може бути модифікований.

Висновки до розділу 3

1. Вивчення залежності якості емульсії від комплексу емульгаторів I та II роду показав стабільність модельних зразків при співвідношеннях МСГ/Montanov 68: 9,0/1,0 % (2); 6,5/3,5 % (7):

- обґрунтування оптимального складу модельних зразків емульсії засновано на вивченні їх структурно-механічних властивостей: тиксотропність, ефективна в'язкість при швидкостях зсуву 145,8 та 243 Па с⁻¹, ГЛБ (9,28 і 9,58 відповідно), стабільність (стійка молочна дисперсія);

- введення до складу емульсій ксантану (0,5 %) та комплексного емульгатора №1 (3,0 %) спрямовано на покращення реологічних властивостей модельних зразків;

- методом математичного планування експерименту модельовано 128 зразків та вивчена вірогідність значення відгуку (ефективна в'язкість) для незалежних факторів. На підставі прогнозування значення відгуку обрано модельні зразки основ 6, 24 і 86, які відрізняються між собою кількісним співвідношенням вазеліну та цинку оксиду.

2. Вивчено кінетику вивільнення (in vitro) метронідазолу з основ 6, 24 і 86 в залежності від складу допоміжних речовин

- встановлено, що методом діалізу через напівпроникну мембрану в першу чергу вивільняється метронідазол зі складу 24 (1,2 мг/г протягом 60 хв і 5,8 мг/г протягом 180 хв), а в останню – зі складу 6 (0,9 мг/г протягом 60 хв і 3,5 мг/г протягом 180 хв);

- методом «агарових пластинок» встановлено порядок вивільнення метронідазолу із модельних зразків протягом 180 хв: зразок без цинку оксиду і вазеліну > зразок без цинку оксиду > зразок 24 > зразок 86 > зразок 6. Такий порядок вивільнення метронідазолу, на наш погляд, пов'язано з в'язкістю системи (за рахунок цинку оксиду і вазеліну);

- вибір основи 24 (МСГ 1,0; Montanov 68 3,0; ксантан 0,5; емульгатор №1 3,0; вазелін 2,0; гліцерин 5,0; цинку оксид 2,0; масло вазелінове 20,0; вода очищена до 100,0) обумовлено областю застосування фармацевтичної композиції – лікування інфекційних захворювань шкіри та гнійних ран.

3. Обґрунтований висновок щодо вибору оптимального складу основи 24 потребувало вивчення фізико-хімічних характеристик основ 24, 86 і 6:

- ефективна в'язкість при швидкостях зсуву $145,8 \text{ Dr s}^{-1}$ та 243 Dr s^{-1} зразків 24 ($1,89 \text{ Па s}^{-1}$ та $1,21 \text{ Па s}^{-1}$), 86 ($1,89 \text{ Па s}^{-1}$ та $1,29 \text{ Па s}^{-1}$) та 6 ($1,98 \text{ Па s}^{-1}$ та $1,22 \text{ Па s}^{-1}$) суттєво не відрізняється між собою. За показниками ефективної в'язкості модельні зразки можна розташувати за такої послідовності: $24 < 86 < 6$. За консистентними властивостями нами обрано зразок 24;

- вивчення коефіцієнтів динамічного розрідження при швидкостях зсуву $3,0-5,4 \text{ c}^{-1}$ та $27,0-145,8 \text{ c}^{-1}$ показав задовільний ступінь розрідження основ 6 (19,15 та 74,19), 24 (39,42 та 72,61) і 86 (39,44 та 72,33) під час нанесення на шкіру, а також при їх виготовленні;

- встановлено індекс руйнування ($K_{p_{24}} = 47,32$; $K_{p_6} = 1,63$; $K_{p_{86}} = 5,59$) та індекс тиксотропного відновлення ($K_{v_6} = 71,25$; $K_{v_{24}} = 86,18$; $K_{v_{86}} = 67,40$) модельних зразків основ, що характеризує міру руйнування при її інтенсивній деформації та тиксотропного відновлення;

- доведено, що по механічній стабільності опрацьовані зразки мають практично однакові показники: $MC_{(24)}=1,03$; $MC_{(6)}=1,04$; $MC_{(86)}= 1,03$;

- враховуючи медико-біологічні вимоги до ЛЗ, що розробляються та опираючись на кінетику вивільнення активної речовини з основ, для подальших досліджень обрана основа 24.

За матеріалами розділу опубліковані роботи: [215, 216, 217, 218, 219].

РОЗДІЛ 4

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЛЗ. БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробка нового ЛЗ передбачає проведення всебічних комплексних досліджень з обґрунтуванням кожного етапу створення препарату.

В технології ліків важливе значення мають фармацевтичні фактори. Серед останніх, на наш погляд, вирішальним є спосіб введення АФІ до складу основи. Від цього фактора залежить ефективність дії ЛЗ.

До складу ЛЗ для лікування інфекційних захворювань шкіри планується введення гентаміцину сульфата, метронідазолу та ментолу. Оскільки гентаміцину сульфат та метронідазол мають антимікробну активність, нами проведено дослідження щодо вивчення залежності антимікробної активності фармацевтичної композиції від технологічного способу введення АФІ до основи, а також визначення оптимальної концентрації гентаміцину сульфату та метронідазолу. Дослідження проведені відповідно до методик у розд. 2.

4.1 Вивчення залежності антимікробної активності фармацевтичних композицій від способу введення АФІ до основи

Гентаміцину сульфат добре розчиняється у воді (розд.2), ментол – в оліях (олійної фази), а метронідазол помірно розчиняється у воді та не розчиняється в оліях. Виходячи з фізико-хімічних властивостей АФІ, нами прийнято рішення до складу основи вводити гентаміцину сульфат у вигляді розчину у воді, метронідазол – у формі суспензії з маслом вазеліновим або з водою або з компонентами основи, а ментол – розчину з маслом вазеліновим.

Нами розроблено шість технологічних способів введення АФІ до основи. При цьому кількість ментолу складало 0,5 %, що відповідає концентрації ментолу у більшості готових ЛЗ для зовнішнього застосування. Метронідазол

до складу основи введено в концентраціях 0,5 %–1,0 %, а гентаміцину сульфат – від 0,05 % до 0,1 % з кроком збільшення концентрації в 2 рази (табл. 4.1).

Спосіб введення АФІ до основи та технологію виготовлення фармацевтичних композиції схематично представлено нижче:

Технологія 1:

| | |
|------------------------|--|
| Ментол | Стадія 1. До ½ масла вазелінового (25–30 °С) |
| Масло вазелінове | додавали ментол. Після розчинення ментолу до |
| Метронідазол | розчину додавали метронідазол (суспензія). |
| МСГ | Стадія 2. Емульгатори додавали до ½ масла |
| Montanov 68 | вазелінового при температурі 55–60 °С. Перемішували |
| Емульгатор №1 | до однорідності та залишали сплав для охолодження |
| Масло вазелінове | при кімнатній температурі. |
| Гентаміцину сульфат | Стадія 3. До води очищеної додавали гентаміцину |
| Ксантан | сульфат. До отриманого розчину гентаміцину |
| Вода очищена | сульфата додавали ксантан. Залишали до набухання |
| | ксантана (10-15 хв). Перемішували та отримували |
| | гель. |
| Суспензія із стадії 1 | Стадія 4. До суспензії з стадії 1 додавали сплав із |
| Сплав із стадії 2 | стадії 2. Перемішували до однорідності маси та |
| Цинку оксид | додавали цинку оксид. Перемішували до однорідності |
| Гель із стадії 3 | Стадія 5. Гель із стадії 3 додавали до концентрату із |
| Концентрат із стадії 4 | стадії 4. Перемішували та додавали гліцерин. |
| 4 | Перемішували до однорідності. |
| Гліцерин | |

Технологія 2:

| | |
|-----------------------|---|
| Ментол | Стадія 1. До 1/3 масла вазелінового (25–30 °С) |
| Масло вазелінове | додавали ментол. |
| Масло вазелінове | Стадія 2. До 1/3 масла вазелінового додавали цинку |
| Цинку оксид | оксид (суспензія). |
| Гентаміцину сульфат | Стадія 3. До води очищеної додавали гентаміцину |
| Ксантан | сульфат. До отриманого розчину додавали |
| Метронідазол | метронідазол (суспензія), потім ксантан. Залишали до |
| Вода очищена | набухання ксантана (10-15 хв). Перемішували та |
| | отримували гель. |
| МСГ | Стадія 4. До емульгаторів додавали 1/3 масла |
| Montanov 68 | вазелінового при температурі 55–60 °С. Перемішували |
| Емульгатор №1 | до однорідності та залишали сплав для охолодження |
| Масло вазелінове | при кімнатній температурі. |
| Суспензія із стадії 2 | Стадія 5. До суспензії із стадії 2 додавали сплав із |

Сплав із стадії 4 стадії 4, додавали вазелін, потім додавали розчин
 Розчин із стадії 1 ментолу із стадії 1
 Вазелін
 Гель із стадії 3 **Стадія 6.** До гелю із стадії 3 додавали концентрат із
 Концентрат із стадії стадії 5. Перемішували та додавали гліцерин.
 5 Перемішували до однорідності.
 Гліцерин

Технологія 3:

Стадія 1. До 1/2 масла вазелінового (25–30 °С)
 додавали ментол. До отриманого розчину додавали
 цинку оксид (суспензія).
Стадія 2. Емульгатори додавали до 1/2масла
 вазелінового при температурі 55–60 °С. Перемішували
 до однорідності та додавали метронідазол (суспензія).
 Масу охолоджували до кімнатній температурі
Стадія 3. До води очищеної додавали гентаміцину
 сульфат. До отриманого розчину додавали ксантан.
 Залишали до набухання ксантана (10-15 хв).
 Перемішували та отримували гель.
Стадія 4. До суспензії із стадії 1 додавали сплав зі
 стадії 2. Перемішували до однорідності маси та
 додавали цинка оксид. Перемішували до однорідності
Стадія 5. Гель із стадії 3 додавали до концентрату із
 стадії 4. Перемішували та додавали гліцерин.
 Перемішували до однорідності.

Ментол
 Масло вазелінове
 Цинку оксид
 МСГ
 Montanov 68
 Емульгатор №1
 Масло вазелінове
 Метронідазол
 Гентаміцину сульфат
 Ксантан
 Вода очищена
 Суспензія із стадії 1
 Сплав із стадії 2
 Гель із стадії 3
 Концентрат із стадії
 4
 Гліцерин

Технологія 4:

Стадія 1. Емульгатори додавали до 1/2масла
 вазелінового при температурі 55–60 °С. Озолджували
 до 25–30 °С. Перемішували. Потім додавали ментол
 (розчин), цинку оксид (суспензія). Масу охолоджували
 до кімнатній температурі.
Стадія 2. До води очищеної додавали гентаміцину
 сульфат. Потім до отриманого розчину додавали
 ксантан. Залишали до набухання ксантана (10-15 хв).
 Перемішували та отримували гель.

Ментол
 Цинку оксид
 МСГ
 Montanov 68
 Емульгатор №1
 Масло вазелінове
 Гентаміцину сульфат
 Ксантан
 Вода очищена

Масло вазелінове
Метронідазол

Стадія 3. Метронідазол додавали до ½масла вазелінового при температурі 25–30 °С (суспензія). Перемішували до однорідності маси. Охолоджували до кімнатній температурі.

Концентрат із стадії
1

Стадія 4. До концентрату із стадії 1 додавали гель із стадії 2. Перемішували до однорідності маси.

Гель із стадії 2

Концентрат із стадії
4

Стадія 5. До концентрату із стадії 4 додавали суспензію із стадії 3. Перемішували та додавали гліцерин. Перемішували до однорідності.

Суспензія із стадії 3
Гліцерин

Технологія 5:

Ксантан
Вода очищена

Стадія 1. До води очищеної додавали ксантан. Залишали до набухання ксантану (10-15 хв). Перемішували та отримували гель.

Ментол

Стадія 2. Емульгатори додавали до ½масла вазелінового при температурі 55–60 °С. Охолоджували до 25–30 °С. Перемішували та додавали ментол (розчин). Охолоджували до кімнатній температурі та додавали вазелін. Перемішували до однорідності.

МСГ

Montanov 68

Емульгатор №1

Масло вазелінове

Вазелін

Метронідазол

Стадія 3. До ½масла вазелінового додавали метронідазол (суспензія). Перемішували. Додавали гентаміцину сульфат (суспензія)

Гентаміцину сульфат

Масло вазелінове

Концентрат із стадії
2

Стадія 4. До концентрату із стадії 2 додавали гель із стадії 1. Перемішували до однорідності.

Гель із стадії 1

Концентрат із стадії
3

Стадія 5. До концентрату із стадії 4 додавали концентрат із стадії 3. Перемішували до однорідності маси.

Концентрат із стадії
4

Маса із стадії 5

Стадія 6. До маси із стадії 5 додавали цинку оксид. Перемішували та додавали гліцерин. Перемішували до однорідності маси

Цинку оксид

Гліцерин

Технологія 6:

Метронідазол

Стадія 1. Емульгатори додавали до ½ масла вазелінового при температурі 55–60 °С. Охолоджували до 25–30 °С та додавали ментол (розчин) та метронідазол (суспензія).

Ментол

МСГ

Montanov 68

Емульгатор №1

Масло вазелінове

Продовження табл. 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ксантан | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Масло вазелинове | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| Вазелін | | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | | | | 2.0 | |
| Гліцерин | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Води очищеної до | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Результати залежності способу введення АФІ до основи/технології виготовлення від антимікробної активності модельних зразків наведено в табл. 4.2, рис. 4.1.

Таблиця 4.2

Результати залежності способу введення АФІ до основи/технології виготовлення від антимікробної активності модельних зразків (n=6)

| № зразка / технологія | Зони затримки росту мікроорганізмів, мм | | | | |
|---------------------------|---|-----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| | <i>E.coli</i> | <i>S.aureus</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>C.tenuis</i> | <i>A.niger</i> |
| 1/1 | 60,0±0,3 | 60,0±0,6 | 35,7±0,4 | 0 | 15,0±0,2* |
| 1/3 | 57,7±0,7 | 55,7±0,6 | 29,7±0,4 | 0 | 17,7±0,6* |
| 1/4 | 45,0±0,8 | 45,0±0,5 | 31,0±0,5 | 0 | 17,4±0,3* |
| 1/5 | 49,4±0,5 | 47,0±0,7 | 30,7±0,7 | 0 | 16,7±0,3* |
| 2/2 | 60,0±0,8 | 50,0±0,5 | 33,7±0,5 | 0 | 18,7±0,5* |
| 2/6 | 60,0±0,7 | 60,0±0,8 | 35,7±0,6 | 0 | 15,1±0,4* |
| 3/2 | 45,0±0,4 | 44,7±0,5 | 37,0±0,2 | 0 | 18,7±0,3* |
| 4/2 | 47,4±0,3 | 54,4±0,4 | 36,0±0,3 | 0 | 0 |
| 5/2 | 22,0±0,2 | 18,0±0,2 | 13,0±0,3 | 0 | 0 |
| 6/2 | 16,4±0,2 | 22,7±0,3 | 17,0±0,2 | 0 | 17,0±0,4* |
| 7/6 | 60,0±0,1 | 60,0±0,3 | 35,7±0,2 | 0 | 15,0±0,1* |
| крем Розамет® | 58,0±0,4 | 57,0±0,5 | 30,0±0,4 | 0 | 18,7±0,6* |
| гель Хітозан- Гента | 17,0±0,3 | 19,4±0,4 | 20,4±0,2 | 0 | 0 |

Примітка: 1. * - спостерігається фунгістатична дія:

2.-номери зразків відповідають номерам та складу табл. 4.1.

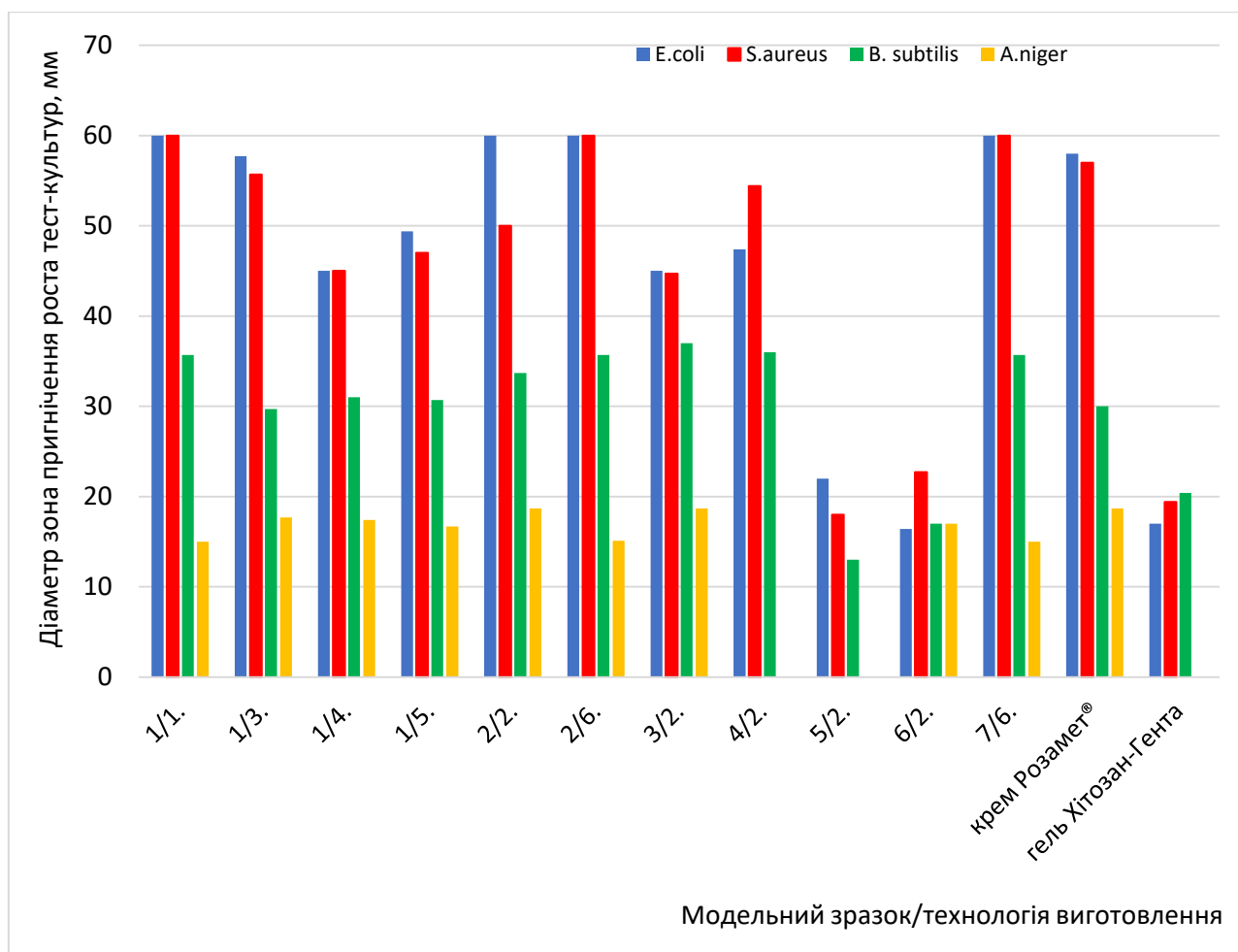


Рисунок 4.1 Діаграма залежності антимікробної активності модельних зразків від технології виготовлення

Препаратами порівняння обрано крем РОЗАМЕТ®, що містить метронідазол у кількості 1% (виробник Ядран-Галенський Лабораторій д.д., Хорватія) та гель Хітозан-Гента (ТОВ "ЄВРАЗІЯ", Україна), що містить гентаміцину сульфат в концентрації 0,1 %.

Аналіз даних табл. 4.2 та рис. 4.1 показав, що технологія виготовлення/спосіб введення АФІ до основи впливає на антимікробну активність модельних зразків. Так, виходячи з діаметрів зон пригнічення росту тест-культур, оптимальними є склади/технології виготовлення модельних зразків 1/1, 2/2, 2/6 та 7/6. Тобто можна обрати склади 1, 2 та 7 при технології виготовлення 1, 2 та 6. Необхідно відмітити, що склад модельного зразка 7 відрізняється від складу зразка 2 (технологія виготовлення за способом б) тим,

що до складу 7 не входять ментол, цинку оксид та вазелін. При однакової технології отримання модельних зразків 2/6 і 7/6 діаметр зон пригнічення росту тест-культур практично не відрізняються між собою. Отже, можна констатувати, що ані вазелін, ані цинку оксид, ані ментол не впливають (не потенціюють, не пригнічують) на антимікробну активність зразків у цілому.

Склад модельних зразків 1/1 і 2/2 відрізняються між собою відсутністю/наявністю вазеліну. А технологія виготовлення за способом 1 відрізняється від технологічного способу 2 тим, що цинку оксид до основи введено а у формі суспензії (через відсутність вазеліну). Порівняльний аналіз отриманих результатів мікробіологічних досліджень показав доцільність вибору технологічного способу (1 і 6) введення АФІ до основи модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6. Як показано на рис. 4.1 та табл. 4.2, діаметр зон пригнічення росту тест-культур модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6 практично не відрізняються між собою.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення впливу гентаміцину сульфату та метронідазолу (в різних концентраціях) на антимікробну активність модельних зразків. Показано (табл. 4.2 та рис. 4.1), що оптимальною є концентрації гентаміцину сульфату та метронідазолу 0,1 % та 1,0 % відповідно. Дані концентрації відповідають концентраціям АФІ в препаратах порівняння крем Розамет® і гель Хітозан-Гента. Порівняльний аналіз антимікробної активності модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6 та препаратів крем Розамет® і гель Хітозан-Гента показує, що зони пригнічення росту тест-культур модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6 перевищують зон затримки росту мікроорганізмів препаратів порівняння крем Розамет® і гель Хітозан-Гента. Отже, за результатами дослідження антимікробної активності модельних зразків науково-обґрунтованим є вибір модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення кінетики хімічної реакції (метод *in vitro*) модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6.

4.2 Вивчення кінетики хімічної реакції методом *in vitro*

Визначення кінетики хімічної реакції АФІ у складі препарату засновано на вивченні ефективності дії ЛЗ, обмінних процесів та врегулювання процесів на підставі фармакокінетики та вивільнення з організму.

Хімічна кінетика вивчає закономірності перебігу в часі і механізм хімічних реакцій, а також залежність швидкості хімічних реакцій від різних факторів: концентрації реагуючих речовин, температури та інші. Метою такого вивчення є встановлення механізму реакції, тобто сукупності елементарних реакцій, які ведуть від вихідних речовин до продуктів, і виявлення можливості регулювання швидкості їх перебігу і механізму. Основною задачею вивчення хімічної кінетики є проведення розрахунків швидкостей реакцій і побудова кінетичних кривих, тобто залежності концентрацій реагуючих речовин від часу.

Як було вказано вище, нами вивчено кінетику хімічної реакції модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6. На першому етапі нами вивчено кінетичну поведінку вивільнення гентаміцину сульфату та метронідазолу з основ протягом експозиції згідно методики, що наведено в розд. 2. Результати вивільнення метронідазолу з модельних зразків наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Результати вивільнення метронідазолу з модельних зразків (n=5; P95%)

| Тривалість експозиції, хв | Кількість АФІ, що вивільнено | | | | | |
|---------------------------|------------------------------|------|------------|------|------------|------|
| | зразок 1/1 | | зразок 7/6 | | зразок 2/6 | |
| | мг/г | % | мг/г | % | мг/г | % |
| 30 | 0,67±0,02 | 6,7 | 0,59±0,01 | 5,9 | 0,64±0,09 | 6,4 |
| 60 | 0,95±0,04 | 9,5 | 0,96±0,01 | 9,6 | 0,93±0,03 | 9,3 |
| 120 | 2,21±0,13 | 22,1 | 2,97±0,09 | 29,7 | 2,24±0,07 | 22,4 |
| 180 | 6,94±0,52 | 69,4 | 6,63±1,04 | 66,3 | 6,98±1,13 | 69,8 |
| 240 | 8,01±0,91 | 80,1 | 7,40±1,13 | 74,0 | 8,08±1,14 | 80,8 |
| 300 | 9,36±1,03 | 93,6 | 8,89±1,11 | 88,9 | 9,41±1,21 | 94,1 |

Як видно з даних табл. 4.3 вивільнення метронідазолу з модельних зразків починається через 30 хв експозиції і знаходиться на рівні 5,9 %-6,7 %.

Вивільнення метронідазолу відбувається протягом всього часу експерименту – 300 хв та досягає 88,9 %-94,1 %. Порівняльний аналіз представлених даних показує, що вивільнення метронідазолу з модельних зразків 1/1 і 7/6 відбувається практично на одному в тому же рівні. Це пов'язано з способом введення АФІ до основи та технологією виготовлення, зокрема в модельних зразках за технологією виготовлення 1 ментол та метронідазол введено до масла вазелінового, а за технологією 6 – ментол введено до сплаву масла вазелінового з ПАР, після його повного розчинення, введено метронідазол у формі суспензії. Отже, оптимальною технологією є розчинення ментолу в олійній фазі та додавання метронідазолу у формі суспензії.

Вивільнення метронідазолу з модельного зразка 2/6 дещо відстає від вивільнення зі зразків 1/1 і 7/6. Це обумовлено тим, що до складу модельного зразка 2/6 входить вазелін, що підвищує в'язкість системи. Тому вивільнення метронідазолу зі зразка 2/6 відбувається повільніше, ніж вивільнення зі зразків 1/1 і 7/6. Діаграма залежності вивільнення метронідазолу з модельних зразків від часу наведено на рис. 4.2.

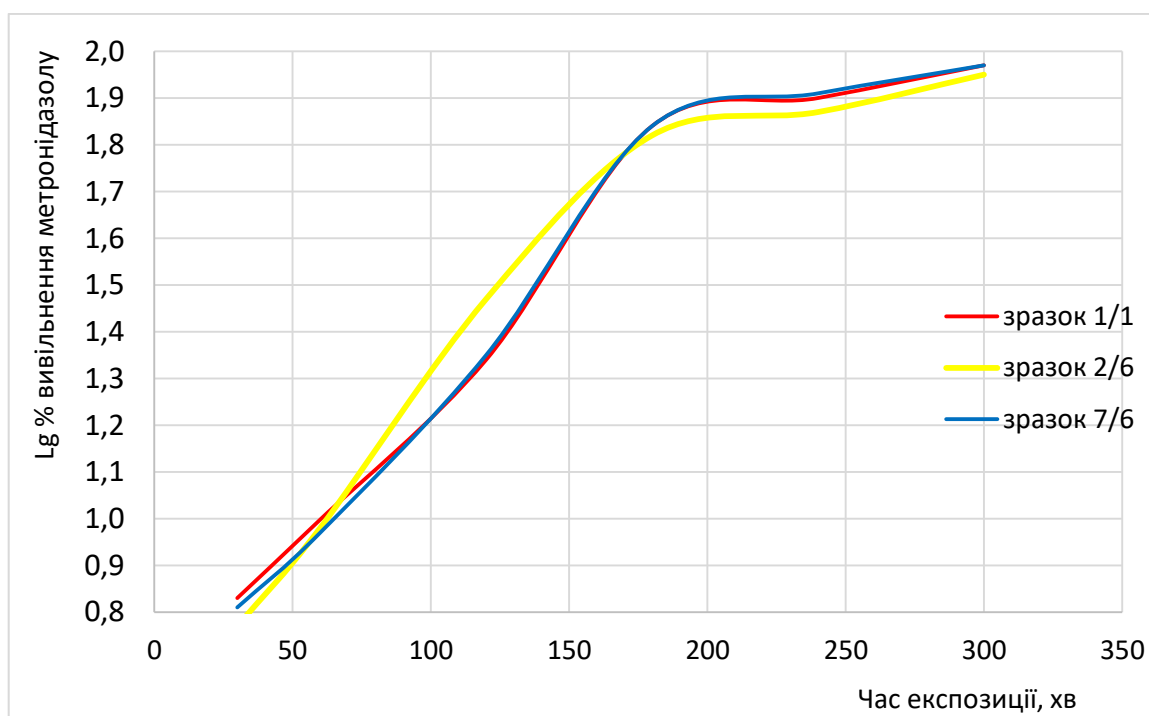


Рисунок 4.2 Діаграма залежності вивільнення метронідазолу з модельних зразків від часу експозиції

Як видно з рис. 4.2 вивільнення метронідазолу з модельних зразків 1/1 і 7/6 протягом 200 хв відбувається більш плавно, а з 200 хв до 300 хв – процес дещо повільнюється.

Вивільнення метронідазолу з модельного зразка 2/6 до 200 хв характеризується лінійністю. З 200 хв до 300 хв вивільнення повільнюється та досягає свого максимуму на 300 хв експозиції та складає 88,9 %.

Результати вивільнення гентаміцину сульфату з модельних зразків наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Результати вивільнення гентаміцину сульфату з модельних зразків
(n=5; P 95%)**

| Тривалість експозиції, хв | Кількість АФІ, що вивільнено | | | | | |
|---------------------------|------------------------------|-----|------------|-----|------------|-----|
| | зразок 1/1 | | зразок 7/6 | | зразок 2/6 | |
| | мг/г | % | мг/г | % | мг/г | % |
| 30 | 0,072±0,05 | 7,2 | 0,069±0,07 | 6,9 | 0,074±0,11 | 7,4 |
| 60 | 0,094±0,03 | 9,4 | 0,091±0,04 | 9,1 | 0,096±0,03 | 9,6 |
| 120 | 0,23±0,16 | 23 | 0,29±0,13 | 29 | 0,26±0,04 | 26 |
| 180 | 0,42±0,24 | 42 | 0,38±0,11 | 38 | 0,45±0,09 | 45 |
| 240 | 0,62±0,16 | 62 | 0,64±0,37 | 64 | 0,69±0,11 | 69 |
| 300 | 0,76±0,07 | 76 | 0,78±0,16 | 78 | 0,76±0,06 | 81 |

Як видно з даних табл. 4.4 вивільнення гентаміцину сульфату з модельних зразків починається через 30 хв експозиції і знаходиться на рівні 6,9 %-7,4 %. Вивільнення гентаміцину сульфату відбувається протягом всього часу експерименту – 300 хв та досягає 76 %-81 %.

Вивільнення гентаміцину сульфату з модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6 відбувається практично на одному в тому же рівні. Якщо порівнювати дані табл. 4.4 з отриманими результатами в табл. 4.3, можна стверджувати, що спосіб введення гентаміцину сульфату до основи сприяє пролонгації вивільнення активної речовини – розчин у воді з додаванням ксантану.

Протягом 60 хв вивільнення гентаміцину сульфату та метронідазолу практично знаходяться на однаковому рівні. Починаючи з 60 хв вивільнення гентаміцину сульфату відстає від процесу вивільнення метронідазолу. На наш погляд, це має практичне значення для лікування інфекційних захворювань та гнійних ран. Так, протягом 60 хв прогнозується активна фаза впливу на мікроорганізми, що обумовлено вивільненням і метронідазолу, і гентаміцину сульфату. Потім вивільнення гентаміцину сульфата переходить в пролонговану форму, що буде сприяти антимікробної активності препарату протягом тривалого часу.

Діаграма залежності вивільнення гентаміцину сульфата з модельних зразків від часу експозиції наведено на рис. 4.3.

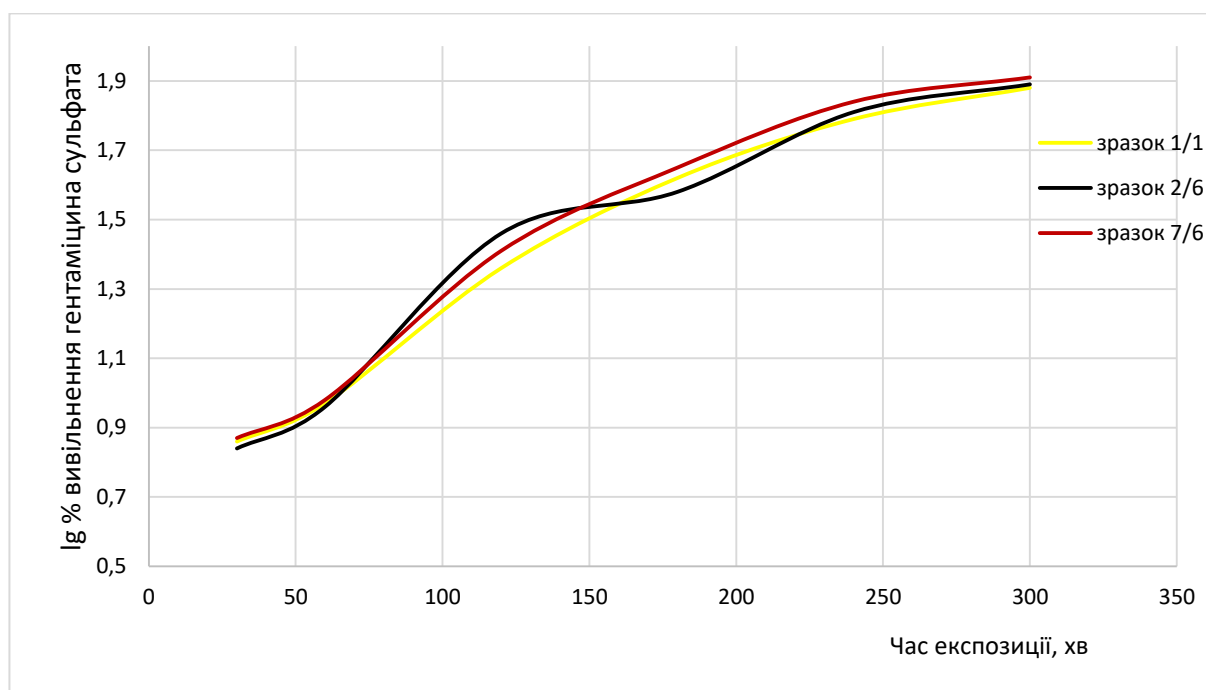


Рисунок 4.3 Діаграма залежності вивільнення гентаміцину сульфата з модельних зразків від часу експозиції

На рис. 4.3 представлена діаграма показує плавне вивільнення гентаміцину сульфата з модельних зразків 1/1, 7/6 і 2/6 протягом всього часу експозиції. Вивільнення гентаміцину сульфата з модельного зразка відбувається плавно протягом 120 хв. З 120 хв до 170 хв зменшується вивільнення гентаміцину сульфата, потім спостерігається плавне збільшення його вивільнення.

На наступному етапі дослідження нами проведені математичні розрахунки щодо встановлення кінетичних показників хімічної реакції активних речовин – швидкість реакції вивільнення, константа швидкості реакції та період напіввивільнення (напіврозкладу).

Швидкість реакції вивільнення розраховували за формулою (4.1):

$$K_B = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1}, \quad (4.1)$$

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

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

t_1 , t_2 – сек.

Швидкість реакції вивільнення метронідазолу:

$$K_{BM1} = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1} = \frac{\lg 6,7 - \lg 9,5}{3600 - 1800} = \frac{-0,15}{1800} = 8,3 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM2} = \frac{\lg 9,5 - \lg 22,1}{7200 - 3600} = \frac{-0,36}{3600} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM3} = \frac{\lg 22,1 - \lg 69,4}{10800 - 7200} = \frac{-0,5}{3600} = 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM4} = \frac{\lg 69,4 - \lg 80,1}{14400 - 10800} = \frac{-0,06}{3600} = 1,7 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM5} = \frac{\lg 80,1 - \lg 93,6}{18000 - 14400} = \frac{-0,07}{3600} = 1,9 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \text{ (для модельного зразку 1/1).}$$

$$K_{BM1} = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1} = \frac{\lg 5,9 - \lg 9,6}{3600 - 1800} = \frac{-0,21}{1800} = 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM2} = \frac{\lg 9,6 - \lg 29,7}{7200 - 3600} = \frac{-0,49}{3600} = 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM3} = \frac{\lg 29,7 - \lg 66,3}{10800 - 7200} = \frac{-0,35}{3600} = 9,7 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM4} = \frac{\lg 66,3 - \lg 74}{14400 - 10800} = \frac{-0,05}{3600} = 1,4 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM5} = \frac{\lg 74 - \lg 88,9}{18000 - 14400} = \frac{-0,08}{3600} = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \text{ (для модельного зразку 7/6).}$$

$$K_{BM1} = \frac{\lg C_{(1)} - \lg C_{(2)}}{t_2 - t_1} = \frac{\lg 6,4 - \lg 9,3}{3600 - 1800} = \frac{-0,06}{1800} = 3,3 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM2} = \frac{\lg 9,3 - \lg 22,4}{7200 - 3600} = \frac{-0,38}{3600} = 1,1 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM3} = \frac{\lg 22,4 - \lg 69,8}{10800 - 7200} = \frac{-0,49}{3600} = 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM4} = \frac{\lg 69,8 - \lg 80,8}{14400 - 10800} = \frac{-0,07}{3600} = 1,9 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BM5} = \frac{\lg 80,8 - \lg 94,1}{18000 - 14400} = \frac{-0,07}{3600} = 1,9 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \text{ (для модельного зразку 2/6)}.$$

Швидкість реакції вивільнення гентаміцину сульфата:

$$K_{BG1} = 6,1 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG2} = 1,1 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG3} = 7,2 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG4} = 4,7 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG5} = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \text{ (для модельного зразку 1/1)}.$$

$$K_{BG1} = 6,7 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG2} = 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG3} = 3,3 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG4} = 6,4 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG5} = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \text{ (для модельного зразку 7/6)}.$$

$$K_{BG1} = 6,1 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG2} = 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG3} = 6,7 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG4} = 5,3 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1};$$

$$K_{BG5} = 1,9 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \text{ (для модельного зразку 2/6)}.$$

Наступний показник, що показує швидкість реакції за концентрацій реагуючих речовин 1 моль/л – це константа швидкості реакції, яка залежить від природи речовин і температури.

Константу швидкості реакції визначали за формулою (4.2):

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C}, \quad (4.2)$$

де: k – константа швидкості реакції; сек^{-1} ;

t – час, сек;

C_0 – початкова концентрація (%) АФІ;

C – концентрація (%) вивільненої АФІ через час t .

Для метронідазолу (зразок 1/1) даний показник має наступні значення:

$$k_{M1} = 1,52 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M2} = 6,93 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{M3} = 1,68 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M4} = 3,80 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{M5} = 2,07 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M6} = 6,50 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1}$$

Для зразка 7/6:

$$k_{M1} = 1,59 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M2} = 6,935 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{M3} = 1,68 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M4} = 3,80 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{M5} = 2,07 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M6} = 6,50 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1}$$

Для зразка 2/6:

$$k_{M1} = 1,55 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M2} = 6,59 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{M3} = 1,38 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M4} = 3,33 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{M5} = 1,47 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{M6} = 3,38 \cdot 10^{-6} \text{ сек}^{-1}$$

Для гентаміцину сульфата (зразок 1/1) даний показник має наступні значення:

$$k_{G1} = 1,49 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G2} = 6,56 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{G3} = 2,03 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G4} = 8,02 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{G5} = 3,30 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G6} = 1,53 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

Для зразку 7/6:

$$k_{G1} = 1,50 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G2} = 6,50 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{G3} = 1,87 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G4} = 8,95 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{G5} = 3,08 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G6} = 1,39 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

Для зразку 2/6:

$$k_{G1} = 1,47 \cdot 10^{-3} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G2} = 6,50 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{G3} = 1,87 \cdot 10^{-4} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G4} = 7,39 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

$$k_{G5} = 2,56 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1} \qquad k_{G6} = 1,53 \cdot 10^{-5} \text{ сек}^{-1}$$

Наступник показник – період напіврозкладу АФІ, залежить від константи швидкості. Даний показник визначали за формулою (4.3):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}, \quad (4.3)$$

де: $t_{1/2}$ - період напіврозкладу, сек

k - константа швидкості, сек⁻¹

Для метронідазолу (зразок 1/1) даний показник має наступні значення:

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| $t_{1/2} M_1 = 455,92$ | $t_{1/2} M_2 = 1000$ |
| $t_{1/2} M_3 = 4125$ | $t_{1/2} M_4 = 18236,84$ |
| $t_{1/2} M_5 = 33478,26$ | $t_{1/2} M_6 = 106615,38$ |

Для зразку 7/6:

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| $t_{1/2} M_1 = 435,85$ | $t_{1/2} M_2 = 999,28$ |
| $t_{1/2} M_3 = 4125$ | $t_{1/2} M_4 = 18236,84$ |
| $t_{1/2} M_5 = 33478,26$ | $t_{1/2} M_6 = 106615,38$ |

Для зразку 2/6:

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| $t_{1/2} M_1 = 447,09$ | $t_{1/2} M_2 = 1051,59$ |
| $t_{1/2} M_3 = 5021,74$ | $t_{1/2} M_4 = 20810,86$ |
| $t_{1/2} M_5 = 47142,86$ | $t_{1/2} M_6 = 205029,59$ |

Для гентаміцину сульфату (зразок 1/1) даний показник має наступні значення:

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| $t_{1/2} r_1 = 465,10$ | $t_{1/2} r_2 = 1056,40$ |
| $t_{1/2} r_3 = 3413,79$ | $t_{1/2} r_4 = 8640,89$ |
| $t_{1/2} r_5 = 21000$ | $t_{1/2} r_6 = 45294,12$ |

Для зразку 7/6:

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| $t_{1/2} r_1 = 462$ | $t_{1/2} r_2 = 1066,15$ |
| $t_{1/2} r_3 = 3705,88$ | $t_{1/2} r_4 = 7743,02$ |
| $t_{1/2} r_5 = 22500$ | $t_{1/2} r_6 = 49856,12$ |

Для зразку 2/6:

| | |
|------------------------|-------------------------|
| $t_{1/2} r_1 = 471,43$ | $t_{1/2} r_2 = 1066,15$ |
|------------------------|-------------------------|

$$t_{1/2 \text{ r3}} = 3705,88$$

$$t_{1/2 \text{ r4}} = 9377,54$$

$$t_{1/2 \text{ r5}} = 27070,31$$

$$t_{1/2 \text{ r6}} = 45294,12$$

Аналіз математичних розрахунків показав, що константа швидкості реакції вивільнення зменшується протягом часу для всіх зразків (1/1, 7/6, 2/6) та для метронідазолу і гентаміцину сульфату. Це вказує на поступове зменшення біодоступності АФІ у часі.

Іншою характеристикою швидкості вивільнення речовин є період напіврозкладу речовини. Показано, що при збільшенні періоду вивільнення/напіврозкладу зменшується швидкість процесу елімінації. Отже, виходячи з даної величини, можна зробити висновок, що препарат має певну пролонгуючу дію. Це, на наш погляд, пов'язана з технологією виготовлення препарату.

Порівняльний аналіз показників хімічної реакції (константа швидкості вивільнення та швидкість вивільнення речовин) модельних зразків 1/1, 7/6 і 2/6 показує, що розрахункові показники мають майже однакові значення. Дані дослідження ще раз підтверджує попередні дослідження щодо вибору оптимального складу зразка і технологію виготовлення. Аналізуючи результати попередніх досліджень та висновки, нами для подальших досліджень обрано склад модельних зразків 1/1, 7/6 і 2/6. Враховуючи те, що склад модельного зразку 1/1 відрізняється від складу 2/6 відсутністю вазеліну, а технологія виготовлення 1 багатозафазна, нами для подальших досліджень обрано модельні зразки 2 і 7 за технологією виготовлення 6. Модельний зразок 2 з точки зору реології можна охарактеризувати як мазь, а модельний зразок 7 – крем. Склад модельних зразків наведено нижче:

| | 2/6 (мазь) | 7/6 (крем) |
|---------------------|------------|------------|
| Гентаміцину сульфат | 0,1 | 0,1 |
| Метронідазол | 1,0 | 1,0 |
| Ментол | 0,5 | - |

| | | |
|------------------|-------|-------|
| МСГ | 1,0 | 1,0 |
| Montanov 68 | 3,0 | 3,0 |
| Ксантан | 0,5 | 0,5 |
| Емульгатор №1 | 3,0 | 3,0 |
| Вазелін | 2,0 | - |
| Гліцерин | 5,0 | 5,0 |
| Цинку оксид | 2,0 | - |
| Масло вазелінове | 20,0 | 20,0 |
| Вода очищена до | 100,0 | 100,0 |

4.3 Опис технології виробництва мазі

Технологію МЛЗ розроблена з врахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, що входять до складу препарату та заснована на результатах попередніх досліджень.

Технологія виготовлення МЛЗ з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом включає в собі процеси плавлення, розчинення, перемішування, гомогенізації АФІ та допоміжних речовин. Технологічна схема виробництва препарату під умовною назвою ГММЦ-мазь складається з 9 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини. АФІ та допоміжні речовини проходять вхідний контроль якості. Після чого їх доставляють на майданчик за допомогою транспортних візків. На електронних вагах в збірники послідовно відважують всі компоненти і передають в щільно закритих ємкостях на стадії 2, 3, 4 та 5.

Стадія 2. Приготування гелю з гентаміцину сульфатом. Розраховану кількість гентаміцину сульфата і води очищеної завантажують в реактор-змішувач і перемішують за допомогою мішалки до повного розчинення гентаміцину сульфата (температура розчинення – 20-25 °С, час перемішування – 15±2 хв, режим роботи мішалки – 45±3 об/хв). Контролюють (візуально) повноту розчинення гентаміцину сульфату: прозора рідина жовтуватого

кольору, без нерозчинних частинок гентаміцину сульфату та механічних включень. В реактор до отриманого розчину завантажують відважену кількість ксантану та залишають на 15 ± 2 хв для набухання ксантану. Після чого перемішують за допомогою мішалки (45 ± 2 об/хв) протягом 20 ± 2 хв при температурному режимі $20-25$ °С. Отримують гель слабо жовтуватого кольору. Отриманий гель з *гентаміцину сульфатом* передають на стадію 5.

Стадія 3. Виготовлення основи. У реактор-змішувач з паровою сорочкою поступово завантажують відважену кількість МСГ, емульгатор №1, Montanov 68, масло вазелінове. Включають обігрів і розплавляють при температурі $55-60$ °С при постійному перемішуванні до утворення однорідної маси. Масу охолоджують до 30 ± 2 °С.

Стадія 4. Введення ментола, метронідазола та цинку оксида до основи. У реактор-змішувач (стадія 3) завантажують відважену кількість ментолу при постійному перемішуванні до повного його розчинення, час перемішування – 10 ± 2 хв, режим роботи мішалки – 45 ± 2 об/хв. Повноту розчинення перевіряють візуально. Розчин ментолу повинен бути прозорим, без забарвлення, не повинен містити нерозчинних частинок і механічних включень. До готової маси при перемішуванні (режим роботи мішалки – 45 ± 2 об/хв) додають відважену кількість метронідазолу, перемішують протягом 15 ± 2 хв. Концентрат повинен бути однорідним, жовтуватого кольору (метронідазол). Масу охолоджують до температурі $20-25$ °С при перемішуванні і до маси додають відважену кількість вазеліна. Перемішують протягом 15 ± 2 хв до однорідності маси (візуально). Потім додають відважену кількість цинку оксида. Перемішують протягом 20 ± 2 хв. Маса білого кольору злегка жовтуватого відтінку, однорідна. Готовий концентрат з ментолом і метронідазолом передають на стадію 5.

Стадія 5. Отримання мазі. У реактор-змішувач з основою (із стадії 4) порційно, при постійному перемішуванні, додають гель зі стадії 2. Перемішують протягом 15 ± 2 хв, після чого додають відважену кількість гліцерину. Перемішують до однорідності.

Стадія 6. Гомогенізація мазі. В реакторі під вакуумом проводять гомогенізацію (30 ± 2 хв). Проводять контроль проби шляхом відбору мазі із різних зон реактора. Проводять аналіз до відповідності до МКЯ: однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу. Готову мазь передають на стадію 7.

Стадія 7. Фасування мазі в туби. Готову мазь фасують (тубонаповнювальна машина) в туби алюмінієві. Контролюють точність дозування, маркування туб.

Стадія 8. Упаковка. Туби з інструкцією упаковують в пачки. Контрольною точкою є комплектність упаковки.

Стадія 9. Упаковка в групову тару. Пачки із стадії 8 упаковують в групову тару. Контроль - маркування на груповій етикетці

Технологічна схема виробництва МЛЗ з критичними контрольними точками наведено на (рис. 4.4).

Технологію мазі апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків.

Технологія виробництва ЛЗ у формі мазі під умовною назвою ГММЦ-мазь випробувана в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» м. Харків (Додаток Г4, Г5).

Технологія виготовлення лікарського засобу апробована в аптечному закладі ВМКЦ Західного регіону (Додаток В₂); в аптечному закладі ВМКЦ Південного регіону (Додаток В₁); НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (Додаток В₃, В₄). Затверджені технологічні інструкції по виготовленню розроблених МЛЗ, що впроваджено в аптечному закладі НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (Додаток Г1), ВМКЦ Західного регіону (Додаток Г2); в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Додаток Г3).

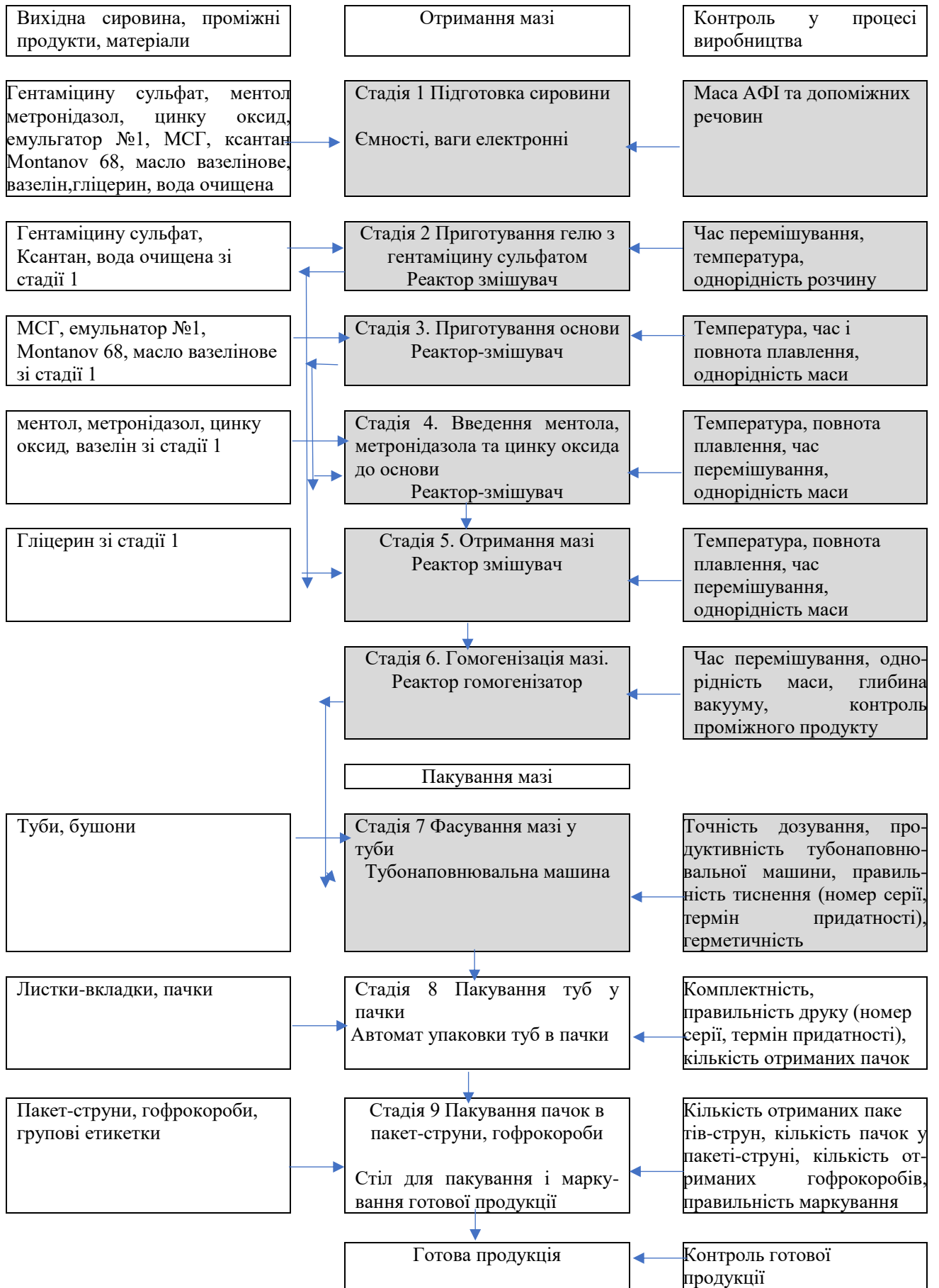


Рис. 4.4 Блок-схема виробництва мазі ГММЦ-мазь

Блок-схема виробництва препарату ГММЦ-крем наведено в Додатку Д₁.

Технологічна схема виробництва (виготовлення) мазі ГММЦ-мазь в умовах аптек наведено на рис. 4.5.

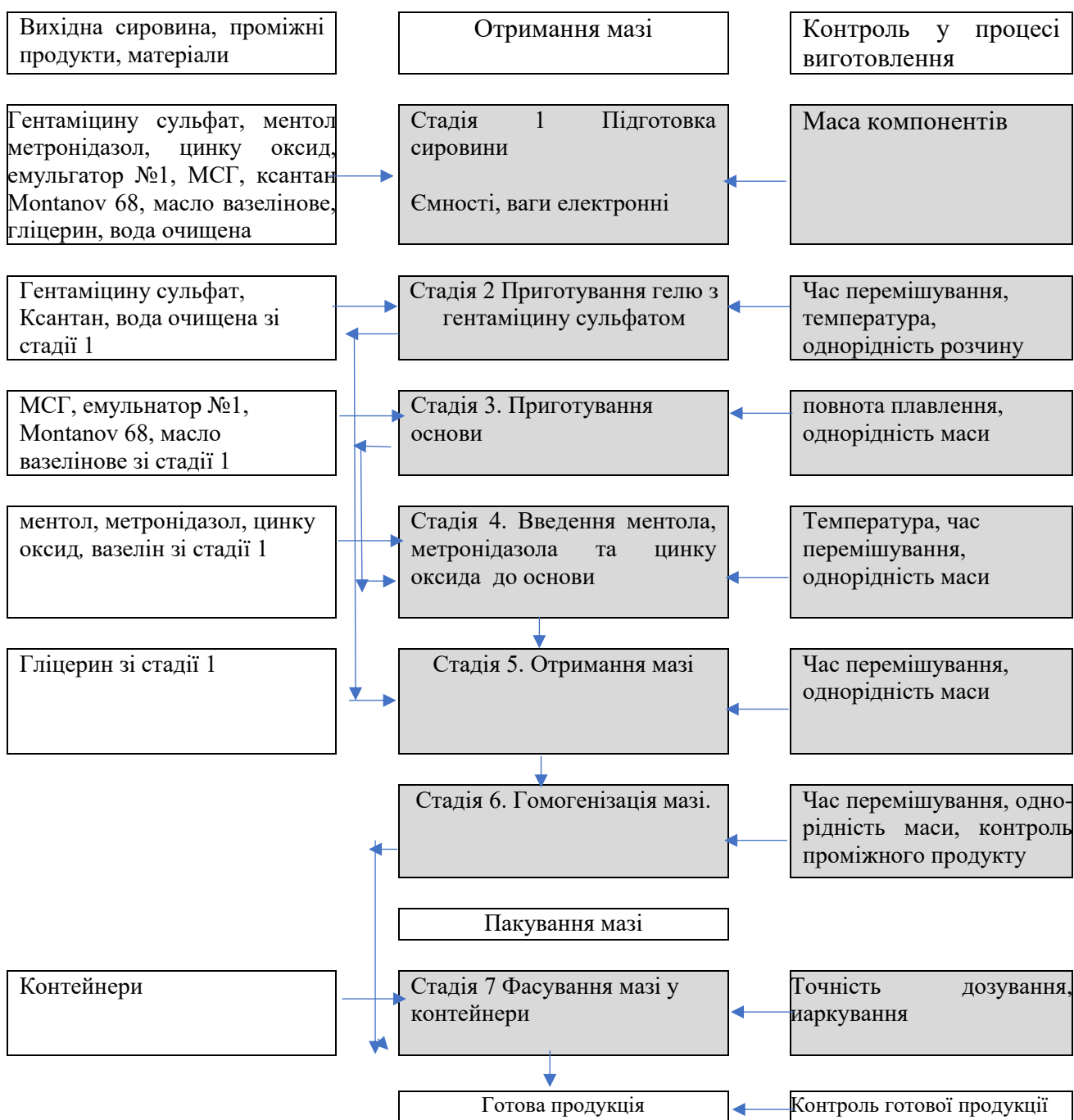


Рис. 4.5 Блок-схема виготовлення мазі ГММЦ-мазь

Технологічна схема виробництва (виготовлення) крему в аптечних умовах наведено в Додатку Д₂.

4.4 Фізико-хімічні дослідження МЛЗ у формі мазі та крему під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем

Вивчення фізико-хімічних властивостей МЛЗ під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем проведено протягом 27 міс зберігання при температурному режимі 2-8 °С та 15-25 °С. Дослідження проведені як після виготовлення, так і в процесі зберігання [223, 224]. Випробуванню піддавались МЛЗ як промислового виробництва (туби), так і аптечного виготовлення (контейнери оранжового скла).

Осмотична активність мазі та крему досліджували методом діалізу через напівпроникну мембрану (розд. 2).

Результати дослідження наведено на рис. 4.5 та 4.6.

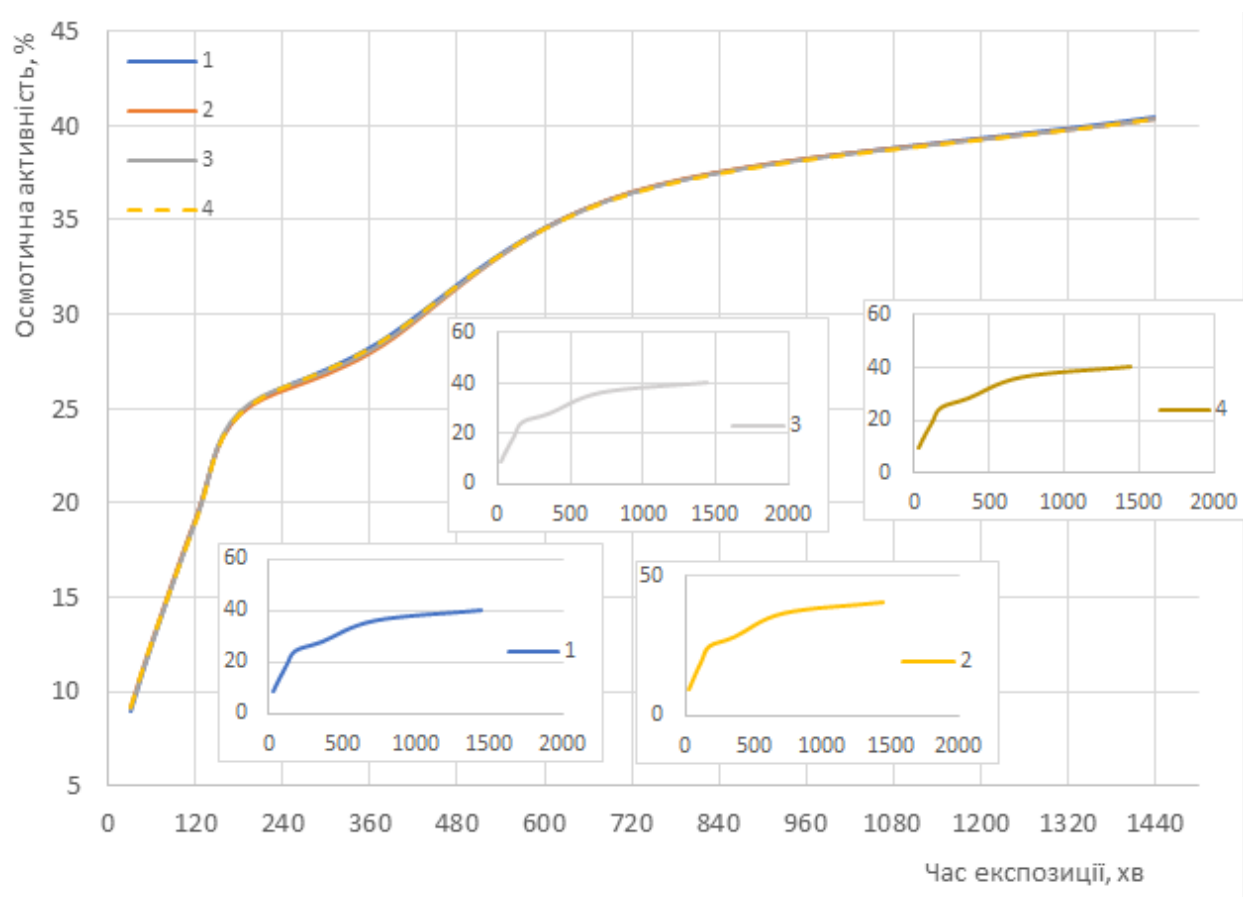


Рисунок 4.5 Діаграма осмотичної активності в залежності від часу експозиції: 1 – основа мазі; 2 – ГММЦ-мазь після виготовлення; 3 – ГММЦ-мазь протягом 6 міс зберігання при температурі 2-8 °С та 4 – 15-25 °С.

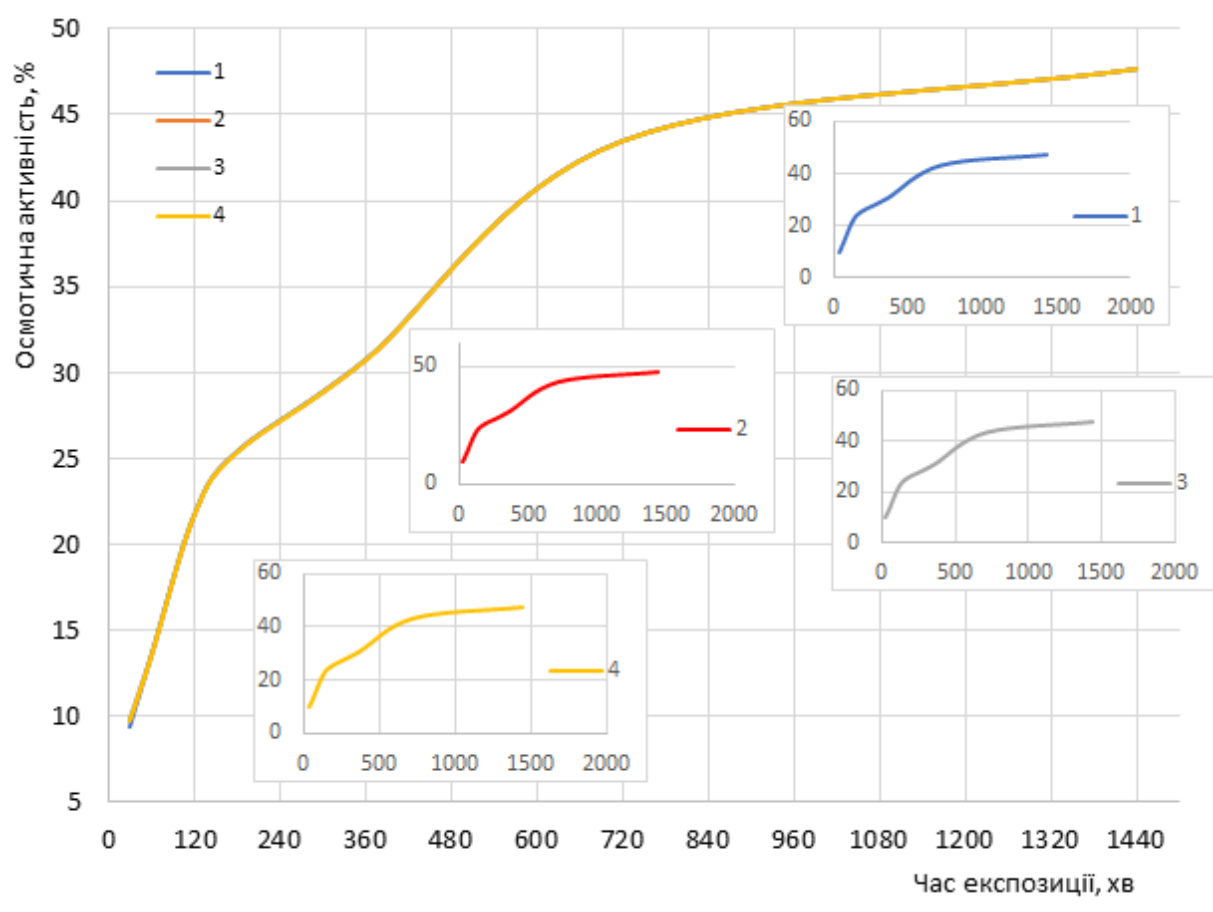


Рисунок 4.6 Діаграма осмотичної активності в залежності від часу експозиції: 1 – основа крему; 2 – ГММЦ-крем після виготовлення; 3 – ГММЦ-крем протягом 27 міс зберігання при температурі 2-8 °С та 4 – 15-25 °С.

Вивчення осмотичної активності проводили в порівнянні з плацебо (плацебо-крем, плацебо-мазь), що надасть можливість оцінювати вплив основи на осмотичну активність препарату.

На рис. 4.5 та 4.6 представлено діаграми зразків при різних умовах зберігання та безпосередньо після виготовлення. Як видно з рисунків, осмотична активність всіх зразків мазі та крему мають практично однакові значення тому діаграма на рисунку утворює одну лінію. На рис.4.5 та 4.6 також представлені окремі діаграми осмотичної активності зразків (1 – 4) мазі та крему. Отже, виходячи з отриманих результатів дослідження, можна зробити висновок, що АФІ не впливають на осмотичну активність зразків мазі та крему протягом 27 міс зберігання при різних температурних режимах. Аналіз даних

рис. 4.5 та 4.6 показав, що досліджувані зразки не проявляють виражену осмотичну активність протягом 1440 хв експозиції. Так, максимальне поглинання рідини зразками складає від 40,37-40,42 % (мазь) та 47,62-47,63 % (крем), що відповідає медико-біологічним вимогам щодо створення МЛЗ для лікування ран у 2-ій при переході в 3-ю фазу ранового процесу.

Кисотно-лужний баланс. Визначення показника рН розроблених МЛЗ з метою встановлення специфікаційних характеристик, а також вивчення даного показника протягом терміну зберігання є обов'язковим. Зміна показника рН протягом терміну зберігання вказує на процеси, що можуть відбуватися: стабільність, ефективність тощо. Дослідження проводили відповідно до методики, що наведено у розд.2. Отримані результати проведеного дослідження наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Значення рН ГММЦ-мазі та ГММЦ-крему протягом терміну зберігання
(n=5; P95%)**

| Серія | рН | | | |
|--------|------------|--------------|--|-------------|
| | МЛЗ | мазь-плацебо | зберігання протягом 27 міс при температурі | |
| | | | 2-8 °С | 15-25 °С |
| | ГММЦ-мазь | | | |
| 030321 | 6,52± 0,12 | 6,51 ± 0,27 | 6,58± 1,25 | 6,55 ± 1,17 |
| 110321 | 6,59± 0,14 | 6,57 ± 0,17 | 6,52± 0,84 | 6,60 ± 0,74 |
| 300321 | 6,57± 0,22 | 6,60 ± 0,33 | 6,60± 1,07 | 6,58 ± 0,93 |
| 090621 | 6,55± 1,19 | 6,57 ± 0,24 | 6,57± 0,42 | 6,54 ± 1,26 |
| 220621 | 6,56± 0,32 | 6,59 ± 1,11 | 6,55± 1,31 | 6,53 ± 0,71 |
| | ГММЦ-крем | | | |
| 050321 | 6,48± 1,23 | 6,47 ± 1,04 | 6,58± 0,25 | 6,55 ± 1,03 |
| 120321 | 6,48± 0,47 | 6,48 ± 0,87 | 6,52± 1,31 | 6,60 ± 1,24 |
| 010421 | 6,50± 0,39 | 6,49 ± 1,34 | 6,60± 1,12 | 6,58 ± 1,13 |
| 120621 | 6,51± 0,84 | 6,51 ± 1,17 | 6,57± 1,11 | 6,54 ± 0,97 |
| 270621 | 6,51± 0,19 | 6,50 ± 2,03 | 6,55± 1,27 | 6,53 ± 1,14 |

Скринінг даних табл. 4.5 показав, що показники рН всіх досліджуваних зразків ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем лежать у межах від 6,51 до 6,60 (мазь) і від 6,48 до 6,60 (крем) та відповідають рН шкіри. Також встановлено, що АФІ не впливають на кислотно-лужний баланс розроблених МЛЗ як безпосередньо після виготовлення, так і зберігання протягом 27 міс при різних умовах зберігання.

Визначення однорідності ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем проводили за методикою ДФУ (розд. 2). Дослідження проведені на 5 серіях ЛЗ, по 5 зразків в кожній серії. Аналіз експериментальних даних показав, що всі зразки однорідні.

Термо-та колоїдна стабільність ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем. Однією із вимог до суспензійних МЛЗ є термо- та колоїдна стабільність при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем. Методики визначення описані в розд. 2.

У результаті експерименту доведено, що у жодній пробірці не спостерігалось розшарування, тобто всі опрацьовані зразки були стабільними.

Маса вмісту туб та контейнеру. Маса вмісту туб ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем складає по 28.80 г-31.20 г. Середня маса вмісту 10 туб складає 29.61г-30.39г.

Фасовка ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем при екстемпоральному виготовленні передбачає використання як первинна упаковка пластмасові контейнери з жовтогарячого скла. Маса вмісту контейнера знаходиться в межах 27,6 г - 32,4 г.

Визначення герметичності контейнеру проведено за методикою, що наведено в ДФУ 1 вид. (Додаток 2) (с. 511) та описано в розд. 2. Дослідження показали, що всі зразки є герметичними.

4.5 Реологічні дослідження МЛЗ

Державна фармакопея України визначає МЛЗ як рідини з неньютонівським типом течії, структурною в'язкістю,

псевдопластичними/пластичними та тиксотропними властивостями. Сукупність цих властивостей можна визначити за допомогою реометрів, заснованих на поетапному руйнуванні структури м'якого лікарського засобу та подальшим відновленням.

Структурно-механічні характеристики відображають таке поняття, як «консистенція», яка суттєво впливає на технологічні процеси під час виробництва (гомогенізація, транспортування по трубопроводах, фасування тощо), а також на споживчі властивості при їх використанні: видавлювання із туб, нанесення на шкіру чи слизову оболонку (рівномірне розподілення, адгезивні властивості), що в кінцевому результаті впливає на якість та ефективність лікарського засобу.

Вимірювання реологічної поведінки зразків було виконано на приладі Rheolab QC (фірма «Anton Paar» Австрія).

Коефіцієнти динамічного розрідження зразків визначали за швидкостей зсуву 3,4 і 10,3 с^{-1} та 27,4 і 150 с^{-1} . На підставі отриманих результатів розраховували величини коефіцієнтів динамічного розрідження системи за формулами 2.3 та 2.4:

Результати реологічних досліджень наведено на рис. 4.7-4.10, що вказує на взаємозв'язок напруги зсуву і структурної в'язкості зі швидкістю зсуву (рис. 4.7 та 4.9).

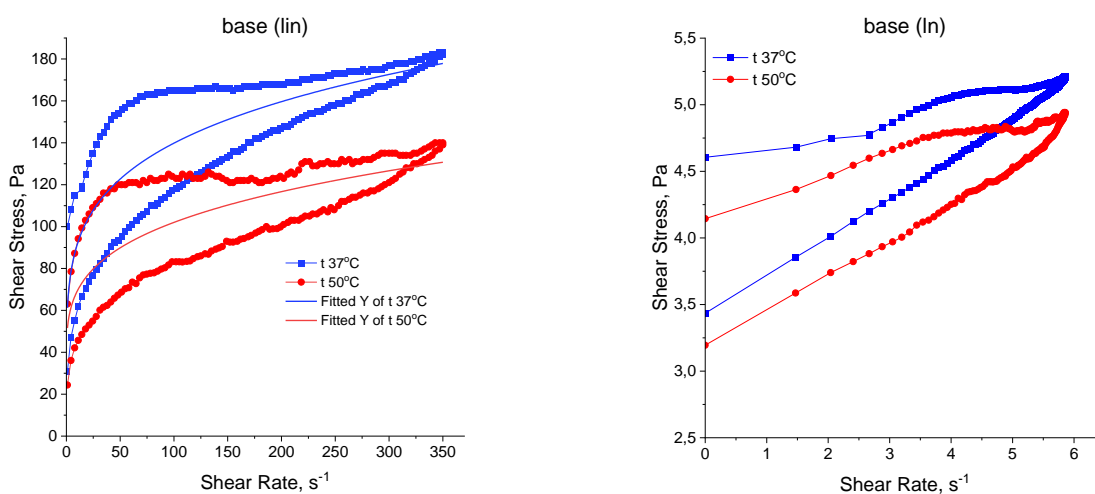


Рис. 4.7 Реограми плинуну мазевої основи в лінійних та логарифмічних координатах

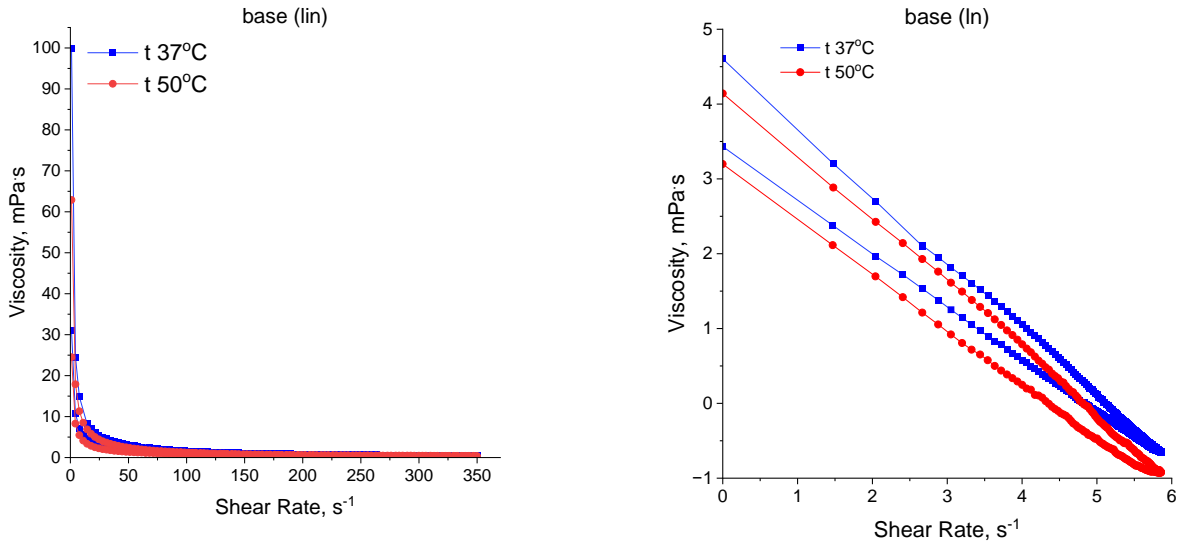


Рисунок 4.8 Залежність в'язкості від швидкості зсуву маzewої основи в лінійних та логарифмічних координатах

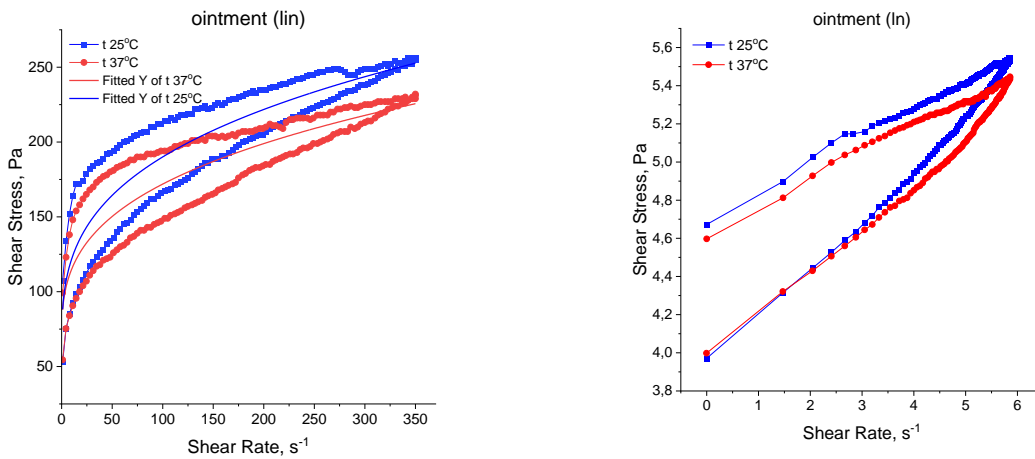


Рисунок 4.9 Реограми плинущазі в лінійних та логарифмічних координатах

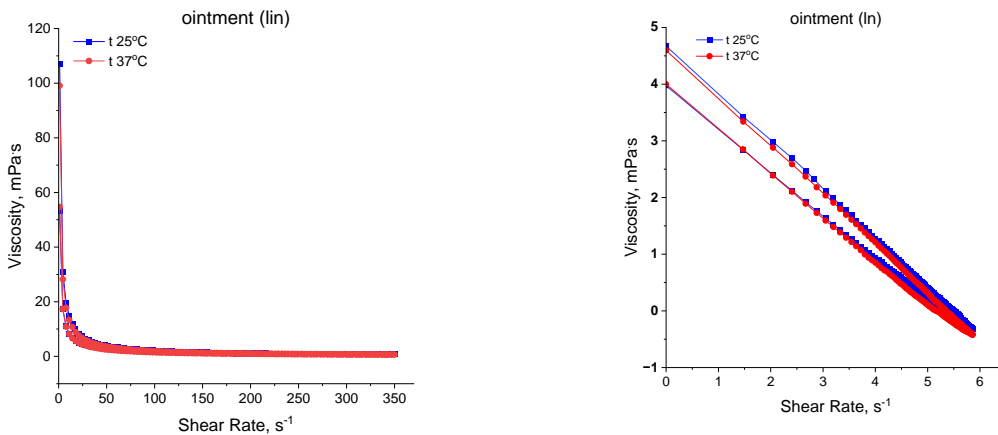


Рисунок 4.10 Залежність в'язкості від швидкості зсуву мазі в лінійних та логарифмічних координатах

Як видно із рис. 4.8, 4.10, усі досліджувані зразки мають псевдопластичний тип плинну, оскільки в'язкість зменшується при зростанні швидкості зсуву.

На графіках в логарифмічних координатах видно відсутність прямої пропорційної залежності в'язкості зсуву від напруги зсуву яка не помітна на графіках в лінійних координатах. Це підтверджує псевдопластичну поведінку зразків.

Досліджувані зразки досить стійкі до прикладеної напруги зсуву, межа плинну зразків, розрахована за моделлю Hershel, складає 12,91 Па та 31,47 Па для мазевої основи виміряних при 37°C та 50°C відповідно та 54,99 Па і 63,10 Па для мазі при 25°C та 37°C відповідно. Тобто плин зразків відбувається лише при досягненні зазначеної межі плинну, а до того моменту зразки ведуть себе як в'язко-пружні тверді тіла. Межа плинну – це напруга, яка викликає необмежену деформацію в момент, коли зразок починає плиннути. Межа плинну відповідає переходу дисперсної системи від пружної до пластичної деформації або гранична напруга, нижче якої зразок поводить себе як тверде тіло.

Зразки є тиксотропними системами, оскільки структура частково відновлюється після прикладеної напруги зсуву, про що свідчить значна площа петлі гістерезису. Верхня крива петлі гістерезису описує поведінку потоку під час поетапного руйнування структури за допомогою збільшення швидкості зсуву, а низхідна крива характеризує відновлення системи при зменшенні швидкості зсуву. Як видно із рис. 4.6, 4.8, відновлення системи відбувається із запізненням, на що вказує утворена площа петлі гістерезису. Тиксотропія структурованих дисперсних систем виявляється у розрідженні у разі досить інтенсивного перемішування та їх загущення після припинення механічної дії. Розраховані структурно-механічні показники препарату при 37 °C наведено в табл. 4.6.

Дисперсна система досліджуваних зразків представлена емульсією о/в, стабілізованих як за допомогою утворення структурно-механічного бар'єру на межі розподілу фаз емульгаторами Montanov 68 та Емульгатор №1, так і за

допомогою утворення просторової решітки високомолекулярним полісахаридом ксантаном.

Таблиця 4.6

Розраховані структурно-механічні показники препарату при 37 °С

| Показники | | Основа | крем |
|------------------------------------|---------------------|--------|-------|
| Межа плину за Hershel | τ_0, Pa | 12,91 | 63,10 |
| Коефіцієнт динамічного розрідження | $K_{d1}, \%$ | 66,58 | 52,83 |
| | $K_{d2}, \%$ | 77,55 | 77,28 |

Введення до маzewої основи активних речовин гентаміцину сульфату, метронідазолу та цинку оксиду підвищує реологічні показники мазі в порівнянні із маzewою основою. Структурно-механічні властивості дисперсної системи зменшуються при збільшенні температури, тому для полегшення транспортування системи по технологічних лініях передачі при виробництві мазі допустиме нагрівання системи.

Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d2} , розрахований на високих швидкостях зсуву для маzewої основи і для мазі практично однаковий і становить 77,55 % та 77,28 % відповідно, тобто дисперсна система в однаковій мірі розріджується при досягненні швидкості зсуву 150 c^{-1} . Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} для мазі складає 52,38% і є меншим в порівнянні до K_{d1} маzewої основи 66,58%, так як мазь виявляє вищі структурно-механічні показники.

Таким чином, здійснено реологічні дослідження маzewої основи та мазі і встановлено, що введення до основи мазі активних компонентів призводить до підвищення вихідних структурно-механічних показників. Мазь виявляє псевдопластичний тип плину дисперсної системи, із високою межею плину та тиксотропністю.

4.6 Вивчення стабільності і терміну придатності МЛЗ під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем

Термін придатності ЛЗ – це показник його якості. За показниками фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних досліджень можна судити про стабільність ЛЗ протягом певного періоду та умов зберігання.

Вивчення стабільності ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем проводили на п'яти серіях, розфасованого в туби алюмінієві з внутрішнім лаковим покриттям та контейнерах з жовтогарячого скла по 30 г.

Термін зберігання ЛЗ визначали при двох температурних режимах – в кімнатних умовах (15-25)°С та у холодильнику (2-8) °С.

Дослідження фізико-хімічних показників проводили спочатку після приготування, потім через кожні 3, 6 місяців протягом 27 міс зберігання. Стабільність розробленого ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем оцінювали за наступними показниками: органолептичні, фізико-хімічні (опис, рН), ідентифікація і кількісне визначення АФІ, середня маса вмісту упаковки, однорідність, мікробіологічна чистота.

Результати вивчення стабільності ЛЗ ГММЦ-мазь наведено в табл. 4.7 та 4.8.

Таблиця 4.7

Результати фізико-хімічних показників ЛЗ ГММЦ-мазь протягом 27 міс зберігання при температурі 15-25 °С (n=5; P95%)

| Назва показника | Термін зберігання, міс | | | | | | |
|-----------------|--|---|---|----|----|----|----|
| | Початок | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 27 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Серія 030321 | | | | | | | |
| Опис | однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу | | | | | | |
| Ідентифікація | | | | | | | |
| Метронідазол | Метод ВЕРХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка метронідазолу повинен співпадати з часом утримування піка метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |

Продовження табл. 4.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ментол | Метод ГХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ментолу повинен співпадати з часом утримування піка ментолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Кількісний вміст | | | | | | | |
| Метронідазол, мг/г | 9,0 -10,5 | 9,94±1,54 | 9,94±1,11 | 9,94±1,35 | 9,94±1,03 | 9,94±1,11 | 9,94±1,07 |
| Ментол, мг/г | 4,5-5,5 | 4,90±0,96 | 4,89 ±1,09 | 4,89±1,04 | 4,90±1,13 | 4,91±0,74 | 4,971±1,13 |
| Гентаміцин, мг/г | Кожні 1000 МО еквівалентними 1 мг гентаміцину Довірчі інтервали мають становити не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту | 0,96±0,11 | 0,96±0,32 | 0,96±1,07 | 0,96±0,96 | 0,97±0,57 | 0,97±1,09 |
| Цинку оксид | 45,0-55,0 | 49,97±3,11 | 49,97±2,67 | 50,01±3,07 | 50,02±1,17 | 50,02±2,24 | 50,02±2,75 |
| pH | 5,5 - 7,0 | 6,54±1,11 | 6,54 ±1,27 | 6,54±2,10 | 6,55±0,74 | 6,55±1,21 | 6,55±1,17 |
| Мікробіологіч на чистота | В 1 г препарату допускається не > 10 ² аеробних бактерій і грибів сумарно, відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S.aureus | | | | | | |
| Маса вмісту туби, г | 28,8-31,2 | 29,2±3,1 | 29,3±2,3 | 29,3±2,1 | 29,3±2,7 | 29,4±2,2 | 29,3±4,1 |
| Серія 220621 | | | | | | | |
| Опис | однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу | | | | | | |
| Ідентифікація | | | | | | | |
| Метронідазол | Метод ВЕРХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка метронідазолу повинен співпадати з часом утримування піка метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Ментол | Метод ГХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ментолу повинен співпадати з часом утримування піка ментолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Кількісний вміст | | | | | | | |
| Метронідазол, мг/г | 9,0 -10,5 | 9,98±1,37 | 9,98±2,47 | 9,99±1,73 | 9,99±2,27 | 9,99±2,07 | 9,99±2,87 |

Продовження табл. 4.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ментол, мг/г | 4,5-5,5 | 4,96±1,16 | 4,96 ±2,21 | 4,98±1,47 | 4,98±1,92 | 4,98±1,53 | 4,98±1,75 |
| Гентаміцину сульфат, мг/г | Кожні 1000 МО еквівалентними 1 мг гентаміцину Довірчі інтервали мають становити не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту | 0,98±0,43 | 0,98±0,17 | 0,98±0,57 | 0,97±0,41 | 0,98±0,23 | 0,98±1,19 |
| Цинку оксид | 45,0-55,0 | 51,04±4,23 | 51,04±3,19 | 51,04±3,46 | 51,04±3,79 | 51,06±3,21 | 51,07±3,97 |
| pH | 5,5 - 7,0 | 6,53±2,17 | 6,53 ±2,11 | 6,54±2,19 | 6,54±1,43 | 6,54±2,75 | 6,55±2,69 |
| Мікробіологічна чистота | В 1 г препарату допускається не > 10 ² аеробних бактерій і грибів сумарно, відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S.aureus | | | | | | |
| Маса вмісту туби, г | 28,8-31,2 | 29,4±2,7 | 29,4±3,1 | 29,4±2,9 | 29,4±2,6 | 29,4±3,2 | 29,4±3,4 |

Таблиця 4.8

Результати фізико-хімічних показників ЛЗ ГММЦ-мазь протягом 27 міс зберігання при температурі 8-15 °С (n=5; P95%)

| Назва показника | Термін зберігання, міс | | | | | | |
|--------------------|--|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Початок | 3 | 6 | 12 | 18 | 24 | 27 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Серія 110321 | | | | | | | |
| Опис | однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу | | | | | | |
| Ідентифікація | | | | | | | |
| Метронідазол | Метод ВЕРХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка метронідазолу повинен співпадати з часом утримування піка метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Ментол | Метод ГХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ментолу повинен співпадати з часом утримування піка ментолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Кількісний вміст | | | | | | | |
| Метронідазол, мг/г | 9,0 -10,5 | 9,97±2,13 | 9,97±2,29 | 9,97±2,47 | 9,97±2,11 | 9,97±1,64 | 9,98±1,37 |
| Ментол, мг/г | 4,5-5,5 | 4,97±1,14 | 4,97 ±1,47 | 4,98±1,23 | 4,98±1,44 | 4,98±1,85 | 4,98±1,66 |

Продовження табл. 4.8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Гентаміцин, мг/г | Кожні 1000 МО еквівал ентними 1 мг гентаміцину Довірчі ін тервали ма ють станови ти не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту | 0,95±0,73 | 0,95±0,37 | 0,95±0,61 | 0,95±0,74 | 0,96±0,58 | 0,95±0,33 |
| Цинку оксид | 45,0-55,0 | 50,13±4,22 | 50,13±4,38 | 50,14±3,93 | 50,14±3,45 | 50,14±4,07 | 50,14±4,11 |
| pH | 5,5 - 7,0 | 6,51±1,07 | 6,51 ±1,04 | 6,51±1,08 | 6,51±1,14 | 6,52±1,83 | 6,52±1,68 |
| Мікробіологіч на чистота | В 1 г препарату допускається не > 10 ² аеробних бактерій і грибів сумарно, відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S.aureus | | | | | | |
| Маса вмісту туби, г | 28,8-31,2 | 30,1±3,7 | 30,1±3,1 | 30,1±3,9 | 30,1±2,9 | 30,1±3,1 | 30,1±3,3 |
| Серія 090621 | | | | | | | |
| Опис | однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу | | | | | | |
| Ідентифікація | | | | | | | |
| Метронідазол | Метод ВЕРХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка метронідазолу повинен співпадати з часом утримування піка метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Ментол | Метод ГХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ментолу повинен співпадати з часом утримування піка ментолу на хроматограмі розчину порівняння. | | | | | | |
| Кількісний вміст | | | | | | | |
| Метронідазол, мг/г | 9,0 -10,5 | 10,03±2,17 | 10,03±1,72 | 10,03±2,22 | 10,03±2,08 | 10,03±1,86 | 10,03±2,08 |
| Ментол, мг/г | 4,5-5,5 | 5,07±1,04 | 5,07±1,47 | 5,07±1,96 | 5,07±1,08 | 5,07±1,26 | 5,07±1,48 |
| Гентаміцин, мг/г | Кожні 1000 МО еквівал ентними 1 мг гентаміцину Довірчі ін тервали ма ють станови ти не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту | 0,97±0,88 | 0,97±0,46 | 0,97±0,97 | 0,97±0,82 | 0,97±0,79 | 0,97±0,34 |

Продовження табл. 4.8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Цинку оксид | 45,0-55,0 | 50,21±3,75 | 50,21±3,91 | 50,21±3,77 | 50,21±4,28 | 50,21±3,17 | 50,21±4,31 |
| pH | 5,5 - 7,0 | 6,55±1,43 | 6,55 ±1,19 | 6,55±1,15 | 6,55±1,75 | 6,55±1,56 | 6,55±1,89 |
| Мікробіологіч на чистота | В 1 г препарату допускається не > 10 ² аеробних бактерій і грибів сумарно, відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S.aureus | | | | | | |
| Маса вмісту туби, г | 28,8-31,2 | 30,1±3,5 | 30,1±3,4 | 30,1±2,7 | 30,1±3,2 | 30,1±3,8 | 30,1±3,1 |

Дослідження (табл. 4.7 та 4.8) показало, що при різних умовах зберігання всі показники технологічної якості препарату знаходяться в межах норми. Результати інших досліджуваних серій були ідентичними.

Проведені також дослідження щодо визначення антимікробної активності (табл. 4.9 і 4.10) та мікробіологічної чистоти (табл. 4.11 і 4.12) розроблених ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем протягом терміну зберігання за різних умов зберігання. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що зразки МЛЗ витримували тести за всіма показниками протягом 27 місяців зберігання у тубах та контейнерах при температурі 2-25°C.

Показано, що антимікробна активність розроблених МЛЗ протягом усього терміну зберігання – 27 міс, не змінюється.

Таблиця 4.9

Антимікробна активність ЛЗ ГММЦ-мазь в процесі зберігання при температурі 2-25 °C (n=5; P95%)

| Термін зберігання, міс. | Тест-культури | | | | |
|---|---------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| | <i>E.coli</i> | <i>S.aureus</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>C.tenuis</i> | <i>A.niger</i> |
| Зони затримки росту мікроорганізмів, мм | | | | | |
| Зразки, що зберігалися при температурі 2-8 °C (серія 220621) | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| початок | 60,0±0,7 | 60,0±0,8 | 35,7±0,6 | 0 | 15,1±0,4* |
| 6 | 60,0±0,3 | 60,0±0,2 | 35,6±0,3 | 0 | 15,0±0,3* |
| 12 | 60,1±0,7 | 60,0±0,1 | 35,6±0,7 | 0 | 15,0±0,1* |
| 18 | 60,0±2,1 | 60,1±0,9 | 35,6±0,2 | 0 | 15,1±0,6* |
| 24 | 60,0±1,6 | 60,1±0,2 | 35,5±0,2 | 0 | 15,1±0,1* |
| 27 | 60,0±2,2 | 60,0±0,1 | 35,6±0,5 | 0 | 15,1±0,3* |

Продовження табл. 4.9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|----------|----------|----------|---|-----------|
| Зразки, що зберігалися при температурі 15-25 °С (серія 110321) | | | | | |
| початок | 60,1±0,3 | 60,2±0,4 | 35,3±0,3 | 0 | 15,2±0,1* |
| 6 | 60,1±0,4 | 60,1±0,1 | 35,6±0,2 | 0 | 15,1±0,2* |
| 12 | 60,2±0,8 | 60,1±0,4 | 35,4±0,1 | 0 | 15,2±0,3* |
| 18 | 60,0±0,4 | 60,1±0,6 | 35,6±0,3 | 0 | 15,1±0,2* |
| 24 | 60,1±0,2 | 60,2±0,7 | 35,5±0,1 | 0 | 15,0±0,4* |
| 27 | 60,1±0,6 | 60,1±0,3 | 35,5±0,4 | 0 | 15,1±0,7* |

Примітка: 1. * - спостерігається фунгістатична дія

Таблиця 4.10

Антимікробна активність ЛЗ ГММЦ-крем в процесі зберігання при температурі 2-25 °С (n=5; P95%)

| Термін зберігання, міс. | Тест-культури | | | | |
|---|---------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| | <i>E.coli</i> | <i>S.aureus</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>C.tenuis</i> | <i>A.niger</i> |
| Зони затримки росту мікроорганізмів, мм | | | | | |
| Зразки, що зберігалися при температурі 2-8 °С (серія 120321) | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| початок | 60,0±2,3 | 60,0±1,2 | 35,7±1,1 | 0 | 15,2±0,2* |
| 6 | 60,0±1,4 | 60,1±0,7 | 35,6±0,7 | 0 | 15,2±0,5* |
| 12 | 60,1±0,9 | 60,1±0,6 | 35,6±2,1 | 0 | 15,1±0,1* |
| 18 | 60,1±1,7 | 60,1±1,8 | 35,6±1,7 | 0 | 15,2±0,6* |
| 24 | 60,1±2,3 | 60,1±1,5 | 35,5±1,9 | 0 | 15,1±0,1* |
| 27 | 60,1±1,7 | 60,1±2,2 | 35,5±2,4 | 0 | 15,1±0,3* |
| Зразки, що зберігалися при температурі 15-25 °С (серія 010421) | | | | | |
| початок | 60,2±2,1 | 60,1±2,3 | 35,3±2,4 | 0 | 15,2±0,1* |
| 6 | 60,1±1,7 | 60,1±2,7 | 35,6±1,6 | 0 | 15,2±0,1* |
| 12 | 60,2±1,5 | 60,1±2,8 | 35,4±1,2 | 0 | 15,1±0,3* |
| 18 | 60,2±2,6 | 60,1±1,2 | 35,6±2,6 | 0 | 15,1±0,5* |
| 24 | 60,2±1,5 | 60,1±2,4 | 35,5±1,5 | 0 | 15,0±0,4* |
| 27 | 60,1±1,3 | 60,1±1,6 | 35,5±2,4 | 0 | 15,1±0,3* |

Примітка: 1. * - спостерігається фунгістатична дія

Вивчення показника «мікробіологічна чистота» ЛЗ під умовними назвами ГММЦ-крем та ГММЦ-мазь показав відповідність результатів до вимог ДФУ (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Мікробіологічна чистота МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем в процесі зберігання (n=5; P95%)

| Термін зберігання, міс. | Кількість КУО/1 г | | Наявність бактерій родин <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> |
|---|-------------------|----------|---|
| | бактерій | грибів | |
| ЛЗ ГММЦ-мазь | | | |
| Зберігання при температурі 2-8 °С (серія 220621) | | | |
| Початок | <10 | <10 | Відсутні |
| 6 | <10 | <10 | Відсутні |
| 12 | <10 | <10 | Відсутні |
| 18 | <10 | <10 | Відсутні |
| 24 | <10 | <10 | Відсутні |
| 27 | <10 | <10 | Відсутні |
| Зберігання при температурі 15-25 °С (серія 110321) | | | |
| Початок | <10 | <10 | Відсутні |
| 6 | <10 | <10 | Відсутні |
| 12 | <10 | <10 | Відсутні |
| 18 | <10 | <10 | Відсутні |
| 24 | <10 | <10 | Відсутні |
| 27 | <10 | <10 | Відсутні |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ГММЦ-крем | | | |
| Зберігання при температурі 2-8 °С (серія 120321) | | | |
| Початок | <10 | <10 | Відсутні |
| 6 | <10 | <10 | Відсутні |
| 12 | <10 | <10 | Відсутні |
| 18 | <10 | <10 | Відсутні |
| 24 | <10 | <10 | Відсутні |
| 27 | <10 | <10 | Відсутні |
| Зберігання при температурі 15-25 °С (серія 010421) | | | |
| Початок | <10 | <10 | Відсутні |
| 6 | <10 | <10 | Відсутні |
| 12 | <10 | <10 | Відсутні |
| 18 | <10 | <10 | Відсутні |
| 24 | <10 | <10 | Відсутні |
| 27 | <10 | <10 | Відсутні |

На основі проведених досліджень запропонована специфікацію МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Специфікація МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем

| Назва розділу | Допустимі межі | | Методи контролю |
|---------------------------|--|-----------|---|
| | ГММЦ-мазь | ГММЦ-крем | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Опис | однорідна маса білого кольору з жовтуватим відтінком із характерним запахом ментолу | | Візуально |
| Однорідність | Повинні бути однорідними | | ДФУ I (доп 1), с. 507 |
| pH | 5,5 – 7,0 | | ДФУ I, 2.2.3 |
| Ідентифікація | | | |
| Метронідазол | Метод ВЕРХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка метронідазолу повинен співпадати з часом утримування піка метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння. | | метод рідинної хроматографії ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46. |
| Ментол | Метод ГХ. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка ментолу повинен співпадати з часом утримування піка ментолу на хроматограмі розчину порівняння. | - | метод газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ*, 2.2.28. |
| Кількісне визначення | | | |
| Метронідазол, мг/г | 9,0 -10,5 | | метод рідинної хроматографії ДФУ*, 2.2.29, 2.2.46. |
| Ментол, мг/г | 4,5-5,5 | - | метод газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ*, 2.2.28. |
| Гентаміцину сульфат, мг/г | Кожні 1000 МО еквівалентними 1 мг гентаміцину Довірчі ін тервали ма ють станови ти не менше 90,0 % і не більше 120,0 % від зазначеного вмісту | | ДФУ*, 2.7.2, метод А. |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------|---|---|--|
| Цинку оксид | 45,0-55,0 | - | комплексметричне титрування ДФУ*, 2.5.11, |
| Маса вмісту упаковки | 28,8 г - 31,2 г | | Ваговий метод |
| Мікробіологічна чистота | В 1 г препарату допускається не $> 10^2$ аеробних бактерій і грибів сумарно, відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S.aureus | | ДФУ 1,2.6.12, N, 2.6.13, N. Категорія 2 (5.1.4, N) |
| Герметичність упаковки | Повинна бути герметичною | | ДФУ I, с. 507, доповнення 2 |

Розроблений лікарський засіб захищено патентом України на винахід (Додаток А).

Результати експериментальних досліджень впроваджено в навчально-методичний процес ЗВО України (Додаток Б₁-Б₁₁, В₁-В₄).

Висновки до розділу 4

1. Обґрунтовано залежність антимікробної активності (метод *in vitro*) модельних зразків від способу та концентрації введення ментолу (0,5 %), метронідазолу (0,5 % - 1,0 %) та гентаміцину сульфату 0,05 % - 0,1 % до складу основи 24

- обґрунтовано концентрацію метронідазолу (1 %) при наступному технологічному способі введення його до основи - у формі суспензії з масляним розчином ментолу, а гентаміцину сульфат (0,1 %) – у формі розчину у воді з додаванням ксантану. Цинку оксид введено до сплаву масляного розчину ментолу з ПАР (склад 1, технологія виготовлення 1 – зразок 1/1);

- обґрунтовано концентрацію введення метронідазолу (1 %) до основи - у формі суспензії з емульсією масляним розчином ментолу з ПАР та з наступним

додаванням цинку оксиду, а гентаміцину сульфат (0,1 %) – у формі розчину у воді з додаванням ксантану (склад 2, технологія виготовлення 6 – зразок 2/6);

- склад 1/1 відрізняється від складу 2/6 відсутністю вазеліну, від складу 7/6 – відсутністю цинку оксиду, ментолу вазеліну.

2. Вивчено показники кінетики вивільнення метронідазолу, гентаміцину сульфату з модельних композицій 1/1, 2/6 і 7/6 в залежності від технологічного способу введення їх до основи

- вивільнення метронідазолу з модельних зразків починається через 30 хв експозиції (зразок 1/1 – 6,7 %; зразок 2/6 - 6,4 %; зразок 7/6 - 5,9 %) і відбувається протягом 300 хв (93,6 %, 94,1 %, 88,9 % відповідно);

- вивільнення метронідазолу з модельних зразків 1/1 і 7/6 відбувається практично на одному і тому же рівні, що пов'язано зі способом введення АФІ до складу основи та технологією виготовлення. Встановлено, що оптимальною технологією є розчинення ментолу в олійній фазі з наступним додаванням метронідазолу у формі суспензії;

- вивільнення метронідазолу з модельного зразку 2/6 дещо відстає від вивільнення із зразків 1/1 і 7/6. Це обумовлено наявністю вазеліну у складі модельного зразку 2/6, що підвищує в'язкість системи.

-вивільнення гентаміцину сульфату відбувається протягом всього часу експерименту – 300 хв та досягає 76 % (зразок 1/1), 78 % (зразок 7/6) та 81 % (зразок 2/6).

-вивільнення гентаміцину сульфату з модельних зразків 1/1, 2/6 і 7/6 відбувається практично однаково, що пов'язано зі способом введення гентаміцину сульфату до основи (розчин у воді з додаванням ксантану);

- встановлено, що до 60 хв експозиції гентаміцину сульфат та метронідазолу вивільняються однаково. Починаючи з 60 хв вивільнення гентаміцину сульфату відстає від процесу вивільнення метронідазолу. Це має практичне значення для лікування інфекційних захворювань та гнійних ран. Потім вивільнення гентаміцину сульфату переходить в пролонговану форму, що буде сприяти антимікробній активності препарату протягом тривалого часу.

3. Вивчено показники кінетики вивільнення метронідазолу та гентаміцину сульфату із зразків 1/1, 7/6, 2/6 в залежності від способу їх введення до основи

- встановлено, що константа швидкості вивільнення при температурі 310К зменшується протягом часу для метронідазолу і гентаміцину сульфату в зразках 1/1, 7/6, 2/6. Це вказує на поступове зменшення біодоступності АФІ у часі;

- показано, що при збільшенні періоду вивільнення/напіврозкладу зменшується швидкість процесу елімінації.

- доведено, що вивільнення АФІ з модельних зразків характеризується значними величинами періоду напіврозкладу. Дане свідчить про те, що препарат має певну пролонгуючу дію. Це, на наш погляд, пов'язано з технологією виготовлення препарату (в'язкість основи, наявність у складі розчину полімеру – ксантан);

- порівняльний аналіз показників хімічної реакції модельних зразків 1/1, 7/6 і 2/6 показав доцільність вибору зразків 2 і 7 за технологією виготовлення 6. З точки зору реології зразок 2 характеризується як мазь, а зразок 7 – крем.

4. Розроблено технологію виробництва МЛЗ ГММЦ- крем та ГММЦ-мазь, що апробовано на фармацевтичному підприємстві ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Розроблено проект технологічного регламенту на ГММЦ-мазь, яка впроваджена в ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

Технологію виготовлення МЛЗ апробовано в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру Західного регіону; в аптечному закладі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону; Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

5. Фізико-хімічними дослідженнями встановлено

- максимальне поглинання рідини від 40,37-40,42 % (мазь) та 47,62-47,63 % (крем), що відповідає медико-біологічним вимогам щодо створення МЛЗ для лікування ран у другій при переході в третю фазу ранового процесу;

- кислотно-лужний баланс розроблених МЛЗ лежать у межах 6,51-6,60 (мазь), 6,48-6,60 (крем) та відповідають рН шкіри;

- маса вмісту туби ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем складає 28,80 г- 31,20г. Середня маса вмісту 10 туб знаходиться в межах 29,61 г - 30,39 г. Маса вмісту контейнеру при екстемпоральному виготовленні (жовтогаряче скло) знаходиться в межах 27,6 г - 32,4 г.

За матеріалами розділу опубліковані роботи: [223, 224].

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

5.1 Вивчення токсичної дії ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем

Вивчення токсикологічної дії розроблених МЛЗ проводили на статевозрілих білих щурах (самки, самиці) та мишах (самці), по 6 та 10 тварин відповідно у кожній групі. Інтегральним показником гострої токсичності розроблених МЛЗ стало виживання/летальність, що здало змогу розрахувати середньолетальну дозу (LD_{50}) розроблених МЛЗ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники токсичної дії МЛЗ при одноразовому надходженні до шлунку тварин

| Група тварин | Доза МЛЗ, мг/кг | ГММЦ-мазь ГММЦ-крем | | | | |
|--------------|-----------------|--------------------------|----------------|----------------|-----|-----|
| | | Кількість тварин у групі | | Летальність, % | | |
| Щури/самці | | До введення | Після введення | | | |
| | | 1000 | 6 6 | | 6 6 | 0 0 |
| | | 2810 | 6 6 | | 6 6 | 0 0 |
| | | 5000 | 6 6 | | 6 6 | 0 0 |
| Щури/самиці | | 1000 | 6 6 | 6 6 | 0 0 | |
| | | 2810 | 6 6 | 6 6 | 0 0 | |
| | | 5000 | 6 6 | 6 6 | 0 0 | |
| Миши/самці | | 1000 | 10 10 | 10 10 | 0 0 | |
| | | 2810 | 10 10 | 10 10 | 0 0 | |
| | | 5000 | 10 10 | 10 10 | 0 0 | |

При проведенні досліджень встановлено що середньолетальна доза (LD_{50}) розроблених МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту білих щурів та мишей встановило > 5000 мг/кг.

Отже, розроблені МЛЗ при надходженні до шлунку лабораторних тварин за показником середньо-летальна доза відноситься до мало небезпечних сполук.

При нашкірному способу введення МЛЗ керувалися рекомендаціями Державного фармакопейного центру МОЗ України використовували дозу препарату 2810 мг/кг, яку рівномірно наносили на попередньо вистрижену ділянку шкіри спини (не менше 10 % від загальної площі поверхні тварини). Тваринам інтактної групи відповідним шляхом наносили мазь-плацебо. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 днів через кожні 3, 7 та 14 діб експерименту. Інтегральними показниками стали рухома активність, стан шкірного покриву, вживання їжі та води, зміну маси тіла тощо. Протягом 14 діб спостереження за поведінкою тварин, їх зовнішнім виглядом, станом шерсті, активністю та апетитом не виявлено жодних ознак клінічної інтоксикації та загибелі. Динаміка маси тіла тварин при вивченні гострої токсичності МЛЗ наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Динаміка маси тіла тварин при вивченні гострої токсичності
МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем**

| Група тварин | Білі щури | Вага тварин ($M \pm m$), г/доба | | | |
|--------------|-----------|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 0 | 3 | 7 | 14 |
| Контрольна | Самки | 247,12±4,17 | 249,41±2,29 | 252,02±3,65 | 260,31±3,17 |
| ЛЗ ГММЦ-мазь | Самки | 249,23±3,14 | 251,33±4,11 | 254,22±3,93 | 262,26±4,45 |
| ЛЗ ГММЦ-крем | Самки | 248,79±4,57 | 249,27±5,19 | 253,27±4,75 | 259,89±5,37 |

У всіх тварин спостерігався приріст маси тіла без значущих відмінностей між групами. Фізіологічні показники знаходились у межах норми. Видимих патологічних змін зовнішнього вигляду й поведінки експериментальних тварин до застосування препарату та протягом 14 діб дослідження не зареєстровано.

Усі тварини мали охайний густий покрив шерсті, жодних зовнішніх змін не було зафіксовано.

Після 14 діб спостереження за тваринами вони виведені з експерименту шляхом евтаназі (тіопенталовий наркоз) вивчено масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів. Результати дослідження наведено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

**Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів в умовах
дослідження гострої токсичності**

| Органи | | Група тварин ($M \pm m$), г | | |
|------------|-------|-------------------------------|-------------|-------------|
| | | Інтактні | ГММЦ-мазь | ГММЦ-крем |
| Печінка | | 2,97±0,02 | 2,99±0,13 | 2,97±0,25 |
| Нирки | Права | 0,32±0,02 | 0,33±0,03 | 0,32±0,04 |
| | Ліва | 0,33±0,01 | 0,32±0,07 | 0,33±0,01 |
| Серце | | 0,41±0,01 | 0,42±0,08 | 0,42±0,04 |
| Легені | | 0,79±0,01 | 0,78±0,03 | 0,78±0,06 |
| Селезінка | | 0,45±0,02 | 0,46±0,01 | 0,46±0,07 |
| Наднирники | | 0,041±0,002 | 0,040±0,006 | 0,040±0,003 |
| Тимус | | 0,14±0,01 | 0,15±0,05 | 0,15±0,06 |

Під час експерименту, також не було зафіксовано різниці у масових коефіцієнтах внутрішніх органів тварин. Усі внутрішні органи розташовані анатомічно правильно. Не було зареєстровано будь-яких змін. Поверхня органів гладка, форма, забарлення та розмір є характерними та незмінними. У внутрішніх органах не виявлено ознаки патологічних змін чи запальних реакцій [225]. Тому розроблені МЛЗ можна віднести до практично нетоксичних речовин (V класу токсичності) за класифікацією О. В. Стефанова.

Додаткова нами вивчено вплив розроблених МЛЗ на організм щурів при багаторазовому пероральному введенні їх в організм. Щурам самцям (по 5 тварин в групі) водили ЛЗ в дозі 1/10 від LD_{50} протягом 14 днів. Після

закінчення експерименту проводили дослідження фізіологічних показників. Результати дослідження наведено в табл. 5.4 – 5.6.

Таблиця 5.4

Стан нервової системи щурів після перорального багаторазового введення ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем

| Група тварин | Реакція орієнтації | Норковий рефлекс (зазирання у хв) |
|----------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Контрольна | 8,08±2,23 | 2,28±0,98 |
| Дослідна (ГММЦ-мазь) | 7,98±1,87 | 2,26±0,42 |
| Дослідна (ГММЦ-крем) | 8,07±1,56 | 2,29±0,74 |

Таблиця 5.5

Динаміка маси тіла щурів при пероральному багаторазовому введенні ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем

| Група тварин | Початкова маса, г | Спостереження протягом 7 діб | Приріст маси, % | Спостереження протягом 14 діб | Приріст маси, % |
|----------------------|-------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| Контрольна | 238,9±7,6 | 242,2±11,3 | 1,38 | 252,6±9,7 | 5,73 |
| Дослідна (ГММЦ-мазь) | 226,3±10,5 | 233,7±9,7 | 3,27 | 248,9±10,3 | 9,99 |
| Дослідна (ГММЦ-крем) | 226,3±10,5 | 233,7±9,7 | 3,27 | 248,9±10,3 | 9,99 |

Таблиця 5.6

Показники морфологічного стану крові щурів при пероральному багаторазовому введенні ЛЗ ГММЦ-мазь

| Показник | Контроль | Дослідна група | |
|---------------------|-------------|----------------|--------------|
| | | ГММЦ-мазь | ГММЦ-крем |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Гемоглобін, ммоль/л | 142,47±7,44 | 141,33±9,71 | 139,35±14,58 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------|------------|------------|------------|
| Еритроцити, $10^{12}/л$ | 4,67±1,13 | 4,59±0,80 | 4,64±0,27 |
| Лейкоцити $10^9/л$ | 7,60±1,07 | 7,40±0,72 | 7,57±1,10 |
| Сегментоядерні нейтрофіли, % | 32,40±1,35 | 32,70±2,60 | 32,53±3,21 |
| Лімфоцити, % | 54,60±3,13 | 57,05±7,31 | 55,71±5,68 |
| Моноцити, % | 5,00±0,10 | 5,00±0,30 | 5,0±0,15 |
| Еозинофіли, % | 6,30±0,24 | 5,70±0,40 | 6,1±0,29 |

Встановлено, що протягом 14 діб щоденного надходження препарату у вигляді 20 % розчину (доза 1/10 від LD_{50} - 500 мг/кг) до шлунку тварин не викликала будь-яких проявів інтоксикації. Вивчення динаміки маси тіла тварин показав, що показники не відрізняються від показників контрольної групи. Вивчення результатів морфологічного стану крові щурів показав, що вірогідних змін між показниками контрольної та дослідної груп не спостерігається.

Дослідження подразнювальної дії МЛЗ ГММЦ-мазь. Дію ЛЗ при нанесенні на шкіру тварин досліджували на 3 кроликах-самцях середньою масою 3500 г відкритим способом за температури довкілля (15-25) °С. За 2 дні до експерименту кроликам вистригали волосся на спині у вигляді квадрата по обидва боки від хребта площею 4 см². Правий бік служив для аплікації ЛЗ, а лівий бік – для контролю (основа препарату). Протягом 14 днів проводили спостереження за тваринами. Наявність подразнення або ознаки запалення не було зафіксовано, візуально видимих змін не спостерігалось. Отже, препарат ГММЦ-мазь не володіє місцевопоздразнювальною дією.

5.2 Вивчення специфічної активності ЛЗ ГММЦ-мазь

Вивчення антиексудативної активності проводили за методикою, що наведено в розд. 2.

Результати порівняльних досліджень антиексудативної активності розробленого МЛЗ наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Антиексудативна активність ЛЗ ГММЦ-мазь на моделі термічного запалення лапи у мишей (n=5; P 95%)

| Група тварин | Препарат, що було нанесено | Середня різниця в масі набряклої і здорової лапи мишей, мг | Антиексудативна активність, % |
|--------------|----------------------------|--|-------------------------------|
| 1 | Контрольна патологія | 718,6 ±31,4 | - |
| 2 | крем Розамет® | 730,5±26,3 | 26,95 |
| 3 | Гель Хітозан-Гента | 686,3±21,7 | 31,37 |
| 4 | ГММЦ-мазь | 560,9±19,4 | 45,74 |

Як видно з даних табл. 5.7 зразки проявляють антиексудативну активність. Даний показник розробленого зразка ГММЦ-мазь в 1,69 рази перевищує показник протизапальної активності препарату крем Розамет® та в 1,46 рази – гель Хітозан-Гента. Це пояснюється тим, що ЛЗ ГММЦ-мазь є комбінованим препаратом, що містить природний антибіотик з групи аміноглікозидів II покоління широкого спектра дії – гентаміцин та антибактеріальний препарат з групи похідний 5-нітроімідазола – метронідазол.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено, що опрацьований препарат має антиексудативну активність.

Визначення антиальтеративної активності препарату проводили на моделі шкіряних ран у білих щурів масою 200-240 г відповідно до методики, що викладено в розд. 2. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою (2.9).

Дослідження проведені на тваринах, що поділені (випадковим чином) на 4 групи у кількості 5 тварин у кожній групі:

1 група – контрольна;

2 група – лікування ЛЗ ГММЦ-мазь;

3 група – лікування ЛЗ Гель Хітозан-Гента;

4 група – лікування ЛЗ крем Розамет®.

Після сформування ран (четвертий день експерименту) почали лікування тварин 2–4 груп. Перша група - контрольна. Лікування продовжували протягом 17 діб.

Результати дослідження антиальтеративної активності модельних зразків наведено в табл. 5.8 та рис. 5.1 та 5.2.

Таблиця 5.8

**Планіметричні показники антиальтеративної активності
ЛЗ ГММЦ-мазь та препаратів порівняння на моделі шкіряних ран
у щурів (n=5, P 95 %)**

| Дні лікування | Показник | Група тварин | | | |
|---------------|----------|--------------|------------|------------|------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | S | 101 | 102 | 100 | 102 |
| 3 | S | 98 | 84 | 82 | 91 |
| | V | 2,98 | 17,75 | 18,00 | 10,78 |
| 5 | S | 88 | 62 | 69 | 74 |
| | V | 12,87 | 39,22 | 31,00 | 27,45 |
| 7 | S | 79 | 43 | 57 | 61 |
| | V | 21,78 | 57,84 | 43,00 | 41,00 |
| 9 | S | 72 | 14 | 21 | 26 |
| | V | 28,71 | 86,27 | 79,00 | 74,51 |
| 11 | S | 61 | - | 2 | 8 |
| | V | 39,60 | 100 | 98,0 | 92,16 |
| 13 | S | 28 | | - | 2 |
| | V | 72,28 | | 100 | 98,04 |
| 15 | S | 8 | | | - |
| | V | 92,08 | | | 100 |
| 17 | S | - | | | |
| | V | 100 | | | |

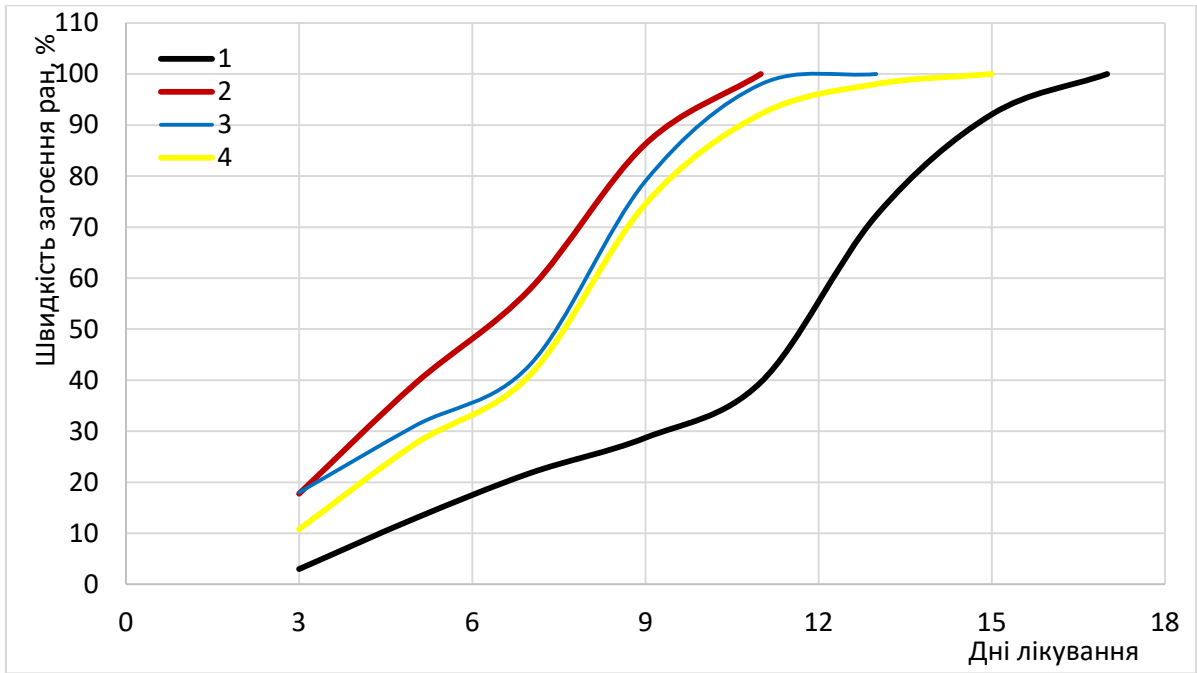


Рисунок 5.1 Діаграма швидкості загоєння ран протягом терміну лікування

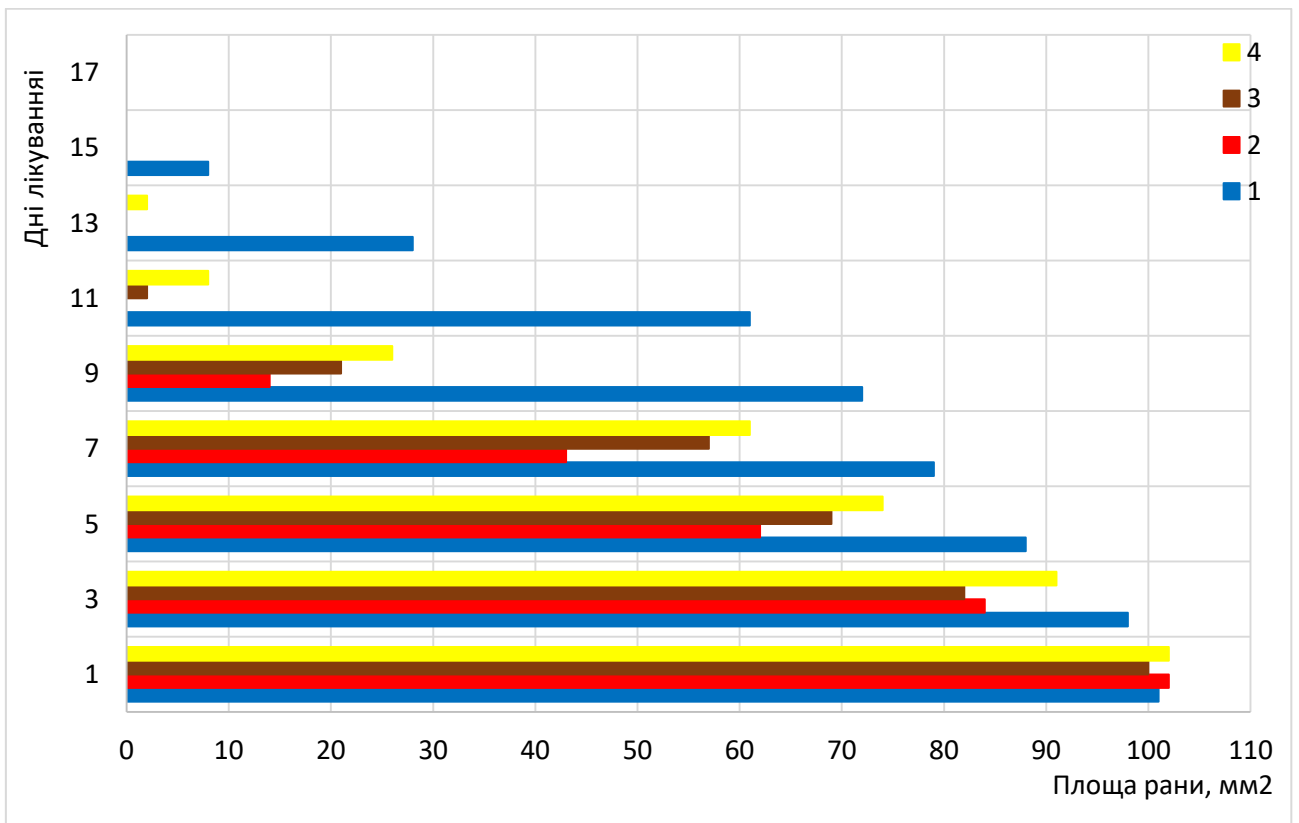


Рисунок 5.2 Діаграма зміни площі ран протягом терміну лікування

В табл. 5.8 наведені експериментальні дані, що отримані в ході дослідження. Як видно з отриманих даних табл. 6.8 швидкість загоєння ран в 2

групі тварин перевищує експериментальні групи тварин 3 і 4. Повне загоєння рани (100 %) відбувається на 11 день лікування (група 2), на 13 день (3 група) та на 15 день (4 група) лікування препаратами.

Виходячи з отриманих лданих табл. 5.8, рис. 5.1, 5.2 можна констатувати, що ЛЗ ГММЦ-мазь виявляє антиальтеративну активність. Комбінування антибіотика та антибактеріального препарату у складі мазі є доцільною [226].

Висновки до розділу 5

1. Вивчення токсичної дії ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем показав відсутність загибелі та ознак клінічної інтоксикації тварин протягом 14 діб спостереження.

2. Встановлено середньолетальна доза (LD_{50}) розроблених МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем (>5000 мг/кг) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту білих щурів та мишей - V клас токсичності.

3. Вивчення масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів не зареєструвало будь-які зміни з боку внутрішніх органів.

4. Дослідження подразнювальної дії МЛЗ ГММЦ-мазь протягом 14 діб спостереження показав відсутність видимих змін, подразнення або ознаків запалення. Препарат ГММЦ-мазь не володіє місцевоподразнювальною дією.

За матеріалами розділу опубліковані роботи: [225, 226].

ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено науково-практичні підходи до розробки лікарських засобів у формі мазі та крему з протимікробною, протизапальною і протигрибковою активністю для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.

1. Аналіз наукової літератури щодо медико-біологічних та фармацевтичних аспектів розробки ЛЗ для лікування інфекційних захворювань шкіри показав, що на фармацевтичному ринку України нереалізованим сегментом залишаються комбіновані МЛЗ, створення яких дозволить розширити спектр фармакологічної дії ЛЗ. Оскільки більшість дерматозів мають хронічний перебіг і потребують постійного лікування, доцільним є створення комбінованих ЛЗ у формі мазі та крему з протимікробною, протизапальною і протигрибковою активністю.

2. Розроблена методологія дослідження, яка полягає у вивченні загальних факторів, що є основою для формування медико-біологічних вимог до препарату

- основою методології дослідження є системний аналіз теоретичних і експериментальних досліджень, що в свою чергу визначає процес розробки препарату. Одним із блоків методології дослідження є вивчення (маркетингові дослідження) прототипу препарату, що розробляється;

- встановлено загальну кількість зареєстрованих препаратів групи D, що нараховує 601 найменувань, з них 138 – у формі мазі, 121 – крему, 35 – гелю, 9 – лініментів та 3 – у формі пасти;

- серед препаратів групи D01-D04, D06, D08 та D11, що використовуються для лікування інфекційних захворювань шкіри, кількість МЛЗ нараховує 147 найменувань. Комбінованими є 52 препарати;

- наведена характеристика АФІ та допоміжних речовин, методи та методики випробування розроблених ЛЗ;

- встановлено якісний та кількісний вміст АФІ у складі мазі та крему: 0,90

мг/г – 1,20 мг/г (гентаміцину сульфат); 9,0 мг/г – 10,5 мг/г (метронідазол); 4,50 мг/г – 5,50 мг/г (ментол); 45,0 мг/г – 55,0 мг/г (цинку оксид).

3. Вивчено асортимент зареєстрованих в Україні препаратів у формі МЛЗ з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом

- доведено, що до складу МЛЗ групи D входять 87 найменувань АФІ, зокрема гентаміцин, цинку оксид, метилурацил тощо. Частіше за всіх використовується гентаміцин у складі 4-х мазей, 4-х кремів та 1-го гелю, клотримазол (2-х мазей, 6-ти кремів), бетаметазону дипропіонат (3-х мазей, 3-х крем), саліцилова кислота (3-х мазей, 3-х паст), цинку оксид (4-х мазей, 1-го крему, 2-х лініментів), хлорамфенікол (7-х мазей), метилурацил (7-х мазей), календули настойка (5-х мазей), хлоргексидин (6-х кремів) тощо. Однак треба зауважити, що деякі ЛЗ представлені різними виробниками, тобто мають однаковий склад АФІ, наприклад Левомеколь. В той час як гентаміцин представлений в оригінальних ЛЗ.

Встановлено, що при виробництві МЛЗ один і той же виробник використовує один і той же склад основи при виготовлення певної ЛФ.

4. Комплексними фармакотехнологічними, реологічними, фізико-хімічними та біологічними дослідженнями обґрунтовано оптимальний склад ЛЗ у формі мазі та крему

-методом математичного планування експерименту модельовано 128 зразків та вивчена вірогідність значення відгуку (ефективна в'язкість) для незалежних факторів. На підставі прогнозування значення відгуку обрано модельні зразки основ 6, 24 і 86, які відрізняються між собою кількісним співвідношенням вазеліну та цинку оксида

- вивчено кінетику вивільнення (in vitro) метронідазолу з основ 6, 24 і 86 в залежності від складу допоміжних речовин. Встановлено, що в першу чергу вивільняється метронідазол зі складу 24 (1,2 мг/г протягом 60 хв і 5,8 мг/г протягом 180 хв), а в останню – зі складу 6 (0,9 мг/г протягом 60 хв і 3,5 мг/г протягом 180 хв);

- методом «агарових пластинок» встановлено порядок вивільнення метронідазолу із модельних зразків протягом 180 хв: зразок без цинку оксиду і вазеліну > зразок без цинку оксиду > зразок 24 > зразок 86 > зразок 6. Такий порядок вивільнення метронідазолу, на наш погляд, пов'язано з в'язкістю системи (за рахунок цинку оксиду і вазеліну).

- вибір основи 24 (МСГ 1,0; Montanov 68 3,0; ксантан 0,5; емульгатор №1 3,0; вазелін 2,0; гліцерин 5,0; цинку оксид 2,0; масло вазелінове 20,0; вода очищена до 100,0) обумовлено областю застосування фармацевтичної композиції – лікування інфекційних захворювань шкіри та гнійних ран.

- вивчено ефективну в'язкість (швидкість зсуву при 145,8 Dr s^{-1} та 243 Dr s^{-1}) зразків 24 (1,89 Pa s^{-1} та 1,21 Pa s^{-1}), 86 (1,89 Pa s^{-1} та 1,29 Pa s^{-1}) та 6 (1,98 Pa s^{-1} та 1,22 Pa s^{-1}), що суттєво не відрізняються між собою. За консистентними властивостями обрано зразок 24.

- вивчення коефіцієнтів динамічного розрідження при швидкостях зсуву 3,0-5,4 s^{-1} та 27,0-145,8 s^{-1} показав задовільний ступінь розрідження 24 (39,42 та 72,61) під час нанесення на шкіру, а також при їх виготовленні.

- встановлено індекс руйнування ($K_{p24} = 47,32$) та індекс тиксотропного відновлення ($K_{v24}=86,18$) модельного зразка основи 24, що характеризує міру руйнування при його інтенсивній деформації та тиксотропного відновлення. Зразок є механічно стабільним ($MC_{(24)}=1,03$).

- реологічними дослідженнями встановлено псевдопластичний тип плинину системи, оскільки в'язкість зменшується при зростанні швидкості зсуву;

- коефіцієнт динамічного розрідження (K_{d2}), розрахований на високих швидкостях зсуву для мазевої основи і для мазі практично однаковий і становить 77,55 % та 77,28 % відповідно, тобто дисперсна система в однаковій мірі розріджується при досягненні швидкості зсуву 150 s^{-1} . Коефіцієнт динамічного розрідження K_{d1} для мазі складає 52,38% і є меншим в порівнянні до K_{d1} мазевої основи 66,58%, так як мазь виявляє вищі структурно-механічні показники.

5. Вивчено залежність кінетики вивільнення АФІ та технологію виготовлення в залежності від фармацевтичних факторів (метод *in vitro*);

- обґрунтовано залежність антимікробної активності (метод *in vitro*) модельних зразків від технологічного способу та концентрації введення АФІ до основи (6 способи, отримано 7 модельних зразків -модифікація модельного зразка 24): метронідазолу 1 %, ментолу 0,5 %, гентаміцину сульфату 0,1 %.

- вивчено показники кінетики вивільнення метронідазолу, гентаміцину сульфату з модельних композицій в залежності від технологічного способу введення їх до основи. Встановлено доцільність вибору зразків 2 і 7, що відрізняються між собою наявністю/відсутністю цинку оксида та вазеліна, при наступному технологічному способі введення АФІ до основи: ментол розчиняють в олійній фазі (ПАР з маслом вазеліновим) та додають метронідазол у формі суспензії. З точки зору реології зразок 2 характеризується як мазь, а зразок 7 – крем;

- вивільнення метронідазолу з модельних зразків починається через 30 хв експозиції (зразок 2 – 6,4 %; зразок 7 – 5,9 %) і відбувається протягом 300 хв (94,1 %, 88,9 % відповідно).

- встановлено, що до 60 хв експозиції вивільнення гентаміцину сульфату та метронідазолу практично знаходяться на однаковому рівні. Починаючи з 60 хв вивільнення гентаміцину сульфату відстає від процесу вивільнення метронідазолу. Це має практичне значення для лікування інфекційних захворювань та гнійних ран. Потім вивільнення гентаміцину сульфату переходить в пролонговану форму, що буде сприяти антимікробній активності препарату протягом тривалого часу.

- встановлено, що константа швидкості вивільнення (при 310 К) зменшується протягом часу для метронідазолу і гентаміцину сульфату, що вказує на поступове зменшення біодоступності АФІ у часі. Показано, що при збільшенні періоду вивільнення/напіврозкладу зменшується швидкість процесу елімінації;

- доведено, що вивільнення АФІ з модельних зразків характеризується значними величинами періоду напіврозкладу – пролонгована дія. Це, на наш погляд, пов'язано з технологією виготовлення препарату (в'язкість основи, наявність у складі розчину полімеру – ксантан).

б. Фізико-хімічними дослідженнями встановлено специфікаційні характеристики розроблених лікарських засобів ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем протягом 27 міс зберігання при температурі не вище 25 °С

- встановлено, що максимальне поглинання рідини ЛЗ складає від 40,37-40,42 % (мазь) та 47,62-47,63 % (крем), що відповідає медико-біологічним вимогам щодо створення МЛЗ для лікування ран у другій фазі при переході в третю фазу ранового процесу;

- кислотно-лужний баланс розроблених МЛЗ лежить у межах від 6,51 до 6,60 (мазь) і від 6,48 до 6,60 (крем) та відповідають рН шкіри;

- маса вмісту кожної туби ЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем складає від 28,80 г до 31,20 г. Середня маса вмісту 10-х туб знаходиться в межах 29,61 г - 30,39 г. Маса вмісту контейнеру при екстемпоральному виготовленні знаходиться в межах 27,6 г-32,4 г;

- вивчено показник «мікробіологічна чистота» лікарського засобу ГММЦ-крем та ГММЦ-мазь показав відповідність результатів до вимог ДФУ: не більше 10^2 аеробних бактерій і грибів сумарно в 1 г препарату, відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S.aureus

-розроблено технологію виробництва МЛЗ у формі крему (ГММЦ- крем) та мазі (ГММЦ-мазь), що апробовано на фармацевтичному підприємстві ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Розроблено та затверджено проект технологічного регламенту на ЛЗ ГММЦ-мазь;

- технологію виготовлення МЛЗ апробовано в аптечних закладах НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» та ВМКЦ Західного, Південного регіонів.

7. Фармакологічними дослідженнями встановлено LD_{50} розроблених МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем (>5000 мг/кг) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту білих щурів та мишей – V клас токсичності.

Дослідження подразнювальної дії МЛЗ ГММЦ-мазь протягом 14 діб спостереження показав відсутність видимих змін, подразнення або ознаків запалення, Препарат ГММЦ-мазь не володіє місцевопозразнювальною дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інфекційна захворюваність населення України [Інтернет]. [оновлено 2023 Листоп 11; цитовано 2023 Груд 19]. Доступно: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini>.
2. Гречанська ЛВ. Дерматовенерологія в Україні та світі. Взаємозв'язок військової та цивільної служб. [Інтернет]. [оновлено 2022 Груд 21; цитовано 2023 Січ 27]. Доступно: <https://health-ua.com/article/44804-dermatovenerologiya-vukran-tasvt-vzamozyazok-vjskovo-tatcivlno-sluzhb>.
3. Профілактика інфекції при бойових пораненнях – настанови Surgical CCC [Інтернет]. [оновлено 2023 Берез 23; цитовано 2023 Жовт 17]. Доступно: <https://gmka.org/uk/profilaktyka-infektsiyi-pry-bojovyh-poranennyah-nastanovy-surgical-ccc/>
4. Urban K, Chu S, Giese RL, Mehrmal S, Uppal P, Delost ME, et al. Burden of skin disease and associated socioeconomic status in Asia: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *JAAD Int.* 2020 Dec 10;2:40-50. doi: 10.1016/j.jdin.2020.10.006.
5. Yakupu A, Aimaier R, Yuan B, Chen B, Cheng J, Zhao Y, et al. The burden of skin and subcutaneous diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *Front Public Health.* 2023 Apr 17;11:1145513. doi: 10.3389/fpubh.2023.1145513.
6. Richard MA, Paul C, Nijsten T, Gisondi P, Salavastru C, Taieb C, et al. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jul;36(7):1088-96. doi: 10.1111/jdv.18050.
7. Yew YW, Kuan AHY, Ge L, Yap CW, Heng BH. Psychosocial impact of skin diseases: A population-based study. *PLoS One.* 2020 Dec 31;15(12):e0244765. doi: 10.1371/journal.pone.0244765.

8. Jain AK, Jain S, Abourehab MAS, Mehta P, Kesharwani P. An insight on topically applied formulations for management of various skin disorders. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2022 Dec;33(18):2406-32. doi: 10.1080/09205063.2022.2103625.
9. Lamb L, Morgan M. Skin and soft tissue infections in the military. *J R Army Med Corps.* 2013 Sep;159(3):215-23. doi: 10.1136/jramc-2013-000134.
10. Williams MR, Nakatsuji T, Gallo RL. Staphylococcus aureus: master manipulator of the skin. *Cell Host Microbe.* 2017 Nov 8;22(5):579-81. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.015.
11. Avire NJ, Whiley H, Ross K. A Review of Streptococcus pyogenes: public health risk factors, prevention and control. *Pathogens.* 2021 Feb 22;10(2):248. doi: 10.3390/pathogens10020248.
12. Oladipo AO, Oladipo OG, Bezuidenhout CC. Multi-drug resistance traits of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and other Staphylococcal species from clinical and environmental sources. *J Water Health.* 2019 Dec;17(6):930-43. doi: 10.2166/wh.2019.177.
13. Якимець ВВ. Аналіз загальних показників, рівнів та структури захворюваності військовослужбовців строкової служби Національної гвардії України. *Україна. Здоров'я нації.* 2019;(3):26-32.
14. Selvaag E. Skin disease in military personnel. *Mil Med.* 2000 Mar;165(3):193-4.
15. Chong WS. Dermatology in the military field: What physicians should know? *World J Clin Cases.* 2013 Oct 16;1(7):208-11. doi: 10.12998/wjcc.v1.i7.208
16. Lim HW, Collins SAB, Resneck JS Jr, Bologna JL, Hodge JA, Rohrer TA, et al. The burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017 May;76(5):958-72. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.043.
17. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and dandruff: A comprehensive review. *J Clin Investig Dermatol.* 2015 Dec;3(2):10.13188/2373-1044.1000019. doi: 10.13188/2373-1044.1000019.
18. Shear NH, ed. *Dermatologic pharmacology.* Philadelphia: Lippincott;1989. 174 p.
19. Arnold JG, Michener MD. Evaluation of dermatologic conditions by primary care

- providers in deployed military settings. *Mil Med.* 2008 Sep;173(9):882-8. doi: 10.7205/milmed.173.9.882.
20. Burke KR, Larrimore DC, Cho S. Treatment consideration for US military members with skin disease. *Cutis.* 2019 Jun;103(6):329-32.
21. Gelman AB, Norton SA, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. A review of skin conditions in modern warfare and peacekeeping operations. *Mil Med.* 2015 Jan;180(1):32-7. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00240.
22. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: A comprehensive review. *Int J Inflam.* 2019 Jun 2;2019:3706315. doi: 10.1155/2019/3706315.
23. Rosique RG, Rosique MJ, Farina Junior JA. Curbing inflammation in skin wound healing: A Review. *Int J Inflam.* 2015;2015:316235. doi: 10.1155/2015/316235.
24. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018 Jul 1;7(7):209-31. doi: 10.1089/wound.2017.0761.
25. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J Tissue Viability.* 2019 Nov;28(4):218-22. doi: 10.1016/j.jtv.2019.09.002.
26. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1109-22. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
27. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16. doi: 10.1159/000370220.
28. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Dec;51(3):329-37. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5.
29. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007 Dec;33(3):167-77. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5.
30. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2020 May 15;101(10):590-8.

31. Diaz A, Guttman-Yassky E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Apr;15(4):369-82. doi: 10.1080/1744666X.2019.1564038
32. Saini S, Pansare M. New insights and treatments in atopic dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Oct;66(5):1021-33. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.008.
33. Saini S, Pansare M. New insights and treatments in atopic dermatitis.. *Clin North Am.* 2021 Nov;41(4):653-65. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.005.
34. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and atopic dermatitis. *J Nippon Med Sch.* 2021 Jun 30;88(3):171-7. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-317.
35. Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S. Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Dec 1;611:113-9. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.003
36. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and skin disorders. *Nutrients.* 2018 Feb 11;10(2):199. doi: 10.3390/nu10020199
37. Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1990;154:1-36.
38. Taylor KA, Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Metallomics.* 2016 Feb;8(2):144-55. doi: 10.1039/c5mt00251f.
39. Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients.* 2017 Dec 24;10(1):16. doi: 10.3390/nu10010016
40. Gawronska-Kozak B. Scarless skin wound healing in FOXP1 deficient (nude) mice is associated with distinctive matrix metalloproteinase expression. *Matrix Biol.* 2011 May;30(4):290-300. doi: 10.1016/j.matbio.2011.04.004.
41. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen.* 2007 Jan-Feb;15(1):2-16. doi: 10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x.
42. Ibrahim F, Khan T, Pujalte GG. Bacterial Skin Infections. *Prim Care.* 2015 Dec;42(4):485-99. doi: 10.1016/j.pop.2015.08.001.
43. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors.

Skin Res Technol. 2018 May;24(2):165-74. doi: 10.1111/srt.12424.

44. Rosso JD, Zeichner J, Alexis A, Cohen D, Berson D. Understanding the epidermal barrier in healthy and compromised skin: clinically relevant information for the dermatology practitioner: Proceedings of an Expert Panel Roundtable Meeting. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 Apr;9(4 Suppl 1):S2-8.

45. Li BS, Cary JH, Maibach HI. Stratum corneum substantivity: drug development implications. *Arch Dermatol Res*. 2018 Sep;310(7):537-49. doi: 10.1007/s00403-018-1841-9

46. Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci Int*. 2000 Sep 11;113(1-3):251-64. doi: 10.1016/s0379-0738(00)00218-8.

47. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 May;86(5):1080-91. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.010.

48. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound healing: an update from physiopathology to current therapies. *Life (Basel)*. 2021 Jul 7;11(7):665. doi: 10.3390/life11070665.

49. Ashbaugh AG, Kwatra SG. Atopic dermatitis disease complications. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:47-55. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_5.

50. Sun D, Ong PY. Infectious complications in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.015.

51. Han JH, Yoon JW, Yook HJ, Bang CH, Chun JH, Lee JY, et al. Evaluation of atopic dermatitis and cutaneous infectious disorders using sequential pattern mining: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2022 Jun 14;11(12):3422. doi: 10.3390/jcm11123422.

52. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment strategies for infected wounds. *Molecules*. 2018 Sep 18;23(9):2392. doi: 10.3390/molecules23092392.

53. Doughty D. Dressings and more: guidelines for topical wound management. *Nurs Clin North Am*. 2005 Jun;40(2):217-31. doi: 10.1016/j.cnur.2004.09.012.

54. Глущенко ОМ. Вивчення асортименту м'яких лікарських засобів, що

сприяють загоєнню ран, на фармацевтичному ринку України. Фармацевт. часоп. 2020;(1):75-81.

55. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan;126(1):3-12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002.

56. Las Heras K, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *J Control Release.* 2020 Dec 10;328:532-50. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039.

57. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: An update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94. doi: 10.1159/000454919.

58. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43. doi: 10.1159/000339613.

59. Baron JM, Glatz M, Proksch E. Optimal support of wound healing: new insights. *Dermatology.* 2020;236(6):593-600. doi: 10.1159/000505291.

60. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics.* 2020 Aug 5;12(8):735. doi: 10.3390/pharmaceutics12080735.

61. Boyce ST, Lalley AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns Trauma.* 2018 Jan 24;6:4. doi: 10.1186/s41038-017-0103-y.

62. Karppinen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, Tasanen K, Pihlajaniemi T. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res.* 2019 Jun 5;8:F1000 Faculty Rev-787. doi: 10.12688/f1000research.18293.1.

63. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011 Jan-Feb;17(1-2):113-25. doi: 10.2119/molmed.2009.00153.

64. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jun;117(7 Suppl):12S-34S. doi: 10.1097/01.prs.0000225430.42531.c2.

65. Piipponen M, Li D, Landén NX. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 20;21(22):8790. doi: 10.3390/ijms21228790.
66. Clark RA. Human skin in the game. *Sci Transl Med*. 2013 Sep 25;5(204):204ps13. doi: 10.1126/scitranslmed.3007504.
67. Matejuk A. Skin immunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018 Feb;66(1):45-54. doi: 10.1007/s00005-017-0477-3.
68. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):464-74. doi: 10.1111/bjd.16934
69. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
70. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):633-43. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.006.
71. Welsch K, Holstein J, Laurence A, Ghoreschi K. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur J Immunol*. 2017 Jul;47(7):1096-107. doi: 10.1002/eji.201646680
72. Hon KLE, Chan VPY, Leung AKC. Experimental drugs with the potential to treat atopic eczema. *J Exp Pharmacol*. 2021 May 12;13:487-98. doi: 10.2147/JEP.S259299
73. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*. 2019 Oct 9;10:2342. doi: 10.3389/fimmu.2019.02342.
74. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S53-62. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.019.
75. Rodrigues MA, Torres T. JAK/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2020 Feb;31(1):33-40. doi: 10.1080/09546634.2019.1577549.
76. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone

- cream. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Feb;145(2):572-82. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.042
77. Scuron MD, Fay BL, Connell AJ, Peel MT, Smith PA. Ruxolitinib cream has dual efficacy on pruritus and inflammation in experimental dermatitis. *Front Immunol.* 2021 Feb 15;11:620098. doi: 10.3389/fimmu.2020.620
78. Gong X, Chen X, Kuligowski ME, Liu X, Liu X, Cimino E, et al. Pharmacokinetics of Ruxolitinib in patients with atopic dermatitis treated with ruxolitinib cream: Data from phase II and III studies. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jul;22(4):555-66. doi: 10.1007/s40257-021-00610-x.
79. Piquero-Casals J, Hexsel D, Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E. Topical non-pharmacological treatment for facial seborrheic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Sep;9(3):469-77. doi: 10.1007/s13555-019-00319-0.
80. Balato A, Caiazzo G, Di Caprio R, Scala E, Fabbrocini G, Granger C. Exploring anti-fungal, anti-microbial and anti-inflammatory properties of a topical non-steroidal barrier cream in face and chest seborrheic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020 Feb;10(1):87-98. doi: 10.1007/s13555-019-00339-w.
81. Dall' Oglia F, Tedeschi A, Fusto CM, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. A novel cosmetic antifungal/anti-inflammatory topical gel for the treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face: an open-label trial utilizing clinical evaluation and erythema-directed digital photography. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017 Oct;152(5):436-40. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05539-0.
82. Takino Y, Okura F, Kitazawa M, Iwasaki K, Tagami H. Zinc l-pyrrolidone carboxylate inhibits the UVA-induced production of matrix metalloproteinase-1 by in vitro cultured skin fibroblasts, whereas it enhances their collagen synthesis. *Int J Cosmet Sci.* 2012 Feb;34(1):23-8. doi: 10.1111/j.1468-2494.2011.00676.x.
83. Valderas-Martinez P, Garre A, Granger C. Efficacy and tolerance of a new non-steroidal prescription cream in the treatment of mild facial seborrheic dermatitis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2017;1: s134.
84. Oyama K, Kawada-Matsuo M, Oogai Y, Hayashi T, Nakamura N, Komatsuzaw H. Antibacterial effects of glycyrrhetic acid and its derivatives on

- Staphylococcus aureus. PLoS One. 2016 Nov 7;11(11):e0165831. doi: 10.1371/journal.pone.0165831.
85. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):665-706. doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
86. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol.* 2019 Jan;75-76:12-26. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.002.
87. Heal CF, Banks JL, Lepper PD, Kontopantelis E, Van Driel ML. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 7;11(11):CD011426. doi: 10.1002/14651858.CD011426.pub2.
88. Nuutila K, Eriksson E. Moist wound healing with commonly available dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021 Dec;10(12):685-98. doi: 10.1089/wound.2020.1232.
89. Sandoz H. An overview of the prevention and management of wound infection. *Nurs Stand.* 2022 Oct 5;37(10):75-82. doi: 10.7748/ns.2022.e11889.
90. Мельник ГМ, Ярних ТГ, Рухмакова ОА. Експериментальні дослідження з розробки складу екстемпоральної мажевої основи. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції.* 2020;(3):12-6. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.20.18>.
91. Johnson KM, Will BM, Johnson DW. Diagnosis and management of atopic dermatitis. *JAAPA.* 2021 Jul 1;34(7):32-6. doi: 10.1097/01.JAA.0000753908.47562.7b.
92. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007 May;127(5):998-1008. doi: 10.1038/sj.jid.5700786
93. Rousselle P, Braye F, Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Jun;146:344-65. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.019.
94. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford).*

2008;26(2):31-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005>.

95. Stan D, Tanase C, Avram M, Apetrei R, Mincu NB, Mateescu AL, et al. Wound healing applications of creams and "smart" hydrogels. *Exp Dermatol*. 2021 Sep;30(9):1218-32. doi: 10.1111/exd.14396.

96. Wang ZC, Zhao WY, Cao Y, Liu YQ, Sun Q, Shi P, et al. The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars. *Front Immunol*. 2020 Dec 4;11:603187. doi: 10.3389/fimmu.2020.603187.

97. Fang QQ, Chen CY, Zhang MX, Huang CL, Wang XW, Xu JH, et al. The Effectiveness of topical anti-scarring agents and a novel combined process on cutaneous scar management. *Curr Pharm Des*. 2017;23(15):2268-75. doi: 10.2174/1381612822666161025144434.

98. Sidgwick GP, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Arch Dermatol Res*. 2015 Aug;307(6):461-77. doi: 10.1007/s00403-015-1572-0.

99. Liang J, Cui L, Li J, Guan S, Zhang K, Li J. Aloe vera: A medicinal plant used in skin wound healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2021 Oct;27(5):455-74. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0236.

100. Sewall GK, Robertson KM, Connor NP, Heisey DM, Hartig GK. Effect of topical mitomycin on skin wound contraction. *Arch Facial Plast Surg*. 2003 Jan-Feb;5(1):59-62. doi: 10.1001/archfaci.5.1.59

101. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *J Anat*. 1999 Oct;195 (Pt 3)(Pt 3):375-86. doi: 10.1046/j.1469-7580.1999.19530375.x.

102. Rembe JD, Boehm JK, Fromm-Dornieden C, Hauer N, Stuermer EK. Comprehensive analysis of zinc derivatives pro-proliferative, anti-apoptotic and antimicrobial effect on human fibroblasts and keratinocytes in a simulated, nutrient-deficient environment in vitro. *Int J Mol Cell Med*. 2020 Spring;9(2):165-78. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.9.2.165.

103. Gao Y , Han Y , Cui M , Tey HL , Wang L , Xu C. ZnO nanoparticles as an antimicrobial tissue adhesive for skin wound closure. *J Mater Chem B*. 2017 Jun

21;5(23):4535-41. doi: 10.1039/c7tb00664k.

104. Alavi M, Nokhodchi A. An overview on antimicrobial and wound healing properties of ZnO nanobiofilms, hydrogels, and bionanocomposites based on cellulose, chitosan, and alginate polymers. *Carbohydr Polym.* 2020 Jan 1;227:115349. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115349.

105. Cleetus CM, Alvarez Primo F, Fregoso G, Lalitha Raveendran N, Noveron JC, Spencer CT, et al. Alginate hydrogels with embedded zno nanoparticles for wound healing therapy. *Int J Nanomedicine.* 2020 Jul 15;15:5097-111. doi: 10.2147/IJN.S255937.

106. Abdullah BJ, Atasoy N, Omer AK. Evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) and zinc oxide ointment on skin wound healing. *Ann Med Surg (Lond).* 2018 Dec 4;37:30-7. doi: 10.1016/j.amsu.2018.11.009.

107. Arslan K, Karahan O, Okuş A, Unlü Y, Eryılmaz MA, Ay S, et al. Comparison of topical zinc oxide and silver sulfadiazine in burn wounds: an experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012 Sep;18(5):376-83. doi: 10.5505/tjtes.2012.45381.

108. Kaufman KL, Mann FA, Kim DY, Lee S, Yoon HY. Evaluation of the effects of topical zinc gluconate in wound healing. *Vet Surg.* 2014 Nov;43(8):972-82. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12243.x.

109. Larsen HF, Ahlström MG, Gjerdrum LMR, Mogensen M, Ghathian K, Calum H, et al. Noninvasive measurement of reepithelialization and microvasculature of suction-blister wounds with benchmarking to histology. *Wound Repair Regen.* 2017 Nov;25(6):984-93. doi: 10.1111/wrr.12605.

110. Agren MS, Ostensfeld U, Kallehave F, Gong Y, Raffn K, Crawford ME, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial evaluating topical zinc oxide for acute open wounds following pilonidal disease excision. *Wound Repair Regen.* 2006 Sep-Oct;14(5):526-35. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00159.x.

111. Li J, Liu X, Tan L, Cui Z, Yang X, Liang Y, et al. Zinc-doped Prussian blue enhances photothermal clearance of *Staphylococcus aureus* and promotes tissue repair in infected wounds. *Nat Commun.* 2019 Oct 3;10(1):4490. doi:

10.1038/s41467-019-12429-6.

112. Bhattacharya M, Berends ETM, Chan R, Schwab E, Roy S, Sen CK, et al. Staphylococcus aureus biofilms release leukocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jul 10;115(28):7416-21. doi: 10.1073/pnas.1721949115.

113. Roy S, Santra S, Das A, Dixith S, Sinha M, Ghatak S, et al. Staphylococcus aureus biofilm infection compromises wound healing by causing deficiencies in granulation tissue collagen. *Ann Surg*. 2020 Jun;271(6):1174-85. doi: 10.1097/SLA.0000000000003053.

114. Torres A, Rego L, Martins MS, Ferreira MS, Cruz MT, Sousa E, et al. How to promote skin repair? In-depth look at pharmaceutical and cosmetic strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 11;16(4):573. doi: 10.3390/ph16040573.

115. Wohlrab J. New developments in topical pharmaceuticals. *Hautarzt*. 2019 Dec;70(12):953-959. doi: 10.1007/s00105-019-04505-1.

116. Maeda K, Osato T, Umezawa H. A new antibiotic, azomycin. *J Antibiot (Tokyo)*. 1953 Dec;6(4):182.

117. Gupta R, Sharma S, Singh R, Vishwakarma RA, Mignani S, Singh PP. Functionalized nitroimidazole scaffold construction and their pharmaceutical applications: A 1950-2021 comprehensive overview. *Pharmaceuticals*. 2022 Apr 30;15(5):561. doi: 10.3390/ph15050561.

118. Crozet M., Terme T., Vanelle P. Designing new 5-nitroimidazoles: Towards safer anti-infectious agents. *Lett. Drug Des. Discov*. 2014;11:29. doi: 10.2174/1570180810666131122010615

119. Cosar C, Julou L. The activity of 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (R. P. 8823) against experimental *Trichomonas vaginalis* infections. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. 1959 Feb;96(2):238-41.

120. World Health Organization Essential drugs. *WHO Drug Inf*. 1999;13:249–62.

121. Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, Wilkes L, Danziger LH. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet*. 1992 Nov;23(5):328-64. doi: 10.2165/00003088-199223050-00002.

122. Trindade LC, Biondo-Simões Mde L, Sampaio CP, Farias RE, Pierin RJ, Netto MC. Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: an experimental study. *Rev Col Bras Cir.* 2010 Oct;37(5):358-63. doi: 10.1590/s0100-69912010000500009.
123. Findik G, Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Topical metronidazole in the treatment of seborrheic dermatitis-Placebo controlled a double-blind study. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology.* 2004;38(1), 41-3.
124. Калюжна ЛД. Препарат метронідазолу в топічному лікуванні захворювань шкіри обличчя. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.* 2015;(2):71.
125. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol.* 2000 May-Jun;1(3):191-9. doi: 10.2165/00128071-200001030-00007.
126. Савчак ВІ, Ковальчук МТ. Хвороби шкіри в практиці сімейного лікаря: посіб. Тернопіль: ТДМУ; 2005. 398 с.
127. Wang P, Long Z, Yu Z, Liu P, Wei D, Fang Q, et al. The efficacy of topical gentamycin application on prophylaxis and treatment of wound infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2019 May;73(5):e13334. doi: 10.1111/ijcp.13334.
128. Андрашко ЮВ, Миронюк ІС. Применение мази кремген при микробной экземе. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.* 2002;(2):33-4.
129. Qi L, Zhang C, Wang B, Yin J, Yan S. Progress in hydrogels for skin wound repair. *Macromol Biosci.* 2022 Jul;22(7):e2100475. doi: 10.1002/mabi.202100475.
130. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, Howard AJ, Price PE, Thomas DW. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55(2):143-9. doi: 10.1093/jac/dkh513.
131. Diehr S, Hamp A, Jamieson B, Mendoza M. Clinical inquiries. Do topical antibiotics improve wound healing? *J Fam Pract.* 2007 Feb;56(2):140-4.
132. Diehr S, Hamp A, Jamieson B, Mendoza M. Clinical inquiries. Do topical antibiotics improve wound healing? *J Fam Pract.* 2007 Feb;56(2):140-4.
133. Simões A, Veiga F, Vitorino C, Figueiras A. A Tutorial for developing a topical

- cream formulation based on the quality by design approach. *J Pharm Sci.* 2018 Oct;107(10):2653-2662. doi: 10.1016/j.xphs.2018.06.010. 77
134. Simões A, Veiga F, Vitorino C. Developing cream formulations: renewed interest in an old problem. *J Pharm Sci.* 2019 Oct;108(10):3240-51. doi: 10.1016/j.xphs.2019.06.006.
135. Obluchinskaya ED, Pozharitskaya ON, Flisyuk EV, Shikov AN. Formulation, Optimization and in vivo evaluation of fucoidan-based cream with anti-inflammatory properties. *Mar Drugs.* 2021 Nov 17;19(11):643. doi: 10.3390/md19110643.
136. Іванікіна ВП, . Конопольський ДО, Юречко ДВ. Вибір мазевих основ для лікування інфекційно-алергічних захворювань шкіри. *Акт. проблеми клін. та профілакт. медицини.* 2019;3(3-4):25-34. http://nbuv.gov.ua/UJRN/akprkl_2019_3_3-4_6.
137. Шалімов ОО, Саєнко ВФ, Даценко БМ, Ляпунов МО, Безугла ОП, та ін., укладачі. *Сучасне медикаментозне лікування ран: відом. інстр.* Київ: Ін-т хірургії та трансплантології АМН України,; 2002. 35 с.
138. Логачев ВК, Исаев ЮИ, Головина ОА, Леонтьева ЛВ. Дифференцированное применение мазей при лечении инфицированных ран. *Харків. хірург. шк.* 2012;(3):95-8. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2012_3_27.
139. Vaxadirovich TI. Dermatological practice for the treatment of atopic dermatitis and eczema. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2022;3(5):670-2.
140. Rabindranathnambi A, Abid M. Topical treatments in dermatology. *Br J Hosp Med (Lond).* 2021 Aug 2;82(8):1-9. doi: 10.12968/hmed.2020.0567.
141. Currie GM. Pharmacology, Part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *J Nucl Med Technol.* 2018 Jun;46(2):81-6. doi: 10.2967/jnmt.117.199588.
142. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol.* 2018 Sep;46(3):221-30. doi: 10.2967/jnmt.117.199638.
143. Santos LL, Swofford NJ, Santiago BG. In vitro permeation test (ivpt) for pharmacokinetic assessment of topical dermatological formulations. *Curr Protoc Pharmacol.* 2020 Dec;91(1):e79. doi: 10.1002/cpph.79.

144. Jin X, Imran M, Mohammed Y. Topical semisolid products-understanding the impact of metamorphosis on skin penetration and physicochemical properties. *Pharmaceutics*. 2022 Nov 17;14(11):2487. doi: 10.3390/pharmaceutics14112487.
145. Руденко ВВ. Порівняльна характеристика кінетичних показників діючих речовин, що входять до складу мазей для лікування ран у I та II фазах ранового процесу. *Фармацевт. часоп.* 2013;(2):122-5.
146. Liang Y, Liang Y, Zhang H, Guo B. Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. *Asian J Pharm Sci*. 2022 May;17(3):353-84. doi: 10.1016/j.ajps.2022.01.001.
147. Brkich LL, Pyatigorskaya NV. Development of a scientific methodological approach to expansion of product range for treatment of infected wounds. *AJP*. 2017;11(Suppl):S739-44. <https://doi.org/10.22377/ajp.v11i04.1703>.
148. Brkich LL, Nedorubov AA, Pyatigorskaya NV, Brkich GE, Odintsova ES. The study of the wound healing activity of the gel with a comprehensive therapeutic effect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Mar 27;7(6):908-12. doi: 10.3889/oamjms.2019.220.
149. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012 Summer;59(2):90-101; quiz 102-3. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
150. Janowska A, Papa G, Romanelli M, Davini G, Oranges T, Stocco C, et al. 5% Lidocaine hydrochloride cream for wound pain relief: A multicentre observational study. *J Invest Surg*. 2022 Jan;35(1):49-52. doi: 10.1080/08941939.2020.1821134.
151. Wohlrab J. Topical preparations and their use in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Nov;14(11):1061-70. doi: 10.1111/ddg.13151.
152. Von Stebut E. Significance of topical therapy in clinical situations. Location-dependent principles. *Hautarzt*. 2014 Mar;65(3):186-91. doi: 10.1007/s00105-013-2657-3.
153. Calcutt JJ, Anissimov YG. Predicting viable skin concentration: Diffusional and convective drug transport. *J Pharm Sci*. 2021 Jul;110(7):2823-32. doi: 10.1016/j.xphs.2021.03.012.

154. Hadgraft J, Lane ME. Advanced topical formulations (ATF). *Int J Pharm.* 2016 Nov 30;514(1):52-7. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.065.
155. Münch S, Wohlrab J, Neubert RHH. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017 Oct;119:235-42. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.06.019.
156. Pertsev IM, Bashura GS, Murav'ev IO, Pimenov OF. Ointments. I. Classification of ointment bases and their role in the therapeutic evaluation of ointments. *Farm Zh.* 1971;26(4):3-10.
157. Тихонов ОІ, Ярних ТГ, Мельник ГМ, Рухмакова ОА, Олійник СВ. Теоретичні основи створення лікарських препаратів: підруч. для здобувачів вищ. фармацевт. освіти третього рівня (доктора філософії). Харків: НФаУ; 2020. 215 с.
158. Руденко ВВ. Дослідження структурно-механічних властивостей мазевої основи. *Запорозж. мед. журн.* 2013;(3):105-7.
159. Nguyen HM, Ngoc Le TT, Nguyen AT, Thien Le HN, Pham TT. Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. *RSC Adv.* 2023 Feb 13;13(8):5509-28. doi: 10.1039/d2ra07673j.
160. Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *Int J Pharm.* 2014 Mar 25;463(2):127-36. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.12.015.
161. Advanced Wound Care Market worth over USD 13 billion by 2024: Global Market Insights, Inc. [Internet]. [updated 2021 June 21; cited 2022 Nov 11]. Available from: <https://www.globenewswire.com/fr/news-release/2018/09/17/1571505/0/en/Advanced-Wound-Care-Market-worth-over-USD-13-billion-by-2024-Global-Market-Insights-Inc.html>.
162. Davison-Kotler E, Marshall WS, García-Gareta E. Sources of Collagen for biomaterials in skin wound healing. *Bioengineering (Basel).* 2019 Jun 30;6(3):56. doi: 10.3390/bioengineering6030056.
163. Уварова ІВ, Максименко ВБ. Біосумісні матеріали для медичних виробів: навч. посіб. Київ: КІМ; 2013. 231 с.

164. Singh R, Shitiz K, Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int Wound J*. 2017 Dec;14(6):1276-89. doi: 10.1111/iwj.12797.
165. Naomi R, Bahari H, Ridzuan PM, Othman F. Natural-based biomaterial for skin wound healing (gelatin vs. collagen): Expert Review. *Polymers (Basel)*. 2021 Jul 14;13(14):2319. doi: 10.3390/polym13142319.
166. Ahmad SI, Ahmad R, Khan MS, Kant R, Shahid S, Gautam L, et al. Chitin and its derivatives: Structural properties and biomedical applications. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 1;164:526-39. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.098.
167. Azuma K, Izumi R, Osaki T, Ifuku S, Morimoto M, Saimoto H, et al. Chitin, chitosan, and its derivatives for wound healing: old and new materials. *J Funct Biomater*. 2015 Mar 13;6(1):104-42. doi: 10.3390/jfb6010104.
168. Petroni S, Tagliaro I, Antonini C, D'Arienzo M, Orsini SF, Mano JF, et al. Chitosan-based biomaterials: insights into chemistry, properties, devices, and their biomedical applications. *Mar Drugs*. 2023 Feb 24;21(3):147. doi: 10.3390/md21030147.
169. Loo HL, Goh BH, Lee LH, Chuah LH. Application of chitosan-based nanoparticles in skin wound healing. *Asian J Pharm Sci*. 2022 May;17(3):299-332. doi: 10.1016/j.ajps.2022.04.001.
170. Беспалова ОЯ, укладач. Біоматеріали та біосумісність: навч. посіб. – Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського; 2021. 97 с.
171. Авраменко ВЛ, Підгорна ЛП, Черкашина ГМ, Близнюк ОВ. Технологія виробництва та переробки полімерів медико-біологічного призначення: навч. посіб. Харків: Технологічний Центр; 2018. 356 с.
172. Doillon CJ. Porous collagen sponge wound dressings: in vivo and in vitro studies. *J Biomater Appl*. 1988 Apr;2(4):562-78. doi: 10.1177/088532828700200404.
173. Wu Z, Zhou W, Deng W, Xu C, Cai Y, Wang X. Antibacterial and hemostatic thiol-modified chitosan-immobilized AgNPs Composite Sponges. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020 May 6;12(18):20307-20. doi: 10.1021/acsami.0c05430.
174. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements.

Cells. 2022 Aug 6;11(15):2439. doi: 10.3390/cells11152439.

175. Da Silva LP, Reis RL, Correlo VM, Marques AP. Hydrogel-based strategies to advance therapies for chronic skin wounds. *Annu Rev Biomed Eng.* 2019 Jun 4;21:145-69. doi: 10.1146/annurev-bioeng-060418-052422.

176. Thatiparti TR, Averell N, Overstreet D, Von Recum HA. Multiplexing interactions to control antibiotic release from cyclodextrin hydrogels. *Macromol Biosci.* 2011 Nov 10;11(11):1544-52.

177. Fan F, Saha S, Hanjaya-Putra D. Biomimetic hydrogels to promote wound healing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Sep 20;9:718377. doi: 10.3389/fbioe.2021.718377.

178. Chin JS, Madden L, Chew SY, Becker DL. Drug therapies and delivery mechanisms to treat perturbed skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Sep-Oct;149-150:2-18. doi: 10.1016/j.addr.2019.03.006.

179. Shamloo A, Sarmadi M, Aghababaie Z, Vossoughi M. Accelerated full-thickness wound healing via sustained bFGF delivery based on a PVA/chitosan/gelatin hydrogel incorporating PCL microspheres. *Int J Pharm.* 2018 Feb 15;537(1-2):278-89. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.045.

180. Chelu M, Musuc AM. Polymer Gels: classification and recent developments in biomedical applications. *Gels.* 2023 Feb 17;9(2):161. doi: 10.3390/gels9020161.

181. Зуйкіна ЄВ, Половко НП, Сілаєва ДФ, Ковальова ТМ. Біофармацевтичне обґрунтування вибору основи для дерматологічних мазей. *Укр. біофармац. журн.* 2018;(4):10-4. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.190>.

182. Орловецкая Н, Данькевич О, Редькин Р. Ex tempore. Приготовление эмульсионных мазей: мазь с калия йодидом. *Фармацевт Практик.* 2018;(6):42-3.

183. Жамали Карим, Гладышев ВВ, Лисянская АП. Изучение структурно-механических свойств мазей с аминексилом. *Акт. питання фармацевт. і мед. науки та практики.* 2018;11(3):270-5.

184. Farooq A, Shafaghat H, Jae J, Jung SC, Park YK. Enhanced stability of bio-oil and diesel fuel emulsion using Span 80 and Tween 60 emulsifiers. *J Environ Manage.* 2019 Feb 1;231:694-700. doi: 10.1016/j.jenvman.2018.10.098.

185. Fantini A, Demurtas A, Nicoli S, Padula C, Pescina S, Santi P. In vitro skin retention of crisaborole after topical application. *Pharmaceutics*. 2020 May 28;12(6):491. doi: 10.3390/pharmaceutics12060491.
186. Ansari MN, Soliman GA, Rehman NU, Anwer MK. Crisaborole loaded nanoemulsion based chitosan gel: formulation, physicochemical characterization and wound healing studies. *Gels*. 2022 May 19;8(5):318. doi: 10.3390/gels8050318.
187. Рубан ОА, Краснопорова АП, Гладух Є. В. Біофармацевтичні дослідження мазі для лікування алергічних захворювань шкіри. *Укр. біофармацевт. журн.* 2009;(4):20-4. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2009_4_6.
188. Pereira RF, Bártolo PJ. Traditional therapies for skin Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016 May 1;5(5):208-29. doi: 10.1089/wound.2013.0506.
189. Яковлева ЛВ, Ткачова ОВ, Бутко ЯО, Лар'яновська ЮБ, укладачі. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: метод. рек. Харків: НФАУ; 2013. 52 с.
190. Штанюк ЄА, Мінухін ВВ, Ляпунов МО, Безугла ОП, Головіна ОО, Головкіна ОВ. Дослідження антибактеріальної активності водорозчинних мазей щодо стійких до фторхінолонів клінічних штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*. *Проблеми військ. охорони здоров'я*. 2014;42(2):398-403.
191. Остащенко ТМ, Луцька АВ. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. *Фармацевт. журн.* 2022;77(4):75-83. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.08.
192. Lutska A. Prise en compte des facteurs pharmaceutiques dans le developpement de medicaments pour le traitement des plaies. In: Proceedings of the XII International scientific and practical conference Actual priorities of modern science, education and practice. 2022 March 29-April 01; Paris. Paris, 2022. p. 647-8.
193. Lutska A. Methods and means of treatment of the early process. В: Маводи конференсіїи лумњуриявии илмию амалі дар мавзӯи Флораи Тољикистон -

сарчашмаи таъия ва татбиқи маводи доруворӣ. Душанбе: Чопхонаи ДМТ; 2022. с. 106-107.

194. Lutska A. Substantiation of general methodology of pharmaceutical development of local medicine for treatment of wounds. Trends and prospects of scientific thought in medicine: collective monograph Lysytsya A., – etc. – International Science Group. – Boston : Primedia eLaunch, 2022, 383 p. Available at : P. 146-162 (DOI – 10.46299/ISG.2022.MONO.MED.1)

195. Lutska A. Stages of early process and species composition of microflora - main indicators in the development of medicinal products for local treatment and early. In: Proceedings of the XVII International scientific and practical conference «Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice». 2022 May 03-06; Tokyo. Tokyo; 2022. p. 725-6. doi: 10.46299/ISG.2022.1.17.

196. Компендіум. Лікарські препарати: довідник ЛЗ №1 в Україні [Інтернет]. [оновлено 2022 Листопад 11; цитовано 2023 Січень 18]. Доступно: <https://compendium.com.ua/uk/>

197. Державний реєстр лікарських засобів України. Інформаційний фонд [Інтернет]. [оновлено 2023 Грудень 01; цитовано 2023 Грудень 10]. Доступно: <http://www.drlz.kiev.ua/>.

198. Ostashchenko T, Lutska A, Tomchuk V, Koval A, Solomennyi A., Snizhynskyi S, Prystupiyuk L., Davtian L., Drozdova A. Current trends in the development of the pharmaceutical market in Ukraine. *Pharmacophore*, 2023 14(4): 64-4. <https://doi.org/10.51847/ckKmTd2Lm8>

199. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т. 2. 724 с.

200. European Pharmacopoeia Commission. European pharmacopoeia: supplement 6.0. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe; European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare [EDQM], 2009. 3223 p.

201. European Pharmacopoeia Commission. European pharmacopoeia: supplement

5.0. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe; European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare [EDQM]; 2004. 1677 p.

202. Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення Державна Фармакопея України. 1-е вид. Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лікар. засобів; 2008. Доп. 2. 620 с.

203. Черних ВП, ред. Фармацевтична енциклопедія. 3-є вид., перероб. і доп. Київ: МОПІОН; 2016. 1952 с.

204. Перцев ІМ, ред. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. Харків: Золоті сторінки; 2016. 720 с.

205. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th ed. London; Chicago: Washington: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association; 2006. 918 p.

206. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т.1. 1128 с.

207. Про лікарські засоби: закон України від 04.04.96 р. № 124/96-вр (із змінами) [Інтернет]. [оновлено 2024 Січ 01; цитовано 2024 Січ 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.

208. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text>

209. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів: наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 [Інтернет]. [оновлено 2010 Берез 21; цитовано 2023 Лют 11]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>.

210. Стефанов О, Бухтіарова Т, Коваленко В, Соловійов А, Бондаренко Л, Шаяхметова Г, розроб Настанови. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012 [оновлено 2012 Лют 10; цитовано 2023 Жовт 31]. Доступно:

<https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/>

211. Directive (EU) 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Nov 11];(276):33-79.

Available form: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>

212. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.

213. Резніков ОГ, Соловйов АІ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рек. [Інтернет]. Київ; 2006 [цитовано 2023 Листоп 20]. 28 с. Доступно:

https://www.ift.org.ua/sites/default/files/webfiles_document/Rekomindacij_i_komitetam.pdf.

214. Стефанов ОВ, ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. Київ: Авіцена; 2001. 528 с.

215. Луцька АВ. Актуальність розробки складу м'яких лікарських засобів для ефективного лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців. Укр. журн. військ. медицини. 2022;3(3 Дод, Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 31-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 06):125-6.

216. Луцька А. Роль антибіотиків для місцевого лікування ран. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Запорізький фармацевтичний форум–2022. 2022 Листоп 17-18; Запоріжжя. Запоріж. держ. мед. ун-т; 2022. с. 60-1

217. Луцька АВ, Дроздова АО. Сучасні ранові покриття. В: Тези доп. X Міжнародній наук.-практ. Конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної

технології» присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича. 2023 травень 10-11, 2023; Харків; 2023, с. 60-2

218. Луцька АВ. Вивчення ефективності в'язкості основи м'якого лікарського засобу. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4 (3 Дод Матеріали VI наук.-практ. Конф. з міжнар. участю Академічні читання імені Володимира Паська в рамках 32-ої Міжнародної медичної виставки PUBLIC HEALTH 2022; Київ; 2022 Жовт 04-05):):115-1

219. Луцька АВ, Дроздова АО. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06.

220. Шматенко ОП, Коритнюк РС, Давтян ЛЛ, редактори. Макроелементи в лікарських засобах і розчинах перитонеального діалізу: навч.-метод. посіб. для лікарів, провізорів, інтернів, фармацевтів і студентів мед. та фармацевт. навч. закладів додиплом. та післядиплом. навчання. Київ: Людмила; 2019. 183 с.

221. Caldis-Coutris N, Gawaziuk JP, Logsetty S. Zinc supplementation in burn patients. J Burn Care Res. 2012 Sep-Oct;33(5):678-82. doi: 10.1097/BCR.0b013e31824799a3.

223. Луцька АВ. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):162-7. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-162.


224. Луцька АВ. Вивчення фізико-хімічних властивостей фармацевтичної композиції у формі крему. В: Тези доп. наук.-практ. конф. молодих вчених Укр. військово-мед. акад. Актуальні аспекти військової охорони здоров'я – наукові досягнення молоді. 2023 Трав 18-19; Київ. Київ: УВМА; 2023. Ч. II. с. 61-2.

225. Луцька А. Вивчення параметрів гострої токсичності та місцево подразнювальної дії м'якого лікарського засобу у формі мазі. In: Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 April 26-29; Athens, Greece. Athens; 2022. p. 543-6. doi: 10.46299/ISG.2022.1.16.

226. Луцька АВ. Дослідження протизапальної активності фармацевтичної композиції у формі крему методом *in vivo*. Український журнал військової медицини.2023; 4(2): 106-8. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2\(4\)-106](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2(4)-106)

ДОДАТКИ

Додаток А



Державна організація
"Український національний офіс
інтелектуальної власності та інновацій"
ОКР/НВО

БД "Електронна версія акумулятивного офіційного бюлетеня "Промислова

ВІДОМОСТІ ПРО ЗАЯВКИ НА ВИНАХОДИ, ЯКІ ПРИЙНЯТІ ДО РОЗГЛЯДУ [ВИВЕСТИ ВСІ ЗАЯВКИ БЮЛЕТЕНЯ, ЩО ВИБРАНО]

Бюлетень: 7/2024 14.02.2024 Актуалізовано 2024-03-14 02:48:22

Результати 21 - 30 з 59 [1 2 3 4 5 6]

ІНДЕКСИ МПК

Розділ А: Життєві потреби людини (31)
 Розділ В: Виконання операцій. Транспортування (6)
 Розділ С: Хімія. Металургія (28)
 Розділ D: Текстиль та папір (1)
 Розділ E: Будівництво (1)
 Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Парові роботи (6)
 Розділ G: Фізика (3)
 Розділ H: Електрика (4)

ПОКАЖЧИКИ

Систематичний показник заявок на винаходи, які прийняті до розгляду
 Нумераційний показник заявок на винаходи, які прийняті до розгляду

21 КРЕМ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

| | | | |
|---------------------------|------------|---|--|
| (21) Номер заявки: | a202304205 | (51) МПК (2006): | A61K 9/06 (2006.01), A61P 31/0 |
| (22) Дата подання заявки: | 06.09.2023 | (71) Ін'я або повне найменування заявника (ів): | ЛУЦЬКА АННА ВАСИЛІВНА (UA); ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА ТАРАСЕНКО ВІКТОРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА |
| | | (72) Винахідники: | Луцка Анна Василівна (UA); Дроздова Анна Олександрівна (UA); Тарасенко Вікторія Олександрівна (UA) |

(41) Опубліковано 14.02.2024, бюл. № 7

22 СИСТЕМА ЗМІНИ ЗНАРЯДЬ ДЛЯ ҐРУНТОБРОБНИХ МАШИН

| | | | |
|---------------------------|------------|---|---|
| (21) Номер заявки: | a202304314 | (51) МПК: | A01B 35/22 (2006.01), A01B 1/00 (2006.01) |
| (22) Дата подання заявки: | 24.08.2021 | (71) Ін'я або повне найменування заявника (ів): | АМАЗОНЕН-ВЕРКЕ Х. ДРАЙЕР СЕ (DE) |
| | | (72) Винахідники: | Дітріх Роберт (DE); Ресу Райнер Маклер Том (DE) |

(41) Опубліковано 14.02.2024, бюл. № 7

23 МОДУЛЬ КАМЕРИ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ ПАЛЬНИКА

| | | | |
|---------------------------|------------|---|--|
| (21) Номер заявки: | a202304554 | (51) МПК: | F23D 14/72 (2006.01), F23N 5/00 (2006.01) |
| (22) Дата подання заявки: | 30.03.2022 | (71) Ін'я або повне найменування заявника (ів): | СМС ГРУП ГМБХ (DE) |
| | | (72) Винахідники: | Клуїно Бюрн (DE); Геше Гантс Торрес Родріго (DE) |

(41) Опубліковано 14.02.2024, бюл. № 7

24 РІДКА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ НЕОНІКОТИНОЇД

| | | | |
|---------------------------|------------|---|---|
| (21) Номер заявки: | a202304696 | (51) МПК (2006): | A01N 43/40 (2006.01), A01N 4/00 (2006.01), A01N 47/40 (2006.01), S1/00, A01N 43/90 (2006.01), 43/38 (2006.01), A01N 25/30 (A01N 25/22 (2006.01), A01P 7/0 |
| (22) Дата подання заявки: | 10.03.2022 | (71) Ін'я або повне найменування заявника (ів): | ЮПІЛ КОРПОРЕЙШН ЛІМІТЕД (М ЮРОП ЛТД. (GB) |
| | | (72) Винахідники: | Матхадін Прінн (ZA); Протт Ал |

(41) Опубліковано 14.02.2024, бюл. № 7

25 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ЩО МІСТЯТЬ (4S)-2⁶-ХЛОР-4-ЕТИЛ -7³-ФТОР-3⁵-МЕТОКСИ-3 ip>-МЕТОКСИ-3²,5-ДІОКСО-1⁴-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3²Н-6-аза-3(4,1 ОКСО-1⁴-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3²Н-6-аза-3(4,1)-ПІРИДИНУ-1(1)-[1,2,3]ТРИАЗОЛУ-2(1,2),7(1) ДИБЕНЗЕНАГЕПТАФА ИЛ)-3²Н-6-аза-3(4,1)-ПІРИДИНУ-1(1)-[1,2,3]ТРИАЗОЛУ-2(1 ДИБЕНЗЕНАГЕПТАФАН-7⁴-КАРБОКСАМІД)-ПІРИДИНУ-1(1)-[1,2,3]ТРИАЗОЛУ-2(1 ДИБЕНЗЕНАГЕПТАФАН-7⁴-КАРБОКСАМІД У-2(1,2),7(1)-ДИБЕНЗЕНАГЕПТАФАН-7⁴КАРБОКСАМІД Н-7⁴-КАРБОКСАМІД

| | | | |
|---------------------------|------------|---|--|
| (21) Номер заявки: | a202304712 | (51) МПК: | A61K 9/16 (2006.01), A61K 9/00 (2006.01) |
| (22) Дата подання заявки: | 04.03.2022 | (71) Ін'я або повне найменування заявника (ів): | БАЕР АКЦЕН'ГЕЗЕЛЬШАФТ (DE) |
| | | (72) Винахідники: | Мерель Сюзанна (DE); Сірно П |

(41) Опубліковано 14.02.2024, бюл. № 7

Слов'ячки:
 - винаходи
 - корисні моделі
 - промислові зразки
 - знаки для товарів та послуг
 - міжнародні реєстрації знаків
 - кваліфіковані зазначення походження товарів

Пошук

Останні результати пошуку (3478)

Кошків (0)

Допомога

Додаток Б₁

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

«12» листопада

2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.
3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.
4. **Джерела інформації:**
 - 4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.
 - 4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.
 - 4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу
- Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** «11» вересня 2023 року.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання
полковник медичної служби

«12» листопада 2023 року

Руслан ПРИТУЛА

Додаток Б₂

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

« 11 » вересня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** « 11 » вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

1. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії
доктор фармацевтичних наук, професор

« 11 » вересня 2023 року



Олександр ШМАТЕНКО

Додаток Б₃

ЗАТВЕРДЖУЄ

Начальник Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

« 11 » червня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Луцька А.В.

3. **Джерела інформації:**

2.1. Луцька А.В., Дроздова А.О. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06.

2.2. Луцька А.В. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):162-7. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-162.

2.3. Луцька А.В. Дослідження протизапальної активності фармацевтичної композиції у формі крему методом in vivo. Український журнал військової медицини. 2023; 4(2):106-8. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2\(4\)-106](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2(4)-106).

4. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.

5. **Термін впровадження:** « 11 » червня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, протокол № 15 від 17.11.2023 р.

« 11 » червня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:ТВО начальника кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олександр ШМАТЕНКО

Додаток Б₄

Затверджено
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Південного регіону
 полковник медичної служби
 Роман КАЛЬЧУК
 «11» вересня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «11» вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру Південного регіону з медичного постачання
 полковник медичної служби
 «11» вересня 2023 року

Андрій ДЯДІЧКІН

Додаток Б₅

ЗАТВЕРДЖЕНО
Начальник Військово-медичного клінічного
центру Західного регіону
полковник медичної служби
Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ
«11» жовтня 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «30» вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

з медичного постачання

полковник медичної служби

«11» жовтня 2023 року

Оксана МАГАЛЬ

Додаток Б₆

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Перший проректор НУОЗ України
 імені П. Л. Шупика
 член-кор. НАМН України
 проф. Юрій ВДОВИЧЕНКО
 «19» листопада 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.

1. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Луцька А.В.

2. **Джерела інформації:**

2.1. Луцька А.В., Дроздова А.О. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06.

2.2. Осташенко Т.М., Луцька А.В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу. Фармацевт. журн. 2022;77(4):75-83. doi: 10.32352/0367-3057.4.22.08.

2.3. Луцька А.В. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):162-7. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-162.

2.4. Луцька А.В. Дослідження протизапальної активності фармацевтичної композиції у формі крему методом *in vivo*. Український журнал військової медицини. 2023; 4(2): 106-8. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2\(4\)-106](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2(4)-106)

3. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

4. **Термін впровадження:** «19» листопада 2023 року.

5. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій. | | |

6. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуючий кафедри фармацевтичної технології
 і біофармації НУОЗ України
 імені П. Л. Шупика
 доктор фармацевтичних наук, професор
 «29» листопада 2023 року

Лена ДАВТЯН

Додаток Б₈

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
 доктор медичних наук, професор
 Вадим ВІЗІР
 » листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.

1. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Луцька А.В.

2. **Джерела інформації:**

Луцька АВ, Дроздова АО. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06.

Луцька АВ. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):162-7. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4) - 162.

3. **Рекомендовано впровадити** до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

4. **Термін впровадження:** «30» листопада 2023 року.

5. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій. | | |

6. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри технології ліків
 Запорізького державного медичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор
 «29» листопада 2023 року

Віталій ГЛАДИШЕВ

Додаток Б₉

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

в науково-педагогічній роботі

Національного університету

«Львівська політехніка»

Олег ДАВИДЧАК

12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Луцька А.В.

3. **Джерела інформації:**

3.1. Луцька А.В., Дроздова А.О. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60.

3.2. Луцька А.В. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023; 4(1):162-7.

4. **Впроваджено** для використання в навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні відповідних тем з освітньої компоненти «Аптечна технологія ліків» для студентів 3 та 4 курсів спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», а також для освітньої компоненти «Технологія застосування лікувально-косметичних препаратів» для студентів 5 курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

5. **Термін впровадження** з 04.09.2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
доктор хімічних наук, професор
«07» листопада 2023 року

 Віра ЛУБЕНЕЦЬ

Додаток Б₁₀

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

доц. Ірина СОЛОНІНКО

«04» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.
- Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Луцька А.В.
- Джерела інформації:**
 - Луцька А.В., Дроздова А.О. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. *Фармацевт. журн.* 2022. №77 (3). С. 55-60. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06.
 - Луцька А.В. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. *Укр. журн. військ. медицини.* 2023. №4 (1). С.162-167. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)□162.
 - Луцька А.В. Дослідження протизапальної активності фармацевтичної композиції у формі крему методом in vivo. *Український журнал військової медицини.* 2023. № 4(2). С. 106-108. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2\(4\)-106](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.2(4)-106)
- Впроваджено:** У навчальний процес кафедри технології ліків і біофармації при вивченні теми з промислової технології лікарських «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування».
- Термін впровадження:** 2022-2023 н.р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджус |
| Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри. | | |

Зауваження, пропозиції: розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького

Катерина ВАЩЕНКО

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького, д. фарм. н., професор

Світлана БІЛОУС

Додаток Б₁₁

ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Одеського національного медичного
університету
Валерій ЗАПОРОЖАН



«29» листопада 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування пропозиції для впровадження: Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців.

1. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Аспірант: Луцька А.В.

2. **Джерела інформації:**

2.1. Луцька АВ, Дроздова АО. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Фармацевт. журн. 2022;77(3):55-60. doi: 10.32352/0367-3057.3.22.06.

2.2. Луцька АВ. Фізико-хімічні властивості фармацевтичної композиції у формі крему. Укр. журн. військ. медицини. 2023;4(1):162-7. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-162.

Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри організації та економіки фармації з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету.

3. **Термін впровадження:** «30» червня 2023 року.

4. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

5.

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій. | | |

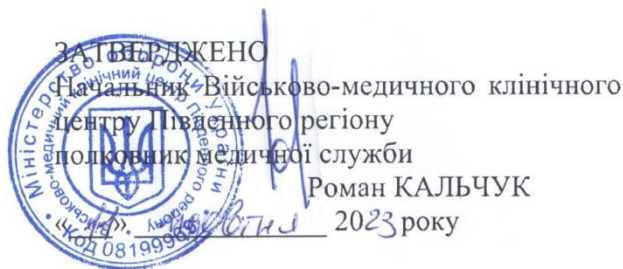
6. **Зауваження, пропозиції:** розповсюдити отримані позитивні результати впровадження для застосування у навчальному процесі закладів вищої освіти України.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри організації та економіки фармації
з післядипломною підготовкою
Одеського національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

«29» листопада 2023 року

Ліана УНГУРЯН

Додаток В₁**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських форм для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.


Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «ГММЦ-мазь» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Південного регіону
з медичного постачання
полковник медичної служби

Андрій ДЯДІЧКІН

Додаток В₂

ЗАТВЕРДЖЕНО
Начальник Військово-медичного клінічного
центру Західного регіону
полковник медичної служби
Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ
« 11 » березня 2023 року

**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських форм для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «ГММЦ-мазь» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Військово-медичного
клінічного центру Західного регіону
з медичного постачання
полковник медичної служби



Оксана МАГАЛЬ

Додаток В₃

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК
« 12 » _____ 20 _____ року

**АКТ****АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ)**

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації на тему «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських форм для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» були використані при опрацюванні технології виробництва (виготовлення) лікарського засобу для лікування ран згідно розроблених технологічних інструкцій.

Запропонована технологія повністю відтворюється при виготовленні в умовах аптеки. Одержаний лікарський засіб «ГММЦ-мазь» відповідає показникам якості.

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання
полковник медичної служби

Руслан ПРИГУЛА

Додаток В₄

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного
клінічного центру «Головний військовий
клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

«12» листопада

2023 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення м'яких лікарських засобів місцево-анестезуючої та протизапальної дії.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ.

3. **Автори:** Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Луцька А. В.

4. **Джерела інформації:**

4.1. Остащенко Т. М., Дроздова А. О., Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів: Фармацевтичний журнал 77(3) 2022. - С. 71-77.

4.2. Ostaschenko T. Theoretical aspects creation of soft medicines for treatment of wounds: Trends and prospects of scientific thought in medicine Collective monograph Boston 2022 P. 162-180.

4.3. Остащенко Т. М., Луцька А. В. Аналітичні дослідження наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» за 1959-2022 рр. щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу

Рекомендовано впровадити до використання в навчальному процесі кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** «11» вересня 2023 року.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в джерелах інформації:

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | розробників | установи, що затверджує |
| Результати наукових досліджень впроваджені до навчального процесу та використовуються викладачами кафедри під час підготовки лекцій та слухачами/інтернами. | | |

1. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання
полковник медичної служби

«12» листопада 2023 року

Руслан ПРИТУЛА

Додаток Г₁

ЗАТВЕРДЖЕНО

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» генерал-майор медичної служби

Анатолій КАЗМІРЧУК

« 12 » _____ 20__ року



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
«ГММЦ-мазь» для зовнішнього застосування

Склад:

| | | |
|-------------------|----|-------|
| Монтанов 68 | | 6,0 |
| Ксантанова камедь | | 2,0 |
| Емульгатор №1 | | 2,0 |
| Масло вазелінове | | 20,0 |
| Вазелін | | 2,0 |
| Гліцерин | | 5,0 |
| Гентаміцин | | 0,1 |
| Метронідазол | | 1,0 |
| Ментол | | 0,5 |
| Окси цинку | | 5,0 |
| Вода очищена | до | 100,0 |

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
Національного університету охорони здоров'я
імені П.Л. Шупика
д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА
аспірант кафедри Анна ЛУЦЬКА

Інтелектуальна власність розробників

Продовження Додатку Г₁

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

| Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом | |
|---|---------------|
| Прописана маса, г | Відхилення, % |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|---------------|
| Прописана маса, г | Відхилення, % |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

аспірант




Анна ДРОЗДОВА

Анна ЛУЦЬКА

Додаток Г₂

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Західного регіону
 полковник медичної служби
 Володимир КНИГИНИЦЬКИЙ
 « 14 » *листопада* 2023 року

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
 «ГММЦ-мазь» для зовнішнього застосування

Склад:

| | |
|-------------------|----------|
| Монтанов 68 | 6,0 |
| Ксантанова камедь | 2,0 |
| Емульгатор №1 | 2,0 |
| Масло вазелінове | 20,0 |
| Вазелін | 2,0 |
| Гліцерин | 5,0 |
| Гентаміцин | 0,1 |
| Метронідазол | 1,0 |
| Ментол | 0,5 |
| Окси цинку | 5,0 |
| Вода очищена | до 100,0 |

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
 Національного університету охорони здоров'я
 імені П.Л. Шупика
 д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА
 аспірант кафедри Анна ЛУЦЬКА

Інтелектуальна власність розробників

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-об'ємним

Продовження Додатку Г₂

способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

| Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом | |
|---|----------------------|
| <i>Прописана маса, г</i> | <i>Відхилення, %</i> |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|----------------------|
| <i>Прописана маса, г</i> | <i>Відхилення, %</i> |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

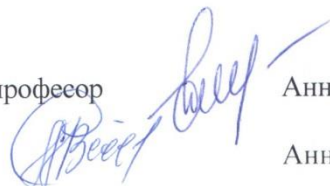
Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

аспірант



Анна ДРОЗДОВА

Анна ЛУЦЬКА

Додаток Г₃

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Начальник Військово-медичного клінічного
 центру Південного регіону
 поштовий медичної служби
 Роман КАЛЬЧУК
 « 14 » Кел 08 1023 року

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
 по виготовленню в умовах аптеки лікарського засобу
 «ГММЦ-мазь» для зовнішнього застосування

Склад:

| | | |
|-------------------|----|-------|
| Монтанов 68 | | 6,0 |
| Ксантанова камедь | | 2,0 |
| Емульгатор №1 | | 2,0 |
| Масло вазелінове | | 20,0 |
| Вазелін | | 2,0 |
| Гліцерин | | 5,0 |
| Гентаміцин | | 0,1 |
| Метронідазол | | 1,0 |
| Ментол | | 0,5 |
| Окси цинку | | 5,0 |
| Вода очищена | до | 100,0 |

Препарат повинен витримувати вимоги, визначені в ДФУ та діючих нормативних документах.

Розробники: кафедра фармацевтичної технології і біофармації
 Національного університету охорони здоров'я
 імені П.Л. Шупика
 д. фарм. н., професор – Анна ДРОЗДОВА
 аспірант кафедри Анна ЛУЦЬКА

Інтелектуальна власність розробників

Враховують норми відхилень при перевірці якості ліків, допустимі в масі окремих інгредієнтів лікарського засобу при виготовленні масо-

Продовження Додатку Г₃

способом (наказ 626 МОЗ України) та відхилення, допустимі в загальній масі криогелю.

| Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у м'яких лікарських формах, при виготовленні масовим способом | |
|---|----------------------|
| <i>Прописана маса, г</i> | <i>Відхилення, %</i> |
| До 0,1 | +/- 20 |
| Від 0,1 до 0,2 | +/- 15 |
| Від 0,2 до 0,3 | +/- 12 |
| Від 0,3 до 0,5 | +/- 10 |
| Від 0,5 до 0,8 | +/- 8 |
| Від 0,8 до 1,0 | +/- 7 |
| Від 1,0 до 2,0 | +/- 6 |
| Від 2,0 до 10,0 | +/- 5 |
| Понад 10,0 | +/- 3 |

| Відхилення, допустимі в загальній масі м'яких лікарських форм | |
|---|----------------------|
| <i>Прописана маса, г</i> | <i>Відхилення, %</i> |
| До 5 | +/- 15 |
| Від 5 до 10 | +/- 10 |
| Від 10 до 20 | +/- 8 |
| Від 20 до 30 | +/- 7 |
| Від 30 до 50 | +/- 5 |
| Від 50 до 100 | +/- 3 |
| Понад 100 | +/- 2 |

6. Фасування, закупорювання лікарського засобу

При задовільному результаті аналізу лікарський засіб фасують у контейнери і закупорюють.

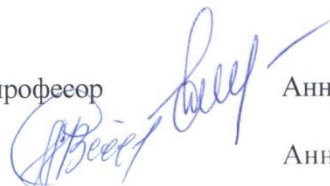
Термін придатності. 2 роки.

Техніка безпеки

При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек слід керуватися Правилами по улаштуванню, експлуатації, техніці безпеки та виробничої санітарії при роботі в аптеках, затвердженими наказами МОЗ України, типовими інструкціями по охороні праці для фармацевтів, асистентів фармацевтів та санітарок-мийниць.

Доктор фармацевтичних наук, професор

аспірант



Анна ДРОЗДОВА

Анна ЛУЦЬКА

Додаток Г₄

АКТ АПРОБАЦІЇ
 проєкту технологічного регламенту
 на виробництво «ГММЦ-мазь»
 по 30 г в тубах алюмінієвих

На базі ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» (м. Харків) в умовах дільниці виробництва цеху м'яких лікарських форм проведено апробацію проєкту технологічного регламенту на виробництво «ГММЦ-мазь» та отримано дослідну серію лікарського засобу «ГММЦ-мазь».

Запропоновані розробниками технологічний процес та контроль критичний стадії «ГММЦ-мазь» відтворюються у промислових умовах дільниці цеху ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка».

Лікарський засіб «ГММЦ-мазь» є продуктом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика під керівництвом проф. А. О. Дроздової (аспірант – Луцька А. В.).

Начальник ВКЯ
 д. фарм.н., професор
 аспірант кафедри

Світлана БАНТЮКОВА
 Анна ДРОЗДОВА
 Анна ЛУЦЬКА

Додаток Г₅

ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ПАТ

«ХФЗ «Червона Зірка»

Трутаєв І. В.

2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ

(проект)

на виробництво «ГММЦ-мазь» по 30 г
в тубах алюмінієвихТПР 64- 2023

(чинний разом з ДВД)

Термін дії до «18» 12 2028р.

Регламент є власністю ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»
і не може бути повністю або частково відтворений,
поширений без дозволу ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка»

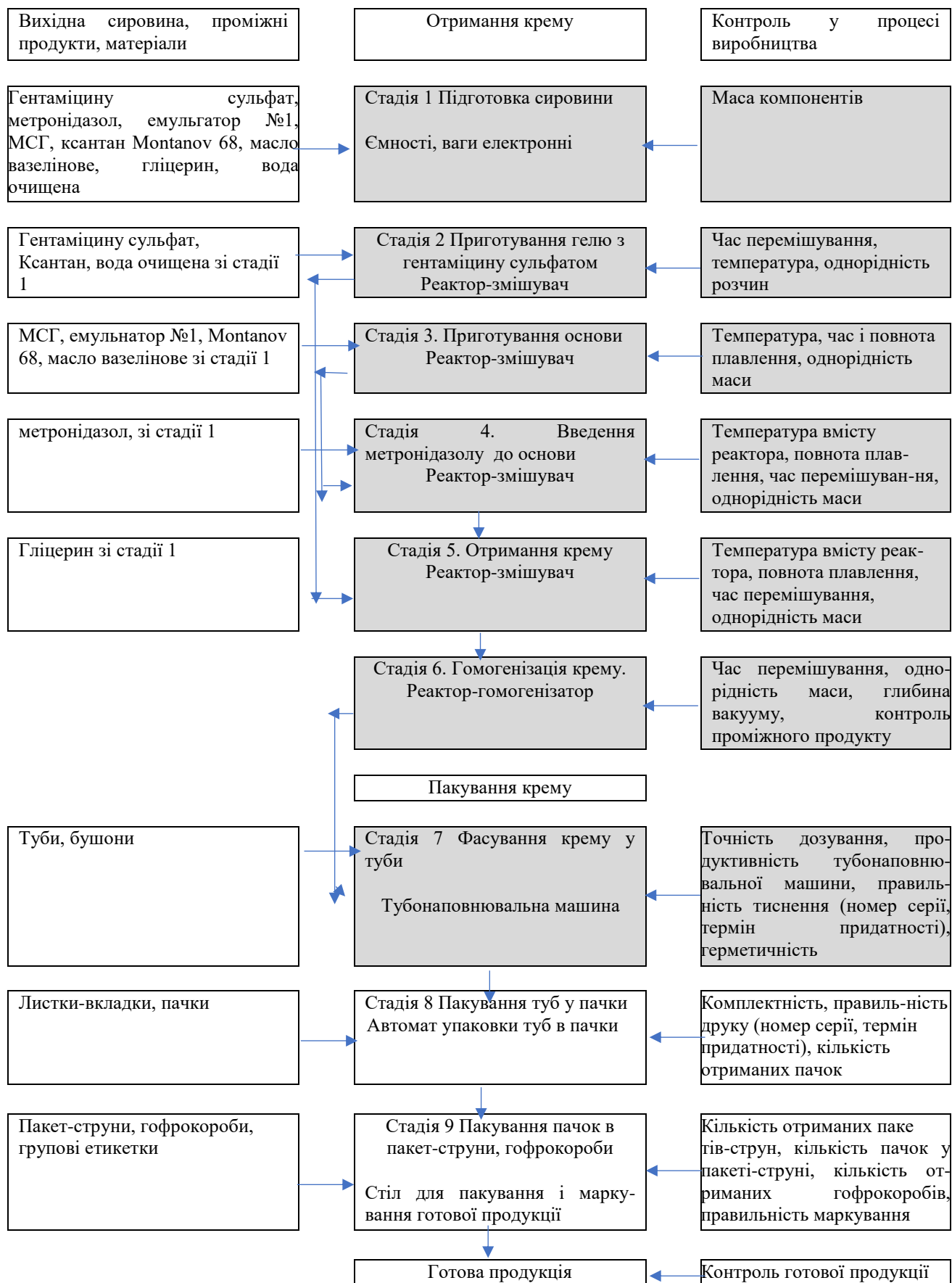
Додаток Д₁

Рисунок. Блок-схема виробництва крему ГММЦ-крем

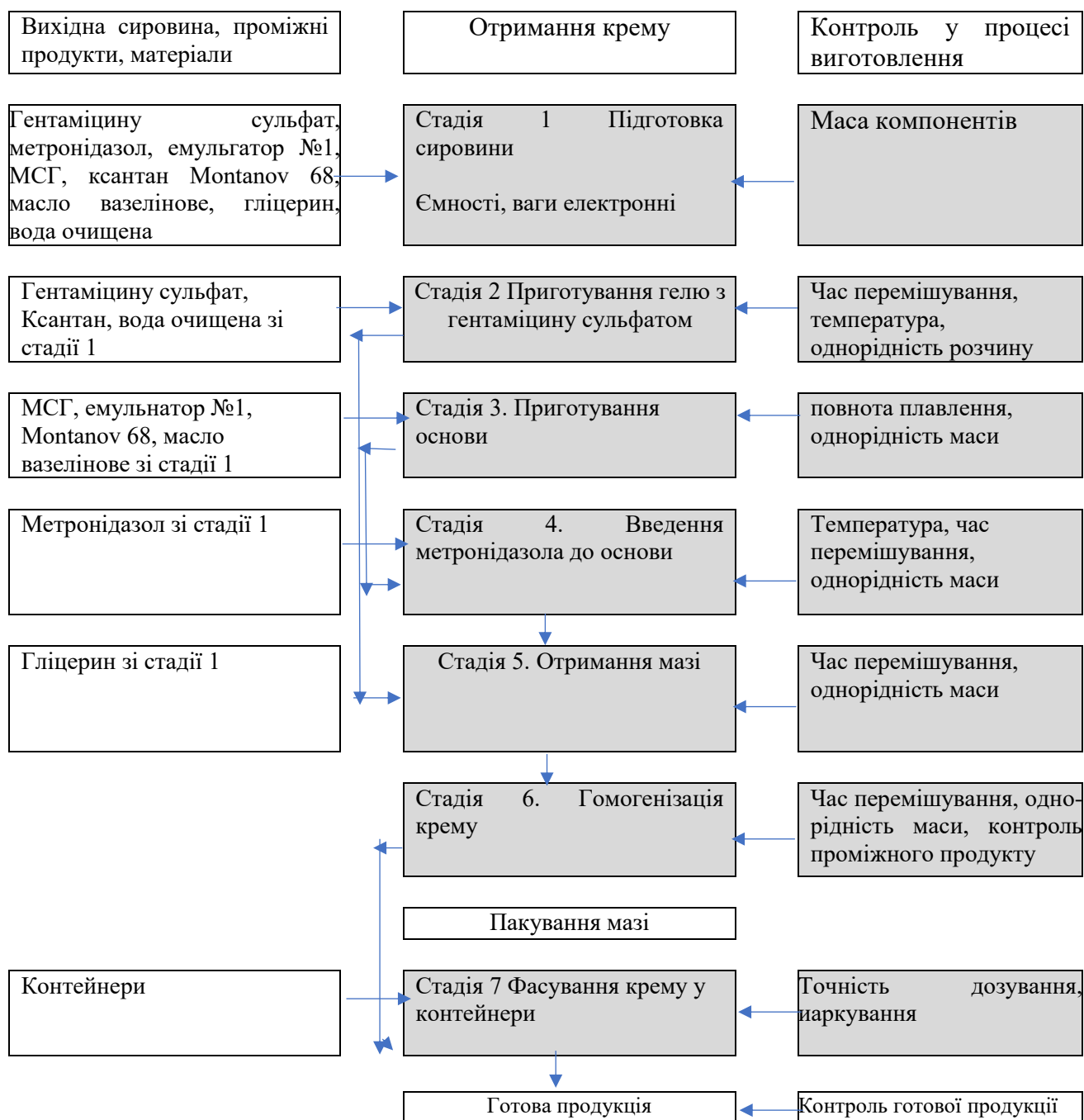
Додаток Д₂

Рисунок. Блок-схема виготовлення крему ГММЦ-крем

Додаток Е

ДУ «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»



ЗВІТ

**ПРО ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ МАЗІ, КРЕМУ ТА
СУПОЗИТОРІЇВ**

Керівник доклінічних досліджень
проф. Малова Н. Г

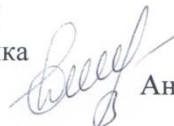
Відповідальний виконавець
ст. н. співробітник, к.фарм.н.
Спиридонов А. В.

Харків 2023

Продовження Додатку Е

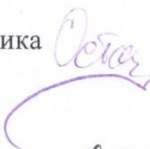
За токсикологічними властивостями розроблені лікарські засоби (супозиторії, крем, мазь) відносяться до малонебезпечних сполук, не мають шкірно-резорбтивних та сенсibiliзуючих властивостей, не подразнюють слизові оболонки очей та шкіряні покрови.

професор кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика
д.фарм.н., професор



Анна ДРОЗДОВА

аспірант кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



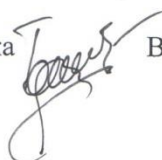
Тетяна ОСТАЩЕНКО

аспірант кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Анна ЛУЦЬКА

аспірант кафедри фармацевтичної технології
і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика



Володимир ТОМЧУК

Додаток Ж₁

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.: (38044) 205-49-87

Висновок етичної експертизи

на доклінічне дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців», відповідальний дослідник – аспірант кафедри фармацевтичної технології та біофармації

НУОЗ України імені П. Л. Шупика
Луцька Анна Василівна

На засіданні комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика були розглянуті інформація про дослідника, протокол доклінічного дослідження та ін. матеріали доклінічного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» (протокол № 10 від 01.11.2021).

Експерти комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика прийняли рішення схвалити проведення даного доклінічного дослідження, що відповідає міжнародним нормативним актам та законам України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017); «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», №244 від 1.03.2012, а також Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» № 690, від 23.09.2009 р., (зі змінами №523, 12.07.2012; №304, 06.05.2014; №966, 18.12.2014; №639, 01.10.2015), Наказу МОЗ України «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (у редакції наказу МОЗ України, № 523, від 12.07.2012).

В голосуванні взяли участь:

- д.філос.н., проф. **Пустовіт С. В.** – голова
- к.мед.н., доц. **Марков Ю.І.** – заступник голови
- д.філос.н., проф. **Бойченко Н.М.** – вчений секретар

Члени комісії:

- 0) д.мед.н., проф. **Весова О.П.**
- 1) д.мед.н., проф. **Карагодіна О.Г.**
- 2) к.філос.н., доц. **Остапенко Б.І.**
- 3) к.мед.н., доц. **Сухов Ю.О.**
- 4) асистент **Сторожчук Ю.О.**
- 5) д.фарм.н., доцент **Убогов С.Г.**

Голова комісії з питань етики,
д.філос.н., професор


С. В. Пустовіт

Відповідальний секретар


Н. В. Коваленко

Додаток Ж₂

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
КОМІСІЯ З ПИТАНЬ ЕТИКИ ТА АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, тел.:**

ВИСНОВОК

етичної експертизи та дотримання вимог академічної доброчесності
дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів
для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» аспіранта кафедри
фармацевтичної технології і біофармації Луцької Анни Василівни

на етапі завершення виконання дослідження (протокол № 2/21 від 23.02.2024)

Комісія з питань етики та академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика на своєму засіданні 23.02.2024 розглянула матеріали та провела експертну оцінку дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» аспіранта кафедри фармацевтичної технології і біофармації Луцької Анни Василівни.

Попередню експертизу проводили: д. фарм. н., проф. Соловйов С. О., к. фарм. н. Гетало О. В.

Участь в обговоренні матеріалів дослідження прийняли всі члени комісії, які в своїх виступах підтвердили, що матеріали, які є результатом виконання дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» відповідають вимогам статей 3, 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист персональних даних», з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04.04.2001 року, 2001/83/ЄС від 06.11.2001 року, Постанов Європейського Парламенту та Ради 1901/2006 від 12.12.2006 року та 1902/2006 від 20.12.2006 року, ICH GCP, міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залученням людини та етичного кодексу лікаря; Закону України «Про наукову та науково-технічну діяльність» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2016, № 3, ст.25), Закону України «Про науково-технічну експертизу» (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 33, ст.345), СОУ НАН 73.1-001:2011 (Стандарт Національної академії наук України чинний від 2012-01-01) Організація і проведення науково-дослідних робіт; Постанов КМУ «Про присудження ступеня доктора філософії» від 06.03.2019 р. № 167 та «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)» від 23 березня 2016 р. № 261; Наказів МОЗ України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 № 40; від 23 вересня 2009 року N 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики»; «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» від 16.02.2009 № 95; Стандартів МОЗ України «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008», «Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», Етичного кодексу працівників та осіб, які навчаються в НУОЗ України імені П. Л. Шупика та Кодексу академічної доброчесності НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

На підставі експертного оцінювання та обговорювання матеріалів дисертаційного дослідження комісія прийняла **РІШЕННЯ**:

1. матеріали, що є результатом завершеного дисертаційного дослідження «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців», відповідають сучасним нормам організації та проведення наукових досліджень, в них дотримано принципи етики, біоетики та академічної доброчесності;
2. текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо;
3. використання здобувачем своїх наукових праць у тексті дисертації, без посилання на ці праці, відповідно до п. 9 постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої Вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» не є самоплагіатом, оскільки з метою висвітлення основних наукових результатів дисертації ці праці попередньо були опубліковані та вказані здобувачем в анотації дисертації.

Голова комісії
Вчений секретар



Сергій САВОЛЮК
Наталія СЕРЬОГІНА

ДОДАТОК З₁
Показник відгуку в залежності від факторів

| № з/п | Співвідношення факторів | | | | | | | Показник відгуку, Y |
|-------|-------------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|---------------------|
| | A | B | C | D | E | F | G | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 1 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,13 |
| 2 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,16 |
| 3 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,01 |
| 4 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,15 |
| 5 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,01 |
| 6 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,97 |
| 7 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 2,11 |
| 8 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,11 |
| 9 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,13 |
| 10 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 2,14 |
| 11 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,21 |
| 12 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,11 |
| 13 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 2,10 |
| 14 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,13 |
| 15 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,11 |
| 16 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,28 |
| 17 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,14 |
| 18 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,17 |
| 19 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,19 |
| 20 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 2,11 |
| 21 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,08 |
| 22 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,97 |
| 23 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,94 |
| 24 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,89 |
| 25 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,76 |
| 26 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,68 |
| 27 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 1,79 |
| 28 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,79 |
| 29 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,74 |
| 30 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,84 |
| 31 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,92 |
| 32 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,06 |
| 33 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,73 |
| 34 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,73 |
| 35 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,69 |
| 36 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,71 |
| 37 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 2,04 |
| 38 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,93 |
| 39 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,76 |
| 40 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,88 |
| 41 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,84 |
| 42 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,95 |
| 43 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,04 |
| 44 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,86 |
| 45 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,08 |
| 46 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,65 |
| 47 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,69 |
| 48 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,83 |
| 49 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,97 |

Продовження Додатку З₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 50 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,11 |
| 51 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 2,06 |
| 52 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 2,02 |
| 53 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,08 |
| 54 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,17 |
| 55 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 2,03 |
| 56 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,78 |
| 57 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,81 |
| 58 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,84 |
| 59 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,79 |
| 60 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,98 |
| 61 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 1,97 |
| 62 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,93 |
| 63 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,96 |
| 64 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,92 |
| 65 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,93 |
| 66 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 2,08 |
| 67 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,93 |
| 68 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,86 |
| 69 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,97 |
| 70 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,74 |
| 71 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,77 |
| 72 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,98 |
| 73 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,76 |
| 74 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,18 |
| 75 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 2,14 |
| 76 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,79 |
| 77 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,07 |
| 78 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,12 |
| 79 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,08 |
| 80 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,96 |
| 81 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,88 |
| 82 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,98 |
| 83 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,12 |
| 84 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,04 |
| 85 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,79 |
| 86 | 1,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,89 |
| 87 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 1,96 |
| 88 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,04 |
| 89 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,01 |
| 90 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,95 |
| 91 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,94 |
| 92 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,03 |
| 93 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,93 |
| 94 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,97 |
| 95 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,92 |
| 96 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,89 |
| 97 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,01 |
| 98 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,75 |
| 99 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,69 |

Продовження Додатку З₁

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 100 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,09 |
| 101 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,14 |
| 102 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,12 |
| 103 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,97 |
| 104 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,92 |
| 105 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,01 |
| 106 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 1,98 |
| 107 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 2,0 | 1,82 |
| 108 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,11 |
| 109 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,07 |
| 110 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 2,16 |
| 111 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,16 |
| 112 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 1,75 |
| 113 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 1,70 |
| 114 | 2,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,93 |
| 115 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,98 |
| 116 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,93 |
| 117 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 10,0 | 5,0 | 5,0 | 2,04 |
| 118 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 2,07 |
| 119 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 2,12 |
| 120 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 2,0 | 2,05 |
| 121 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 1,92 |
| 122 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,91 |
| 123 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 3,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,78 |
| 124 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 10,0 | 2,0 | 5,0 | 1,82 |
| 125 | 2,0 | 2,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,86 |
| 126 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,99 |
| 127 | 2,0 | 3,0 | 0,5 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 2,0 | 1,91 |
| 128 | 1,0 | 2,0 | 1,0 | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 | 1,79 |

ДОДАТОК 3₂

Прогнозування значення відгуку

| № п/п | Значення | | Межі 95% довірчого інтервалу | |
|-------|----------------|-------------|------------------------------|---------|
| | Спостережуване | Встановлене | Нижня | Верхня |
| | | | 4 | 5 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 2,13 | 2,02195 | 1,92131 | 2,12259 |
| 2 | 2,16 | 2,17383 | 2,07319 | 2,27447 |
| 3 | 2,01 | 1,92508 | 1,82444 | 2,02572 |
| 4 | 2,15 | 2,21086 | 2,11022 | 2,3115 |
| 5 | 2,01 | 2,05445 | 1,95381 | 2,15509 |
| 6 | 1,93 | 2,02711 | 1,92647 | 2,12775 |
| 7 | 2,11 | 2,06008 | 1,95944 | 2,16072 |
| 8 | 2,11 | 1,98008 | 1,87944 | 2,08072 |
| 9 | 2,13 | 2,03383 | 1,93319 | 2,13447 |
| 10 | 2,14 | 1,93773 | 1,83709 | 2,03838 |
| 11 | 2,21 | 2,04383 | 1,94319 | 2,14447 |
| 12 | 2,11 | 2,05148 | 1,95084 | 2,15213 |
| 13 | 2,1 | 1,97195 | 1,87131 | 2,07259 |
| 14 | 2,13 | 2,01633 | 1,91569 | 2,11697 |
| 15 | 2,11 | 1,99836 | 1,89772 | 2,099 |
| 16 | 2,28 | 2,16961 | 2,06897 | 2,27025 |
| 17 | 2,14 | 2,0632 | 1,96256 | 2,16384 |
| 18 | 2,17 | 2,01195 | 1,91131 | 2,11259 |
| 19 | 2,19 | 2,06758 | 1,96694 | 2,16822 |
| 20 | 2,11 | 2,00633 | 1,90569 | 2,10697 |
| 21 | 2,08 | 1,9282 | 1,82756 | 2,02884 |
| 22 | 1,97 | 1,8332 | 1,73256 | 1,93384 |
| 23 | 1,94 | 1,92383 | 1,82319 | 2,02447 |
| 24 | 1,89 | 1,83211 | 1,73147 | 1,93275 |
| 25 | 1,76 | 1,73273 | 1,63209 | 1,83338 |
| 26 | 1,68 | 1,76258 | 1,66194 | 1,86322 |
| 27 | 1,79 | 1,96023 | 1,85959 | 2,06088 |
| 28 | 1,79 | 1,90445 | 1,80381 | 2,00509 |
| 29 | 1,74 | 1,74773 | 1,64709 | 1,84838 |
| 30 | 1,84 | 1,90898 | 1,80834 | 2,00963 |
| 31 | 1,92 | 1,95758 | 1,85694 | 2,05822 |
| 32 | 2,06 | 2,05586 | 1,95522 | 2,1565 |
| 33 | 1,73 | 1,8882 | 1,78756 | 1,98884 |

Продовження Додатку З₂

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 34 | 1,73 | 1,80273 | 1,70209 | 1,90338 |
| 35 | 1,69 | 1,70461 | 1,60397 | 1,80525 |
| 36 | 1,71 | 1,95773 | 1,85709 | 2,05838 |
| 37 | 2,04 | 2,06445 | 1,96381 | 2,16509 |
| 38 | 1,93 | 1,83008 | 1,72944 | 1,93072 |
| 39 | 1,76 | 1,88633 | 1,78569 | 1,98697 |
| 40 | 1,88 | 1,97008 | 1,86944 | 2,07072 |
| 41 | 1,84 | 1,9182 | 1,81756 | 2,01884 |
| 42 | 1,95 | 2,01945 | 1,91881 | 2,12009 |
| 43 | 2,04 | 2,07508 | 1,97444 | 2,17572 |
| 44 | 1,86 | 1,89461 | 1,79397 | 1,99525 |
| 45 | 2,08 | 2,0482 | 1,94756 | 2,14884 |
| 46 | 1,65 | 1,86898 | 1,76834 | 1,96963 |
| 47 | 1,69 | 1,77086 | 1,67022 | 1,8715 |
| 48 | 1,83 | 1,80383 | 1,70319 | 1,90447 |
| 49 | 1,97 | 1,99398 | 1,89334 | 2,09463 |
| 50 | 2,11 | 2,04336 | 1,94272 | 2,144 |
| 51 | 2,06 | 2,1357 | 2,03506 | 2,23634 |
| 52 | 2,02 | 2,00523 | 1,90459 | 2,10588 |
| 53 | 2,08 | 1,92836 | 1,82772 | 2,029 |
| 54 | 2,17 | 2,06258 | 1,96194 | 2,16322 |
| 55 | 2,03 | 1,97836 | 1,87772 | 2,079 |
| 56 | 1,78 | 1,87961 | 1,77897 | 1,98025 |
| 57 | 1,81 | 1,89711 | 1,79647 | 1,99775 |
| 58 | 1,84 | 2,02273 | 1,92209 | 2,12338 |
| 59 | 1,79 | 1,8132 | 1,71256 | 1,91384 |
| 60 | 1,98 | 1,9382 | 1,83756 | 2,03884 |
| 61 | 1,97 | 2,04336 | 1,94272 | 2,144 |
| 62 | 1,93 | 1,98461 | 1,88397 | 2,08525 |
| 63 | 1,96 | 1,98211 | 1,88147 | 2,08275 |
| 64 | 1,92 | 1,95398 | 1,85334 | 2,05463 |
| 65 | 1,93 | 1,91711 | 1,81647 | 12,01775 |
| 66 | 2,08 | 2,01773 | 1,91709 | 2,11838 |
| 67 | 1,93 | 1,87195 | 1,77131 | 1,97259 |
| 68 | 1,86 | 1,80945 | 1,70881 | 1,91009 |
| 69 | 1,97 | 2,00586 | 1,90522 | 2,1065 |
| 70 | 1,74 | 1,81836 | 1,71772 | 1,919 |
| 71 | 1,77 | 1,75008 | 1,64944 | 1,85072 |
| 72 | 1,98 | 2,01773 | 1,91709 | 2,11838 |
| 73 | 1,76 | 1,89148 | 1,79084 | 1,99213 |

Продовження Додатку З₂

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 74 | 2,18 | 2,1932 | 2,09256 | 2,29384 |
| 75 | 2,14 | 2,12648 | 2,02584 | 2,22713 |
| 76 | 1,79 | 1,79195 | 1,69131 | 1,89259 |
| 77 | 2,07 | 2,08445 | 1,98381 | 2,18509 |
| 78 | 2,12 | 1,95711 | 1,85647 | 2,05775 |
| 79 | 2,08 | 1,9332 | 1,83256 | 2,03384 |
| 80 | 1,96 | 1,90961 | 1,80897 | 2,01025 |
| 81 | 1,88 | 1,89836 | 1,79772 | 1,999 |
| 82 | 1,98 | 2,04836 | 1,94772 | 2,149 |
| 83 | 2,12 | 2,07273 | 1,97209 | 2,17338 |
| 84 | 2,04 | 2,06586 | 1,96522 | 2,1665 |
| 85 | 1,79 | 1,7182 | 1,61756 | 1,81884 |
| 86 | 1,89 | 1,78883 | 1,68819 | 1,88947 |
| 87 | 1,96 | 1,96961 | 1,86897 | 2,07025 |
| 88 | 2,04 | 1,97633 | 1,87569 | 2,07697 |
| 89 | 2,01 | 2,00523 | 1,90459 | 2,10588 |
| 90 | 1,95 | 2,03273 | 1,93209 | 2,13338 |
| 91 | 1,94 | 2,06695 | 1,96631 | 2,16759 |
| 92 | 2,03 | 2,14445 | 2,04381 | 2,24509 |
| 93 | 1,93 | 1,81008 | 1,70944 | 1,91072 |
| 94 | 1,97 | 1,86898 | 1,76834 | 1,96963 |
| 95 | 1,92 | 1,97211 | 1,87147 | 2,07275 |
| 96 | 1,89 | 1,86195 | 1,76131 | 1,96259 |
| 97 | 2,01 | 1,97398 | 1,87334 | 2,07463 |
| 98 | 1,75 | 1,89008 | 1,78944 | 1,99072 |
| 99 | 1,69 | 1,81773 | 1,71709 | 1,91838 |
| 100 | 2,09 | 1,98758 | 1,88694 | 2,08822 |
| 101 | 2,14 | 2,15273 | 2,05209 | 2,25338 |
| 102 | 2,12 | 2,10273 | 2,00209 | 2,20338 |
| 103 | 1,97 | 1,93195 | 1,83131 | 2,03259 |
| 104 | 1,92 | 1,97758 | 1,87694 | 2,07822 |
| 105 | 2,01 | 2,14023 | 2,03959 | 2,24088 |
| 106 | 1,98 | 2,00195 | 1,90131 | 2,10259 |
| 107 | 1,82 | 1,85945 | 1,75881 | 1,96009 |
| 108 | 2,11 | 2,06211 | 1,96147 | 2,16275 |
| 109 | 2,07 | 2,0607 | 1,96006 | 2,16134 |
| 110 | 2,16 | 1,9807 | 1,88006 | 2,08134 |
| 111 | 2,16 | 2,06023 | 1,95959 | 2,16088 |
| 112 | 1,75 | 1,81023 | 1,70959 | 1,91088 |
| 113 | 1,7 | 1,83633 | 1,73569 | 1,93697 |
| 114 | 1,93 | 2,07211 | 1,97147 | 2,17275 |
| 115 | 1,98 | 1,82336 | 1,72272 | 1,924 |

Продовження Додатку З₂

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 116 | 1,93 | 1,94273 | 1,84209 | 2,04338 |
| 117 | 2,04 | 1,97258 | 1,87194 | 2,07322 |
| 118 | 2,07 | 2,10945 | 2,00881 | 2,21009 |
| 119 | 2,12 | 1,98023 | 1,87959 | 2,08088 |
| 120 | 2,05 | 2,04195 | 1,94131 | 2,14259 |
| 121 | 1,92 | 1,82586 | 1,72522 | 1,9265 |
| 122 | 1,91 | 1,95133 | 1,85069 | 2,05197 |
| 123 | 1,78 | 1,8657 | 1,76506 | 1,96634 |
| 124 | 1,82 | 2,0082 | 1,90756 | 2,10884 |
| 125 | 1,86 | 2,01445 | 1,91381 | 2,11509 |
| 126 | 1,99 | 1,99586 | 1,89522 | 2,0965 |
| 127 | 1,91 | 1,93273 | 1,83209 | 2,03338 |
| 128 | 1,79 | 1,85148 | 1,75084 | 1,95213 |